

The logo for CATES, featuring the word "CATES" in white capital letters on a dark blue rounded rectangular background. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline.

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

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 12/2016**

Ibrutinibe para o tratamento do linfoma de células do manto

**Belo Horizonte
Agosto - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2016. 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.

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:

Michael Ruberson Ribeiro da Silva

Mestre em Medicamentos e

Assistência Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Imbruvica™ (Ibrutinibe)

Indicação na bula: tratamento de linfoma de célula do manto (LCM), em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e da leucemia linfocítica crônica (LLC), incluindo Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC).

Pergunta: eficácia e segurança do ibrutinibe em pacientes com linfoma de células do manto.

Evidências: Foi analisado um ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia e segurança de ibrutinibe em comparação direta com tensirolimus em pacientes com recidiva ou refratários ao LCM. Ibrutinibe foi considerado melhor do que tensirolimus para sobrevida livre de progressão da doença, no entanto não houve diferenças estatisticamente significativas para a sobrevida global. Em relação ao perfil de toxicidade ibrutinibe apresentou melhor tolerabilidade. O ibrutinibe é uma tecnologia recente e destaca-se a escassez de estudos, sobretudo aqueles que realizem comparações com outras tecnologias.

Conclusões: são necessários mais estudos que comparem o ibrutinibe com outros tratamentos utilizados para a LCM. Além disso, esse medicamento apresenta um alto custo para o SUS e pode não ser custo-efetivo.

CONTEXTO

O Linfoma de Células do Manto (LCM) é uma doença linfoproliferativa de células B maduras de caráter geralmente agressivo que corresponde a aproximadamente 6 a 8% de todos os Linfomas Não Hodgkin (LNH). Trata-se de uma neoplasia maligna, que afeta mais comumente homens com idade acima de 60 anos, geralmente se apresenta na forma de doença avançada, com sobrevida média de três a cinco anos^(1,2,3,4). Os linfócitos malignos podem apresentar-se com variações morfológicas, incluindo células pequenas redondas (que se assemelha a leucemia linfocítica crônica), células de zona marginal, células pleomórficas e as células blastoides⁽⁵⁾.

1-População acometida: Pacientes com linfoma de células do manto com recidiva ou refratários a tratamento prévio.

2-Prevalência/Incidência: LCM é responsável por 6 a 8% dos linfomas não-Hodgkin (NHL) e apresenta uma incidência de cerca de 0,4 por 100.000 pessoas / ano⁽¹⁾. Nos EUA, a taxa de incidência tem aumentado na população total, particularmente nos idosos, apresentando maior prevalência em homens, com frequência três vezes superior as mulheres^(2, 5), e em caucasianos⁽⁴⁾. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimam-se 5.210 casos novos de linfoma não Hodgkin (LNH) em homens e 5.030 em mulheres para o Brasil no ano de 2016. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,27 casos novos a cada 100 mil homens e 4,88 para cada 100 mil mulheres. Considerando a prevalência estimada de LCM, estimam-se 615 a 820 casos novos do LCM no Brasil para o ano de 2016⁽⁶⁾.

3-Curso da doença: O Linfoma de Células do Manto (LCM) tem curso variado, podendo se manifestar como doença indolente, mas geralmente tem comportamento agressivo. Comprometimento do trato gastrointestinal, baço e medula óssea são comuns⁽⁴⁾. A doença é classificada em quatro estágios de acordo com a classificação de Ann Arbor e o estadiamento da doença é importante para a definição do tratamento a ser implementado⁽⁵⁾. Geralmente está associada com a progressão rápida, apenas com respostas temporárias à quimioterapia, e uma alta taxa de recorrência, resultando em um mau prognóstico a longo prazo com a mediana de sobrevida global de três a cinco anos. No entanto, alguns pacientes sucumbem à doença em menos de 6 meses, ao passo que outros, cerca de 8%, sobrevivem mais de 10 anos. As variantes blastoides e pleomórficas são mais agressivas, com uma

mediana de sobrevida global de 18 meses⁽²⁾. Pacientes com recidiva da doença respondem mal à quimioterapia e apresentam rápida progressão, resultando numa mediana de sobrevida global de um a dois anos. Apesar dos avanços recentes, e com a exceção de uma pequena população de pacientes elegível para o transplante de medula óssea (TMO), não há um padrão de tratamento na recaída do LCM reconhecido internacionalmente⁽¹⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: ImbruvicaTM

2-Princípio ativo: Ibrutinibe

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 112363412. Validade: 07/2020.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação: tratamento de pacientes com linfoma de célula do manto (LCM) que tenham recebido pelo menos uma terapia previa; de leucemia linfocítica crônica (LLC), incluindo Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC); de leucemia linfocítica crônica (LLC), incluindo Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) com depleção 17p; de Macroglobulinemia de Waldenström.

Observação importante: foi concedida junto ao FDA aprovação acelerada para a indicação de linfoma de célula do manto baseado nas taxas gerais de resposta. A continuação da aprovação

para esta indicação poderá ser contingenciada após verificação dos benefícios em ensaios clínicos⁽⁷⁾.

b) EMA

Sim Não

Indicação: tratamento de pacientes com linfoma de célula do manto (LCM) refratário ou recidivo; de leucemia linfocítica crônica (LLC) refratária, recidivo ou sem tratamento prévio; de Macroglobulinemia de Waldenström refratário ou recidivo⁽⁸⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

De acordo com a Sociedade Europeia de Oncologia Médica, do *inglês European Society for Medical Oncology* (ESMO), o tratamento do linfoma de células do manto (LCM) é dividido em duas partes: a) tratamento de primeira linha convencional ou intensivo, consolidado com transplante de medula óssea; b) tratamento de recidiva da doença ou refratário ao tratamento de primeira linha⁽⁵⁾.

Tratamento de primeira linha

O tratamento de primeira linha dos pacientes com LCM pode ser realizado com quimioterapia convencional ou com protocolos agressivos. Entende-se como tratamento convencional, os protocolos COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), CHOP (ciclofosfamida, doxarrubicina, vincristina e prednisona). O tratamento agressivo é composto pela quimioterapia (QT) convencional seguida de TMO autólogo ou Hyper-CVAD¹ seguido ou não de TMO. Tanto os protocolos de QT convencional como o Hyper-CVAD podem ser associados ao rituximabe⁽⁴⁾.

De acordo com o Protocolo do Hemorio (2014), o tratamento da doença deve abranger os seguintes esquemas⁽⁹⁾.

¹ Hyper-CVAD é um esquema de quimioterapia que consiste na combinação de drogas em dois cursos de tratamento (A e B). As drogas do grupo A são: ciclofosfamida, vincristina, doxarrubicina e dexametasona. As drogas do grupo B são: metotrexato e citarabina.

- Estágio I - II sem Bulky²: Radioterapia (30-36cgy) com quimioterapia convencional ^(5, 9).
- Jovens sintomáticos (menores de 65 anos) estágios II com doença Bulky, III ou IV: Rituximabe-Hyper-CVAD + consolidação com TMO.
- Idosos saudáveis / Jovens com comorbidades: Rituximabe-CHOP (R-CHOP) e Rituximabe em manutenção.
- Idosos pouco saudáveis: Observação / R-Clorambucil / R-COP.

Outros tratamentos considerados de primeira linha para pacientes idosos são bendamustina + rituximabe; vincristina, doxorubicina, dexametasona, clorambucil (VADC), rituximabe, dexametasona, cisplatina e citarabina (R-DHAP) ⁽⁵⁾.

Tratamento de recidiva e doença refrataria

As opções de tratamento refratário ou recidivo da doença são variadas. Estudos recentes têm avaliado o uso dos seguintes medicamentos para uso nesta condição:

- Bortezonibe (com ou sem rituximabe)
- Bendabustina (com ou sem rituximabe)
- Tensirolimus (com ou sem rituximabe)
- Everolimus
- Ibrutinibe
- Lenalidomide (com ou sem rituximabe) ^(5, 10).

Em pacientes mais jovens, o TMO é potencialmente curativo e tem conseguido remissões a longo prazo, mesmo em pacientes após recidiva precoce e com doença refratária ^(5, 10).

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

² Termo usado para grandes tumores ou linfonodos; geralmente mais resistentes à terapia convencional e com pior prognóstico.

A dose diária definida (DDD) para o ibrutinibe na Organização Mundial de Saúde (OMS) não foi definida⁽¹¹⁾. De acordo com a bula do fabricante do produto, a dose diária de ibrutinibe é de 560 mg por via oral, sendo quatro cápsulas administradas uma vez por dia⁽¹²⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 21 de julho de 2016, considerando o ICMS de 18% e de 0% (imposto desonerado).

Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com ibrutinibe (Imbruvica™).

ICMS	Dose recomendada	diária Apresentação	Valor do tratamento mensal
0%	560 mg	120 cápsulas	R\$ 30.475,01
18%	560 mg	120 cápsulas	R\$ 38.188,57

Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG.

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

Cura da doença

Redução de surtos

Estabilização do paciente

Manutenção do tratamento de uma condição crônica

Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 03/08/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Ibrutinibe é eficaz e seguro para linfoma de células do manto refratário ou recidivo?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 03/08/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Ibrutinibe é eficaz e seguro para linfoma de células do manto refratário ou recidivo?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

O ibrutinibe é uma tecnologia recente e destaca-se a escassez de estudos, sobretudo aqueles que realizem comparações com outras tecnologias. As buscas realizadas retornaram apenas um ensaio clínico randomizado de fase III, conduzido por Dreyling et al (2016).

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico, fase III que incluiu pacientes com recidiva ou refratários ao LCM. 280 pacientes foram randomizados para ibrutinibe (n = 139) ou tensirolimus (n = 141). A análise de eficácia apresentou melhora significativa na sobrevida livre de progressão (p <0,0001) para os pacientes tratados com ibrutinibe contra tensirolimus (taxa de risco 0,43 [95% CI 0,32-0,58]; mediana de sobrevida livre de progressão foi de 14,6 meses [IC 95% 10,4 - não estimáveis] contra 6,2 meses [4,2-7,9], respectivamente. A sobrevida global média não foi alcançada por ibrutinibe versus 21,3 meses para tensirolimus (HR 0,76 [IC 95% 0,53-1,09]; p = 0,1324). Esta diferença não foi estatisticamente significativa. As taxas de sobrevida em 1 ano foram de 68% para ibrutinibe e 61% para tensirolimus. Eventos adversos foram relatados por 138 (99%) pacientes nos dois grupos de tratamento. Os eventos adversos mais frequentemente relatados

(≥20% dos doentes) foram diarreia (29%), tosse (22%), e fadiga (22%) no grupo ibrutinibe e trombocitopenia (56%), anemia (43%), diarreia (31%), fadiga (29%), neutropenia (26%), epistaxe (24%), tosse (22%), edema periférico (22%), náusea (22%), pirexia (21%), e estomatite (21%) no grupo tensirolimus. Ibrutinibe foi melhor tolerado do que o tensirolimus, com grau 3 ou maior de eventos adversos, relatado para 94 (68%) em comparação com 121 (87%) pacientes. Como um evento adverso de interesse clínico especial (grau 3 ou superior) fibrilação atrial foi relatada em cinco (4%) pacientes no grupo ibrutinibe e dois (1%) no grupo tensirolimus. A hemorragia grave foi relatada em 14 (10%) pacientes no grupo ibrutinibe e em nove (6%) no grupo de tensirolimus. Novos diagnósticos de outros tumores malignos foram observados em cinco pacientes (4%) no grupo ibrutinibe e quatro (3%) no grupo tensirolimus. A maioria dos tumores malignos foram câncer de pele não-melanomatoso. Quando ajustado para a exposição, as frequências foram semelhante em ambos os grupos de tratamento. Também foram relatadas menos interrupções de medicação devido a eventos adversos para ibrutinibe contra tensirolimus (9 [6%] vs 36 [26%]). Tratamento com ibrutinibe resultou em melhora significativa na sobrevida livre de progressão e melhor tolerabilidade contra tensirolimus em pacientes com recidiva ou refratários ao LCM ⁽¹⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O tratamento do LCM não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas aprovado no âmbito do Ministério da Saúde. Foi encontrado um Protocolo Estadual do Hemorio do Rio de Janeiro para o tratamento da doença, a qual apresenta como alternativas terapêuticas a quimioterapia, a radioterapia e o TMO ⁽⁹⁾.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e

habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC⁽¹³⁾.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes⁽¹⁴⁾.

Os procedimentos encontram-se registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) sob as seguintes codificações⁽¹⁵⁾:

Tabela 2. Procedimentos registrados para o tratamento do LCM/LNH no SIGTAP.

Código	Procedimento
03.04.03.016-3	Quimioterapia de linfoma não hodgkin de baixo grau de malignidade - 1ª linha
03.04.03.017-1	Quimioterapia de linfoma não hodgkin de baixo grau de malignidade - 2ª linha
03.04.01.029-4	Radioterapia com acelerador linear de fótons e elétrons (por campo)
03.04.01.028-6	Radioterapia com acelerador linear só de fótons (por campo)
05.05.01.001-1	Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea – aparentado
05.05.01.002-0	Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea – não aparentado
05.05.01.007-0	Transplante autogênico de células-tronco hematopoiéticas de medula óssea

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

CADTH ⁽¹⁶⁾

O Comitê de experts do Canadá realizou uma avaliação do ibrutinibe para o tratamento de pacientes com recidiva ou refratários ao LCM em julho de 2016 e recomendou o reembolso do ibrutinibe condicionado à melhora a um nível aceitável do custo-efetividade e uma redução considerável no preço de ibrutinibe. O tratamento deve ser para pacientes com um bom estado de desempenho e até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O Comitê realizou essa recomendação porque quando comparado com tensirolimus, ibrutinibe demonstrou um benefício clínico líquido global com base em uma melhora clínica e estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão, um moderado mas administrável perfil de toxicidade e uma melhora na qualidade de vida. O Comitê reconhece que há incertezas em relação à magnitude dos benefícios clínicos comparado com as opções de tratamento padrão do Canadá, sendo que não existem avaliações de evidências diretas que comparem ibrutinibe com as opções de tratamento padrão do Canadá. Entretanto, o Comitê considerou ibrutinibe não custo-efetivo quando comparado com as opções de tratamento padrão do Canadá, devido ao seu alto custo, através de comparações indiretas. O Comitê ressalta que o potencial impacto orçamentário apresentado do ibrutinibe está provavelmente subestimado e pode ser substancial.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ibrutinibe foi aprovado pela ANVISA em 2015 para o tratamento de LCM, em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe. Um único ensaio clínico de fase III foi encontrado sobre o Ibrutinibe para o tratamento de LMC, sendo esse também utilizado como fonte para uma ATS do CADTH em 2016. Esse estudo demonstrou que ibrutinibe foi considerado melhor do que tensirolimus para sobrevida livre de progressão da doença, no entanto não houve diferenças estatisticamente significativas para a sobrevida global. Em relação ao perfil de toxicidade, ibrutinibe apresentou melhor tolerabilidade. São necessários mais estudos que comparem o ibrutinibe com outros tratamentos utilizados para a doença refrataria ou pós-recidiva. Além disso, esse medicamento apresenta um alto custo para o SUS e pode não ser custo-efetivo no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho SG, Bothos J, Goldberg JD, Enny C, Traina S, Balasubramanian S, Bandyopadhyay N, Sun S, Vermeulen J, Rizo A, Rule S. Ibrutinib versus tensirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):770-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
2. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 78–101.
3. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 511–18.
4. Sociedade Brasileira de Oncologia Clinica. Manual de Condutas. Revista da Sociedade Brasileira de Oncologia Clinica. ISSN 1806-6054. Disponível em <www.sbec.org.br/downloads/MANUAL_CONDUCTAS_2011.pdf>. Acesso em: 05 ago 2016.
5. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92. doi: 10.1093/annonc/mdu264.
6. Instituto Nacional do Câncer. Estatísticas 2016. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>>. Acesso em: 05 ago 2016.
7. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Imbruvica. Label and approval history. label approved on 06/28/2016 (PDF) for NDA no. 205552. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205552Orig1s012lbl.pdf>. Acesso em: 05 ago 2016.
8. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Imbruvica. Product Information. 27/07/2016 Imbruvica -EMA/H/C/003791 -II/0016. Annex I - Summary of product characteristics. Disponível em: <www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. Acesso em: 06 ago 2016.

9. Instituto Estadual De Hematologia Arthur De Siqueira Cavalcanti. Protocolos de Tratamento: hematologia e hemoterapia/ Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti – 2. Ed. – Rio de Janeiro: HEMORIO, 2014. 16 p.: il. tab.
10. National comprehensive cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Hodgkin`s Lymphomas. Version 4.1014.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Ibrutinib. Disponível em: < http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE27>. Acesso em: 05 ago 2016.
12. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Imbruvica™. Bula do Profissional. 20 jul. 2016. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23261232016&pIdAnexo=3913213 >. Acesso em: 05 ago. 2016.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf>. Acesso em: 05 ago 2016.
14. Governo do Estado do Paraná. Secretaria da Saúde. Medicamentos Oncológicos. Disponível em: <www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3064>. Acesso em: 05 ago 2016.
15. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 05 ago 2016.
16. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Expert Review Committee (pERC). Ibrutinib (Imbruvica) Mantle Cell Lymphoma – pERC Final Recommendation. July 19, 2016. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/imbruvica-mantle-cell-lymphoma-relapsedrefractory>>. Acesso em: 05 ago 2016.