

RITUXIMABE PARA O TRATAMENTO DE LINFOMA NÃO HODGKIN DE CÉLULAS B, FOLICULAR, CD20 POSITIVO, EM 1ª E 2ª LINHA.

Demandante: Departamento de Articulação de Redes de Atenção à Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS

A Doença

O linfoma folicular (LF) é classificado como neoplasia linfoide e subclassificado como neoplasia de célula B madura (Harris NL et al., 2008). A população neoplásica típica é constituída predominantemente por centrócitos com presença variável de centroblastos, células mitoticamente mais ativas e encontradas nas zonas mais escuras do centro germinativo linfonodal. Células do LF normalmente expressam BCL6, CD10 e outras proteínas que também são expressas em linfócitos B nos centros germinativos.

A principal diferença entre as células do LF e as células B do centro germinativo é a expressão da proteína BCL2, anti-apoptótica, causada pela translocação característica t(14;18)(q23;q21), presente em 90% dos casos de LF, ou das variantes t(2;18) e t(18;22), envolvendo o gene bcl2, e permite que as células sobrevivam na ausência de estimulação antigênica. Isto resulta na acumulação de centrócitos não proliferantes e uma discreta proliferação de centroblastos, com um baixo índice de proliferação se avaliado pela expressão de Ki-67. Este quadro configura do ponto de vista morfológico o baixo grau histológico do LF.

Classificação morfológica

Embora o LF seja normalmente disseminado no momento do diagnóstico e indolente na sua evolução clínica, tem sido reconhecido que a agressividade clínica e o risco de transformação para linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) aumentam proporcionalmente com o número de centroblastos (“células grandes”) e a fração de células em proliferação. Assim, o LF é classificado, para fins de planejamento terapêutico e predição do prognóstico, com base no número de centroblastos presentes no espécime patológico. De acordo com os critérios recomendados pela

Organização Mundial da Saúde - OMS (Harris NL, 2008), o LF é classificado como se segue:

- LF grau 1: até 5 centroblastos por campo de maior aumento;
- LF grau 2: entre 6 e 15 centroblastos por campo de maior aumento; e
- LF grau 3: acima de 15 centroblastos por campo de maior aumento.

O LF grau 3 é subdividido em 3A, se há centrócitos (células menores) ainda presentes, e 3B, quando os folículos consistem quase que inteiramente de centroblastos (ausência de centrócitos). A relevância clínica da subclassificação do LF grau 3 ainda é debatida, pois, nos casos em que centroblastos predominam (LF 3B), o perfil genético, imunofenotípico e o comportamento clínico permitem que sejam considerados como variante folicular do LDGCB.

Estratificação prognóstica

O estadiamento clínico do FL é realizado pelos critérios de Ann Arbor (a adotada pela Classificação TNM/UICC - União Internacional Contra o Câncer), modificados na conferência de Cotswolds, que mantém o agrupamento clínico e patológico em 4 estágios (Ann Arbor/TNM) e inclui informações sobre o significado prognóstico da doença volumosa (indicado por uma designação X) e as regiões de acometimento dos linfonodos (indicado por uma designação E). As designações A e B indicam a ausência ou a presença de sintomas constitucionais, respectivamente, e que se correlaciona com a resposta ao tratamento e prognóstico (UICC, 2012):

- Estágio I: doença restrita a uma única cadeia de linfonodos;
- Estágio II: doença acomete duas ou mais cadeias de linfonodos no mesmo lado do diafragma;
- Estágio III: doença acomete cadeias de linfonodos em ambos os lados do diafragma;
- Estágio IV: doença acomete um ou múltiplos sítios extralinfáticos, com ou sem acometimento linfonodal associado, ou acomete uma área extranodal com acometimento linfonodal não regional;
- Descritor X: presença de massa tumoral maior que 10 centímetros;

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

- Descritor E: acometimento extranodal por contigüidade ou único local isolado da doença extranodal;
- Descritor A ou B: ausência (A) ou presença (B) de sintomas “B” - perda de peso maior que 10%, febre e sudorese noturna.

Na avaliação clínica inicial dos doentes é útil computar o Índice Prognóstico Internacional do LF (FLIPI), obtido a partir de cinco variáveis associadas com maus resultados clínicos em um estudo multicêntrico de 1.795 casos novos de LF diagnosticados entre 1985 e 1992 (Solal-Céligny, 2004). São fatores de risco (1 ponto para cada variável presente):

- Idade acima de 60 anos;
- Estágio III ou IV (Ann Arbor);
- Nível de hemoglobina menor que 12 g/dL;
- Nível de desidrogenase láctica (DHL) acima do limite superior do normal; e
- Presença de 4 ou mais sítios nodais de doença.

As seguintes categorias de risco foram descritas com o uso do escore FLIPI:

- Baixo risco (escore 0 ou 1);
- Risco intermediário (escore 2); e
- Alto risco (escore 3, 4 ou 5).

Outros modelos prognósticos podem ser usados, como aquele que propõe a substituição dos fatores estágio Ann Arbor, nível de DHL e número de sítios nodais do escore FLIPI pela dosagem de beta-2 microglobulina, infiltração de medula óssea e maior diâmetro linfonodal, o escore FLIPI2 (Federico, 2009). No entanto, mesmo sendo elaborado a partir de dados clínicos de doentes tratados antes da introdução do rituximabe, o escore FLIPI permanece com capacidade de discriminação prognóstica para pacientes que receberam esquemas atuais de quimioterapia, como o R-CHOP (Buske, 2006; Numata, 2012).

O tratamento do Linfoma Folicular

Doentes de LF em geral são acompanhados clinicamente e não necessitam de quimioterapia antineoplásica até ocorrência de sintomas “B”, sinais clínicos de aumento da massa tumoral ou comprometimento da função de outro órgão pelo

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

linfoma. As indicações para a terapia sistêmica (estágio III/IV ou estágio I/II X; categorias de risco intermediário e alto) incluem:

- Sintomas (febre, suores noturnos, perda de peso, mal-estar, dor);
- Linfadenomegalia significativa (massa maior que 7 cm, mais que 3 cadeias nodais acometidas ou adenopatia maior que 3 cm rapidamente progressiva);
- Esplenomegalia, com baço mais que 6 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, hiperesplenismo ou dor local;
- Comprometimento orgânico iminente (risco de compressão, derrame pleural, derrame pericárdico, ascite);
- Citopenias no sangue periférico secundárias à infiltração da medula óssea; ou Preferência do paciente, ante a manifestação de ansiedade e má qualidade de vida pela ausência de tratamento.

Na ausência de uma das condições descritas acima, a conduta recomendada é expectante, com avaliações clínicas a cada 3-6 meses ("espera vigilante").

Tratamento inicial (quimioterapia de primeira linha)

Os pacientes respondem bem à quimioterapia inicial (de primeira linha), com esquemas contendo ou não rituximabe, mas normalmente experimentam recidivas repetidas e encurtamento progressivo do intervalo livre de tratamento a cada recaída. A sobrevida de pacientes com linfoma folicular é menor em comparação com a população em geral, com uma sobrevida média de aproximadamente 10 anos (intervalo de confiança de 95% [IC] = 8 a 12 anos) (Swenson, 2005; Bachy, 2010).

Há publicações de análises interinas de quatro ensaios clínicos de fase III avaliando o papel do rituximabe na quimioterapia inicial (primeira linha) para doentes com LF estágio III ou IV e boa capacidade funcional (escore do ECOG 0 ou 1):

- Ciclofosfamida, vincristina e prednisona, isolados ou em associação com rituximabe (estudo M39021, Marcus e cols., 2008);
- Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e prednisona, isolados ou em associação com rituximabe (estudo GLSG-2000, Hiddemann e cols., 2005);
- Mitoxantrona, clorambucil e prednisona, isolados ou em associação com rituximabe (estudo OSHO-39, Herod e cols., 2007); e

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

- Ciclofosfamida, etoposido, doxorrubicina, prednisona e interferona, isolados ou em associação com rituximabe (estudo FL2000, Salles e cols., 2008).

A maioria dos estudos (M39021, GLSG-2000 e OSHO-39) empregou a posologia padrão de rituximabe (375 mg/m² por ciclo por até oito ciclos), enquanto o estudo com interferona empregou o rituximabe a partir do terceiro ciclo de quimioterapia.

A adição de rituximabe à quimioterapia inicial melhorou a sobrevida global de pacientes com LF em comparação com a quimioterapia sem rituximabe em três estudos (M39021, redução de risco absoluta [RRA] de 6%, $p < 0,029$; GLSG-2000, RRA de 6%, $p=0,049$; OSHO-30, RRA de 13%, $p=0,009$), mas não no estudo que empregou interferona (FL2000, RRA de 5%, $p=0,15$). No entanto, os pacientes não são curados e ocorrem recaídas após um período médio de quatro anos (Schulz, 2007; Conconi, 2010; Salles, 2011).

Mesmo considerando a variabilidade de esquemas terapêuticos empregados nos estudos primários, particularmente quanto ao momento da introdução do rituximabe e emprego de manutenção com interferona no único estudo que não apresentou benefício em termos de ganho de sobrevida, os resultados de três meta-análises sumarizados no Relatório de Recomendação nº 55 da CONITEC sobre o rituximabe para o tratamento do linfoma não Hodgkin de células B folicular CD20 positivo (Brasil, 2013) foram concordantes em atribuir vantagem de sobrevida para os esquemas poliquimioterápicos com rituximabe.

A quimioterapia de manutenção com rituximabe isolado após qualquer terapia inicial que tenha se mostrado eficaz melhora a sobrevida livre de progressão, mas não há evidência conclusiva de melhora na sobrevida global nos ensaios clínicos randomizados primários. Duas revisões sistemáticas com meta-análise de estudos que avaliaram o efeito do tratamento de manutenção com rituximabe na sobrevida global dos pacientes com LF foram publicadas. Vidal e cols. (2009) avaliaram os desfechos de cinco ensaios clínicos randomizados realizados entre os anos de 1998 e 2004, em que 985 pacientes com linfoma folicular foram assignados aleatoriamente para o tratamento de manutenção com rituximabe ou nenhuma manutenção (observação ou rituximabe em caso de progressão). Nestes estudos, a quimioterapia inicial consistiu em monoterapia com rituximabe, poliquimioterapia sem rituximabe ou poliquimioterapia com rituximabe. Os resultados demonstraram um benefício estatisticamente significativo de sobrevida para pacientes com linfoma folicular refratário ou recidivado (ou seja, segunda linha quimioterápica de casos previamente

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

tratados) que receberam tratamento de manutenção com rituximabe (razão de riscos para morte = 0,58, IC95% = 0,42-0,79), mas não para os pacientes que estavam recebendo terapia antineoplásica pela primeira vez (quimioterapia de primeira linha; razão de riscos = 0,68, IC95% = 0,37-1,25).

O mesmo grupo apresentou uma atualização desta revisão sistemática (Vidal, 2011), incorporando resultados atualizados dos estudos originais e dados de outros ensaios clínicos. Nove estudos realizados entre 1998 e 2009 (2.586 pacientes) foram elegíveis para a meta-análise de sobrevida global (Salles, 2011; Ghielmini, 2004; Forstpointner, 2006; 8-10,69-77,79). Os pacientes tratados com rituximabe em manutenção tiveram vantagem em termos de sobrevida global em comparação com os pacientes no grupo sem manutenção (razão de risco de morte = 0,76, IC95% = 0,62-0,92). Não houve heterogeneidade estatística nestes resultados e análise gráfica em funil dos resultados primários não sugeriu ocorrência de viés de publicação. A análise de subgrupo de sobrevida global mostrou que os pacientes com linfoma folicular refratário ou recidivado (doentes previamente tratados, 909 pacientes) tiveram um claro benefício em sobrevida com o tratamento de manutenção com rituximabe (razão de riscos = 0,72, IC = HR 0,57-0,91), mas não entre pacientes sem tratamento prévio (manutenção após quimioterapia de primeira linha, 1.650 pacientes; razão de riscos = 0,86, IC95% = 0,60-1,25). O tipo de quimioterapia ou o esquema de manutenção empregado não influenciaram este resultado.

Importante destacar que nos ensaios clínicos a manutenção com rituximabe foi avaliada pelo seu uso apenas uma vez no decurso de doença de um paciente, quer após a primeira remissão, cenário em que não resultou em ganho de sobrevida, quer na doença recaída.

No tratamento do LF grau 3B, preconizam-se esquemas quimioterápicos empregados no LDGCB, como a combinação R-CHOP. Terapia de manutenção com rituximabe não foi comprovadamente útil após a terapia R-CHOP no linfoma de grandes células B, e, portanto, não pode ser recomendada no contexto assistencial.

Tratamento na recaída da doença (quimioterapia de 2ª linha)

Recomendações terapêuticas para o LF recidivado precisam ser individualizadas, e não há uma orientação única adequada para todos os pacientes. Vários fatores precisam ser levados em consideração antes de se recomendar tratamento para linfoma folicular recidivante, incluindo:

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

- Fatores do paciente: idade, comorbidades, sintomas, metas de curto e longo prazo, preservação de opções futuras, aceitação dos riscos e toxicidades relacionados ao tratamento com relação ao potencial benefício;
- Fatores da doença: estágio clínico, sítios de doença, grau, transformação histológica, tratamento prévio, tempo desde o tratamento prévio (intervalo livre de doença).

Por exemplo, pacientes previamente saudáveis, com até 65 anos, que recaíram dentro de 2 anos da quimioterapia inicial, têm uma expectativa de vida média inferior a 5 anos e são candidatos à quimioterapia em alta dose e transplante de células tronco-hematopoiéticas, no Brasil observando-se as indicações explicitadas no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Por outro lado, onde esta modalidade terapêutica não estiver disponível, para aqueles que não se enquadram nesta definição ou para aqueles que não aceitaram os potenciais riscos e toxicidades, há possibilidade de repetição do esquema quimioterápico inicial, observando-se a dose máxima possível de doxorrubicina e se eles conseguiram uma remissão inicial superior a 2 anos, ou modificação para uma segunda linha de dose padrão do esquema de quimioterapia (por exemplo: clorambucil, ciclofosfamida-vincristina-prednisona, fludarabina, fludarabina-mitoxantrona-dexametasona, ou etoposido).

O ensaio clínico que embasou a aprovação regulatória inicial para uso do rituximabe no LF foi um estudo de fase II com 166 pacientes com linfomas indolentes previamente tratados que receberam este medicamento como agente terapêutico único de recidiva, com baixa toxicidade, resposta objetiva em 48% dos doentes e tempo para progressão de 13 meses (McLaughlin, 1998). Davis e cols. (1999) estudaram a monoterapia com rituximabe (375 mg/m² semanal por quatro doses) em pacientes com LF e outros linfomas indolentes previamente tratados, com lesões volumosas (maiores que 10 cm), observando taxa de resposta de 43% e tempo para progressão de 8 meses.

Demonstração mais convincente do papel do rituximabe no tratamento do LF recidivado ou refratário à quimioterapia inicial pode ser observada em dois estudos internacionais (EORTC, van Oers e cols., 2006; GLSG-FCM, Forstpointner e cols., 2004) sobre a associação do rituximabe ao regime CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) ou ao esquema FCM (fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrona). Nos estudos EORTC e GLSG-FCM foram incluídos, respectivamente, 465 e 147 pacientes com LF em primeira ou segunda recaída após quimioterapia sem rituximabe; destes, 395 e 113 pacientes que responderam à quimioterapia foram

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

assignados aleatoriamente para monoterapia subsequente com rituximabe ou observação. Ambos os ensaios mostraram que, em pacientes com LF recidivado, a adição do rituximabe à quimioterapia aumentou taxas de resposta global: 72,3% com CHOP versus 85,1% R-CHOP ($p < 0,001$) e 58% com FCM versus 79% com R-FCM ($p = 0,01$). A monoterapia subsequente com rituximabe aumentou a mediana do tempo de remissão quando em comparação com apenas observação. No estudo EORTC (rituximabe por 8 sessões, em 2 anos), a mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 20 meses para aqueles em observação em comparação com 33 meses para aqueles que receberam rituximabe ($p < 0,001$). No estudo GLSG-FCM (rituximabe por 4 sessões semanais, três e seis meses após o término da quimioterapia combinada), a SLP mediana foi de 10 meses e 16 meses, no grupo de observação e naqueles que receberam rituximabe, respectivamente ($p < 0,05$).

O rituximabe pode ser usado isoladamente ou associado a esquemas de quimioterapia por ocasião da recaída da doença, para aqueles previamente tratados com esquemas terapêuticos sem esse medicamento. Embora seja incerto se há ou não perda da eficácia do medicamento para aqueles que receberam anteriormente quimioterapia contendo rituximabe, em virtude da ausência de estudos clínicos delineados para demonstrar tal benefício, não é possível inferir sobre a eficácia relativa da quimioterapia contendo rituximabe para pacientes que receberam rituximabe previamente.

Cuidados paliativos exclusivos, eventualmente com emprego de teleterapia paliativa, costuma ser a melhor opção clínica para pacientes:

- Com doença refratária a até dois esquemas quimioterápicos mais recentes;
- Com envolvimento do sistema nervoso central pelo linfoma; ou
- Com uma capacidade funcional comprometida (escala ECOG de 3-4).

Considerações finais

Em vista do exposto, a Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS sugere a incorporação do rituximabe para tratamento de doentes com linfoma folicular (LF), nos seguintes cenários clínicos:

a) Quimioterapia de primeira linha (em pacientes que não receberam tratamento sistêmico prévio):

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

- Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo, em combinação com quimioterapia (CVP, CHOP, FCM ou FC), máximo de 8 ciclos;
- Em pacientes com LF grau 3B, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo, em combinação com o regime quimioterápico CHOP, máximo de 8 ciclos;

b) Quimioterapia de segunda linha (em pacientes que receberam tratamento sistêmico prévio **sem** rituximabe):

- Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo, em combinação com quimioterapia (CVP, CHOP, FCM ou FC), máximo de 8 ciclos;
- Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional comprometida (escala ECOG 2), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea semanal por quatro semanas.

O Impacto Orçamentário

O impacto anual estimado da incorporação do Rituximabe (a R\$ 4,10/mg), em 2013, seria de R\$ 28.259.865,00 (o SUS deve gastar em 2013 R\$ 5.615.948,80 com a quimioterapia do linfoma folicular sem o Rituximabe, que é mantida), que seria reduzido para **R\$ 17.304.638,49** ao ajustar-se para R\$ 4,10/mg o valor do rituximabe no procedimento atual de quimioterapia do Linfoma Difuso de Grandes Células (hoje, com R\$ 5,45/mg). As tabelas 1 e 2 demonstram as bases de cálculo desse impacto.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

TABELA 1 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA NÃO HODGKIN FOLICULAR COM RITUXIMABE			
2013 (2012 mais 10%)			
CÓDIGO	PROCEDIMENTO	Freqüência	Valor
03.04.03.016-3	LINFOMA NÃO HODGKIN DE BAIXO GRAU 1ª LINHA	4.929	3.154.412,80
03.04.03.017-1	LINFOMA NÃO HODGKIN DE BAIXO GRAU 2ª LINHA	2.279	2.461.536,00
TOTAL		7.208	5.615.948,80

Valor mensal de Rituximabe	
Dose por ciclo em mg (375mg x 1,70 m2)	637,50
Valor por ciclo 637 mg (em R\$)	2.613,75
Valor total de Rituximabe por mês (1,5 ciclo por mês)	3.920,63

Impacto anual dos novos procedimentos - 2013	
Valor mensal vezes o número de procedimentos anual	28.259.865,00
Impacto anual dos novos procedimentos - 2013	28.259.865,00

COM A REDUÇÃO - LDGCB
17.304.638,49

O Linfoma não Hodgkin Folicular tem indicação consistente de Rituximabe e representa 20% dos LNH e até 70% dos LNH indolentes.

O LNH Folicular deve ter o anti-CD 20 + ao exame de imuno-histoquímica (procedimento tabelado desde 1998).

Indicação de Rituximabe integrante da poliquimioterapia de 1a. linha e 2a. linha - C82 (LNH Folicular) = 7.203 procedimentos estimados para 2013. SEM A MONOQUIMIOTERAPIA COM RITUXIMABE (MANUTENÇÃO).

Valor previsto para o Rituximabe: R\$ 4,10/mg. SC média do brasileiro adulto = 1,70m2

Dose preconizada: 375mg/m2 - 21/21 dias - 8 ciclos (ressarcimento no SUS: 1,5 ciclo/mês - máximo de 06 meses para 08 ciclos: regra de controle).

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

TABELA 2 - QUIMIOTERAPIA DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B			
2013 (2012 mais 10%)			
CÓDIGO	PROCEDIMENTO	Freqüência	Valor
03.04.06.022-4	LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B - 1ª LINHA	11.545	71.403.601,36

Valor mensal de Rituximabe			HOJE
Dose por ciclo em mg (375mg x 1,75 m2)	656,25		656,25
Valor por ciclo 656,25 mg (em R\$)	3.490,63		4.376,56
Valor total de Rituximabe por mês (1,5 ciclo por mês)	5.235,94		6.564,84

Impacto anual dos novos procedimentos - 2013			REDUÇÃO DE GASTOS
Valor mensal vezes o número de procedimentos anual	60.448.374,84		10.955.226,51

Valor previsto para o Rituximabe: R\$ 4,10/mg. SC média do brasileiro adulto = 1,75m2. Hoje: R\$5,45/mg

Dose preconizada: 375mg/m2 - 21/21 dias - 8 ciclos (ressarcimento no SUS: 1,5 ciclo/mês - máximo de 06 meses para 08 ciclos: regra de controle).

Fonte: DataSUS-TabWin/SIA - jan a dez de 2012 - Tabulação: 22/04/2013

Recomendação da CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 16ª reunião do plenário do dia 05/06/2013 recomendaram a incorporação do rituximabe para o tratamento de linfoma folicular, conforme as indicações de uso apresentadas acima, nas “considerações finais”.

Consulta Pública

A consulta pública foi realizada entre os dias 26/07/2013 e 14/08/2013. Foram recebidas 26 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 81, que tratou da demanda sobre “rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha”. Somente são consideradas as contribuições que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Do total de 26 contribuições enviadas, 31% (n= 8) se referiram a contribuições de instituições de saúde/hospitais, 23% (n= 6) de associações de pacientes e 8% (n = 2) de sociedade médica (Gráfico 1).

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

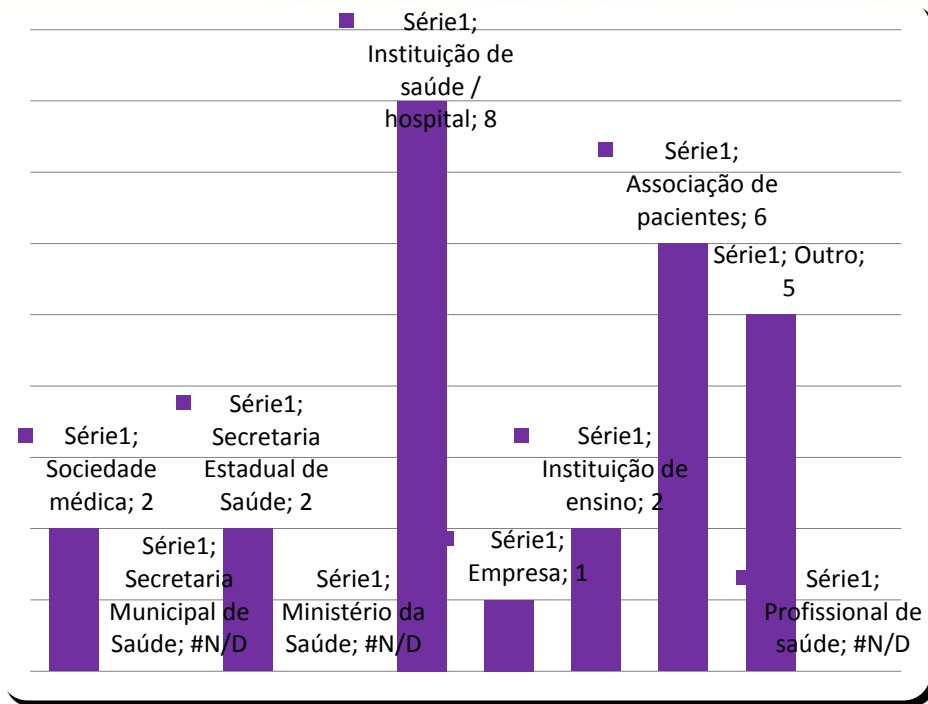


Gráfico 1 – Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

Todas as contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva da CONITEC e posteriormente apresentadas e discutidas em reunião do Plenário da CONITEC para a deliberação final.

Em resumo, em sua maioria foram relatos de médicos, profissionais de saúde e pacientes favoráveis à recomendação de incorporação do rituximabe e que acham que isso representará um avanço para o SUS. Três questionamentos foram feitos e seguem abaixo explicitados:

- Um questionamento foi a respeito da indicação do rituximabe em monoterapia para pacientes com doença volumosa, pois, de acordo com o estudo clínico apresentado, o ideal seria utilizar rituximabe com poliquimioterapia. A CONITEC esclarece que a indicação do rituximabe para estes pacientes foi em poliquimioterapia, quando com capacidade funcional adequada (escala ECOG 0 ou 1), sendo a monoterapia indicada nos pacientes com capacidade funcional comprometida (escala ECOG 2), como pode ser observado no tópico “**considerações finais**” deste relatório.
- Dois questionamentos foram feitos sobre a não recomendação pelo tratamento de manutenção para os pacientes em 2ª linha, quando o texto

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

do Relatório reconhece a sua utilidade para a manutenção após a segunda linha quimioterápica. A CONITEC esclarece que houve preocupação com a imaturidade dos dados referentes aos desfechos duros nos estudos. Essa imaturidade decorre de dois fatores: o encerramento antecipado do ensaio clínico, em razão do benefício verificado em um desfecho intermediário (tempo de progressão), e o tempo de seguimento limitado no momento da análise dos dados. No estudo PRIMA, foram recrutados 505 e 513 pacientes nos braços manutenção e observação, respectivamente. Destes, apenas 93 (18,4%) no braço manutenção e 174 (33,9%) no grupo de observação tinham progredido no momento da análise, nenhum dos pacientes havia sido acompanhado por mais de 4 anos e o número de óbitos era insuficiente para uma análise de sobrevida. Assim, a Conitec não considerou os dados de eficácia disponíveis suficientemente definitivos para justificar o uso do rituximabe em manutenção nesta doença de longa evolução, incurável e recidivante.

As contribuições enviadas estão disponíveis no sítio da CONITEC, no link referente ao tema deste relatório, no seguinte endereço eletrônico:

http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=39823&janela=1

Deliberação final

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/09/2013 deliberaram, por unanimidade, por **recomendar a incorporação** do rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, na quimioterapia de primeira linha e de segunda linha (tratamento de indução) nos casos que não receberam o tratamento prévio com rituximabe, conforme protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 66/2013.

Decisão final

PORTARIA Nº 63, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2013

Torna pública a decisão de incorporar o rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art. 1º Fica incorporado o rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEONARDO BATISTA PAIVA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 252, de 30 de dezembro de 2013, pág. 766.

Referências Bibliográficas

1. Ardesna KM, Qian W, Smith P, et al. An intergroup randomised trial of rituximab versus a watch and wait strategy in patients with stage II, III, IV, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma (grades 1, 2 and 3a). A preliminary analysis. *Blood*. 2010;116(21). Abstract 6 (ASH Annual Meeting Abstracts).
2. Bachy E, Brice P, Delarue R, et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the prerituximab era: effect of response quality on survival—A study from the groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol*. 2010; 28(5):822-829.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: Rituximabe para o tratamento do linfoma não-Hodgkin de células B folicular CD20 positivo. Brasília: Ministério da Saúde, 22 pp, fevereiro de 2013.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

4. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 2006; 108:1504-1508.
5. Conconi A, Motta M, Bertoni F, et al. Patterns of survival of follicular lymphomas at a single institution through three decades. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(6):1028-1034.
6. Davis TA, White CA, Grillo-López AJ, et al. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: Results of a phase II trial of rituximab. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1851–1857.
7. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, et al.: Follicular lymphoma international prognostic index 2 : a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4555-4562.
8. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006;108(13):4003-4008.
9. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly × 4 schedule. *Blood*. 2004;103(12):4416-4423.
10. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma—a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1088-1095.
11. Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Systems, Follicular lymphoma. Eds Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman J. IARC:Lyon, 4th edition, 2008. pp 220–8.
12. Herold M, Haas A, Srocket S, 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*. 2007;25(15):1986–1992.
13. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725–3732.
14. Hochster H, Weller E, Gascoyne R, et al. Cyclophosphamide and Fludarabine (CF) in advanced indolent lymphoma: results from the ECOG/CALGB intergroup E1496 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):8004. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

15. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1607-1614.
16. Horn H, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011; 96(9):1327–34.
17. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. Nov 1989;7(11):1630-6.
18. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4579–4586.
19. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4480-4484.
20. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2825–2833.
21. Numata A, Tomita N, Fujimaki K, Tanaka M, Hashimoto C, ET al. Retrospective study of the utility of FLIPI/FLIPI-2 for follicular lymphoma patients treated with R-CHOP. *J Clin Exp Hematop*. 2012;52(1):77-9.
22. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, et al. Randomized study of rituximab in patients with relapsed or resistant follicular lymphoma prior to high-dose therapy as in vivo purging and to maintain remission following high-dose therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28 suppl:7s. Abstract 8005.
23. Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: Results of the GELA–GOELAMS FL 2000 study. *Blood*. 2008;112(13):4824–4831.
24. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42-51.
25. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4). CD003805.
26. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258-65.
27. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2005; 23(22):5019-5026.
28. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 81

- rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006;108(10):3295-3301.
29. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2853-2858.
 30. Vidal L, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(23):1799-806.
 31. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici 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*. 2009;101(4):248-255.
 32. Witzens-Harig M, Benner A, Rieger M, et al. Rituximab maintenance therapy in CD20+ B-Cell non-Hodgkin-lymphoma—final results of a multicenter prospective randomised phase II study. *Blood*. 2009;114(22):1707. (ASH Annual Meeting Abstracts).
 33. Witzens-Harig M, Reiz M, Heiss C, et al. Quality of life during maintenance therapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized controlled trial. *Ann Hematol*. 2009;88(1):51-57.
 34. União Internacional Contra o Câncer. TNM – Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer, 2012. Xxv, 325p. (7ª Edição)