

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Ibrutinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5625231	Imbruvica	140 mg, 90 cápsulas	Janssen-Cilag International
5625249		140 mg, 120 cápsulas	N.V.
5770961		140 mg, 30 comprimidos revestidos por película	
5770938		280 mg, 30 comprimidos revestidos por película	
5770946		420 mg, 30 comprimidos revestidos por película	

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

**Data do relatório:** 05/08/2016

**Data de autorização de utilização:** 26/07/2016

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – MSRM restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.1.8 - Inibidores das tirosinacinas

**Código ATC:** L01XE - Protein kinase inhibitors

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:**

IMBRUVICA é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) em recaída ou refratário.

IMBRUVICA, como agente único, é indicado no tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente.

IMBRUVICA é indicado para o tratamento de doentes adultos com LLC que receberam pelo menos uma terapêutica prévia.

IMBRUVICA é indicado para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (MW) que receberam pelo menos uma terapêutica prévia, ou no tratamento de primeira linha em doentes inadequados para quimio-imunoterapia.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação**

IMBRUVICA é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma das células do manto (LCM) em recaída ou refratário.

IMBRUVICA é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma terapêutica prévia, ou em primeira linha na presença de deleção 17p ou mutação TP53, em doentes inadequados para quimioimunoterapia.

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - Indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.pt).

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O ibrutinib demonstrou Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) em ambas as indicações avaliadas e face aos comparadores selecionados. Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p><b>Propriedades farmacológicas</b></p>	<p>O ibrutinib é uma pequena molécula inibidora potente da tirosina cinase de Bruton (TCB). O ibrutinib forma uma ligação covalente com um resíduo da cisteína (Cys-481) no local de ativação da TCB, conduzindo a uma inibição sustentada da atividade enzimática da TCB. A TCB, um membro da família da Tec cinase, é uma importante molécula de sinalização do recetor de antigénio das células B (RCB) e das vias do recetor da citocina. A via do RCB está envolvida na patogénese de várias neoplasias das células B, incluindo o LCM, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma folicular e LLC. O importante papel da TCB na sinalização através dos recetores de superfície das células B resulta na ativação das vias necessárias para despoletar a circulação de células B, a quimiotaxia e a adesão. Estudos pré-clínicos demonstraram que o ibrutinib inibe eficazmente a proliferação maligna das células B e a sobrevivência in vivo, bem como a migração celular e a adesão do substrato in vitro.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="http://infomed.pt">Infomed</a>.</p>
<p><b>Comparador selecionado</b></p>	<p><u>Linfoma das Células do Manto:</u>                  Melhor terapêutica de suporte (MTS) - que na prática clínica será constituído por</p>

um dos regimes em monoterapia ou em combinação. Trata-se de uma seleção de comparadores excepcional considerando as terapêuticas disponíveis no SNS:

- a) para doentes *naïves* de terapêutica de segunda linha com bortezomib, o comparador será o bortezomib;
- b) para doentes já refratários a bortezomib em segunda linha, o comparador será a lenalidomida.

Os estudos EMERGE e PINNACLE têm vantagem em termos de robustez sobre diversos outros estudos com número inferior de doentes, pelo que a evidência destes dois estudos será a considerada para efeitos de comparação. Apesar de o temsirolimus ter indicação aprovada não se encontra disponível no SNS. Existem vários regimes em terapêutica de associação. A eficácia comparativa dos regimes em associação é superior à da monoterapia; todavia, nenhum destes regimes de associação está aprovado, e foram em geral conduzidos um número muito reduzido de doentes (ex: com medianas de 3 terapêuticas prévias, o regime bortezomib + rituximab + dexametasona, envolveu 16 doentes; o regime R-Gemox (rituximab, gemcitabina e oxaliplatina), apesar de potencial utilização na prática clínica, baseou-se num estudo com medianas de 1,8 tratamentos prévios e que envolveu 14 doentes (9 em recaída e 5 refratários). A segurança nos regimes em associação é inferior à dos regimes em monoterapia.

Em segunda linha, o bortezomib e a lenalidomida, obtiveram aprovação em monoterapia pela FDA com dois estudos de fase 2, monobraço:

- i) No estudo do bortezomib (PINNACLE) com 155 doentes, após pelo menos uma terapêutica prévia, sendo 37% refratários, a TR (Taxa de Resposta) global foi de 33% (8% RC), Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) de 6.5 meses e a SG (Sobrevivência Global) de 23.5 meses;
- ii) no estudo da lenalidomida (EMERGE) todos os 134 doentes tinham feito terapêutica prévia com bortezomib, rituximab, e 99% com ciclofosfamida, antraciclina / mitoxantrona, sendo 60% refratários ao bortezomib; 53% dos doentes fez  $\geq 4$  linhas prévias de terapêutica. Trata-se de população muito tratada, com uma TR global de 28% (8% resposta completa), SLP de 4 meses e mediana da SG de 24.3 meses. Não existem AIM da EMA para estes fármacos, todavia foi recente a sua incorporação em orientações europeias (ESMO).

Leucemia Linfocítica Crónica:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Melhor terapêutica de suporte (MTS): metilprednisolona em altas doses (HDMP) + rituximab</li> </ul> <p>Selecionou-se o regime Rituximab associado a doses elevadas de corticosteroides, nomeadamente a metilprednisolona (HDMP + rituximab) por ter alguma evidência de eficácia em todos os tipos de doentes e os seus componentes terem indicação aprovada e pela impossibilidade de selecionar outros medicamentos com indicação sobreponível, por questões regulamentares ou não estarem disponíveis no SNS.</p>
<p><b>Valor terapêutico acrescentado</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Linfoma das Células do Manto (LCM)</u></li> </ul> <p>O LCM em recaída ou refratário é uma doença com prognóstico reservado (SG de 1 a 2 dois anos). As recomendações atuais da ESMO (European Society for Medical Oncology) sugerem a utilização de terapêuticas dirigidas (temsirolimus, bortezomib, lenalidomida ou ibrutinib) em doença refratária ou segundas recaídas em doentes jovens, e em doença refratária ou primeiras recaídas em idosos ou mais debilitados.</p> <p>A evidência surge de um estudo de fase II, não comparativo, monobraço, em doentes com LCM em recaída ou refratários, após pelo menos um regime prévio (estudo 1104). O estudo recrutou 115 doentes que formaram duas coortes, consoante a exposição prévia a bortezomib (população em <i>intention to treat</i> (ITT), 111 doentes):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo sem terapêutica prévia com bortezomib: 63 doentes; mediana de tratamentos prévios: 2; tratamentos prévio <math>\geq</math> 3: 49.2%); doença refratária: 42.9%; doentes de alto risco (MIPI score): 47.6%; doença avançada: 77.8%, doença gastrointestinal 20.6%; agente alquilante prévio: 96.8%; rituximab prévio: 88.9%</li> <li>- Grupo com terapêutica prévia com bortezomib: 48 doentes; mediana de tratamentos prévios: 3; tratamentos prévio <math>\geq</math>3: 62.5%); doença refratária: 47.9%; doentes de alto risco (MIPI score): 50%; doença avançada: 77.8%, doença gastrointestinal 10.4%; agente alquilante prévio: 95.8%; rituximab prévio: 89.6%</li> </ul> <p><u>Variável primária:</u> A variável primária foi a TR por avaliação do investigador. A TR completa nos doentes totais, com e sem terapêutica prévia com bortezomib foi, respetivamente, de 20.7%, 22.7% e 19%. A TR parcial nos doentes totais, com e sem terapêutica prévia com bortezomib foi, respetivamente de 46.8%, 43.8% e</p>

49.2%. A TR global foi de 67.6%. Numa reavaliação por comité independente, a TR global foi de 68.5%, sendo a TR completa de 20.7%, e a TR parcial de 47.7%. Foi encontrada doença estável em 14.4%, o que aponta para 82% a taxa de controlo da doença. A mediana da duração da resposta foi de 19.6 meses; o tempo para a resposta inicial foi de 1.9 meses e o tempo para a resposta completa de 5.5 meses.

Variáveis secundárias:

- SLP no total dos doentes: a mediana da SLP foi de 13.9 meses (7.0, NE), com uma taxa de SLP aos 6 meses, 12 meses e 18 meses de, respetivamente, 62.8%, 50.6% e 41.6%.
- SLP nos doentes com terapêutica prévia com bortezomib: a mediana da SLP foi de 16.6 meses (8.3, NE), com uma taxa de SLP aos 6 meses, 12 meses e 18 meses de, respetivamente de 72.8%, 54.7% e 48.6%.
- SLP nos doentes sem terapêutica prévia com bortezomib: a mediana da SLP foi de 7.4 meses (5.3, 19.2), com uma taxa de SLP aos 6 meses, 12 meses e 18 meses de, respetivamente, de 55.2%, 46.7% e 35.2%.

SG:

SG no total dos doentes: a mediana da SG não tinha sido atingida (13.2, NE), e a taxa de SG aos 6 meses, 12 meses e 18 meses, foi respetivamente de 83.5%, 64.2% e 58.2%. Os valores de SG nos doentes com e sem terapêutica prévia com bortezomib foram semelhantes aos da população total.

Dados finais deste estudo confirmam estes dados apontando para uma mediana de tempo no estudo de 26.7 meses (1.9, 32.5), mediana de duração da resposta de 17.5 meses, mediana de SLP de 13 meses (IC95%: 7.0; 28.7+) e mediana de SG de 22.5 meses (IC 95% 13.73; NE).

Segurança comparativa: As reações adversas (RA) não hematológicas mais frequentes foram a diarreia (50% dos doentes), fadiga (41%), náusea (31%), edema periférico (28%), dispneia (27%), obstipação (26%) e infeções respiratórias lats (23%). A pneumonia em 6% dos doentes foi a infeção de grau  $\geq 3$  mais frequente. As RA hematológicas de grau  $\geq 3$  incluíram neutropenia (16% dos doentes), trombocitopenia (11%) e anemia (10%). As RA que conduziram à descontinuação do medicamento ocorreram em 7% dos doentes, com 4 eventos fatais por possível RA.

Assim, reconhece-se algum Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) em monoterapia ao ibrutinib, pela TR global do ibrutinib (62.6%) e a SLP (13.9 meses), superiores às de outros medicamentos, e nomeadamente os que apresentam medianas de 2 ou 3 terapêuticas prévias, nomeadamente o temsirolimus, o bortezomib e a lenalidomida.

- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) em doentes que receberam pelo menos uma terapêutica prévia:

A evidência existente fundamenta-se num ensaio (RESONATE) em 391 doentes com LLC, de fase III, multicêntrico, aleatorizado, aberto, com dois braços: ibrutinib (n=195 doentes) vs ofatumumab (n=196 doentes). Nos critérios de inclusão os doentes não eram candidatos a retratamento com análogos da purina, de acordo com os seguintes critérios: falência de resposta ou intervalo livre de progressão < 3 anos após tratamento baseado em análogos purínicos e anti CD20, idade ≥70 anos e pelo menos um tratamento com agente alquilante (ou análogos da purina) e imunoterapia com anti-CD20 ou 2 linhas de terapia sistémica, idade ≤65 anos com 1 tratamento prévio de quimioimunoterapia com anti-CD20, ou deleção em 17p.

Nos doentes incluídos verificou-se que 95.4% tinha LLC e 4.6% SLL; no estágio III e IV de Rai estavam 14.8% e 41.9% dos doentes; 57.5% tinha *bulky disease* ≥5 cm. 27.9% tinha feito 2 regimes prévios e 49.4% dos doentes tinha feito ≥3 regimes prévios [mediana de tratamentos prévios com ibrutinib: 3 (1-12); mediana de tratamentos prévios com ofatumumab: 2 (1-13)]. Da terapêutica prévia, 96.9% foi com agentes citotóxicos (alquilantes / bendamustina / agentes purínicos), 94.9% com imunoterapia (18.7% alemtuzumab e 91.8% rituximab) e 87.2% com quimioimunoterapia com anti-CD20; 32.3% tinha deleção em 17p. A mediana de tempo desde o diagnóstico foi de 91.3 meses.

#### Variável primária: SLP

O braço de ibrutinib teve vantagem traduzida numa diferença estatisticamente significativo (HR de 0,22; IC 95%: (0.146; 0.317). Com 146 eventos da SLP atingidos na análise interina (83% do total), verificaram-se 35 (17.9%) eventos de SLP no braço ibrutinib vs 111 (56.6%) no braço ofatumumab. Aos 6 meses a vantagem na SLP era de 88% no ibrutinib vs 65% no ofatumumab. A estimativa da SLP aos 12 meses era de 65.7% no braço ibrutinib vs 5.9% no braço ofatumumab. Esta vantagem na SLP manifestou-se nos diversos subgrupos incluindo doentes com deleção em 17p13.1 ou em 11q22.3, ou com *bulky disease*. Com um

seguimento de 9,4 meses a mediana da SLP não tinha sido atingida no braço ibrutinib, enquanto no braço ofatumumab foi de 8.1 meses. Uma segunda avaliação da SLP foi solicitada baseada na avaliação investigador (incluía o tempo para a terapêutica seguinte se não houvesse registo de SLP) e apontou para um HR 0.245 (IC 95%, 0.140-0.430), com uma mediana de 11.3 meses com ofatumumab e mediana não atingida com ibrutinib.

Variáveis secundárias:

TR global (42.6% com ibrutinib vs 4,1% ofatumumab) (não se verificaram respostas completas).

Resposta parcial com linfocitose: 20% de doentes com ibrutinib vs 0% com ofatumumab ( $p < 0.0001$ ). A TR global incluindo a TR parcial com linfocitose foi então de 62.6%.

SG: ocorreram casos fatais em 8.2% com ibrutinib vs 16.8% com ofatumumab (mediana não atingida em ambos os braços); aos 12 meses a SG era de 90% no ibrutinib vs 81% no ofatumumab (HR=0.43, IC 95%, 0.24-0.79;  $p = 0.005$ ). Esta diferença a favor do ibrutinib foi evidente apesar do *cross-over* de 57 doentes do braço ofatumumab para ibrutinib (após uma análise interina evidenciar superioridade do ibrutinib), e verificou-se em todos os subgrupos pré-especificados. Qualidade de vida (FACIT-Fatigue): sem diferenças entre os dois braços.

Doentes com deleção em 17p: mediana da SLP não atingida no ibrutinib e de 5.8 meses no ofatumumab (HR para progressão ou morte 0.25; 95% CI, 0.14-0.45). Aos 6 meses a SLP era de 83% dos doentes no grupo ibrutinib, comparado 49% no ofatumumab.

Estudo 1102: Tratou-se de um estudo de fase 1/2, com 85 doentes, 51 receberam 420 mg, e 34 receberam 840 mg. Consideram-se para efeitos desta avaliação os doentes em recaída ou refratários a um ou dois regimes prévios e submetidos a terapêutica com a dose de 420 mg ( $n = 51$ ), dos quais 11.8% tinha 3 regimes prévios e 52.9%  $\geq 4$  regimes prévios, e 92.2%, 98% e 86.3% tinham feito respetivamente, análogos nucleósidos, rituximab e agentes alquilantes.

A TR completa foi de 3.9%; TR parcial 74.5%; TR parcial com linfocitose: 13,7%; doença estável: 2%; doença progressiva (3.9%); A TR global (parcial + completa) foi de 78.4%; com 7 doentes adicionais. O tempo mediano para a resposta foi de

1.8 meses.

Numa avaliação independente da FDA, a TR foi mais baixa (65%) e nenhum doente teve resposta completa. [De considerar os valores presentes na EPAR, pois os valores da publicação do NEJM são diferentes: 71% TR global (34 respostas parciais e 2 completas)].

A mediana da SLP não tinha sido atingida com seguimento de 16.4 meses. A SLP aos 24 meses era de 82.3% (IC95%: 64.2, 91.8).

Doentes com deleção em 17p: 36 doentes, que vieram de várias coortes (420 mg, n=25; 840 mg n=11), dos quais 25 fizeram a dose de 420 mg; 2 doentes fizeram terapêutica em primeira linha. A TR avaliada pelo investigador nos 36 doentes do estudo foi de 61%. A mediana da SLP não foi atingida com seguimento de 22.1 meses. A SLP aos 24 meses era de 55%. A TR global nos 25 doentes que fizeram a dose de 420 mg foi de 64%.

A mediana da SG não foi atingida; a SG aos 12 meses era de 88.2% (IC95%:71.8, 95.4).

No estudo PCYC-04753, de escolha de dose, e que na LLC/SLL englobou 14 doentes, verificou-se uma TR global de 85.7% (embora com doses diferentes).

- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) em primeira linha na presença de deleção 17p ou mutação TP53, em doentes inadequados para quimioimunoterapia:

Foram considerados os dados baseados na publicação de Farooqui, Lancet Oncol 2014 (December 31, 2014 <http://dx.doi.org/10.1016>) (“Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial”).

Tratou-se de um estudo de fase 2, monobraço, com 51 doentes, com uma mediana de idade de 62 anos, dos quais 47 tinham deleção 17p13.1, e 4 tinham mutação TP53 sem deleção 17p13.1. Iniciaram terapêutica com ibrutinib 35 doentes em 1L e 16 doentes em recaída/refratoriedade. A mediana de *follow-up* para todos os doentes foi de 24 meses (IQR 12.9–27.0). A mediana de *follow-up* para os doentes previamente não tratados foi de 15 meses (IQR 12.5–25.7) e para os doentes em recaída ou refratários foi de 26 meses (25.4–28.3).

A variável primária foi a taxa de resposta global após 6 ciclos de terapêutica às 24

semanas, cujos resultados são apresentados no quadro abaixo. Dos 51 doentes foram avaliados para a variável primária 48 doentes, tendo-se verificado resposta em 44 doentes (TR 92%; IC 95% 84-100). Verificou-se resposta em 32 dos 33 doentes sem terapêutica prévia (TR 97%; IC 95% 86-100).

	All evaluable patients (n=48)	Previously untreated patients (n=33)	Relapsed or refractory patients (n=15)
<b>Response at 24 weeks</b>			
Complete response	-	-	-
Partial response	24 (50%)	18 (55%)	6 (40%)
Partial response with lymphocytosis	20 (42%)	14 (42%)	6 (40%)
Stable disease	3 (6%)	-	3 (20%)
Progressive disease	1 (2%)	1 (3%)	-
<b>Best response</b>			
Complete response	5 (10%)	4 (12%)	1 (7%)
Partial response	32 (67%)	23 (70%)	9 (60%)
Partial response with lymphocytosis	8 (17%)	5 (15%)	3 (20%)
Stable disease	2 (4%)	-	2 (13%)
Progressive disease	1 (2%)	1 (3%)	-

Data are n (%).

Table 2: Response to treatment

(Fonte: Lancet Oncol, 2014)

A taxa estimada de progressão foi de 9% aos 24 meses. A SLP foi estimada, em ITT (Intention-to-treat) aos 24 meses, em 82% (IC 95% 71-94) e a SG aos 24 meses de 80% (IC 95% 68-94). Não houve evidência de resistência relevante ao ibrutinib. Os resultados de outras alternativas para a 1L com estes doentes: o regime FCR (Fludarabina: Ciclofosfamida; Rituximab) com SLP inferior a 12 meses; alemtuzumab com metilprednisolona: TR 88% e mediana de SLP de 18.3 meses. Os dados submetidos apontam no sentido de menor incerteza com ibrutinib face a outros medicamentos com esta indicação, em doentes com deleção 17p e ou mutação TP53.

Segurança comparativa LLC: Nos estudos monobraço as RA de grau  $\geq 3$  mais frequentes e relevantes foram a hipertensão arterial, a diarreia e as infeções, com 8% dos doentes a descontinuarem o tratamento por RA.

Nos estudos comparativos com ofatumumab as RA mais frequentes com ibrutinib foram a diarreia (51%), fadiga (33%) e náuseas (32%). As RA mais frequentes de grau  $\geq 3$  foram a neutropenia (18%), pneumonia (9%), trombocitopenia (6%), anemia (6%) e hipertensão (6%). Na prática, e em síntese, os principais problemas de segurança serão as hemorragias, as infeções, o aparecimento de fibrilhação

	<p>auricular, as citopenias e potencialmente as neoplasias secundárias.</p> <p>O VTA na LLC é inequívoco, quer em doentes que receberam pelo menos uma terapêutica prévia, quer em 1.ª linha na presença de deleção 17p ou mutação TP53, em doentes inadequados para quimioimunoterapia, dado tratar-se de indicações para as quais os resultados sugerem uma eficácia, sem compromisso da segurança, claramente superiores aos comparadores.</p>
--	---

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	<p>LLC: ibrutinib vs metilprednisolona em altas doses (HDMP) + Rituximab</p> <p>LCM: ibrutinib vs. terapêutica com bortezomib, lenalidomida</p> <p>As medidas de consequências principais foram os anos de vida ganhos e os anos de vida ajustados à qualidade.</p>
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade
<b>Vantagem económica</b>	De acordo com as conclusões do relatório farmacoeconómico, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental, que foram considerados aceitáveis tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a inclusão do medicamento para utilização em meio hospitalar.

### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bowen D, Call TG, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma* 2007 Dec;48(12):2412-7.
- Byrd et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23.
- Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008; 22: 2048–2053.
- Castro, James et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* (2009) 23, 1779–1789.
- Dungarwalla, Evans, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica* March 2008 93: 475-476; doi:10.3324/haematol.11903

---

- EPAR, 2014

- Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. 2011 Sep 10;29(26):3559-66. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8061. Epub 2011 Aug 15.

- Furman et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia N Engl J Med 2014;370:997-1007

Goy A et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. Annals of Oncology 20: 520–525, 20092178

- Goy A et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol 2013 Oct 10;31(29):3688-95.

- Orientações da ESMO e da NCCN para a leucemia linfocítica crónica e linfoma de células do manto

- Rodriguez et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. Leukemia & Lymphoma, November 2007; 48(11): 2172 – 21

- Wang et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2013; 369:507-16.

- “Avaliação económica do medicamento IMBRUVICA® (ibrutinib) no tratamento da leucemia linfocítica crónica em Portugal”. Eurotrials. Novembro de 2015 [não publicado].

---