

**C**AATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**PTC 02/2012**

**Eficácia e segurança de rituximabe no tratamento  
de Linfoma não Hodgkin de células B**

*Efficacy and safety of rituximab  
in the treatment of B cells non-Hodgkin lymphoma*

*Eficacia y seguridad de rituximab  
en el tratamiento Linfoma no Hodgkin de células B*

**Belo Horizonte - MG  
Agosto - 2012**

**Faculdade de Farmácia - UFMG**  
Dep. de Farmácia Social  
[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



2012. CCATES.

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 área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

*Home Page:* <http://www.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Juliana de Oliveira Costa  
CCATES/UFMG

Lívia Lovato Pires de Lemos  
CCATES/UFMG

*Revisão Técnica:*

Francisco de Assis Acurcio  
CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior  
CCATES/UFMG



## **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

**Intensidade das recomendações:** Fraca a favor da tecnologia.

**Tecnologia:** Rituximabe.

**Indicação:** Linfoma não Hodgkin (LNH) de células B, CD20 positivo.

**Caracterização da tecnologia:** Anticorpo monoclonal que se liga a uma proteína da superfície celular denominada CD20 expressa em linfócitos B.

**Pergunta:** Rituximabe é mais eficaz e seguro que o tratamento e a manutenção convencionais em pacientes portadores de LNH indolente e agressivo de células B?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, Tripdatabase, Medline e LILACS. Incluíram-se revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR) que comparassem esquemas terapêuticos contendo rituximabe *versus* esquemas livres de rituximabe para o tratamento de LNH de células B. Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas em sites de agências nacionais e internacionais. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram selecionadas 13 RS, oito ECR e seis publicações em ATS. De maneira geral, foram encontrados benefícios de aumento da sobrevida global em dois a cinco anos, acompanhado de maior incidência de eventos adversos graves, como granulocitopenia e leucopenia, porém não refletindo em aumento de infecções e mortes. Os estudos primários incluídos apresentaram limitações metodológicas importantes que diminuíram a qualidade da evidência e o nível de recomendação.

**Recomendações:** As recomendações referem-se a pacientes com idade superior a 18 anos, HIV-negativos, portadores de LNH de células B, CD20 positivos. *Em consonância com a Portaria SAS/MS N° 621, de 5 de julho de 2012, recomenda-se a utilização de rituximabe em associação à quimioterapia CHOP como tratamento de primeira linha para o LNH agressivo do tipo difuso de grandes células B estádios II-IV. O rituximabe também é recomendado em associação ao esquema CHOP como tratamento de segunda linha. Para pacientes com LNH indolente do tipo folicular estágio III ou IV, o rituximabe é recomendado i) em associação à quimioterapia para pacientes previamente tratados ou não; ii) em monoterapia para a manutenção do tratamento em pacientes que responderam à segunda linha de quimioterapia.*

## ABSTRACT

**Strength of Recommendations:** Weak in favor of the technology

**Technology:** Rituximab

**Indication:** B cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), CD20 positive.

**Characterization of the technology:** Rituximab targets a specific protein known as CD20 on the surface of B-cells resulting in cell death.

**Question:** Is rituximab more effective and safer than conventional induction or maintenance treatment for patients with indolent and aggressive B cell NHL?

**Search and analysis of scientific evidence:** We searched The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, Tripdatabase, Medline and LILACS databases aiming to find systematic reviews and randomized clinical trials (RCT) comparing treatment containing rituximab *versus* rituximab free regimens for the treatment of B-cell NHL. Health Technology Assessments (HTA) were searched on the websites of national and international agencies. Quality of the evidence and strength of recommendation were evaluated using the GRADE system.

**Summary of results of selected studies:** After full reading, we selected 13 systematic reviews, eight RCT and six HTA publications. There were benefits of increased overall survival in two to five years with a higher incidence of serious adverse events, such as granulocytopenia and leucopenia, which did not appear to lead to increased infections or mortality rates. The primary studies included in systematic reviews had important methodological limitations that have reduced the quality of the evidence.

**Recommendations:** The recommendations refer to patients older than 18 years, HIV-negative, with B-cell NHL, CD20 positive. In line with the Decree SAS / MS No. 621 of July 5, 2012, the use of *rituximab is recommended in combination with CHOP chemotherapy as first-line treatment for aggressive NHL diffuse large B-cell stages II-IV. Rituximab is also recommended in combination with CHOP regimen as second-line treatment. For patients with follicular NHL indolent stage III or IV, rituximab is recommended i) in combination with chemotherapy for patients previously treated or not, ii) alone for maintenance in the patients who responded to treatment after second-line chemotherapy.*

## RESUMEN

**Intensidad de las recomendaciones:** Débil a favor la tecnología

**Tecnología:** Rituximab

**Indicación:** Linfoma no Hodgkin (LNH) de células B, CD20 positivo

**Caracterización de la tecnología:** Un anticuerpo monoclonal que se une a una proteína de superficie celular CD20 expresado en los linfocitos B

**Pregunta:** ¿Rituximab es más eficaz y más seguro que el tratamiento y mantenimiento convencional de los pacientes con LNH indolente y agresivo de células B?

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:** Se hicieron búsquedas en las bases de datos Medline (via Pubmed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *The Cochrane Library*, Tripdatabase y en LILACS. Se incluyeron revisiones sistemáticas (SR) y ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon los regímenes que contienen rituximab frente a esquemas sin rituximab para el tratamiento de LNH de células B. Se realizaron búsquedas por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los sitios de las agencias internacionales y de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se evaluaron utilizando el sistema GRADE.

**Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:** Fueron seleccionadas 13 RS, ocho ECA y seis ATS. En general, no se encontraron beneficios del aumento de la supervivencia global en dos a cinco años, acompañada de una mayor incidencia de eventos adversos graves como granulocitopenia y leucopenia, pero que no se reflejaron en el aumento de infecciones y muertes. Los estudios primarios incluidos tenían importantes limitaciones metodológicas que disminuyeron la calidad de la evidencia y el nivel de recomendación.

**Recomendaciones:** Las recomendaciones se refieren a los pacientes mayores de 18 años de edad, pacientes, HIV negativos, portadores de LNH de células B en recaída o refractario, CD20 positivo. En línea con la Directiva SAS/MS N° 621 de 5 de julio de 2012, recomendó el uso de rituximab en combinación con quimioterapia CHOP como tratamiento de primera línea para el LNH agresivo de etapas de células B grandes difusas estadios II-IV. Rituximab también se recomienda en combinación con el régimen CHOP como tratamiento de segunda línea. Para los pacientes con LNH folicular indolente estadio III IV, rituximab se recomienda i) en combinación con quimioterapia en pacientes previamente tratados y no tratados, ii) como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes que respondieron a la quimioterapia de segunda línea.

## SUMÁRIO

<b>1. CONTEXTO.....</b>	<b>6</b>
<b>2. PERGUNTA .....</b>	<b>7</b>
<b>3. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....</b>	<b>9</b>
<b>3.2 Descrição do medicamento avaliado e alternativas terapêuticas .....</b>	<b>10</b>
<b>3.3 Esquemas quimioterápicos .....</b>	<b>11</b>
<b>3.4 Bioterapia e rituximabe .....</b>	<b>11</b>
<b>3.5 Reações adversas.....</b>	<b>13</b>
<b>3.6 Estimativa de custo.....</b>	<b>14</b>
<b>4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA .....</b>	<b>15</b>
<b>5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....</b>	<b>16</b>
<b>6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....</b>	<b>17</b>
<b>7. RESULTADOS E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>20</b>
<b>7.1 Revisões sistemáticas.....</b>	<b>20</b>
<b>7.2 Ensaios clínicos randomizados .....</b>	<b>30</b>
<b>7.3 Avaliações de tecnologias de saúde.....</b>	<b>36</b>
<b>8. RECOMENDAÇÕES .....</b>	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>39</b>
<b>ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE .....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO 1 - DEFINIÇÕES ADOTADAS PARA OS DESFECHOS CLÍNICOS.....</b>	<b>44</b>

## 1. CONTEXTO

Em 2012, a Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais solicitou ao Comitê Executivo do Estado de Minas Gerais no Fórum Nacional do Judiciário para a Saúde do Conselho Nacional de Justiça, a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança do medicamento rituximabe para tratamento do linfoma não Hodgkin de células B em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento no Estado, pelo Sistema Único de Saúde. O Comitê Executivo encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

De acordo com o Conselho Nacional de Justiça, compete ao Comitê Executivo Estadual realizar e cooperar nos trabalhos relacionados aos objetivos do Fórum no âmbito de seus Estados e Regiões, sob coordenação do Comitê Executivo Nacional. A Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais atua na esfera da Justiça Estadual e é responsável pela assistência jurídica integral e gratuita aos cidadãos que não possuem condições financeiras para pagar os custos de um processo e de um advogado particular.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Defensoria do Estado de Minas Gerais bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

## 2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia e a segurança do rituximabe no tratamento do linfoma não Hodgkin de células B, CD20 positivo.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se apresentada no Quadro 1.

### Quadro 1 - Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

<b>População</b>	Pacientes com linfoma não Hodgkin de células B indolente ou agressivo
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Rituximabe
<b>Comparações</b>	1) associado à quimioterapia <i>versus</i> quimioterapia isolada quando tratamento 2) monoterapia <i>versus</i> observação quando manutenção
<b>Desfechos (<i>outcomes</i>)</b>	Primários: sobrevida global Secundários: sobrevida livre de evento, sobrevida livre de relapso, resposta ao tratamento, resposta completa confirmada e não confirmada, resposta parcial, progressão da doença e desfechos de segurança.

**Pergunta:** O uso do rituximabe é mais eficaz e seguro que as terapias convencionais para tratamento e manutenção em pacientes portadores de linfoma não Hodgkin de células B, CD20 positivo, indolente e agressivo?



### 3. INTRODUÇÃO

Linfomas são cânceres que se iniciam a partir da transformação maligna de linfócitos no sistema linfático. O sistema linfático é uma parte do sistema imune composto por glândulas e por vasos linfáticos, no qual circula um líquido que contém as células de defesa chamadas linfócitos. No nosso organismo existem dois tipos principais de linfócitos. O linfócito T elimina células infectadas por vírus e faz com que o sistema imune responda mais rápido a uma segunda infecção; o linfócito B produz anticorpos que irão auxiliar na eliminação de células infectadas por vírus ou bactérias (ABRALE, 2012).

No Linfoma não Hodgkin (LNH) esses linfócitos ou seus precursores se multiplicam de uma maneira anormal, i.e., *neoplasia maligna linfoproliferativa*, passando a se acumular em partes do sistema linfático, como os linfonodos, podendo também alcançar outras regiões do corpo, denominado *envolvimento extranodal*. Este tipo de linfoma pode ocorrer em qualquer idade e normalmente se apresenta por linfonodos aumentados, febre, e perda de peso (NCI, 2008).

O diagnóstico deve ser estabelecido através exames clínicos e de material extraído por biópsia de um linfonodo ou de outro órgão envolvido, auxiliado por exames de imagem.

Os LNH podem ser classificados em quatro estádios que variam de I a IV de acordo com o número de linfonodos, órgãos ou regiões extranodais acometidas. O estágio I representa a condição mais inicial (acometimento de um único linfonodo ou de uma região ou órgão extranodal) e o estágio IV representa a condição mais grave (disseminação metastática para um ou mais sítios, como medula óssea, fígado, pleura, pulmões, osso ou cérebro). Os estádios I e II são considerados iniciais e os estádios III e IV, avançados (BRASIL, 2004).

Os LNH podem ser divididos em dois grupos de prognóstico: os linfomas indolentes, também chamados de baixo grau, e os linfomas agressivos, também conhecidos como de grau intermediário ou alto (BRATS, 2009). Os tipos de LNH indolentes têm um

crescimento lento e um prognóstico relativamente bom, com uma média de sobrevida de 10 anos, porém normalmente são incuráveis quando em estádios avançados. A maioria dos linfomas indolentes é nodular (folicular) na sua morfologia. O tipo agressivo de LNH apresenta história natural mais curta, mas um número expressivo de pacientes afetados por esse tipo de linfoma pode ser curado com regimes intensivos de quimioterapia combinada. O linfoma difuso de grandes células B representa de 60 a 70% dos LNH agressivos (BRATS, 2009).

### **3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais**

Cerca de dois terços dos casos novos de linfoma são classificados como linfomas do tipo não Hodgkin. Aproximadamente 60% dos casos novos ocorrem em homens. As maiores taxas de incidência encontram-se nas regiões desenvolvidas e as menores taxas são observadas no centro sul e na parte oriental da Ásia. O número de casos de LNH vem aumentando especialmente em pessoas idosas (BRASIL, 2003).

Os fatores de risco ainda não são totalmente conhecidos, mas possivelmente estão relacionados à redução da função do sistema imunológico e exposição a agentes infecciosos. O HIV e o HTLV-1 estão associados a um aumento do risco dos LNH. Outros fatores de risco estão relacionados à exposição ocupacional, como o uso de herbicidas, pesticidas fertilizantes e outros agentes químicos (BRASIL, 2003).

A sobrevida média varia de acordo com o tipo celular e o estágio da doença. Em geral, nas regiões desenvolvidas, a sobrevida média cumulativa em cinco anos é em torno de 53%. Nas regiões menos desenvolvidas, a sobrevida é 50% (BRASIL, 2003).

Segundo dados do Departamento de Informática do SUS, 3.605 pessoas morreram em decorrência de linfomas não Hodgkin no Brasil em 2010. O maior número de mortes ocorreu no Sudeste, e o menor, no Norte do país.

No ano de 2012 mais de 70.000 americanos serão diagnosticados com linfoma não Hodgkin (NCI, 2008). Para este ano no Brasil, esperam-se 5.190 casos novos em homens e 4.450 em mulheres, conforme estimativa publicada pelo Instituto Nacional

do Câncer. Esses valores correspondem a um risco estimado de cinco casos novos a cada 100 mil homens e quatro a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores da pele não melanoma, o linfoma não Hodgkin ocupa entre a oitava e décima primeira posição em termos de frequência de tumores em homens e entre oitava e décima segunda posição de tumores entre as mulheres (INCA, 2011).

### **3.2 Descrição do medicamento avaliado e alternativas terapêuticas**

As estratégias utilizadas para o tratamento de linfoma não Hodgkin são radioterapia e quimioterapia. O paciente pode ser submetido a um ou outro, ou até mesmo à combinação dos dois. A radioterapia consiste em um tratamento intensivo que utiliza raios de alta energia para eliminar células cancerosas. Quimioterapia é a utilização de uma ou mais substâncias químicas (medicamentos) para combater o câncer (ABRALE, 2012).

O plano de tratamento dependerá de vários fatores, como o tipo de específico de linfoma, histórico médico, localização dos linfonodos aumentados, estágio da doença e o estado geral de saúde do paciente. O primeiro objetivo do tratamento é alcançar o controle da doença, o que é denominado remissão. Quando esse objetivo primário é alcançado, o paciente não apresenta mais sinais ou sintomas atribuídos à doença.

Dos pacientes com linfoma agressivo, 30% a 60% podem ser curados. A grande maioria das recorrências ocorre nos dois primeiros anos após o tratamento. Enquanto linfomas indolentes são responsivos à radioterapia e à quimioterapia, uma taxa contínua de reincidência normalmente é observada em estádios avançados. Os pacientes, contudo, normalmente podem ser tratados novamente, com considerável sucesso, contanto que o perfil histológico da doença mantenha-se indolente. Nos pacientes nos quais os linfomas são ou foram convertidos a agressivos pode ocorrer remissão completa sustentada com quimioterapia combinada ou consolidação agressiva com auxílio de transplante de medula ou de células tronco (NCI, 2007).

### 3.3 Esquemas quimioterápicos

Embora a monoterapia seja empregada em alguns casos, o enfoque mais comum para a quimioterapia antineoplásica envolve a combinação de múltiplos medicamentos. A vantagem da quimioterapia combinada é que se dirige à diferentes alvos envolvidos no ciclo de multiplicação celular. O tratamento é feito em “ciclos”, usualmente com intervalos de 14 ou 21 dias e duração total de seis a 12 meses (ABRALE, 2012). A tabela 1 mostra os principais esquemas terapêuticos utilizados para a terapia dos linfomas. O nome do esquema refere-se aos medicamentos que o compõem. No caso do esquema CHOP, quando ocorre associação a outros fármacos, tem-se o que se denomina esquema CHOP-*like*.

**Tabela 1** - Combinações de medicações utilizadas para tratar os linfomas não Hodgkin

Linfoma não Hodgkin	Esquema	Medicamentos
Folicular estágio III/IV	CVP	ciclofosfamida, vincristina e prednisona
	CHOP	ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
	CNOP	ciclofosfamida, mitoxantrona, vincristina, prednisona
	MCP	mitoxantrona, clorambucila, prednisona
	FCM	fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona
Linfoma difuso de grandes células B	CHOP	ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
	CHOP-R*	ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona e rituximabe

\* Este esquema está disponível no SUS pela publicação da Portaria SAS/ MS Nº 621, de 5 de julho de 2012

### 3.4 Bioterapia e rituximabe

A bioterapia é a quimioterapia na qual se usam medicamentos que inicialmente foram identificados como substâncias naturais do próprio corpo humano, como os interferons, a interleucina e os anticorpos monoclonais. Os anticorpos são proteínas produzidas por uma célula B em resposta a uma proteína estranha, o antígeno. Ao localizarem esse mesmo antígeno em uma outra célula, eles têm a capacidade de provocar sua destruição. Os anticorpos monoclonais são produzidos através da proliferação de células híbridas, que reproduzem um único tipo de anticorpo (ABRALE, 2012; NCI, 2007).

Segundo o fabricante, o rituximabe é um anticorpo monoclonal que tem como único alvo uma proteína da superfície celular denominada CD20, expressa pelas células B em mais de 90% dos LNH. Ao se ligar a essa proteína, o medicamento causa a lise celular de linfócitos B, o que impede a proliferação de células cancerosas.

No Brasil, o rituximabe está registrado sob o nome comercial MabThera® nas apresentações farmacêuticas de solução injetável a 10 mg/mL em frascos de 10 mL (caixa com dois frascos) e 50mL (caixa com um frasco), para infusão intravenosa (ANVISA). Encontra-se registrado também na Agência Regulatória de Medicamentos da Europa desde 1998 (MabThera®), nos Estados Unidos desde 1997 (Rituxan®) e no Canadá desde 2000 (Rituxan®). Ainda não existe biossimilar desse produto. A indicação e o modo de usar para cada tipo de linfoma estão descritos nas tabelas 2 e 3.

**Tabela 2** - Indicação e modo de usar para LNH indolente

Indicação	Posologia
Pacientes com LNH de células B folicular CD20 positivo não tratados previamente, em combinação com quimioterapia.	Como monoterapia: 375mg/m <sup>2</sup> de superfície corpórea - pacientes adultos, uma vez por semana, por quatro semanas. Associação à quimioterapia CVP* (ciclofosfamida, vincristina e prednisona): 375 mg/m <sup>2</sup> de superfície corpórea, a cada 21 dias, por 8 ciclos.
Pacientes com LNH de células B folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia.	Pacientes que tenham respondido inicialmente poderão ser retratados na dose de 375 mg/m <sup>2</sup> de superfície corpórea, administrado por infusão intravenosa, uma vez por semana, por 4 semanas.
Pacientes com LNH de células B folicular, CD20 positivo, como tratamento de manutenção, após resposta à quimioterapia	Após resposta à quimioterapia, os pacientes não tratados previamente podem receber terapia de manutenção na dose de 375 mg/m <sup>2</sup> de superfície corpórea uma vez a cada 2 meses até a progressão da doença ou por um período máximo de dois anos (12 infusões). Após resposta à terapia de indução, os pacientes com recaída/refratários podem receber terapia de manutenção na dose de 375 mg/m <sup>2</sup> de superfície corpórea, uma vez a cada 3 meses até a progressão da doença ou por um período máximo de 2 anos.
* A combinação com a quimioterapia CVP é de indicação exclusiva para linfomas foliculares, exceto os linfomas foliculares III	
Informações retiradas da bula	

**Tabela 3** - Indicação e modo de usar para LNH agressivo

Indicação	Posologia
Pacientes com LNH difuso de grandes células B CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP.	Deve ser usado em combinação com o esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona e vincristina). A dose recomendada é de 375 mg/m <sup>2</sup> de superfície corpórea, administrado no dia 1 de cada ciclo da quimioterapia, a cada três semanas, por 8 ciclos, após administração IV do componente glicocorticoide do CHOP. Os outros componentes do esquema CHOP devem ser administrados após a administração do rituximabe.
Informações retiradas da bula	

### 3.5 Reações adversas

Para o tratamento de LNH as seguintes reações adversas são classificadas como comuns, ocorrendo em mais de 25% dos pacientes: febre, calafrios, tremores, linfocitopenia, citopenia, infecção, fraqueza, náuseas, reações agudas à infusão (MICROMEDEX, 2012; FABRICANTE). Dentre as reações adversas graves podem ocorrer com menor incidência: trombocitopenia (12%), angiodema (11%), infecções graves (4%), anemia grau 3 ou 4 (3%), infarto do miocárdio, choque cardiogênico, perfuração gastrointestinal, leucopenia grau 3 ou superior, neutropenia, reativação do vírus da Hepatite B, nefrotoxicidade e dispneia (MICROMEDEX, 2012).

As reações graves relacionadas à infusão geralmente se manifestam dentro de 30 minutos a 2 horas após o início da primeira infusão e são caracterizadas por eventos pulmonares e incluem, em alguns casos, lise tumoral rápida e manifestações da síndrome de lise tumoral, além de eventos adversos comuns. Esses sintomas são evitáveis com uso de pré-medicação adequada, e geralmente reversíveis após a interrupção da infusão. Na maioria dos casos após melhora dos sintomas a infusão pode ser reiniciada com uma redução de 50% na velocidade (FABRICANTE).

Devido ao seu mecanismo de ação, depleção de linfócitos B, há riscos de exposição a outras doenças, principalmente infecções. Em outubro de 2009, o FDA publicou um alerta sobre a notificação de um terceiro caso de leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma infecção viral oportunista do Sistema Nervoso Central, em paciente em uso de rituximabe para artrite reumatoide. Os médicos devem considerar a

possibilidade desta doença em qualquer paciente tratado com rituximabe que apresente início de manifestações neurológicas recorrentes (FDA, 2009).

### 3.6 Estimativa de custo

Para estimar o custo do tratamento do rituximabe foi considerado o esquema terapêutico e o modo de usar para cada indicação, bem como a apresentação farmacêutica e seu preço de fábrica disponível para compras públicas, conforme descrito no quadro 2. Na tabela 4 apresenta-se o resultado das estimativas, verificando-se o alto custo para o tratamento com este medicamento.

**Quadro 2** – Dados para a estimativa de custo de tratamento

Dose de rituximabe	375mg/m <sup>2</sup>
Altura e peso considerados	1,70 m e 70 Kg
Área de superfície corporal segundo Mosteller <i>et al.</i>	1,818 m <sup>2</sup>
Dose total por infusão	681,7945 mg
Número de frascos por infusão	2 frascos com 100 mg + 1 frasco com 500 mg
Preço fábrica (ICMS 18%) Frasco 100 mg com 2 unidades	R\$ 2522,47
Preço fábrica (ICMS 18%) Frasco 500 mg	R\$ 6296,63
Preço por infusão	R\$ 8819,10

**Tabela 4** - Estimativa de custo de tratamento com rituximabe (MabThera®) em suas indicações terapêuticas.

Rituximabe	Modo de usar	Custo do tratamento <sup>1</sup> (R\$)
<i>Linfoma folicular</i>		
Monoterapia	375mg/m <sup>2</sup> 1x/semana por 4 semanas	35.276,40
Associado ao regime CHOP	375mg/m <sup>2</sup> 1x a cada 21 dias por 6 a 8 ciclos	52.914,60 a 70.552,80
Retratamento após recaída	375mg/m <sup>2</sup> 1x/semana por 4 semanas	35.276,40
Manutenção	375mg/m <sup>2</sup> por 8 a 12 ciclos	70.552,80 a 105.829,20
<i>Linfoma difuso de grandes células B</i>		
Associado ao regime CHOP	375mg/m <sup>2</sup> 1x a cada 21 dias por 6 a 8 ciclos	52.914,60 a 70.552,80

<sup>1</sup> Preços obtidos em consulta realizada à página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA /Secretaria Executiva – CMED. Lista de Preços de Medicamentos – Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/bs> (Atualizada em 23/07/2012).

#### 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados eletrônicas pesquisadas foram descritas na tabela 5.

**Tabela 5** - Busca bibliográfica realizada em 19/06/2012.

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
Medline (via Pubmed)	((((((((Lymphoma, Mantle-Cell)) OR ("Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh])) OR (Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse)) OR ("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh])) OR (Lymphoma, Follicular)) OR ("Lymphoma, Follicular"[Mesh])) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin)) OR ("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh])) AND (((Rituxan)) OR (Mabthera)) OR (rituximab)) OR ("rituximab"[Supplementary Concept])) <b>Filters:</b> Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized clinical trial	201
The Cochrane Library	((MeSH descriptor Lymphoma, Mantle-Cell explode all trees OR MeSH descriptor Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse explode all trees OR MeSH descriptor Lymphoma, Follicular explode all trees OR MeSH descriptor Lymphoma, Non-Hodgkin explode all trees OR ((Lymphoma, Mantle-Cell) or (Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse) OR (Lymphoma, Follicular) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin))) AND ((rituximab) or (mabthera) or (rituxan))) <b>Filters:</b> Cochrane Reviews, Other reviews	66
Trip DataBase	(((Lymphoma, Mantle-Cell) OR (Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse) OR (Lymphoma, Follicular) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin)) AND ((rituximab) OR (mabthera) OR (rituxan))) <b>Filter:</b> Systematic reviews	56
CRD ( <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> )	(((Lymphoma, Mantle-Cell) OR (Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse) OR (Lymphoma, Follicular) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin)) AND ((rituximab) OR (mabthera) OR (rituxan)))	46
LILACS	(((Lymphoma, Mantle-Cell) OR (Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse) OR (Lymphoma, Follicular) OR (Lymphoma, Non-Hodgkin)) AND ((rituximab) OR (mabthera) OR (rituxan)))	14

Avaliações de Tecnologias de Saúde foram pesquisadas em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e das agências internacionais *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/ Reino Unido) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá). Foram incluídas seis publicações referentes ao tratamento e manutenção de LNH indolente e agressivo.

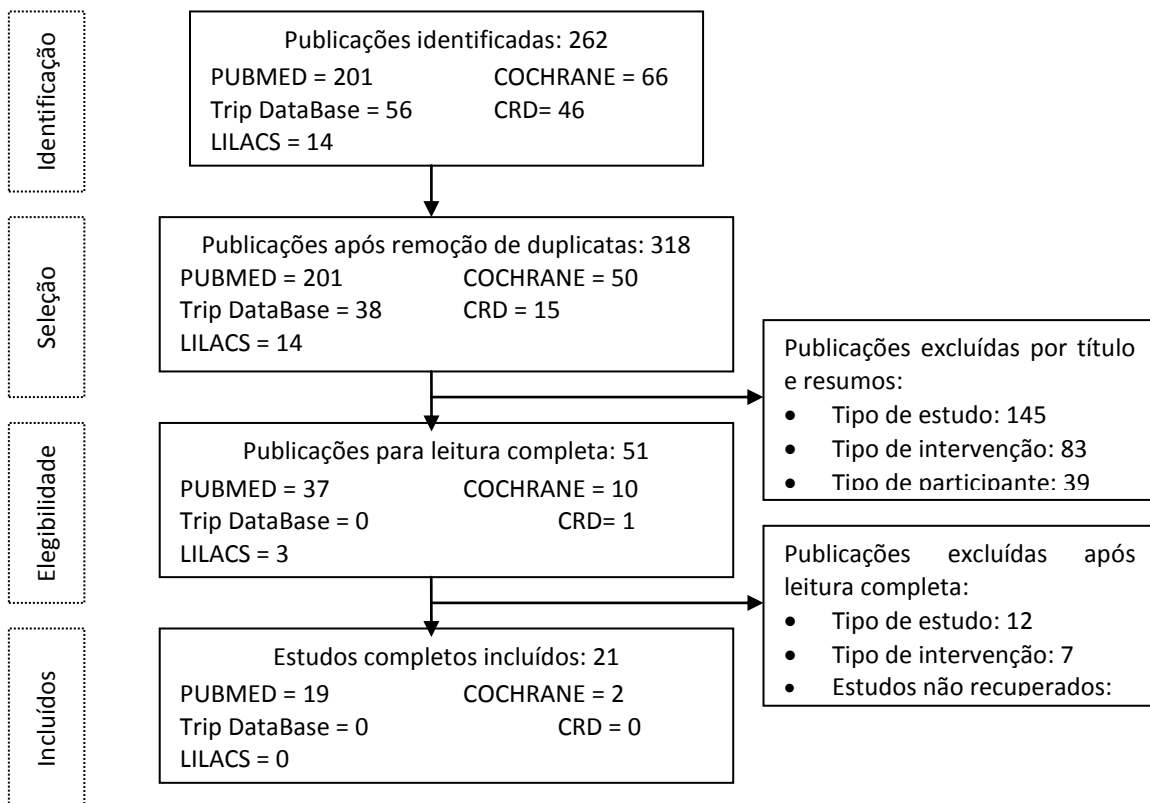


## 5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Crítérios de inclusão: Revisões sistemáticas, com ou sem metáanálise, e ensaios clínicos controlados randomizados que avaliaram o uso de rituximabe comparado a qualquer esquema sem rituximabe, em pacientes adultos, com LNH de qualquer tipo e em qualquer estágio, que avaliaram sobrevida global, resposta ao tratamento, controle da doença ou segurança.

Crítérios de exclusão: Foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos piloto, de fase I ou II; avaliações exclusivamente econômicas; apenas resumos), tipo de intervenção (avaliação de outros fármacos e esquemas terapêuticos) e tipo de pacientes (estudos exclusivamente em pacientes com HIV; avaliação cânceres e condições de saúde diversas de LNH).

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicatas e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 34 estudos para avaliação. Após leitura completa, foram selecionadas 13 revisões sistemáticas e oito ECR (**Figura 1**).



**Figura 1** - Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC

## 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto por Guyatt *et al.*, 2008a (2008b, 2008c, 2008d), conforme critérios para avaliação da qualidade (**Adendo 1**). Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, consideradas nível de evidência A, foram ponderadas de acordo com os as limitações metodológicas dos ensaios clínicos primários, inconsistência dos resultados (heterogeneidade não explicada na metanálise) e alta probabilidade de viés de publicação. O desfecho avaliado como crítico para o julgamento foi a sobrevida global. Resposta ao tratamento, resposta completa e eventos adversos graves foram considerados importantes. As definições de cada um dos desfechos considerados estão descritas no anexo 1.

Para determinar a força da recomendação foram considerados os itens: balanço entre eficácia e segurança, a qualidade do nível de evidência e o alto custo da intervenção.

Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de eficácia e segurança pode ser visualizada no quadro 3 e dos ensaios clínicos no quadro 4.

A qualidade da evidência das revisões sistemáticas variou de muito baixa a alta, sendo que a metade dos estudos incluídos apresentou qualidade baixa e apenas dois apresentaram qualidade alta. *O nível de recomendação foi considerado fraco a favor da tecnologia para todas as revisões.*

Para os ensaios clínicos randomizados a qualidade da evidência variou de baixa a alta, sendo que a maioria foi considerada como de baixa qualidade (55%). *O nível de recomendação foi fraco a favor da tecnologia para todos os ensaios clínicos.*

**Quadro 3 - Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas**

ITENS	LNH – Todos os tipos		Linfoma indolente		Linfoma agressivo			Segurança		
	Gao et al. (2010)	Cheung et al. (2007)	Vidal et al. (2011)	Schulz et al. (2007)	Fang et al. (2010)	Kyle & Hill (2008)	Knight et al. (2004)	Lanini et al. (2011)	Aksoy et al. (2009)	Rafailidis et al. (2009)
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim para pacientes idosos; Não para pacientes jovens	Sim	Sim	Sim
Os estudos incluídos apresentam limitações importantes?	Sim. Qualidade moderada pela escala Jadad.	Sim. Qualidade baixa a moderada pela escala de Jadad.	Parcialmente. Estudos abertos	Parcialmente. Estudos abertos	Não avaliado	Não avaliado	Sim. Qualidade baixa pela escala de Jadad.	Sim. Todos os estudos foram classificados como alto risco de viés.	Não avaliado	Não avaliado
Consistência dos resultados entre os estudos?	SG: + RT: +- EA: +	SG: +-	SG: + RT: +- EA: +	SG: + RT: - EA: +	SG: + RT: +	SG: +- RT: + EA: +	Incluiu um estudo	RT: +- EA: +	EA: +	EA: +-
Precisão dos resultados adequada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Livre de viés de publicação?	Provavelmente sim	Provavelmente não	Sim	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Provavelmente sim	Não	Provavelmente não	Provavelmente não
Qualidade da evidência	B	D	A	A	C	D	C	C	C	C
Nível de recomendação	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?

Itens considerados para a avaliação GRADE

+: Sim; +-: Parcialmente; -: Não; ↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia

A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa;

EA: Eventos adversos; NR: Não relata; RT: Resposta ao tratamento; SG: Sobrevida global.

**Quadro 4 - Parâmetros para avaliação da qualidade dos ensaios clínicos incluídos**

ITENS	Linfoma indolente		Linfoma agressivo					
	Herold et al. (2007)	Marcus et al. (2008)	Avilés et al. (2007a)	Avilés et al. (2007b)	Vellenga et al. (2008)	Haioun et al. (2009)	Coiffier et al. (2010)	Pfreundschuh et al. (2011)
O estudo apresenta limitações importantes?*	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Evidência direta?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento? *	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Inconsistência?*	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Os desfechos apresentados são relevantes clinicamente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim, há conflito de interesse	Sim, há conflito de interesse	Sim, não há conflito de interesse	Não	Sim, não há conflito de interesse	Sim, há conflito de interesse	Sim, há conflito de interesse	Sim, há conflitos de interesse
Qualidade da evidência	C	A	A	A	C	C	C	C
Nível de recomendação	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?	↑?

\*Itens considerados para a avaliação GRADE

A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa.

↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia

NR: Não relata;

## 7. RESULTADOS E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

### 7.1 Revisões sistemáticas

Duas revisões sistemáticas avaliaram o uso de rituximabe em portadores de LNH do tipo indolente e agressivo conjuntamente (**Tabela 6**).

Cheung et al. (2007) realizaram busca ampla até março de 2006 e incluíram dez estudos completos para linfoma indolente e três para linfoma agressivo. Para tratamento de primeira linha com rituximabe para LNH indolente foram incluídos três estudos completos. Apenas um estudo em pacientes portadores de linfoma folicular mostrou superioridade do esquema R-CHOP vs. CHOP com significância estatística em relação à sobrevida global. O tratamento de segunda linha foi avaliado por três ECR, porém apenas um apresentou resultado de sobrevida global, não havendo diferença entre os grupos R-CHOP vs. CHOP. Para terapia de manutenção foram incluídos quatro ECR completos, dos quais um apresentou benefício estatisticamente significativo para a terapia contendo rituximabe quando comparado à observação em pacientes previamente tratados. Quatro ECR completos avaliaram o tratamento e manutenção para linfoma agressivo. A sobrevida global foi estatisticamente superior para pacientes que usaram o esquema R-CHOP em dois estudos para tratamento de primeira linha.

Gao et al. (2010) realizaram busca ampla até julho de 2008 para avaliar a adição de rituximabe à quimioterapia de primeira linha ou não em pacientes com LNH. A sobrevida global foi maior em pacientes tratados com quimioterapia associada ao rituximabe para pacientes com linfoma folicular e linfoma difuso de grandes células B. Resposta ao tratamento e controle da doença também favoreceram o esquema combinado. Para linfoma de células do manto, os resultados foram estatisticamente significantes apenas para o desfecho de resposta ao tratamento. Os eventos adversos graves que ocorreram com frequência significativamente maior nos pacientes tratados com rituximabe em associação foram febre e leucopenia. Não houve diferença entre os grupos no que diz respeito ao risco de infecção ou mortes relacionadas ao tratamento.

**Tabela 6 - Resultados das revisões sistemáticas de LNH indolente e agressivo**

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
<b>Cheung et al. (2007)</b>	Revisão Sistemática	<b>Sobrevida</b>	<b>Apenas resultados de artigos completos</b>
	Portadores de LNH	<b>Linfoma indolente:</b>	
		<b>Primeira-linha</b>	
	Indolente	Estudo 1 (n=321)	3 anos 89% vs. 81% (p=0,07)
	10 ECR (n=2319)	Estudo 2 (n=428)	2 anos 95% vs. 90% (p=0,016)
		Estudo 3 (n=128)	2 anos 76% vs. 76% (p=0,93)
		<b>Segunda-linha</b>	
	Agressivo	Estudo 4 (n=147)	NR
	3 ECR (n=1855)	Estudo 5 (n=465)	3 anos 83% vs. 72% (p=0,096)
		Estudo 6 (n=143)	NR
		<b>Manutenção</b>	
		Estudo 7 (n=202)	NR
		Estudo 8 (n=61)	NR
		Estudo 9 (n=90)	3 anos 72% vs. 68% (p=NS)
		Estudo 10 (n=334)	3 anos 85% vs. 77% (p=0,011)
	<b>Linfoma agressivo</b>		
	<b>Tratamento</b>		
	Estudo 1 (n=399)	5 anos 58% vs. 45% (p=0,007)	
	Estudo 2 (n=632)	NR (p=0,18)	
	Estudo 3 (n=824)	2 anos 95% vs. 86% (p=0,0002)	
	<b>Manutenção</b>		
	Estudo 2 (n=632)	NR (p=0,18)	
Limitações: Limitou seleção de artigos para o idioma inglês, baixa qualidade dos ECR incluídos e sem ferramenta de avaliação para os resumos, que por esta razão foram desconsiderados do PTC.			
<b>Gao et al. (2010)</b>	Revisão Sistemática	<b>Sobrevida Global (2 anos)</b>	RR =1,09 (1,06; 1,12)
	Portadores de LNH	LDGCB	RR =1,11 (1,06; 1,16)
		LF	RR =1,08 (1,04; 1,12)
	12 ECR (n=4.996)	LCM	RR= 1,16 (1,00; 1,36)
		<b>Resposta ao tratamento</b>	RR =1,17 (1,10; 1,25)
	Indolente	LDGCB	RR= 1,09 (1,01; 1,19)
	7 ECR (n=2018)	LF	RR= 1,19 (1,07; 1,33)
		LCM	RR= 1,22 (1,07; 1,40)
	Agressivo	<b>Resposta completa</b>	RR= 1,52 (1,27; 1,82)
	4 ECR (n=1918)	<b>Controle da doença</b>	RR= 1,36 (1,26; 1,46)
		LDGCB	RR =2,00 (1,59; 2,53)
	Não especificado:	LF	RR =2,58 (1,61; 4,12)
	1 ECR (n=1242)	LCM	RR =1,82 (0,99; 3,34)
		<b>Febre</b>	OR = 4,18 (1,55; 11,28)
	Tempo médio de 18 a 42 meses	<b>Leucopenia</b>	OR = 1,32 (1,10; 1,58)
	<b>Infecção</b>	OR= 1,01 (0,85; 1,21)	
	<b>Trombocitopenia</b>	OR= 1,17 (0,91; 1,52)	
	<b>Granulocitopenia</b>	OR= 1,19 (0,94; 1,51)	

Limitações: Combinou estudos que utilizaram diferentes tipos de quimioterapia (CHOP, CNOP, FCM, CVP, MCP) com ciclos variados e co-intervenções como transplante de células hematopoiéticas e altas doses de quimioterapia. Utilizou efeitos-fixos para a combinação dos estudos; baixa qualidade dos ECR incluídos; não discute a heterogeneidade significativa encontrada para resposta ao tratamento e controle da doença.

\* Resultados apresentados como rituximabe vs. não rituximabe

IC: Intervalo de confiança; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; LCM: Linfoma de células do manto; LDGCB: Linfoma difuso de grandes células B; LF: Linfoma folicular; OR: Odds ratio; RR: Risco relativo

Duas revisões sistemáticas avaliaram o uso de rituximabe especificamente no LNH tipo indolente (**Tabela 7**).

Schulz et al. (2007a, 2007b) realizaram busca ampla até dezembro de 2005. Avaliaram o uso de rituximabe para o tratamento de primeira linha ou não para linfoma indolente folicular ou de células do manto. O seguimento médio foi de dois anos (18 a 39 meses). A sobrevida global foi significativamente melhor no grupo da quimioterapia associada ao rituximabe quando comparada ao grupo da quimioterapia isolada. A análise de subgrupo por tipo de linfoma manteve este resultado, porém com heterogeneidade moderada para linfoma de células do manto. Ao se excluir o estudo que causou a heterogeneidade o benefício desaparece para este tipo de linfoma. Todos os demais desfechos de eficácia revelaram a superioridade do esquema R-quimioterapia com significância estatística, entre pacientes previamente tratados ou não. Os dados foram robustos principalmente para linfoma folicular. Em termos de segurança, o esquema incluindo rituximabe apresentou maior incidência de febre e leucopenia comparada ao grupo da quimioterapia isolada.

Vidal et al. (2009a, 2009b, 2011) realizaram busca ampla até dezembro de 2010. O estudo avaliou o uso do rituximabe no tratamento de manutenção de pacientes com linfoma folicular comparado à observação ou uso de rituximabe quando ocorresse progressão da doença. O seguimento médio variou de 26 a 114 meses. A sobrevida global foi significativamente melhor no grupo de tratados com rituximabe em terapia de manutenção quando comparada ao grupo controle. Avaliação de subgrupo revelou superioridade do uso de rituximabe apenas para pacientes previamente tratados e que responderam à terapia de segunda linha. Já para intervalo livre de progressão o benefício foi relatado para pacientes previamente tratados ou não, independentemente da linha de tratamento recebida. Em termos de segurança, o esquema incluindo rituximabe apresentou maior incidência de infecções, infecções graus 3 e 4, eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos.

**Tabela 7 - Resultados das revisões sistemáticas de LNH indolente**

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
<b>Schulz et al. (2007)</b>	Revisão Sistemática	<b>Sobrevida (2 anos)</b>	HR de morte = 0,65 (0,54; 0,78)
		LF	HR de morte = 0,63 (0,51; 0,79)
	Portadores de LNH indolente	LCM	NNT =28 (21; 49,7)
			HR de morte=0,60 (0,37; 0,98)
	Quimioterapia combinada com ou sem rituximabe (primeira ou segunda-linha)	<b>Resposta ao tratamento</b>	RR=1,21 (1,16; 1,27)
		LF	RR =1,19 (1,13; 1,24)
		LCM	RR = 1,22 (1,05; 1,42)
		<b>Resposta completa</b>	RR=2,03 (1,71; 2,40)
	7 ECR (n=1.943)	LF	RR = 2,16 (1,77; 2,63)
		LCM	RR=2,09 (1,80; 4,67)
	1480 linfoma folicular	<b>Intervalo livre de progressão</b>	HR= 0,62 (0,55; 0,71)
		LF	HR = 0,58 (0,50; 0,68)
260 linfoma de células do manto.	LCM	HR= 0,54 (0,33; 0,88)	
	<b>Leucopenia</b>	RR = 1,31 (1,11; 1,55)	
Tempo médio dois anos (18 a 39 meses)	<b>Febre</b>	RR= 3,79 (1,47; 9,78)	
	<b>Infecção</b>	RR= 1,05 (0,74; 1,48)	
	<b>Trombocitopenia</b>	RR=1,14 (0,76; 1,72)	
	<b>Granulocitopenia</b>	RR=1,18 (1,00; 1,38)	

Limitações: Combinou estudos que utilizaram diferentes tipos de quimioterapia (CHOP, CNOP, FCM, CVP, MCP) com ciclos variados e co-intervenções como transplante de células hematopoiéticas e altas doses de quimioterapia. Utilizou efeitos-fixos para a combinação destes estudos, que apresentaram heterogeneidade clínica. Não permite identificar qual o melhor esquema quimioterápico para combinação com rituximabe. Heterogeneidade significativa e alta para os desfechos de RT e RC.

<b>Vidal et al. (2011)</b>	Revisão Sistemática	<b>Sobrevida global</b>	HR de morte= 0,76 (0,62; 0,92)
		Tratamento prévio +	HR de morte =0,72 (0,57; 0,91)
	Portadores de LNH folicular	Tratamento prévio -	HR de morte= 0,86 (0,60; 1,25)
		<b>Intervalo livre de progressão</b>	HR = 0,54 (0,48; 0,60)
	Rituximabe no tratamento de manutenção	Tratamento prévio +	HR = 0,60 (0,49; 0,72)
		Tratamento prévio -	HR =0,52 (0,44; 0,61)
	9 ECR (n=2.586)	<b>Graus 3 ou 4</b>	RR=1,60 (1,29; 1,99)
		<b>Infecções</b>	RR=1,67 (1,40; 2,00)
		<b>Infecção Graus 3 e 4</b>	RR=3,55 (1,88; 6,69)
	Tempo médio de 26 a 114 meses	<b>Descontinuação devido a eventos adversos</b>	RR= 2,72 (1,30; 5,68)

Limitações: Combinou estudos que utilizaram diferentes esquemas de rituximabe para a manutenção, além da diversidade de esquemas de indução. A comparação foi feita *versus* observação e em três estudos a terapia de indução consistiu de utilização de rituximabe sem quimioterapia. Utilizou efeitos-fixos para a combinação destes estudos, que apresentaram heterogeneidade clínica. Combinou dados de um mesmo estudo, porém de tempos de seguimento distintos na mesma metanálise, o que pode estreitar o intervalo de confiança e superestimar o efeito da intervenção.

\* Resultados apresentados como rituximabe vs. não rituximabe

IC: Intervalo de confiança; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; HR: Hazard ratio; LCM: Linfoma de células do manto;

LF: Linfoma folicular; NNT: Número necessário para tratar; OR: Odds ratio; RR: Risco relativo



Três revisões sistemáticas avaliaram o uso de rituximabe especificamente no LNH tipo agressivo (**Tabela 8**).

Knight et al. (2004) realizaram busca ampla em 15 bases de dados bibliográficas em agosto e setembro de 2002. Avaliaram a adição de rituximabe ao tratamento padrão, CHOP, tendo como desfecho primário a sobrevida livre de evento. Incluíram apenas um ensaio clínico aberto, em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos e em estágio II-IV, para receberem oito ciclos de CHOP em associação (n=202) ou não (n=197) ao rituximabe. A sobrevida livre de evento foi significativamente mais longa no grupo R-CHOP, sendo que dois anos sem evento foram reportados para 57% e 38% dos pacientes recebendo CHOP em associação ao rituximabe e CHOP, respectivamente. Sobrevida global também foi maior no grupo R-CHOP, assim como o número de respostas completas confirmadas ou não. A incidência de eventos adversos graves não foi diferente entre os grupos. Apesar de o ensaio incluído avaliar pacientes idosos, os autores da revisão estendem os resultados para pacientes de 18 a 59 anos de idade, pois consideram que (1) o perfil da doença não se altera com a idade do paciente, e (2) como há evidência de eficácia do uso em pacientes com pior prognóstico – idosos, em pacientes com melhor prognóstico, a associação de rituximabe ao esquema CHOP possivelmente também seria eficaz.

Kyle & Hill 2008 realizaram busca ampla até 2007 para avaliar a os efeitos dos tratamentos de primeira linha para o tratamento de LNH difuso de grandes células B e os efeitos dos tratamentos de LNH difuso de grandes células B recorrente. Essa revisão incluiu várias comparações. Na comparação quimioterapia associada ao rituximabe vs. quimioterapia foram incluídos três ECR, sendo um o mesmo incluído na revisão de Knight et al., 2004, só que com resultados de cinco anos. Nesse estudo, significativamente mais participantes do grupo R-CHOP alcançaram cinco anos de sobrevida livre de evento, em comparação com o grupo CHOP, entretanto a sobrevida global não foi diferente entre as estratégias de tratamento. Os eventos adversos graves ocorreram em taxas não diferentes entre os grupos. O segundo ensaio clínico incluiu pacientes jovens com bom prognóstico com linfoma difuso de grandes células B estágio II-IV ou com doença volumosa que foram randomizados para receber

quimioterapia (CHOP, CHOEP, PMitCEBO ou MACOP-B) associada ou não ao rituximabe. Incluiu paciente com doença de bulky, que receberam radioterapia localizada. Os resultados *não* foram apresentados separadamente, em relação à doença ou ao esquema quimioterápico utilizado. Após 155 dias de tratamento, as taxas resposta completa confirmada ou não foram significativamente maiores no grupo quimioterapia em associação ao rituximabe. Sobrevida sem evento e sobrevida global, após três anos, também foram significativamente maiores que nesse grupo. O terceiro ECR avaliou pacientes com linfoma difuso de grandes células B, estágio II-IV, com 60 anos de idade ou mais. O desfecho principal, sobrevida livre de falha (tempo até a reincidência, uso de tratamento fora do estabelecido para o grupo, e morte) após três anos, foi significativamente melhor no grupo R-CHOP que no grupo CHOP. Esse ensaio não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à sobrevida global.

Fang et al. 2010 realizaram busca ampla para avaliar o uso de quimioterapia associada ou não ao rituximabe em dois subtipos de linfoma difuso de grandes células B em pacientes com mais de 18 anos. Esses subtipos são definidos imunohistoquimicamente para revelar a expressão genética de proteínas: são eles os GCB (*Germinal Center B cell-like*) ativados e o GCB não ativado. Esses subtipos têm prognóstico diferenciado quando tratados com CHOP. Os autores quiseram avaliar se o valor prognóstico dos subtipos também é verificado com quimioterapia associada ao rituximabe. Sobrevida global e taxa de controle da doença foram significativamente melhores no grupo quimioterapia + rituximabe independente do subtipo, sendo os efeitos maiores no subtipo não GCB.

**Tabela 8 - Resultados das revisões sistemáticas de LNH agressivo. *Continua.***

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *	
<b>Knight et al. (2004)</b>	Revisão Sistemática	<b>Sobrevida livre de evento (2 anos)</b>	RR 0,55 (0,41; 0,75)	
	Portadores LNH difuso de grandes células B estágio II a IV	<b>Sobrevida Global (2 anos)</b>	RR 0,53 (0,37; 0,77)	
	Quimioterapia CHOP (n=197) vs. R-CHOP (n=202)	<b>Resposta completa confirmada/não confirmada (n)</b>	RR 1,20 (1,05; 1,37)	
	Um ECR (Coiffier 2002) com pacientes ≥60 anos. Oito ciclos.	<b>Eventos adversos</b>	RR 1,08 (0,96; 1,20)	
Limitações: O ensaio clínico incluído não é cego, o que, na opinião dos autores da revisão, não modifica a direção dos resultados, podendo ter modificado o tamanho do efeito.				
<b>Kyle &amp; Hill (2008)</b>	Revisão Sistemática.	<b>Estudo 1</b>	<b>OITO CICLOS DE CHOP</b>	
	Portadores de linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B	<b>Sobrevida livre de evento (5 anos)</b>	47% (35,8%; 54,1%) vs. 29% (23,1%; 35,8%); p=0,00002	
		<b>Sobrevida Global (5 anos)</b>	58% (50,8%; 64,5%) vs. 45% (39,1%; 53,3%); p<0,073	
		<b>Evento adverso grau 3 ou 4</b>	Não diferente entre os grupos.	
	Quimioterapia vs. quimioterapia associada ao rituximabeuximabe. 3 ECR (n=1853)	<b>Evento adverso cardíaco</b>	RA 47% vs. 35%	
		<b>Estudo 2</b>	<b>SEIS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA</b>	
		<b>Resposta completa confirmada/não confirmada (155 dias)</b>	86% (82%; 89%) vs. 68% (63%; 73%); p<0,0001	
	Incluiu o mesmo ECR que Knight C. <i>et al.</i> , 2004, porém com resultados de cinco anos	<b>Sobrevida livre de evento (3 anos)</b>	79% (75%; 83%) vs. 59% (54%; 64%); p<0,0001	
		<b>Sobrevida Global (3 anos)</b>	93% (90%; 95%) vs. 84% (80%; 88%); p=0,0001	
		<b>Eventos adversos</b>	Não diferente entre os grupos	
	O primeiro e o terceiro ECR avaliou pacientes com 60 anos de idade ou mais	<b>Mortes relacionadas ao tratamento (n)</b>	3 vs. 4; p=0,123	
		<b>Estudo 3</b>	<b>Sobrevida livre de falha (tempo até relapso, tratamento não protocolar, ou morte) (3 anos)</b>	HR 0,78 (0,61; 0,99); p=0,04
		<b>Sobrevida Global (3 anos)</b>	HR 0,83 (0,63; 1,09); p=0,18	
O segundo ECR avaliou pacientes jovens sendo pacientes com doença bulky também incluídos	<b>Infecções letais</b>	8 vs. 7		
	<b>Toxicidade cardíaca letal</b>	5 vs. 5		
	<b>Toxicidade pulmonar letal</b>	1 vs. 1		

Segundo classificação GRADE, considera de baixa qualidade a evidência sobre mortalidade e de qualidade moderada a evidência de resposta ao tratamento.

Limitações: Não apresenta o resultado em RR, dados iniciais dos participantes envolvidos nos três ECR incluídos e os métodos de cada um.

**Tabela 8** - Resultados das revisões sistemáticas de LNH agressivo. *Continuação.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
<b>Fang et al. (2010)</b>	Revisão Sistemática	<b>Sobrevida Global</b>	
		GCB	RR 1,30 (1,11; 1,51) $I^2=59,5\%$
	Quimioterapia vs. quimioterapia associada ao rituximabe	Não- GCB	RR 1,89 (1,52; 2,35) $I^2=0\%$
	Separou os participantes em GCB e não GCB (explicação abaixo)	<b>Taxa de controle da doença</b>	
		GCB	RR 1,27 (1,06; 1,54) $I^2=0\%$
		Não-GCB	RR 2,21 (1,68; 2,90) $I^2=0\%$
	Portadores de linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B		
	Pacientes com mais de 18 anos de idade		
	6 ECR (n=748)		

De acordo com a expressão genética, os linfomas difusos de grandes células B podem ser divididos entre GCB (*Germinal Center B-cell-like*) ativadas e GCB não-ativadas. Esses subtipos podem apresentar prognósticos diferentes.

Limitações: Calcula o risco relativo utilizando o modelo de efeitos fixos, que não considera diferenças estruturais entre os ECR, além disso, utiliza estudos com tempos de acompanhamento diferentes não relatando qual tempo utilizado para a metanálise.

\* Resultados apresentados como rituximabe vs. não rituximabe

IC: Intervalo de confiança; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; RR: Risco relativo

Três revisões sistemáticas avaliaram a segurança do uso de rituximabe em diferentes tipos de LNH (**Tabela 9**).

Rafailidis et al. (2007) realizaram busca restrita à base de dados PubMed até agosto de 2006 para avaliar a incidência de infecções em pacientes portadores de cânceres que utilizaram anticorpos monoclonais associados ao esquema quimioterápico. Os desfechos de taxa de infecções e tipos de complicações infecciosas foram coletados. Oito ECR compararam esquemas contendo rituximabe em associação à quimioterapia em pacientes portadores de LNH, dos quais cinco avaliaram o esquema R-CHOP vs. CHOP. De maneira geral os resultados foram semelhantes entre os grupos tratados ou não com rituximabe, porém na maioria dos estudos não foi apresentado o valor de p. No estudo um, que avaliou pacientes portadores de LNH de células B indolente e agressivo, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a incidência de infecção entre os grupos de tratamento, porém a incidência de septicemia foi duas

vezes maior no grupo R-CHOP (valor p não relatado). Para pacientes com linfoma indolente, os estudos dois a seis mostraram taxas de infecções semelhantes entre os grupos tratados com rituximabe ou não. O valor de p foi relatado apenas no estudo seis, e sem significância estatística. Para pacientes portadores de LNH do tipo difuso de grandes células B, o estudo oito relatou um aumento de três vezes na taxa de mortalidade em pacientes tratados com R-CHOP. Maior taxa de infecção para o grupo rituximabe foi relatado no estudo sete, porém menor taxa de infecção Grau III/IV foi observada para este grupo no estudo oito (valor de p não relatados).

Aksoy et al. (2009) realizaram busca restrita à base PubMed até novembro de 2008 para verificar a segurança da terapia de manutenção com rituximabe. Foram avaliadas as incidências de infecções e neutropenia em qualquer grau e mortalidade. O seguimento médio foi de 35 meses (26 a 42). Tanto as taxas de incidência quanto a metanálise dos cinco ECR indicaram risco aumentado de infecções e de neutropenia em pacientes tratados com rituximabe para terapia de manutenção quando comparado ao grupo controle (observação).

Lanini et al. (2011) realizaram busca ampla até julho de 2010 para avaliar a segurança dos esquemas quimioterápicos combinados ao rituximabe em pacientes com LNH. Os desfechos de resposta ao tratamento e eventos adversos foram coletados. A resposta ao tratamento foi significativamente maior no grupo que utilizou rituximabe. Análise de subgrupo manteve o resultado tanto para pacientes com linfoma agressivo quanto indolentes, observando-se maior benefício para os últimos, porém com alta heterogeneidade. Em relação aos eventos adversos foi relatado maior risco de granulocitopenia e leucopenia para pacientes que utilizaram rituximabe. O risco de leucopenia foi maior em pacientes previamente tratados. Não houve diferença entre os grupos em relação às infecções severas. Embora este resultado tenha sido robusto, pode ser afetado pela falta de cegamento dos estudos e terapia profilática com agentes antimicrobianos.

**Tabela 9 - Resultados das revisões sistemáticas de segurança. *Continua.***

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
<b>Rafailidis et al. (2007)</b>	Revisão sistemática de segurança	<b>Taxa de infecção</b>	
		Estudo 1 (N=824)	7% vs. 8% p=.123
	21 ECR linfomas sólidos (10) malignidades hematológicas (11)	<b>Linfoma indolente</b>	
		Estudo 2 (Fase II, N=428)	5% vs. 7%
		Estudo 3 (N=122)	Grau I/II 33% vs. 29% Grau III/IV 5 vs. 6%
	Rituximabe e ECR (8)	Estudo 4 (N=128)	Grau III/IV 1,5 % vs. 1,5%
		Estudo 5 (N=321)	Sem diferença entre os grupos
		Estudo 6 (N=106)	Sem diferença entre os grupos (p=.41)
		<b>Linfoma agressivo</b>	
		Estudo 7 (N=632)	17% vs. 16%
		Estudo 8 (N=399)	65% vs. 65% Grau III/IV 12% vs. 20%
		<b>Tipo de complicação</b>	
	Estudo 1 (N=824)	Septicemia 0,5% vs. 0,25%	
	<b>Linfoma indolente</b>		
	Estudo 2 (Fase II, N=428)	Infecções grau I/II/III/IV 15/14/6/1% vs. 17/16/5/0% Morte relacionada à infecção 1,7% vs. 1,9%	
	<b>Linfoma agressivo</b>		
	Estudo 8 (N=399)	Morte relacionada à infecção 1,5 vs. 0,5%	
Limitações: Buscou apenas no PUBMED, idioma restrito ao inglês e alemão.			
<b>Aksoy et al. (2009)</b>	Revisão Sistemática	<b>Eventos adversos</b>	
	Portadores de LNH em terapia de manutenção com rituximabe.	<b>Metanálise</b>	
		Infecções	RR= 2,8 (1,3; 6,2)
		Neutropenia	RR= 2,4 (1,5; 3,9)
5 ECR (n= 1.060)	<b>Taxas</b>		
Tempo médio 35 meses (26 a 42)	Infecções	8,1 vs 3,9% p= 0,004	
	Neutropenia	13,4 vs 6,3% p< 0,001	
Limitações: Buscou apenas no PubMed e limitou o idioma para o inglês. Utilizou dados apenas de relatos completos. Compara a terapia de manutenção com observação apenas. Não avalia a qualidade metodológica dos estudos incluídos e utilizou efeitos-fixos para a combinação destes estudos, que incluíram pacientes com diferentes subtipos de linfoma (LMC, LF, DLBCL) e esquemas de manutenção variados.			

**Tabela 9** - Resultados das revisões sistemáticas de segurança. *Continuação.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
<b>Lanini et al. (2011)</b>	Revisão sistemática de segurança  Pacientes com LNH previamente tratados ou não  17 ECR (n=5.259)  Indolente (9 ECR; n= 2442)  Agressivo (8 ECR; n= 2817)	<b>Resposta ao tratamento</b>	RR = 1,12 (1,09; 1,15)
		<b>Infecções severas</b>	RR = 1,00 (0,87; 1,14)
		<b>Morte por infecção</b>	RR = 1,60 (0,68; 3,75)
		<b>Leucopenia severa</b>	RR = 1,24 (1,12; 1,37)
		Tratamento prévio +	RR = 2,00 (1,34; 2,99)
		Tratamento prévio –	RR = 1,20 (1,09; 1,33)
		<b>Leucopenia febril</b>	RR = 1,14 (0,80; 1,63)
		<b>Granulocitopenia</b>	RR = 1,07 (1,02; 1,12)
		<b>Herpes Zoster</b>	4,5% vs. 1,0%
		<b>Hepatite B</b>	1,8% vs. 0%
<b>Pneumonia</b>	5,5% vs. 5,8%		
<b>Linfocitopenia graus 3 e 4</b>	51,2% vs. 39,4%		

Limitações: Utilizou apenas dados publicados. Todos os estudos foram classificados como de alto risco de viés (baixa qualidade). Heterogeneidade moderada para os desfechos de leucopenia e granulocitopenia e alta para o desfecho de resposta ao tratamento. Viés de publicação estatisticamente significativo para os desfechos de leucopenia, granulocitopenia e resposta ao tratamento, subgrupo linfoma indolente.

\* Resultados apresentados como rituximabe vs. não rituximabe

IC: Intervalo de confiança; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; RR: Risco relativo.

## 7.2 Ensaios clínicos randomizados

Para o tratamento de linfoma indolente do tipo folicular foram encontrados dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de rituximabe após terapia quimioterápica de primeira-linha (**Tabela 10**).

No primeiro ECR, Herold et al. (2007) avaliaram 201 pacientes pelo tempo de acompanhamento médio de 47 meses. A sobrevida global em 4 anos, resposta ao tratamento e resposta completa foram significativamente melhores no grupo R- quimio. No segundo ECR, Marcus et al. (2008) avaliaram 321 pacientes pelo tempo de acompanhamento médio de 53 meses. A sobrevida global em quatro anos, resposta ao tratamento e resposta completa foram significativamente melhores no grupo R- quimio. Porém, a incidência de neutropenia grau 3 e 4 também foi maior neste no grupo, sem aumento na incidência de infecções (dados não disponibilizados pelo autor).

**Tabela 10 - Resultados dos ensaios clínicos randomizados para linfoma folicular**

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
<b>Marcus et al. (2008)</b>	Pacientes portadores de LF estágio III ou IV não tratados previamente	<b>Sobrevida global (4 anos)</b>	83 vs. 77%; p <0,029
	Intervenção: R-CVP (n=159) vs. CVP (n=162)	<b>Resposta ao tratamento</b>	81 vs. 57%; p <0,001
	Tempo de acompanhamento médio de 53 meses	<b>Resposta completa confirmada ou não</b>	41 vs. 10%; p <0,001
		<b>Neutropenia grau 3 e 4</b>	24 vs. 14%
		<b>Infecções</b>	Não diferente entre os grupos (dados não disponíveis)
Limitações: Não apresenta os dados brutos sobre segurança, nem os motivos de descontinuação do tratamento e perda, que foi maior que 20% e desigual entre os grupos.			
<b>Herold et al. (2007)</b>	Pacientes portadores de LF e LCM estágio III ou IV não tratados previamente, HIV negativos	<b>Sobrevida global (4 anos)</b>	87 vs. 74% p= 0,0096
	Intervenção: R-MCP (n=181) vs. MCP (n=177)	<b>Resposta ao tratamento</b>	92 vs. 75% p= 0,0009
	Resultados para subgrupo LF FL: R-MCP (n=105) vs. MCP (n=96)	<b>Resposta completa confirmada ou não</b>	50 vs. 25% p= 0,0004
	Tempo de acompanhamento médio de 47 meses		
Todos os pacientes que atingiram resposta completa ou parcial foram tratados com interferon como terapia de manutenção até a recidiva. Os eventos adversos foram considerados na revisão de Lanini et al. (2011) e por isso não foram apresentados. Limitações: Apresenta os resultados apenas dos pacientes com LF. Não apresenta os motivos de descontinuação do tratamento e perda, que foi maior que 20% e desigual entre os grupos.			

\* Resultados apresentados como rituximabe vs. não rituximabe

Para o tratamento de linfoma agressivo de grandes células B, foram encontrados três ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de rituximabe como tratamento de primeira linha – Avilés et al. (2007a; 2007b), Coiffier et al. (2010) e Pfreundschuh et al. (2011); um que avaliou rituximabe no tratamento de LNH refratário – Vellenga et al. (2008); e um que avaliou o uso de rituximabe como tratamento de manutenção – Haioun et al. (2009) (**Tabela 11**). Avilés et al. (2007a) avaliaram a eficácia em cinco anos de acompanhamento da adição de rituximabe ao esquema CEOP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, e epirubicina escalonada) para o tratamento de 204 pacientes com mais de 65 anos de idade com prognóstico desfavorável. Foram utilizados seis



ciclos com espaçamento de 21 dias. Não houve diferença entre os grupos em relação à resposta completa, sobrevida livre de evento e sobrevida global. Avilés et al. (2007b) avaliaram a adição de rituximabe ao esquema CEOP, em 196 pacientes com idade entre 18 e 65 anos com prognóstico desfavorável. Foram utilizados seis ciclos com espaçamento de 14 dias. Não houve diferença entre os grupos em relação à resposta completa, tempo até progressão e sobrevida global. Os eventos adversos destes estudos foram considerados na revisão sistemática de Lanini et al. (2011).

Vellenga et al. (2008) avaliaram a adição de rituximabe a três ciclos de quatro semanas do esquema DAHP (cisplatina, citarabina, dexametasona) – VIM (estoposido, ifosfamida, metotrexato) – DHAP no tratamento de pacientes com LNH agressivo que relapsou após ou foi resistente/progrediu com quimioterapia CHOP-like com idade entre 18 e 65 anos. Após 24 meses de acompanhamento, a sobrevida livre de falha e a sobrevida livre de evento foram maiores no grupo que utilizou rituximabe, assim como a proporção de pacientes que alcançaram resposta completa e resposta parcial. Não houve diferença entre os grupos em relação a sobrevida global. O estudo não avaliou segurança.

Haioun et al. (2009) avaliaram a eficácia do tratamento de manutenção com rituximabe para pacientes que atingissem pelo menos resposta parcial ao tratamento com ACVBP (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina e prednisona) ou AC/ACE (doxorubicina, ciclofosfamida e etoposido), seguido por HCT (terapia de alta dose com metotrexato e leucoverina) + transplante autólogo de células tronco. Foram incluídos pacientes de baixo risco com idade entre 18 e 60 anos. Não houve diferença entre os grupos rituximabe e observação em relação à sobrevida livre de evento e a sobrevida global. Dos 139 pacientes que utilizaram o anticorpo, oito desenvolveram neutropenia, três trombocitopenia, e dois, infecção séria por *Herpes zoster*.

Coiffier et al. (2010) relataram o resultado a longo prazo da adição de rituximabe a oito ciclos com espaçamento de três semanas de CHOP em pacientes com idade entre 60 e 80 anos, não tratados previamente, estádios II, III ou IV. Resultados de dois e três anos já foram abordados nas revisões de Cheung et al. (2007), de Kyle & Hill (2008), de Gao

et al. (2010) e os resultados de segurança abordados por Lanini et al. (2011) . Após um tempo médio de 10 anos de acompanhamento, o grupo R-CHOP apresentou melhores resultado de sobrevida livre de progressão, mortalidade e sobrevida global. Na análise sobrevida livre da doença, que incluiu apenas pacientes com resposta completa confirmada ou não, não houve diferença entre os grupos. Desfechos de segurança não foram abordados. Não houve diferença entre os grupos em relação à incidência de cânceres secundários.

Pfreundschuh et al. (2011) avaliaram seis ciclos do esquema CHOP-*like* associado ou não ao rituximabe no tratamento de pacientes com idade entre 18 e 60 anos, não previamente tratados, com bom prognóstico. Resultados de três anos de acompanhamento foram abordados nas revisões de Knight et al. (2004), de Cheung et al. (2006), de Kyle & Hill (2008), e de Gao et al. (2010). Após seis anos de acompanhamento, o grupo R-CHOP-*like* apresentou melhores resultados que CHOP-*like* em relação à sobrevida livre de evento, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de relapso e sobrevida global. Não foram abordados eventos adversos. Ao estratificar-se por tipo de quimioterapia, PMitCEBO (mitoxantrona, ciclofosfamida, etoposido, vincristina, bleomicina, prednisona) foi o único esquema o qual a adição de rituximabe não causou efeito sobre a sobrevida livre de evento, entretanto esse resultado pode ser devido ao acaso uma vez que apenas 16 participantes utilizaram esse esquema. Não houve diferença entre os grupos em relação à incidência de cânceres secundários. Das 73 mortes que ocorreram no grupo CHOP-*like*, uma ocorreu devido a eventos relacionados ao tratamento e uma devido a infecção. Das 40 mortes que ocorreram no grupo R-CHOP-*like*, seis ocorreram devido a eventos relacionados ao tratamento, e duas devido a infecções.

**Tabela 11** - Resultados dos ensaios clínicos randomizados para LNH agressivo.  
*Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
<b>Avilés et al. (2007a)</b>	Pacientes portadores de LDCGB com idade superior a 65 anos, não tratados previamente e status ECOG $\leq 3$	<b>Resposta completa</b>	78% vs. 74% ( $p=0,87$ )
		<b>Sobrevida livre de evento (cinco anos)</b>	75% vs. 77% ( $p=0,66$ )
	Intervenção: R-COEP (n=100) vs. COEP (n=104) (ciclos de 21 dias)	<b>Sobrevida global (cinco anos)</b>	81% vs. 82% ( $p=0,73$ )
	Tempo de acompanhamento médio de 58,6 meses (24-84)		
Limitações: seriam necessários 1000 para detectar diferença de 15% entre os grupos. Apesar de utilizar a sigla CEOP não relatou o uso de prednisona. Não relatou perda de acompanhamento. Não foi cego. Não relata sigilo da alocação. Os eventos adversos foram considerados na revisão de Lanini et al. (2011) e por isso não foram apresentados.			
<b>Avilés et al. (2007b)</b>	Pacientes portadores de LDCGB com idade entre 18 e 65 anos, não tratados previamente, status ECOG $< 3$ , com alto risco clínico	<b>Resposta completa</b>	76% (67%; 89%) vs. 74% (68%; 85%)
		<b>Tempo até progressão (cinco anos)</b>	74% vs. 72% ( $p=0,8$ )
	Intervenção: R-COEP (n=98) vs. COEP (n=98) (ciclos de 14 dias)	<b>Sobrevida global (cinco anos)</b>	67% vs. 65% ( $p=0,8$ )
	Tempo de acompanhamento mediano de 53,4 meses (44-60)		
Limitações: Não relatou perda de acompanhamento. Não relatou cálculo de tamanho da amostra. Não foi cego. Não relata sigilo da alocação. Os eventos adversos foram considerados na revisão de Lanini et al. (2011) e por isso não foram apresentados.			
<b>Vellenga et al. (2008)</b>	Pacientes portadores LNH agressivo que relapsou após ou é refratário/progrediu com a quimioterapia CHOP-like. Idade entre 18 e 65 anos, virgens de tratamento com rituximabe	<b>Resposta completa</b>	46% vs. 35% ( $p=0,003$ )
		<b>Resposta parcial</b>	27% vs. 15% ( $p=0,003$ )
		<b>TACT</b>	63% vs. 46% ( $p=0,01$ )
		<b>Não respondentes (receberam terceira linha de tratamento)</b>	11% vs. 28%
		<b>Mortes (n°)</b>	50 vs. 60
		<b>Sobrevida livre de falha (24 meses)</b>	50% vs. 24% ( $p<0,001$ )
Intervenção: DAHP-VIM-DHAP associado ao rituximabe (n=113) vs. DAHP-VIM-DHAP (n=112)	<b>Sobrevida livre de progressão (24 meses)</b>	52% vs. 31% ( $p<0,002$ )	
Participantes que alcançasse resposta completa ou parcial eram <i>elegíveis</i> para transplante autólogo de células tronco (TACT)	<b>Sobrevida global (24 meses)</b>	59% vs. 52% ( $p=0,15$ )	
Tempo mediano de acompanhamento: 31 meses (9-67)			
Limitações: não foi cego. Não avaliou segurança. Não relata sigilo da alocação.			

**Tabela 11** - Resultados dos ensaios clínicos randomizados para LNH agressivo.  
*Continuação.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
<b>Haïoun et al. (2009)</b>	Pacientes com LDGCB ou outro linfoma de alto grau, com idade entre 18 e 60 anos, de baixo risco.	<b>Sobrevida livre de evento</b>	80% (72%; 86%) vs. 71% (625; 78%) (p=0,099)
	Tratamento de manutenção para pacientes respondentes à terapia de indução e consolidação	<b>Sobrevida global (51 meses)</b>	53% vs. 48% (p=0,505)
	Intervenção: rituximabe (n=139) vs. observação (n=130)		
	Tempo de acompanhamento mediano: 4 anos		
Limitações: não foi cego. Não relata sigilo da alocação.			
<b>Coiffier et al. (2010)</b>	Pacientes portadores de LDCGB com idade entre 60 e 80 anos, não tratados previamente, status ECOG <3, estádios II, III e IV.	<b>Sobrevida livre de progressão</b>	36,5% (29,7; 43,3) vs. 20,1 (14,6; 26,2)
	Intervenção: R-CHOP (n=202) vs. CHOP (n=197)	<b>Mortalidade</b>	55,4% vs. 71,1%
	Tempo de acompanhamento médio de 10 anos.	<b>Sobrevida global</b>	43,5% (36,4; 50,4) vs. 27,6% (21,4; 34,3)
		<b>Sobrevida livre da doença (CHOP n=123, CHOP-R n=153)</b>	64,3% (55,4; 71,9) vs. 42,6% (33,6; 51,4)
	<b>Incidência de câncer secundário (n°)</b>	21 vs. 22	
Limitações: não avaliou segurança. Não foi cego. Estudo aberto.			
<b>Pfreundschuh et al. (2011)</b>	Pacientes portadores de LDCGB com idade entre 18 e 60 anos, não tratados previamente, status ECOG 0-3, estágios II-IV, com bom prognóstico	<b>Sobrevida livre de evento (seis anos)</b>	74,3% (69,3; 78,6) vs. 55,8% (40,5; 60,9) (p<0,0001)
	Intervenção: R-CHOP-like (n=413) vs. CHOP-like (n=410)	<b>Sobrevida livre de progressão (seis anos)</b>	80,2 (75,4; 84,1) vs. 63,9% (58,4; 68,9) (p<0,0001)
	Tempo de acompanhamento mediano: 72 meses (0,03-119)	<b>Sobrevida livre de relapso (72 meses)</b>	80,1% (73,7; 85,0) vs. 86,1 (81,0; 89,9) (p=0,046)
		<b>Mortes (n°)</b>	40 vs. 73
	<b>Sobrevida global (seis anos)</b>	90,1% (86,4; 92,9) vs. 80,0% (75,3; 83,9) (p=0,0004)	
	<b>Incidência de câncer secundário</b>	3,9% (2,1; 6,2) vs. 4,4% (2,6; 6,9) (p=0,730)	
Limitações: Não alcançou o número de 820 pacientes necessários para identificar diferença de 10% em relação à sobrevida livre de evento em três anos de acompanhamento. Não avaliou segurança.			

\* Resultados apresentados como rituximabe vs. não rituximabe; CEOP: ciclofosfamida, vincristina, epirubicina e prednisona; PMitCEBO: mitoxantrona, ciclofosfamida, etoposido, vincristina, bleomicina, prednisona; DAHP: cisplatina, citarabina, dexametasona; VIM: estoposido, ifosfamida, metotrexato.

### 7.3 Avaliações de tecnologias de saúde

Foram encontrados quatro guias elaborados pelo sistema de saúde britânico *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) publicados entre 2003 e 2012. Para o linfoma difuso de grandes células B, estágios II, III ou IV, rituximabe é recomendado em associação à quimioterapia CHOP no tratamento de primeira-linha (NICE, 2003). Para Linfoma folicular estágios III-IV o rituximabe foi recomendado como uma opção para a primeira-linha de tratamento em combinação ou não à quimioterapia (CVP, CHOP, MCP, CHVPi ou clorambucil) (NICE, 2012) e para pacientes refratários (NICE, 2010). Também foi recomendado o uso para manutenção em pacientes que responderam ao tratamento de indução com quimioterapia associada ou não ao rituximabe (NICE, 2011).

Agência Canadense, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH elaborou revisão de literatura publicada em 2010 para verificar as evidências disponíveis para o tratamento de LNH com rituximabe. Avaliou três revisões sistemáticas, cinco ECR, nove avaliações econômicas e sete guias terapêuticos. Concluiu que existem evidências claras para o benefício do uso de rituximabe associado à quimioterapia no tratamento de primeira linha de pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células B. Para o linfoma folicular, apontou benefícios para do uso de rituximabe no tratamento e também na terapia de manutenção, embora taxas maiores de infecção possam ocorrer nesta última. Além disso, apontou custo-efetividade do tratamento com rituximabe para ambos os tipos de LNH.

O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS, publicado em 2009, avaliou rituximabe no tratamento do LNH difuso de grandes células B, incluindo três revisões sistemáticas de eficácia uma de segurança. Recomendou a elaboração de um estudo de custo-efetividade para auxiliar na decisão sobre a *incorporação do medicamento ao Sistema Único de Saúde*, já que apesar das evidências de eficácia disponíveis havia poucas evidências sobre sua segurança e sobre sua razão de efetividade incremental no contexto brasileiro.

## 8. RECOMENDAÇÕES

As evidências para o uso de rituximabe variaram conforme o tipo de LNH. De maneira geral, foram encontrados benefícios de aumento da sobrevida global em dois a cinco anos, acompanhados de maior incidência de eventos adversos graves, como granulocitopenia e leucopenia, porém não refletindo em aumento de infecções e mortes. Os estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas apresentaram limitações metodológicas importantes que diminuíram a qualidade da evidência. Também foram considerados o alto custo e a relação benefício/risco da utilização desse anticorpo monoclonal. As seguintes recomendações referem-se a pacientes com idade superior a 18 anos, HIV-negativos, com LNH de células B, CD20 positivo.

Para o LNH indolente do tipo folicular estágio III ou IV, *recomenda-se o uso de rituximabe associado à quimioterapia para pacientes previamente tratados, ou não, que sejam elegíveis ao tratamento quimioterápico.* Rituximabe é também recomendado, como monoterapia, para a terapia de manutenção em pacientes que responderam a segunda linha de quimioterapia. A indicação do uso de rituximabe para o tratamento LNH indolente de células do manto não consta em bula, além disso, mais evidências são necessárias para avaliar seu uso no tratamento, seja de primeira linha, ou não.

*Em consonância com a Portaria SAS/MS N° 621, de 5 de julho de 2012, recomenda-se a utilização de rituximabe em associação à quimioterapia CHOP como tratamento de primeira linha para o LNH agressivo do tipo difuso de grandes células B estádios II-IV.* Adicionalmente, este agente pode ser utilizado como terapia de segunda-linha após tratamento de primeira linha com CHOP-like quando houve relapso, em casos refratários ou nos quais a doença progrediu durante o tratamento, em pacientes de 18 a 65 anos. *Não há indicação para o seu uso como terapia de manutenção.*

Para a incorporação do rituximabe no elenco de medicamentos ofertados para o tratamento de LNH indolente do tipo folicular, faz-se necessário um criterioso estudo de custo-efetividade, uma vez que o elevado custo do medicamento pode causar impacto orçamentário considerável. No Canadá, país onde o acesso ao sistema de

saúde é universal, a terapia com rituximabe em associação à quimioterapia para desse tipo de LNH, foi avaliada como custo-efetiva (CADTH, 2010), porem não é possível afirmar se seria custo-efetiva no contexto brasileiro.

**Quadro 5** - Resumo das recomendações quanto ao uso de rituximabe no manejo de linfoma não Hodgkin.

<b>Tipo de linfoma não Hogdkin</b>	<b>Intensidade da recomendação</b>	<b>Recomendação</b>
<b>INDOLENTE</b>		
Folicular estágio III ou IV	Recomendação fraca para...	... o tratamento associado a quimioterapia em pacientes previamente tratados ou não
Folicular estágio III ou IV	Recomendação fraca para...	... a terapia de manutenção em pacientes que responderam a segunda linha de quimioterapia
Células do manto	<b>Evidências escassas para a recomendação do uso de rituximabe para o tratamento.</b>	
<b>AGRESSIVO</b>		
Difuso de grandes células B	Recomendação fraca para...	... o tratamento associado a quimioterapia em pacientes previamente tratados ou não
Difuso de grandes células B	Evidências escassas para a recomendação do uso de rituximabe na terapia de manutenção. Além disso, este uso não é indicado pelo fabricante.	

## REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE). **Os Linfomas: Linfoma de Hodgkin e Linfoma Não-Hodgkin**. Manuais da ABRALE. Disponível em: <[www.abrale.org.br](http://www.abrale.org.br)>. Acesso em 22/06/2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de bulas de medicamentos. **Bula do medicamento MabThera®**. Disponível em [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[34161-1-0\].pdf](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[34161-1-0].pdf). Acesso em 15/06/2012.

\_\_\_\_\_. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Lista de Preços de Medicamentos – Preços de Medicamentos para Compras Públicas**. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/bs> (Atualizada em 23/07/2012). Acesso em 26/07/2012.

AGÊNCIA REGULATÓRIA DE MEDICAMENTOS DA EUROPA – European Medicines Agency (EMA). Disponível em <<http://www.ema.europa.eu/>>. Acessado em 16/06/2012.

AVILES, A. et al. Rituximab and escalated chemotherapy in elderly patients with aggressive diffuse large-cell lymphoma: a controlled clinical trial. **Cancer Biother Radiopharm**, v. 22, n. 2, p. 194-9, Apr 2007a. ISSN 1084-9785 (Print) 1084-9785 (Linking).

\_\_\_\_\_. Dose dense (CEOP-14) vs dose dense and rituximab (CEOP-14 +R) in high-risk diffuse large cell lymphoma. **Med Oncol**, v. 24, n. 1, p. 85-9, 2007b. ISSN 1357-0560 (Print) 1357-0560 (Linking).

AKSOY, S. et al. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. **Leukemia & Lymphoma**, v. 50, n. 3, p. 357-365, 2009. ISSN 1042-8194. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000265361100013 >.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional**, volume 3. – Rio de Janeiro: INCA, 2003.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos** / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.

BRATS. Rituximabe no tratamento do linfoma não Hodgkin difuso de grande células B. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS)** - ANVISA, 4(10):1-15, dezembro de 2009. Disponível em: <<http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats10.pdf>>

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). **Rituximab for Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Clinical and Cost- Effectiveness and Guidelines**. 2010. Disponível em: <<http://www.cadth.ca/en>>

CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION [base de dados na Internet]. Disponível em <http://www.york.ac.uk/crdweb>. Acesso em 19/06/2012.

CHEUNG, M. C. et al. Rituximab in lymphoma: a systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. **Cancer Treat Rev**, v. 33, n. 2, p. 161-76, Apr 2007. ISSN 0305-7372 (Print) ;0305-7372 (Linking).



COCHRANE LIBRARY [base de dados na Internet]. Disponível em: <http://www.thecochranelibrary.com/> Acesso em 19/06/2012.

COIFFIER, B. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. **Blood**, v. 116, n. 12, p. 2040-5, Sep 23, 2010. ISSN 1528-0020 (Electronic) 0006-4971 (Linking).

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS (DATASUS). Brasil. Disponível em: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)

FANG, C.; XU, W.; LI, J. Y. A systematic review and meta-analysis of rituximab based immunochemotherapy for subtypes of diffuse large B cell lymphoma. **Ann Hematol**, v. 89, n. 11, p. 1107-13, Nov 2010. ISSN 1432-0584 (Electronic) ;0939-5555 (Linking).

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Safety. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>. Acessado em: 15/06/2012.

GAO, G. et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **Acta Oncol**, v. 49, n. 1, p. 3-12, 2010. ISSN 1651-226X (Electronic) ;0284-186X (Linking).

GUYATT, G. H. et al. GRADE: going from evidence to recommendations. **British Medical Journal**, v. 336, n. 7652, p. 1049-1051, May 10 2008a. ISSN 0959-8146. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000256103300027 >.

\_\_\_\_\_. GRADE: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. **British Medical Journal**, v. 336, n. 7654, p. 1170-1173, May 24 2008b. ISSN 0959-535X. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000256420900039 >.

\_\_\_\_\_. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **British Medical Journal**, v. 336, n. 7650, p. 924-926, Apr 26 2008c. ISSN 0959-8146. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000255540900028 >.

\_\_\_\_\_. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? **British Medical Journal**, v. 336, n. 7651, p. 995-999B, May 3 2008d. ISSN 0959-8146. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000255808400041 >.

HAIOUN, C. et al. Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. **Ann Oncol**, v. 20, n. 12, p. 1985-92, Dec 2009. ISSN 1569-8041 (Electronic) 0923-7534 (Linking).

HEALTH CANADÁ / SANTÉ CANADÁ <<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/index-eng.php>>

HEROLD, M. et al. 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**, v. 25, n. 15, p. 1986-92, May 20 2007. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking).

HILL, M.; KYLE, F. NHL (diffuse large B-cell lymphoma). **Clin Evid (Online)**, v. 2010, 2010. ISSN 1752-8526 (Electronic); 1462-3846 (Linking).

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2012 : incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118 p.

KNIGHT, C. et al. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v. 8, n. 37, p. iii, ix-xi, 1-82, Sep 2004. ISSN 1366-5278 (Print) ;1366-5278 (Linking).

KYLE, F.; HILL, M. NHL (diffuse large B cell lymphoma). **Clin Evid (Online)**, v. 2008, 2008. ISSN 1752-8526 (Electronic) ;1462-3846 (Linking).

LANINI, S. et al. Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: systematic review and meta-analysis. **Bmc Medicine**, v. 9, Apr 12 2011. ISSN 1741-7015. Disponível em: <Go to ISI>://WOS:000290569100001 >

LILACS [base de dados na Internet]. Disponível em: <http://lilacs.bvsalud.org/>. Acessado em 19/06/2012

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**, v. 26, n. 28, p. 4579-86, Oct 1 2008. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking).

MICROMEDEX® Healthcare Series [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. rituximab. [capturado 15 jun. 2012] Disponível em: <https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/CS/15580E/PFActionId/pf.HomePage/ssl/true>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS nº 621, de 5 de julho de 2012. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 6 jul. 2012, Seção1, p.67-69.

MOSTELLER, R. D. Simplified calculation of body-surface area. **New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 17, p. 1098-1098, Oct 22 1987. ISSN 0028-4793. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:A1987K543200028 >.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). U.S. Department of Health and Human Services. **What You Need To Know About: Non-Hodgkin Lymphoma**. National Institutes of Health. 2007. 46p. Disponível em <<http://cancer.gov/cancertopics/wyntk/non-hodgkin-lymphoma.pdf>>. Acessado em 4/07/2012.

\_\_\_\_\_. U.S. Department of Health and Human Services. 2008. Disponível em <http://cancer.gov/>. Acessado em 4/07/2012.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE AND HEALTH (NICE). Reino Unido <<http://www.nice.org.uk/>>

\_\_\_\_\_. Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of NICE technology appraisal guidance 110) **Technology appraisals TA243**. 2012. Disponível em: <[www.nice.org.uk/ta243](http://www.nice.org.uk/ta243)>

\_\_\_\_\_. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: Review of technology appraisal guidance 37. **Technology appraisals TA137**. 2010. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/ta137>>

\_\_\_\_\_. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. **Technology appraisals TA226**. 2011. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/ta226>>

\_\_\_\_\_. Non-Hodgkin's lymphoma – rituximab. **Technology appraisals TA65**. 2003. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/ta65>>

PFREUNDSCHUH, M. et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. **Lancet Oncol**, v. 12, n. 11, p. 1013-22, Oct 2011. ISSN 1474-5488 (Electronic) 1470-2045 (Linking).

PUBMED [base de dados na Internet]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Acesso em 19/06/2012.

RAFAILIDIS, P. I. et al. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. **Cancer**, v. 109, n. 11, p. 2182-9, Jun 1 2007. ISSN 0008-543X (Print); 0008-543X (Linking).

SCHULZ, H. et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. CD003805, 2007. ISSN 1469-493X (Electronic) ;1361-6137 (Linking).

\_\_\_\_\_. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. **J Natl Cancer Inst**, v. 99, n. 9, p. 706-14, May 2 2007. ISSN 1460-2105 (Electronic); 0027-8874 (Linking).

TRIP DATABASE [base de dados na Internet]. Disponível em <http://www.tripdatabase.com/index.html>. Acesso em 19/06/2012.

VELLENGA, E. et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. **Blood**, v. 111, n. 2, p. 537-43, Jan 15 2008. ISSN 0006-4971 (Print) 0006-4971 (Linking).

VIDAL, L. et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. **J Natl Cancer Inst**, v. 101, n. 4, p. 248-55, Feb 18 2009. ISSN 1460-2105 (Electronic); 0027-8874 (Linking).

\_\_\_\_\_. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, p. CD006552, 2009. ISSN 1469-493X (Electronic); 1361-6137 (Linking).

\_\_\_\_\_. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. **J Natl Cancer Inst**, v. 103, n. 23, p. 1799-806, Dec 7 2011. ISSN 1460-2105 (Electronic); 0027-8874 (Linking).

## ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

### Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
<b>Qualidade da evidência</b>		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização;</li> <li>Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente;</li> <li>Análise não segue o princípio de intenção de tratar;</li> <li>Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%;</li> <li>Interrupção precoce por benefício.</li> </ul>	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados);</li> <li>Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.</li> </ul>	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> <li>A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.</li> </ul>	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	<p>Há imprecisão quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos;</li> <li>O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).</li> </ul>	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	<p>Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico;</li> <li>Realização de buscas mais completas e exaustivas.</li> </ul>	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
<b>Força da recomendação</b>		
Balço entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

### Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2

## ANEXO 1 - DEFINIÇÕES ADOTADAS PARA OS DESFECHOS CLÍNICOS

### **Sobrevida global (SG)**

O período de tempo que uma pessoa vive depois de ser diagnosticado com câncer ou designada para tratamento, até a morte por qualquer causa. A taxa de SG indica a porcentagem de pessoas em um grupo de estudo ou tratamento que estão vivas por um determinado período de tempo depois de terem sido diagnosticadas com câncer.

### **Sobrevida livre de evento**

Tempo decorrido entre o início do tratamento, ou randomização, até a progressão da doença ou morte por quaisquer causas.

### **Sobrevida livre de relapso**

O período de tempo que o paciente vive sem a volta da doença após ter alcançado resposta completa ou resposta completa não confirmada.

### **Resposta ao tratamento (RT)**

O percentual de pacientes nos quais o câncer tenha retraído ou desaparecido após o tratamento. Soma de resposta completa e resposta parcial.

### **Resposta completa (RC)**

Desaparecimento de qualquer lesão ou anormalidade radiológica ou biológica observada no diagnóstico, e nenhuma nova lesão.

### **Resposta completa não confirmada**

Desaparecimento de quase todas as lesões e de todos os sintomas clínicos, mas persistência de algumas anormalidades clínicas ou radiológicas que tenham regredido em mais de 75%, e normalização de todas as anormalidades biológicas e do status de performance (ECOG); se células de linfoma são detectadas por biópsia, a resposta é considerada parcial.

### **Resposta parcial (RP)**

Regressão em mais de 50% de todas as lesões mensuráveis, desaparecimento das lesões imensuráveis, e nenhuma lesão nova.

### **Doença estável**

Não resposta ao tratamento; regressão da lesão em menos de 50% de qualquer lesão mensurável ou regressão em mais de 50%, mas com persistência de sintomas clínicos, nenhuma mudança nas lesões imensuráveis, nenhum crescimento das lesões existentes, ou crescimento em menos de 50% ou nenhuma lesão nova.

### **Progressão da doença**

Aparecimento de nova lesão, crescimento em mais de 25% do diâmetro inicial de qualquer lesão ou recrescimento em mais de 50% de qualquer lesão mensurável que tenha regredido durante o tratamento.

## **CCATES**

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

Av. Presidente Antônio Carlos 6627  
tel +55 31 34096394  
Faculdade de Farmácia UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
Campus Pampulha 31270 901  
Belo Horizonte MG Brasil

[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)



UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS

