



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 505

Medicamento	X
Material	

**Solicitante:** Exma. Sra. Juíza Dra. Lia Sammia Souza Moreira

09ª Vara da Comarca de Fortaleza

**Número do processo:** 0263661-26.2020.8.06.0001

**Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:**

12/11/2020

**Data do Parecer:** 21/11/2020

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	3
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	5
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	6
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	6
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	6
8. Custo do tratamento -----	8
9. Conclusões -----	9
10. Sobre as perguntas formuladas -----	10
11. Referências -----	12



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **rituximabe** na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> ao mês, equivalente a 637 mg mensais por seis meses, em associação ao esquema quimioterápico CHOP, para paciente de 74 anos com linfoma não Hodgkin do manto CD20-positivo estágio clínico IA.

### 2) Considerações teóricas

O linfoma do manto corresponde a 3% de todos os casos novos de linfoma não-Hodgkin (LNH). É caracterizado pela translocação cromossômica recíproca t(11;14), que justapõe o locus da ciclina D1 com o locus do gene da cadeia pesada de imunoglobulina (*IGH*), o que resulta em superexpressão de ciclina D1. A doença tem um curso clínico mais agressivo, quando comparado com os subtipos histológicos mais indolentes de LNH; mas, ao contrário de outras variedades agressivas de linfoma, o linfoma de manto é considerado incurável com quimioterapia convencional.

Pacientes com linfoma do manto tipicamente se apresentam com doença extensa e envolvimento de múltiplos linfonodos, assim como do baço, da medula óssea e do trato gastrointestinal. A idade mediana ao diagnóstico é de 65 anos. A terapia padrão para esses pacientes consiste em quimioterapia (por exemplo, com o regime CHOP, que consiste na combinação de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) combinado ao anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe. Apenas uma minoria de pacientes atinge resposta completa, e recidiva ou progressão normalmente ocorre após 2 a 3 anos, resultando em uma sobrevida global mediana inferior a 5 anos.

Poucos pacientes se apresentam com linfoma do manto localizado (estádios clínicos I e II, como no caso da parte autora). As evidências científicas acerca do manejo do linfoma do manto precoce são escassas e retrospectivas. Em uma análise retrospectiva de 26 pacientes com linfoma do manto localizado, os doentes submetidos a radioterapia associada ou não a quimioterapia tiveram sobrevida livre de



progressão em 5 anos significativamente superior (11% versus 68%;  $p=0,002$ ), além de tendência à maior sobrevida global, em comparação com os pacientes que não receberam radiação. Na ausência de um estudo clínico randomizado, radioterapia ou quimioimunoterapia com ou sem radioterapia são estratégias recomendadas como tratamento de indução (LEITCH et al, 2003). Em um estudo randomizado, todos os pacientes com linfoma do manto tratados com radioterapia recidivaram dentro de um ano. Portanto, um regime inicial de quimioterapia seguido por radioterapia de consolidação, quando apropriado, parece ser o tratamento mais apropriado nesses casos (DREYLING et al, 2017).

### 3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe está associado a ganho de sobrevida quando adicionado à quimioterapia padrão em pacientes com linfoma de células B de baixo grau ou linfoma difuso de grandes células B. Diversos estudos avaliaram o resultado da incorporação do rituximabe ao tratamento do linfoma de linfoma do manto.

Rituximabe mostrou resposta expressiva e sobrevida livre de progressão prolongada em pacientes com linfomas indolentes e linfoma do manto quando comparado com o regime CHOP (CZUCZMAN et al, 2004; LENZ et al, 2005). Estudos de fase III que adicionaram rituximabe a uma variedade de regimes confirmaram esses benefícios em doentes com linfoma avançado indolente, independentemente da exposição prévia a quimioterapia. Alguns destes estudos (FORSTPOINTNER et al, 2004; HEROLD et al, 2004) sugeriram um benefício em sobrevida global em favor da adição do rituximabe. Dados de registro de 638 pacientes tratados com quimioterapia associada ou não a rituximabe identificaram uma maior sobrevida mediana (37 versus 27 meses;  $p<0,001$ ) nos doentes expostos ao anti-CD20 (GRIFFITHS et al, 2011), um resultado que deve ser interpretado com cautela devido à sua natureza observacional.

Um estudo randomizado de fase III foi desenhado para avaliar o impacto da adição de rituximabe ao regime CHOP (LENZ et al, 2005). Um total de 122 pacientes foram tratados com seis ciclos de CHOP ou com o mesmo esquema adicionado de



rituximabe (R-CHOP). Todos os pacientes com mais de 65 anos receberam manutenção com interferon. R-CHOP foi superior a CHOP em termos de taxa de resposta (94% versus 75%;  $p=0,0054$ ) e taxa de resposta completa (34% versus 7%;  $p=0,013$ ), os dois desfechos primários do estudo. Observou-se também um aumento do tempo para falha do tratamento (21 versus 14 meses;  $p=0,013$ ), mas não da sobrevida livre de progressão ou da sobrevida global, com o uso do agente anti-CD20.

Devido à limitação da qualidade de evidência, os dados sobre o papel do rituximabe em pacientes com linfomas indolentes e linfoma do manto foram compilados em uma metanálise pelo grupo colaborativo Cochrane em 2007. Os autores incluíram sete estudos randomizados que avaliaram o papel da adição de rituximabe em um total de 1943 pacientes com linfoma folicular, linfoma do manto ou outros linfomas indolentes (SCHULZ et al, 2007). Foram analisados três estudos que envolveram pacientes com linfoma de manto. Neste subgrupo, que abrangeu 260 pacientes, o uso do rituximabe associou-se a aumento de sobrevida global (*hazard ratio* [HR] 0,60; intervalo de confiança [IC] de 95% 0,37-0,98). Contudo, encontrou-se heterogeneidade entre os estudos, o que reduziu a confiabilidade do resultado. Em uma análise de sensibilidade que excluiu o estudo de Forstpointner et al, o qual incluía pacientes que tinham doença recidivada ou refratária, a heterogeneidade desapareceu ( $p=0,54$ ), ao passo que a indicação de aumento de sobrevida para a adição de rituximabe permaneceu (HR 0,78; IC de 95% 0,45-1,35). A análise da taxa de controle de doença foi feita em um único estudo (LENZ et al, 2005), que mostrou superioridade no grupo tratado com rituximabe (*odds ratio* 0,54; IC de 95% 0,33-0,88). De forma similar, houve maior taxa de resposta entre os pacientes expostos ao anti-CD20 (razão de risco 1,22; IC de 95% 1,05-1,42).

Os autores concluíram que há uma sugestão de impacto do rituximabe na taxa de resposta, controle de doença e sobrevida global de pacientes com linfoma do manto, mas que há incerteza no efeito na sobrevida devido à heterogeneidade significativa entre os estudos. Apontaram que havia uma necessidade de mais estudos randomizados em pacientes com linfoma do manto que focassem nos diferentes grupos de riscos, na intensidade da quimioterapia em doentes de risco favorável e no papel da terapia de indução. Recomendaram, por fim, que o tratamento concomitante



com quimioterapia e rituximabe poderia ser considerado no manejo de pacientes com linfoma indolente e linfoma do manto.

O tratamento do linfoma do manto depende da idade e do desempenho clínico do paciente. Doentes mais jovens e aptos são comumente tratados com combinações intensas de quimioterapia, associadas ou não a transplante autólogo de medula óssea. Por outro lado, pacientes mais idosos ou mais frágeis – como no caso da parte autora – são tipicamente expostos à combinação de quimio e rituximabe, com ou sem rituximabe de manutenção (MADDOCKS et al, 2018).

O uso do rituximabe foi avaliado em população mais idosa. Em um estudo clínico que incluiu 560 pacientes com mais de 60 anos e estágio clínico II a IV, pacientes não elegíveis à terapia de alta dose foram randomizados para receberem o regime CHOP em associação a rituximabe (R-CHOP) ou a combinação de rituximabe, fludarabina e ciclofosfamida (R-FC). A sobrevida global em 5 anos foi significativamente superior com o esquema R-CHOP (47% *versus* 62%;  $p=0,005$ ). Além disso, uma segunda randomização avaliou o papel da terapia de manutenção com rituximabe *versus* interferon. O anti-CD20 aumentou a taxa de remissão em 4 anos de 29% para 58% em comparação com o agente imunoterápico ( $p=0,01$ ) (KLUIN-NELEMANS et al, 2012). Este estudo definiu o regime R-CHOP como um padrão em pacientes idosos com linfoma do manto, embora não tenha sido desenhado para avaliar o papel do rituximabe (MADDOCKS et al, 2018).

#### 4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	MABTHERA®
Princípio ativo	Rituximabe
Registro ANVISA	101000548
Vencimento do registro	06/2028
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Sim
Apresentação	Solução com 100 mg, 500 mg, 1400 mg ou 1600 mg
Laboratório	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.
Indicação conforme bula	- Pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



# TJCE

Tribunal de Justiça  
do Estado do Ceará



# NAT-JUS

Núcleo de Apoio  
Técnico ao Judiciário

quimioterapia; pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP; pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia

- Pacientes com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução.
- Em combinação com metotrexato para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF).
- em combinação com quimioterapia para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento.
- em combinação com glicocorticoides é indicado para o tratamento das seguintes vasculites ativas graves: granulomatose com poliangiite (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM).
- tratamento de pacientes com pênfigo vulgar (PV) moderado a grave.

\*<https://consultas.anvisa.gov.br> (BRASIL, ANVISA 2020) (Acesso 21 nov 2020)

Embora não haja referência expressa ao linfoma de manto nas indicações de tratamento, a doença pode ser interpretada como integrante do grupo “linfoma de baixo grau”, que é, por sua vez, contemplada nas indicações de bula.

## **5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)**

A CONITEC avaliou a incorporação do rituximabe ao SUS no tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células, de linfoma não Hodgkin do tipo folicular e de artrite reumatoide. Não consta, até o presente momento, demanda para analisar a incorporação da rituximabe ao SUS para pacientes com linfoma do manto.

## **6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público**

O SUS oferece estratégia de cuidado conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para Linfoma Difuso de Grandes Células B e Linfoma Folicular, mas não tem publicação sobre o tratamento de linfoma do manto.

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)





## 7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Não há PDCT dirigido para linfoma do manto. O PCDT de linfoma difuso de alto grau indica quimioterapia de primeira linha com o esquema CHOP isoladamente ou em associação ao rituximabe (R-CHOP). Já o PCDT de linfoma folicular sugere como opções quimioterapia baseada em alquilante, possivelmente associado a alcaloide da vinca e corticoide (como o esquema CHOP), ou baseada em fludarabina, para o paciente com doença avançada. Radioterapia isolada ou seguimento exclusivo podem ser indicados em casos selecionados. O PCDT de linfoma folicular também aponta rituximabe como uma agente ativo no manejo da doença.

De acordo com as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network*, nos EUA, radioterapia ou quimioterapia em associação a rituximabe podem ser opções de tratamento para o linfoma do manto estágio clínico I, como no caso da parte autora.

Devido a seu custo, o rituximabe não é disponibilizado pelo SUS para a doença. Consta na Relação de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde (RENAME), mas devido à aprovação pela CONITEC para o tratamento de outras condições hematológicas ou para artrite reumatoide, doenças para as quais as evidências clínicas são mais sólidas.

Não há uma lista específica de medicamentos para o tratamento de câncer no SUS. O cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS ou CACONS) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Os serviços de atendimento oncológico devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, incluindo procedimentos diagnósticos, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte e cuidados paliativos.

O fornecimento de medicamentos oncológicos pelo SUS é realizado através de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC). A tabela de APAC não faz referência a medicamentos ou esquemas terapêuticos específicos, mas a situações tumorais e a indicações de tratamento, conforme codificado pelo Ministério



da Saúde. No Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM dos SUS (SIGTAP; <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>) é possível ter acesso à codificação citada. Compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia - público ou privado, com ou sem fins lucrativos - o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

### 8) Custo do tratamento

Segundo o médico assistente, o rituximabe deve ser utilizado na dose de na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> ao mês, equivalente a 637 mg mensais por seis meses. Dada a área de superfície corpórea do paciente, a dose equivaleria a 1 frasco de 500 mg e 2 frascos de 100 mg por ciclo, por um total de seis ciclos

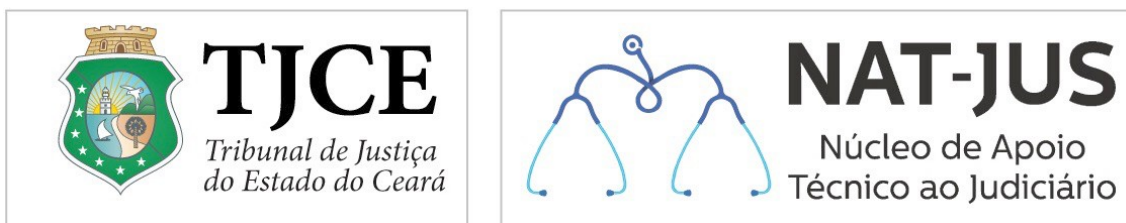
Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, acessada em 21/11/2020 (BRASIL, ANVISA, 2020).

Rituximabe (similar de menor custo)	ICMS 18%			Custo mensal	Custo médio estimado do tratamento completo
	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
TRUXIMA (CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE FARMACEUTICOS DO BRASIL) 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 1 FA VD TRANS X 50 ML	4.199,51		3.355,83	3.355,83	20.134,98
TRUXIMA (CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE FARMACEUTICOS DO BRASIL) 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 FA VD TRANS X 10	1.412,19		1.128,48	2.256,96	13.541,76

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)





ML

<b>Tratamento completo</b>	-	-	-	<b>33.676,44</b>
----------------------------	---	---	---	------------------

Rituximabe (medicamento de referência)	ICMS 18%			Custo mensal	Custo médio estimado do tratamento completo
	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
<b>MABTHERA (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS)</b> 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 1 FR VD TRANS X 50 ML	8599,91		6872,19	6872,19	41.233,14
<b>MABTHERA (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS)</b> 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 2 FR VD TRANS X 10 ML	3.445,17		2.753,04	5.506,08	33.036,48
<b>Tratamento completo</b>	-	-	-	<b>12.378,27</b>	<b>74.269,62</b>

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

\*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. Comunicado n° 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora.

## 9) Conclusões

A parte autora é portadora de linfoma do manto em estágio clínico IA. Devido à idade, não é considerada elegível para terapia intensa, incluindo transplante de medula óssea. O tratamento consiste em quimioterapia ou, em casos selecionados, radioterapia. A adição do rituximabe à quimioterapia mostrou aumentar sobrevida global, controle de doença e taxa de resposta em estudos randomizados e em

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



metanálise. Contudo, a heterogeneidade da população estudada, o número limitado de pacientes tratados e os resultados discordantes em diferentes estudos fazem com que a qualidade da evidência sobre o impacto do medicamento na sobrevida global de pacientes com linfoma do manto seja considerada moderada. Ainda assim, a adição do rituximabe passou a fazer parte das recomendações internacionais de conduta para o manejo da doença. O custo total do tratamento, de acordo com a solicitação da médica assistente e calculado a partir do medicamento similar de menor valor, seria de R\$ 33.676,44.

#### **10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:**

**a) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;**

Quimioterapia com regimes como CHOP e, em casos selecionados, radioterapia.

**b) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?**

Sim, evidências de qualidade moderada indicam que o medicamento é eficiente para o tratamento da doença. Pode ser administrado eficazmente no caso da parte promovente.

**c) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?**

Sim, há estudos randomizados e meta-análise que indicam ganho de sobrevida com o uso do rituximabe, além de aumento de taxa de resposta e controle de doença. Contudo, a heterogeneidade dos estudos incluídos na meta-análise faz com que a qualidade da evidência relativa ao impacto do medicamento na sobrevida global seja considerada de qualidade moderada.



**d) Há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?**

O medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe ou a proteínas murinas ou a qualquer um dos seus excipientes. Não há evidência de contraindicação no caso do autor.

**e) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?**

Quimioterapia convencional, como o esquema CHOP, é um tratamento ativo. Evidências de qualidade moderada indicam que a adição do rituximabe ao esquema CHOP aumenta a sobrevida dos pacientes.

**f) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?**

Sim, é aprovada no SUS para várias indicações, incluindo “linfoma de baixo grau” – grupo no qual o linfoma do manto pode ser incluído. A medicação é incorporada ao SUS para o tratamento de linfoma de alto grau, mas não para o linfoma do manto.

**g) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?**

A parte autora tem um diagnóstico precoce da doença, em estágio clínico IA. É um achado incomum em pacientes com linfoma do manto, cujo diagnóstico é tipicamente tardio. Nos raros casos de linfoma do manto estágio clínico I, o tratamento local exclusivo com radioterapia é uma opção considerada válida tanto pelo consenso norte-americano (NCCN) quanto pelo consenso europeu, embora algo controversa e menos utilizada, e é disponível no SUS. Sugere-se questionar ao médico assistente se a apresentação da doença seria compatível com o tratamento baseado em radioterapia. Registre-se, ainda, que em numerosas avaliações técnicas prévias sobre a indicação de rituximabe em pacientes com linfomas do manto disponíveis no banco de dados do NATJUS-CE e do e-NATJUS (Notas Técnicas de No. 9715, 16258, 17150, 17589,



19512, 19948, 20177 e 20316), em diferentes cenários, os pareceres têm sido consistentemente favoráveis à indicação do medicamento.

**h) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.**

Pode-se dizer que a adição do rituximabe aumenta taxa de resposta e controle de doença em comparação com quimioterapia isolada. Dados de qualidade moderada indicam que há também ganho de sobrevida com a incorporação do medicamento. A droga é recomendada em diretrizes internacionais neste cenário e é consistentemente favorecida em avaliações técnicas anteriores do NATJUS e e-NATJUS, em casos similares. Na indisponibilidade do rituximabe, quimioterapia isolada com o regime CHOP seria indicada, com resultados inferiores em resposta, controle de doença e, provavelmente, sobrevida.

## 11) Referências

1. Brasil. Agência Nacional e Vigilância Sanitária (ANVISA) – Consulta de produtos. Disponível em:  
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000202119750/?nomeProduto=mabthera>. Acesso em 16 de novembro de 2020.
2. Brasil. Agência Nacional e Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Disponível em:  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5932738/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2020\\_07\\_v1.pdf/041d92c5-e6f8-458f-b176-a2f9ea9a3ac2](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5932738/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_07_v1.pdf/041d92c5-e6f8-458f-b176-a2f9ea9a3ac2). Acesso em 16 de novembro de 2020.



3. National Comprehensive Cancer Network: B-Cell Lymphoma. NCCN Guidelines Version 2.2020. Acessado em [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)
4. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>. Acesso em 16 de novembro de 2020.
5. Hainsworth JD, Burris HA III, Morrissey LH. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent nonHodgkin's lymphoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2001
6. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunnigham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghielmini M, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol 2000;18(2):317-24.
7. Foran JM, Cunningham D, Coiffier B, SolalCeligny P, Reyes F, Guielmini M, et al. Treatment of mantle-cell lymphoma with Rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. Ann Oncol 2000;11(Suppl1):117-21.
8. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, Grossbard M, Poor C, Janicek MJ, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. J Clin Oncol 2002;20(5):1288-94.
9. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Johnson P, et al. ituximab (antiCD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. Blood 1998;92(6):1927-32.
10. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004; 104: 3064–3071.



11. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow up. *J Clin Oncol* 2004; 22 (23):4711-6.
12. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(10):3064-3071.
13. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23(9):1984-1992.
14. Schulz H, Bohlius J, Trelle S, et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Overall Survival in Patients With Indolent or Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of National Cancer Institute* 2007;99:706-14.
15. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):520-31.
16. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood* 2018; 132(16):1647-1656.
17. Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Results of a Prospective Randomised Open Label Phase III Study Comparing Rituximab Plus Mitoxantrone, Chlorambucile, Prednisolone Chemotherapy (R-MCP) Versus MCP Alone in Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Mantle-Cell-Lymphoma (MCL). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2004; Vol. 104, issue 11:584.
18. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2003 Oct;14(10):1555-61.
19. Griffiths R, Mikhael J, Gleeson M, et al. Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(18):4808-16.





20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphoma. Version 4.2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)
21. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv62-iv71.
22. Engelhard M, Unterhalt M, Hansmann M et al. Follicular lymphoma, immunocytoma, and mantle cell lymphoma: randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease. *Ann Oncol* 2008; 19 (suppl. 4): 418