

São Paulo, 2 de maio de 2019.

OFÍCIO Nº 13/2019

**Assunto: ATUALIZAÇÃO PERIÓDICA DO ROL DE PROCEDIMENTOS E
EVENTOS EM SAÚDE, NO ÂMBITO DA ANS;**

Considerando a Resolução ANS nº 439/2018, que dispõe sobre processo de atualização periódica do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, no âmbito da ANS;

Considerando que a referida Resolução estabeleceu o FormRol como único mecanismo de submissão de propostas de avaliação de tecnologias pela sociedade civil, incluindo tecnologias relacionadas à Diretriz de Utilização (DUTs) da Terapia Antineoplásica Oral para Tratamento de Câncer;

Considerando que o objetivo da ANS é atualizar o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – doravante denominado “Rol de Procedimentos” - que constituirão a futura referência básica para a cobertura assistencial nos planos privados de assistência à saúde, fixando, também, novas diretrizes de Atenção à Saúde e outras providências;

Considerando, ainda, que a ABRale – Associação Brasileira de Leucemia e Linfoma, é uma organização (OSCIP – Organização da Sociedade Civil de Interesse Público) sem fins lucrativos, interessada na promoção do melhor atendimento aos pacientes de doenças onco-hematológicas e empenhada a melhorar os desfechos dos tratamentos;

Considerando, que, no exercício de suas atividades, a Associação busca, em prol dos pacientes, a promoção do uso das melhores práticas médicas de tratamento dessas patologias, em plena sintonia com os avanços tecnológicos e científicos;

Considerando, ainda, que, nesse contexto, todas as melhorias são consideradas pela Associação como benefícios, mas que devem ser usadas com a máxima responsabilidade, respeitando-se o estágio clínico dos pacientes, bem como os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas estabelecidas, sendo sempre ressalvada a falibilidade desses meios, que

necessariamente não são indicativos de cura, mas podem representar meios de lhes promover uma melhor sobrevida;

Considerando as barreiras técnicas e financeiras enfrentadas pelas organizações das sociedades civis para a confecção do material exigido na Resolução 439/2018 para instrução do FormRol, a ABRALE, assim como outras organizações, contatou a Indústria Farmacêutica, incluindo os detentores do registro, para que cedessem o uso dos documentos técnicos exigidos pelo FormRol. Os documentos foram submetidos a avaliação de especialistas membros dos comitês da ABRALE para que aprovem ou reprovem o conteúdo contido em cada documentação;

Considerando, por fim, que a ANS deve primar pela atualização constante do Rol de Procedimentos por ela contemplados como referência básica dos planos e seguros de saúde, nos planos de referência, em perfeita sintonia com a dinâmica evolução das tecnologias terapêuticas;

Nenhum pagamento, vantagem ou benefício, a qualquer título que seja, foi, é ou será concedido a ABRALE em razão de nenhuma submissão à inclusão do Rol;

Vem, a ABRALE – doravante designada “Associação”, indicar os procedimentos que pretende, com base nos “Considerando” acima, ver incluídos no referido “Rol de Procedimentos”, com base nos argumentos aduzidos nos documentos anexados a este ato.

Inclusão no “Rol de Procedimentos” de terapia Antineoplásica Oral, Imbruvica (ibrutinibe) para:

- I) o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe;
- II) o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) / linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) que não receberam tratamento prévio;
- III) o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) / linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) que receberam no mínimo um tratamento anterior.

Conclusão

Nesse sentido, a ABRALE, com o objetivo de apontar as maiores dificuldades de seus pacientes e familiares, vem, por meio desta, buscar o melhor tratamento em plena sintonia com os avanços tecnológicos e científicos acreditando que essas solicitações sejam apreciadas.

Assim, requer a deliberação e aprovação para inclusão dos procedimentos acima, entre os contemplados no Rol de Procedimentos que compõem a referência básica dos planos e seguros de saúde, regulamentados pela ANS.

Colocando-nos à disposição,



Merula Emmanoel Anargyrou Steagall

Presidente

ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

Email: abrale@abrale.org.br Site: www.abrale.org.br

A ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia – é uma organização da sociedade civil, sem fins lucrativos, criada em 2002, com sede em São Paulo - SP e atuação nacional por meio de núcleos regionais em diferentes capitais. Nossos projetos têm o suporte de Comitês Científicos Nacionais, composto por renomados especialistas em onco-hematologia, com atuação nas mais respeitadas instituições públicas e privadas do país e profissionais ligados à onco-hematologia nas mais diversas áreas. A nossa missão é produzir e disseminar conhecimento, oferecer ajuda e mobilizar parceiros para que todas as pessoas com câncer do sangue no Brasil tenham acesso ao melhor tratamento.

Dossiê ANS - Imbruvica® (ibrutinibe) no tratamento de pacientes com Linfoma de Células do Manto (LCM)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	3
DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO	5
TRATAMENTO	7
NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS.....	9
Revisão sistemática de estudos -CLÍNICOS	10
Objetivos.....	10
Métodos.....	11
Critérios de inclusão	11
Busca de artigos relevantes.....	12
Desfechos estudados	12
Análise e apresentação dos dados.....	13
Resultados.....	13
Discussão	30
REVISÃO DE DADOS DE MUNDO REAL.....	33
Objetivo.....	33
Métodos.....	33
Desfechos.....	35
Resultados.....	35
Discussão	39
CONCLUSÃO	40
Referências	42

INTRODUÇÃO

O Linfoma de Células do Manto (LCM) é um subtipo raro de linfoma não Hodgkin (LNH) com particulares características clínicas, biológicas e moleculares. O LCM compreende de 3-6% dos LNH, com uma incidência anual de 0,5 por 100.000 habitantes na população ocidental.

Pela definição da Organização Mundial de Saúde e também da Portaria Nº 199, de 30 de janeiro de 2014 - DOU de 12/02/2014, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. Portanto, com base nas informações acima, o LCM é considerado uma doença rara (1) e como tal, está presente na lista de várias organizações dedicadas a estas doenças. Como por exemplo, a Organização Nacional de Doenças Raras dos Estados Unidos da América (2). É importante dimensionar o tamanho da população brasileira que é acometida pelo LCM, mas, infelizmente, não há nenhum banco de dados epidemiológicos oficial no Brasil que proveja de forma unificada as estatísticas de incidência e prevalência do LCM no país (3).

O LCM acomete predominantemente indivíduos idosos (idade média de 60-65 anos) do sexo masculino, e geralmente apresenta características mais agressivas que outros LNH de baixo grau (4). Além disso, costuma ser uma doença resistente com recaída precoce e incurável com os tratamentos atuais. Historicamente, a sobrevida média era de 4-5 anos, porém atualmente pode-se chegar a 8-12 anos num seleto grupo de pacientes jovens e fisicamente aptos a tolerar modernas terapias intensivas consolidadas, como um transplante autólogo de medula seguido de manutenção com rituximabe(5).

O curso clínico do LCM é bastante heterogêneo. Baseado na atualização da classificação da OMS de 2016, podemos subdividi-lo em dois subgrupos maiores, o clássico e o leucêmico não nodal. O LCM clássico, que corresponde a 87% dos casos, apresenta típico envolvimento linfonodal e de sítios extranodais com doença agressiva ao diagnóstico e necessidade imediata de tratamento. Raramente encontramos também a variante LCM leucêmica não nodal de comportamento indolente que pode ser acompanhada de forma segura sem necessidade do início imediato de terapia(6). Uma vez que o subtipo linfonodal, mais agressivo, é o mais comum e que na maioria dos casos o paciente é diagnosticado já idoso, esta é considerada uma doença de alta gravidade.

Ainda não há uma terapia padrão de primeira linha para o LCM. Vários regimes incorporando citarabina e rituximabe na indução seguido de transplante autólogo e rituximabe de manutenção podem ser utilizados em pacientes jovens fisicamente aptos. Os pacientes idosos podem

ser tratados com imunoquimioterapia e rituximabe de manutenção. Nenhum destes tratamentos é, no entanto, curativo – embora eles prolonguem a duração de resposta, a recaída costuma ser inevitável(7).

Neste cenário, o manejo do LCM Refratário/Recidivado (LCM RR) é ainda mais desafiador. A escolha do tratamento dependerá de fatores inerentes ao paciente (como idade e comorbidades), tipo e número de terapias prévias, duração da remissão e se o paciente é candidato a transplante alogênico(7). Por outro lado, tivemos nos últimos anos aprovações de novas terapias para LCM RR por órgãos internacionais, como a agência regulatória americana (FDA), e incorporações de terapias por órgãos de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), como a NICE do Reino Unido. Os agentes aprovados para LCM RR, como bortezomibe, lenalidomida e tensirolimo, tiveram baixas taxas de resposta global e curta duração de resposta, fornecendo pouca utilidade clínica em monoterapia. Como tentativa de melhora de resposta, a combinação destes com outros agentes tem sido investigada em estudos clínicos, mas os resultados de eficácia e segurança destes estudos ainda estão imaturos(8).

O Imbruvica® (ibrutinibe), um inibidor da tirosina quinase de bruton, foi o primeiro agente oral aprovado pelo FDA para LCM RR com base em nível de resposta até então nunca verificado nestes pacientes: 68% de resposta global (RG), 21% de remissão completa (RC), mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) de 13 meses e da sobrevida global (SG) de 22,5 meses, com perfil de segurança tolerável (9, 10). No estudo randomizado RAY, o Imbruvica® (ibrutinibe) teve RG significativamente melhor que tensirolimo, assim como maior SLP e SG, com melhor tolerabilidade confirmada num seguimento de mais de 3 anos(11, 12). Neste mesmo estudo, a mediana da SLP em pacientes que receberam Imbruvica® (ibrutinibe) na primeira recaída foi 33,6 meses, e a mediana da SG não foi alcançada. A mediana de duração do tratamento foi 34,4 meses, o dobro da alcançada por pacientes que receberam Imbruvica® (ibrutinibe) na segunda recaída em diante(12). As taxas de resposta tornam-se cada vez mais curtas nas recaídas subsequentes, até que o paciente deixar de responder a qualquer terapia e acabar falecendo por progressão de doença refratária(7).

Remotando para a realidade brasileira, a situação é ainda mais desafiadora pois só temos protocolos para LCM RR baseados em imunoquimioterapias, como FCR e R-DHAP. Em julho de 2016, tivemos a aprovação pela ANVISA do Imbruvica® (ibrutinibe), porém até o presente momento sem incorporação do seu uso na medicina privada, via rol da ANS, nem no sistema público de saúde. Neste dossiê, apresentaremos dados de evidência clínica e de mundo real que corroboram a inclusão do Imbruvica® (ibrutinibe) no rol da ANS para o tratamento do LCM RR.

DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

O diagnóstico do LCM pode ser feito por biópsia excisional do linfonodo envolvido, biópsia endoscópica do trato gastrointestinal, biópsia da medula óssea ou análise do sangue periférico nos casos com apresentação leucêmica(6).

Na variante clássica, a arquitetura do linfonodo envolvido é usualmente destruída sendo substituída por um infiltrado difuso, algumas vezes nodular, composto de uma população monomórfica de linfócitos de tamanho pequeno a intermediário com núcleo clivado e irregular se assemelhando a centrócitos. Um tipo específico de linfócitos ocupando a zona do manto do linfonodo é visto na minoria dos casos. Uma variante de pequenos linfócitos (3-6% dos casos) pode ser reconhecida, assim como a variante blastóide (2-6%) dos casos morfológicamente semelhante ao LNH linfoblástico seguido da variante pleomórfica (5-9%). Casos com mais de um padrão morfológico também podem ocorrer (4, 13).

Além da avaliação morfológica, o diagnóstico de LCM necessita ser confirmado pela análise imunofenotípica, seja por imunohistoquímica do material biopsiado ou por citometria de fluxo do sangue periférico e/ou medula óssea. A maioria dos casos coexpressam por imunohistoquímica os antígenos CD20, CD5, BCL2, ciclina D1, sendo negativos para CD10, BCL6 e CD23. Com os modernos anticorpos para ciclina D1(SP4 clone), a sua expressão nuclear é vista na grande maioria dos casos, e naqueles negativos a pesquisa para SOX11 deve ser sempre adicionada pois é positiva no LCM(4, 14, 15).

Na análise por citometria de fluxo tipicamente os linfócitos do LCM expressam CD19, CD20, CD79b, CD22, CD5 com FMC7 de moderada intensidade e restrição clonal da cadeia leve geralmente lambda. Expressão de CD10 é vista em pequena proporção dos casos, particularmente naqueles de morfologia blastóide(6). Apesar de a expressão de ciclina D1 não poder ser acessada por citometria de fluxo, a expressão de SOX11 é detectável e pode ajudar a distinguir de LLC. Perda de expressão de CD200 e ICM em contraste à positividade em LLC pode ajudar a diferenciar entre estas duas patologias (16).

A translocação cromossômica t(11;14) (q13.3;q32-33), resultando na superexpressão da ciclina D1 (proteína reguladora do ciclo celular), é uma anormalidade citogenética característica do LCM. Na prática, esta translocação, que é usualmente detectada por FISH, deve ser pesquisada nos casos com morfologia atípica, imunofenótipo aberrante, SOX11 negativo e apresentações clínicas incomuns (15). Ou seja, a ciclina D1 é o principal marcador usado para determinar o diagnóstico de LCM e caso ainda exista dúvida, é realizado o exame confirmatório que identifique o SOX 11.

Em relação ao diagnóstico diferencial, a ciclina D1 pode ser expressa em outras doenças linfoproliferativas tais como tricoleucemia, mieloma múltiplo e em até 3% dos LNH Difusos de Grandes Células B (LNHDGB) (21). A avaliação morfológica cuidadosa e um painel de imunohistoquímica apropriado devem prevenir o diagnóstico incorreto. No caso dos LNHDGB, a ausência da translocação cromossômica t(11;14) (q13.3;q32-33) e negatividade de SOX11 servem para diferenciar do LCM variante pleomórfica (22).

Um índice prognóstico internacional específico para LCM (MIPI) foi desenvolvido, incorporando características como idade, índice de desempenho ECOG, DHL dividido pelo limite máximo da normalidade e contagem de leucócitos/ μ L, estratificando os pacientes em 3 grupos de risco, com sobrevida em 5 anos de 81% para o baixo, 63% no intermediário e 35% no alto risco (17). Uma análise multivariada de 1012 pacientes tratados prospectivamente pelo grupo Europeu de LCM identificou que a proteína marcadora de proliferação celular Ki67 $\geq 30\%$ foi associada a pior prognóstico, independente do subtipo de LCM que combinado ao MIPI melhorou o poder discriminatório em relação à sobrevida (18). Temos neste caso uma importante ferramenta prognóstica no LCM pois incorpora variáveis particulares de uma doença rara e de perfil bastante heterogêneo.

Muitas características clínicas, biológicas e moleculares foram examinadas no LCM como preditoras de prognóstico. MIPI de intermediário/alto risco, padrão de crescimento celular aumentado (Ki67 $>30\%$), morfologia blastóide, gene IGVH não mutado, expressão de TP53 e cariótipo complexo foram indicadores de doença mais agressiva, com baixas SLP e SG (19, 20). Por outro lado, nenhum dos fatores supracitados poderiam ser utilizados neste momento para modificação do tratamento no LCM.

Portanto, os marcadores clínicos e biológicos supracitados podem predizer um grupo de LCM de alto risco que apresenta resultados ruins nos tratamentos atualmente disponíveis, baseados principalmente em imunoquimioterapia. Se por um lado tais características não costumam ser utilizadas para iniciar o tratamento, as mesmas devem ser levadas em conta para que pacientes com LCM de alto risco em especial no grupo RR possam receber terapias que realmente promovam respostas de longa duração com toxicidade cumulativa crônica aceitável.

TRATAMENTO

A maioria dos pacientes com LCM requer tratamento ao diagnóstico. Indicações para tratamento incluem: linfonodomegalia bulky sintomática; presença de sintomas B; organomegalia sintomática; sintomas gastrointestinais incluindo sangramento; falência medular evidenciada por leucopenia, anemia e plaquetopenia.

Um pequeno subgrupo, geralmente com apresentação leucêmica com ou sem esplenomegalia, tem comportamento indolente. Uma conduta apenas de monitoramento da doença é razoável nestes poucos pacientes e nos idosos com doença disseminada de baixo volume e assintomática(23). Não está claro também que o tratamento precoce em pacientes jovens assintomáticos com doença avançada altera o resultado a longo prazo (24).

Uma vez indicado o tratamento, a escolha do tipo de terapia dependerá da idade, comorbidades, estado de desempenho ECOG e o objetivo da terapia. Apesar de não haver uma terapia padrão, regimes de quimioterapia contendo citarabina e rituximabe com transplante autólogo de manutenção são recomendados em primeira linha para pacientes jovens e fisicamente aptos. A maioria dos estudos tem mostrado altas taxas de resposta com tais regimes, com resposta global (RG) superior a 90% e remissão completa superior a 50% (3, 25, 26).

Infelizmente a maioria dos pacientes com LCM são idosos e apresentam comorbidades, o que dificulta o manejo clínico no tratamento de primeira linha. Nestes casos, recomenda-se a imunoquimioterapia seguida de manutenção com rituximabe. Para o grupo de pacientes fisicamente inaptos e frágeis, a recomendação seria o controle de doença por um período mais longo possível(27). Não existe consenso para o tratamento padrão nos pacientes com LCM que recidivam ou são refratários ao tratamento de primeira linha (LCM RR). Internacionalmente, especialistas tem recomendado regimes de imunoquimioterapia diferentes daqueles usados em primeira linha ou a substituição destes regimes por terapias alvo como Imbruvica® (ibrutinibe) e tensirolimo. A seleção do tratamento dependerá de uma série de fatores, incluindo a presença de comorbidades e estado de desempenho ECOG. Entre os tratamentos disponíveis no Brasil para LCM RR, o Imbruvica® (ibrutinibe) se mostrou o mais eficaz destes agentes com as melhores taxas de RG, resposta completa (RC) e duração de resposta (11, 12).

A diretriz da ESMO considera para LCM RR as opções lenalidomida, bortezomibe, tensirolimo e Imbruvica® (ibrutinibe), e destaca que maiores taxas de reposta foram observadas com Imbruvica® (ibrutinibe) (28). Essa diretriz foi publicada antes do estudo randomizado comparando Imbruvica® (ibrutinibe) com tensirolimo (11). Da mesma forma a diretriz do *National Comprehensive*

Cancer Network (NCCN) (29, 30) também recomenda Imbruvica® (ibrutinibe) pra LCM RR entre as modalidades disponíveis de tratamento.

No Brasil, a diretriz mais atualizada sobre o tratamento de LCM RR (31) recomenda e considera como excelente opção o uso de Imbruvica® (ibrutinibe) entre as opções terapêuticas disponíveis de imunoquimioterapia, haja visto que não temos aprovação pela ANVISA de tensirolimo, e tanto bortezomibe quanto lenalidomida tem aprovação no Brasil mas sem indicação em bula para LCM RR. Recentemente, um novo medicamento (acalabrutinibe), recebeu aprovação para o tratamento de pacientes adultos com LCM. Porém, esta indicação foi aprovada apenas com base em taxa de resposta global e a bula cita que o benefício clínico deverá ser validado por um estudo de fase 3.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (PCDT) do ministério da saúde, publicados em 2014 (26), não incluíram o tratamento para LCM RR.

A figura 1 mostra a sugestão de fluxograma de tratamento com as medicações disponíveis no Brasil, adaptado das diretrizes da *British Society Hematology*.

Figura 1. Fluxograma tratamento



NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

A inexistência de uma terapia padrão em pacientes com LCM RR constitui uma importante necessidade não atendida para esta neoplasia. Vários regimes de imunoquimioterapia foram testados no LCM RR incluindo rituxumabe, gencitabina, oxiplatina, R-DHAP, R-hyper-CVAD, FCR, FMCR, porém todos com baixa taxa de resposta (média de 58%) e somente limitado controle de doença (SLP mediana <2 anos)(32). Para piorar o quadro, aqueles pacientes fisicamente aptos que recaem após transplante autólogo de primeira linha tem uma mediana de SG de apenas 19 meses(33).

Avaliando o transplante de medula como uma opção para este grupo de paciente os resultados também são desanimadores. Dados atuais da literatura demonstram que o transplante autólogo no LCM RR resulta em SG inferior àquela associada à consolidação de primeira linha (44% vs 61% em 5 anos, respectivamente) e deste modo não é uma boa alternativa para este grupo de pacientes(34). Em relação ao transplante alogênico, pode ser uma opção curativa mas reservado a um ínfimo grupo de pacientes, pois a maioria deles não apresentam critérios para o procedimento (idade, comorbidades, doença em atividade) e aqueles que se submetem estão expostos a uma mortalidade relacionada ao tratamento de até 50%(35).

De modo geral, com o aumento do número de tratamentos a que o paciente com LCM RR é exposto, a probabilidade de obtenção de uma resposta efetiva diminui. Por conseguinte, é imperativo buscarmos terapias mais efetivas que tragam respostas duradouras reduzindo a probabilidade de uma nova recaída ou doença refratária e evitando que o risco de morte vá se tornando uma realidade iminente(23).

Um número de fatores clínicos e moleculares são preditores de prognóstico em LCM e sua incidência aumenta na doença refratária e recidivada. O MIPI e o índice proliferativo Ki67 tanto quanto seu score associado, MIPI-c, são os mais rotineiramente disponíveis na prática clínica; índices elevados foram associados a SG em 5 anos inferior a 20% nos protocolos de imunoquimioterapia com ou sem transplante autólogo de consolidação. A histologia blastóide também foi associada a SLP e SG inferiores, evidenciando a necessidade de novas terapias como as alvo específicas, que possam melhorar a resposta nestes subgrupos de alto risco(7).

Outras anormalidades genéticas também estão associadas a respostas inferiores no tratamento do LCM. O TP53 e NOTCH1 mutados foram associados com piores respostas, contudo na análise multivariada somente o TP53 mutado manteve impacto negativo na SG, com mediana de 1,8 anos. Convém ressaltar a comum associação do TP53 mutado com outros fatores de mau

prognóstico, como histologia blastoide, alto Ki67 e MIPI de alto risco, o que caracteriza um grupo de risco muito alto no LCM RR (36).

A terapia ideal de segunda linha no LCM RR deve ser capaz de prolongar a SLP sem uma dose cumulativa limitante, para que os pacientes que respondem possam continuar o tratamento com uma toxicidade manejável. Assim, a eficácia de um agente utilizado na segunda linha precisa atingir pelo menos uma RG superior a 60-70%(37). Nenhum dos critérios supracitados foram encontrados na imunoquimioterapia atualmente utilizada no LCM RR.

O entendimento de vários mecanismos oncogênicos foram cruciais para o conhecimento da agressividade e quimiorrefratariedade no LCM RR, o que inaugurou uma nova era de terapia alvo e medicina personalizada para estes pacientes. Agências regulatórias e ATS pelo mundo aprovaram quatro novo agentes para pacientes com LCM RR: bortezomibe, lenalidomida, tensirolimo e Imbruvica® (ibrutinibe). Em termos de Brasil, temos aprovação em bula do Imbruvica® (ibrutinibe) desde 2016 mas este não está incorporado ao rol da ANS e ao SUS, limitando a prática clínica brasileira apenas aos protocolos baseados em imunoquimioterapia e sentenciando nossos pacientes a morrerem com doença refratária e em progressão.

REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS -CLÍNICOS

OBJETIVOS

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia e a segurança do Imbruvica® (ibrutinibe) no tratamento de pacientes com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior (ou seja, recidivados e/ou refratários).

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura e uma busca ampla em bases de dados computadorizadas como o EMBASE (*Excerpta Medica Database*), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE (*Medlars On Line*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e *The Cochrane Library*.

De maneira geral, a estratégia de busca usou descritores e combinações pertinentes com tema da revisão: #1 ("ibrutinib"(Supplementary Concept) OR "ibrutinib"(All Fields)), #2 ("random allocation"(MeSH Terms) OR "random"(All Fields) OR "randomized"(All Fields)). A combinação desses termos forneceu o conjunto de referências que foram consideradas para análise. A busca incluiu estudos clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas (RS) com metanálises em humanos. Não foram restritos a data de busca ou idioma. Adicionalmente, realizamos uma busca nos Congressos da *American Society of Hematology* (ASH), *American Society of Oncology* (ASCO) e *European Hematology Association* (EHA) visando incluir pôsteres de estudos randomizados ainda não publicados do medicamento.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Tipos de estudos

Estudos clínicos prospectivos e randomizados (ECR) e Revisões Sistemáticas (RA) com ou sem metanálise (MA).

Tipos de participantes

Pacientes com LCM recidivado e/ou refratário.

Tipos de intervenção

Estudos que avaliaram o Imbruvica® (ibrutinibe) no tratamento de pacientes que apresentam LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior (recidivado e/ou refratário).

BUSCA DE ARTIGOS RELEVANTES

As referências bibliográficas dos artigos relevantes foram revisadas. Todos os artigos listados que puderam preencher os critérios de inclusão foram obtidos para análise.

Foram considerados como artigos relevantes os ECR e RS com MA selecionados como de potencial interesse sobre o Imbruvica® (ibrutinibe).

Análise de referências obtidas na busca de estudos

Todas as referências recuperadas pelas estratégias de busca tiveram seu título e resumos lidos por um pesquisador. Em caso de qualquer indicativo de que uma referência pudesse preencher os critérios de inclusão deste estudo, esta era incluída numa lista de estudos selecionados. Todas as referências selecionadas tiveram o correspondente artigo original obtido. Cada um destes artigos foi lido pelo pesquisador, que avaliou se este preenchia ou não os critérios de inclusão.

Todos os artigos que preencheram os critérios de inclusão foram separados para que seus dados fossem extraídos.

Extração de dados

Para cada artigo incluído foram realizadas uma análise cuidadosa e uma leitura atenta, com vista à extração de dados.

Um formulário específico para extração de dados foi elaborado. Os dados de cada estudo incluído foram extraídos independentemente pelo revisor. O nome do primeiro autor e o ano da publicação foram usados como identificadores do estudo. Todos os dados foram extraídos diretamente dos artigos publicados.

DESFECHOS ESTUDADOS

Desfechos clínicos

- O desfecho primário foi SLP, definida como o tempo avaliado a partir data da randomização até a progressão da doença ou morte (o que ocorrer primeiro);
- Os desfechos secundários foram SG e taxa de RG (parcial e completa) de acordo com critérios internacionais (Cheson - *Revised International Working Group Criteria for non-*

Hodgkin's lymphoma) (38) e taxa de sobrevida em 1 ano, duração da resposta e tempo para início do próximo tratamento;

- Toxicidades.

Características metodológicas

- Desenho do estudo;
- Número de pacientes;
- Desfecho primário;
- Comparadores.

Características dos pacientes

- Tratamentos concomitantes;
- Linha de tratamento.

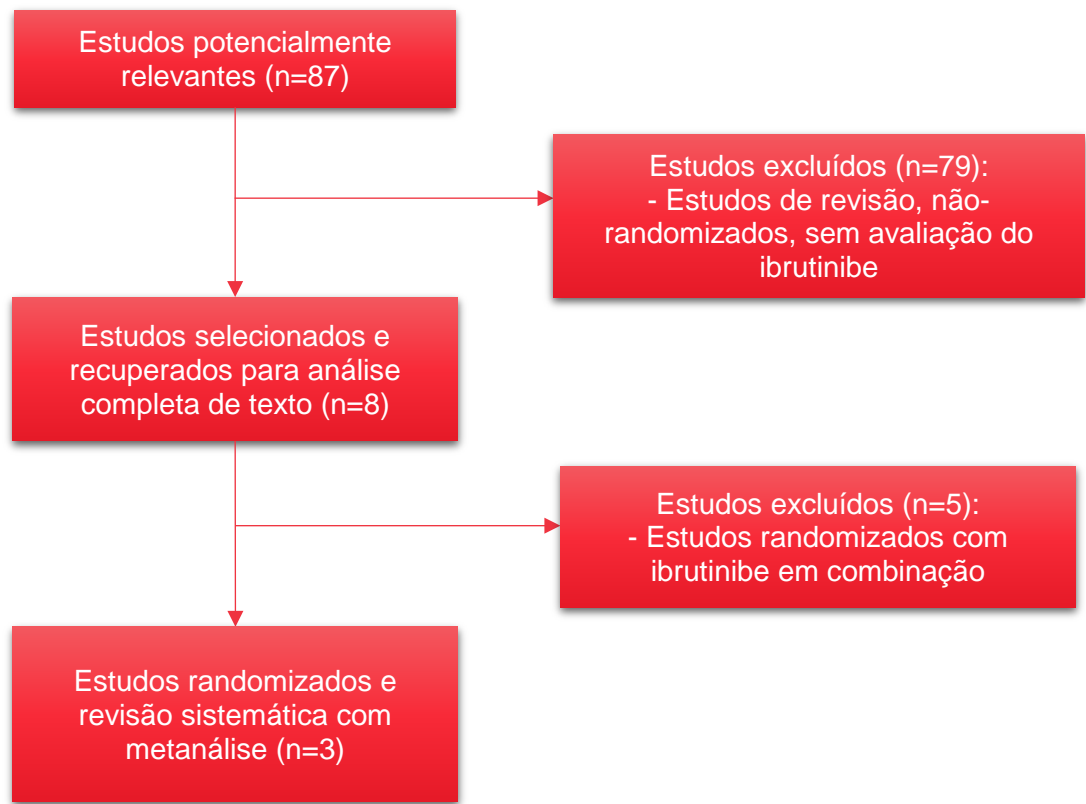
ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS DADOS

Os dados são apresentados de forma descritiva e em tabelas, com avaliação individual dos resultados de cada estudo.

RESULTADOS

O diagrama da Figura 2 representa o fluxo para identificação dos estudos incluídos, como recomendado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (39).

Figura 2. Fluxo para identificação dos estudos



Na primeira busca, foram obtidos 87 estudos. Destes, oito foram pré-selecionados para leitura e análise na íntegra.

Um estudo randomizado e multicêntrico Ray (11), a análise final deste mesmo estudo (40) e uma metanálise com revisão sistemática por Parrot et al 2018(8) - preencheram os critérios de inclusão para esta análise (Figura 2). As três publicações incluídas na síntese desta revisão sistemática encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Resumo das informações dos estudos.

Autores	Publicação	Tipo de publicação	Jornal	Ano
Dreyling et al.	"Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study"	Artigo	<i>The Lancet</i>	2015
Rule et al.	"Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study"	Artigo	<i>Leukemia</i>	2018

Parrott et al.	"A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma"	Artigo	<i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i>	2018
-----------------------	---	--------	--	------

Nota: Dados obtidos a partir de Dreylin *et al.* 2015(11); Rule *et al.* 2018(12) e Parrot et al 2018(8)

RAY - Dreyling et al. 2015(11)

Desenho do Estudo

O estudo foi publicado por Dreyling e colaboradores (11) e incluiu pacientes com LCM recidivados ou refratários que receberam pelo menos uma terapia prévia contendo rituximabe. Os pacientes foram randomizados (1:1) para Imbruvica® (ibrutinibe) (oral) ou tensirolimo (endovenoso). O estudo foi aberto, e a alocação dos pacientes na sequência de randomização foi realizada através de um sistema computadorizado. A análise dos resultados foi realizada pelos investigadores e por um comitê de análise independente, cujo cegamento não foi especificado.

O desfecho primário do estudo foi a SLP. A SG e a taxa de RG foram desfechos secundários, assim como o perfil de toxicidade e tempo para início da próxima terapia.

Aproximadamente 8 meses após o término da seleção dos pacientes, devido aos resultados promissores apresentados pelo grupo do Imbruvica® (ibrutinibe), foi determinado que os pacientes do grupo do tensirolimo que tivessem a progressão da doença confirmada pelo comitê de análise independente poderiam ser transferidos para o tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe). Este *cross-over* foi considerado na análise dos dados, levando a resultados censurados e não censurados.

De acordo com o desenho do estudo e com base no Cochrane Collaboration Handbook (41), os riscos de viés foram analisados e estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. MCL3001 - Risco de viés

Parâmetro	Risco de viés	Justificativa e observação
Geração da sequência	Viés de seleção baixo	Foi realizada randomização central (1:1) dos pacientes selecionados, em blocos e com estratificação. A sequência de randomização foi gerada por um programa de computador, o que diminui o risco de viés de seleção.
Allocation concealment, ocultação da sequência randomizada	Viés de seleção baixo	A alocação dos pacientes na sequência randomizada foi realizada por um sistema web interativo, o que diminui o risco de viés de seleção.
Cegamento dos participantes, investigadores e avaliadores de resultados	Viés de performance não claro	O estudo era aberto, pois a administração do ibrutinibe era oral e do tensirolimo endovenosa. Os resultados foram analisados tanto pelos investigadores, quanto por um comitê de análise independente; entretanto, não foi descrito o cegamento deste comitê. Assim, classifica-se como não claro o viés de performance.
Dados de desfechos incompleto	Baixo	As descontinuações foram reportadas, bem como os desfechos analisados para os dois grupos. A realização do <i>cross-over</i> dos pacientes do grupo do tensirolimo para o grupo do ibrutinibe e o cegamento dos seus resultados também foram reportados.
Relato seletivo dos dados	Baixo	Todos os desfechos foram relatados, o protocolo do estudo está disponível e o estudo está registrado em ClinicalTrials.gov e EU Clinical Trials Register, EudraCT.
Outro tipo de viés	Baixo	O estudo mostrou-se livre de outros tipos de viés.

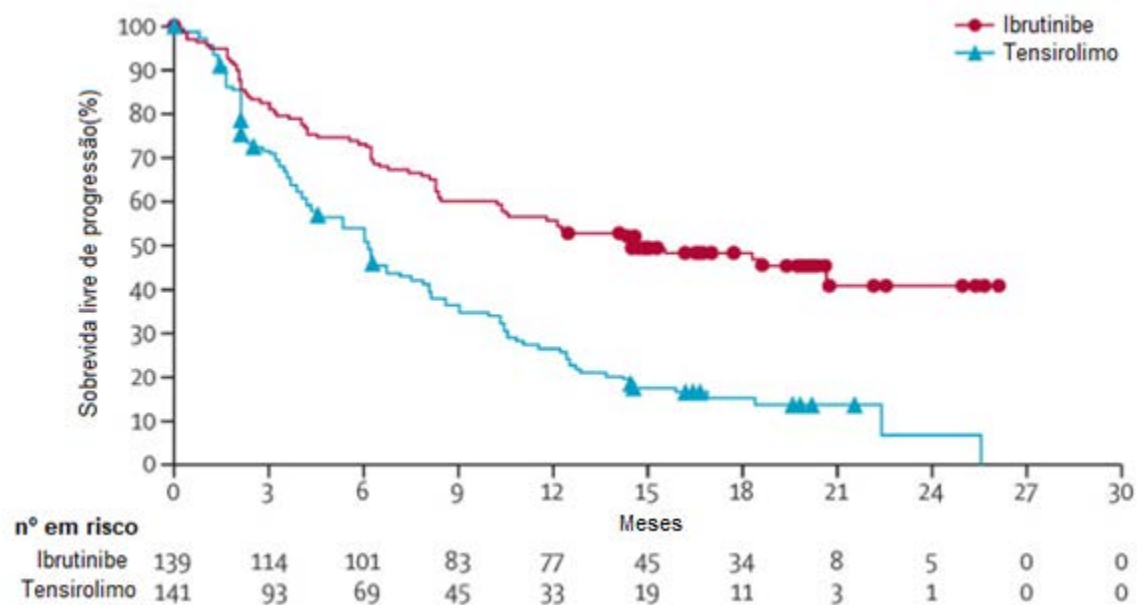
Resultados

No total, 280 pacientes [análise por ITT (*intention to treat*)] de 21 países foram recrutados e randomizados para receberem Imbruvica® (ibrutinibe). (n= 139; dose de 560 mg uma vez ao dia) ou tensirolimo (n=141; dose inicial de 175mg nos dias 1, 8 e 15; seguido de 75mg nos dias 1, 8 e 15 nos ciclos subsequentes de 21 dias).

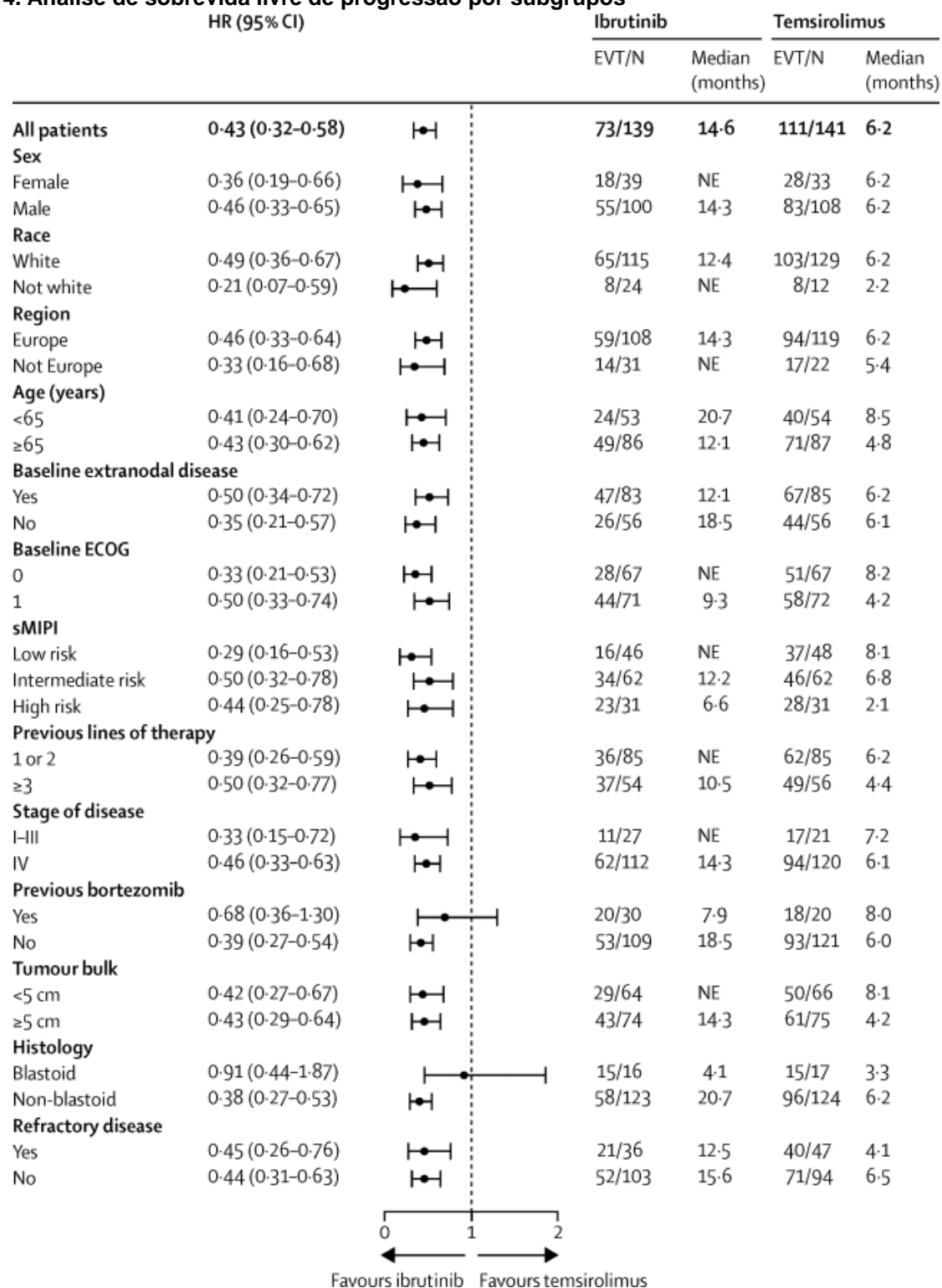
A idade mediana foi de 68 anos (62% tinham \geq 65 anos) e 83% tinham doença estágio IV. O número médio de linhas prévias de tratamento foi 2.

Em seguimento mediano de 20 meses, houve uma redução de 57% no risco de progressão ou morte a favor do Imbruvica® (ibrutinibe) em comparação com o tensirolimo (14,6 versus 6,2 meses, respectivamente) (Figura 3 e Tabela 2). O *hazard ratio* (HR) para progressão ou morte a favor do Imbruvica® (ibrutinibe) foi de 0.43 (IC 95%, 0,32 - 0,58; $p<0,0001$).

Figura 3. Curvas de sobrevida livre de progressão. A duração de sobrevida livre de progressão foi maior no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) em comparação ao grupo tensirolimo, em uma mediana de seguimento de 20 meses.

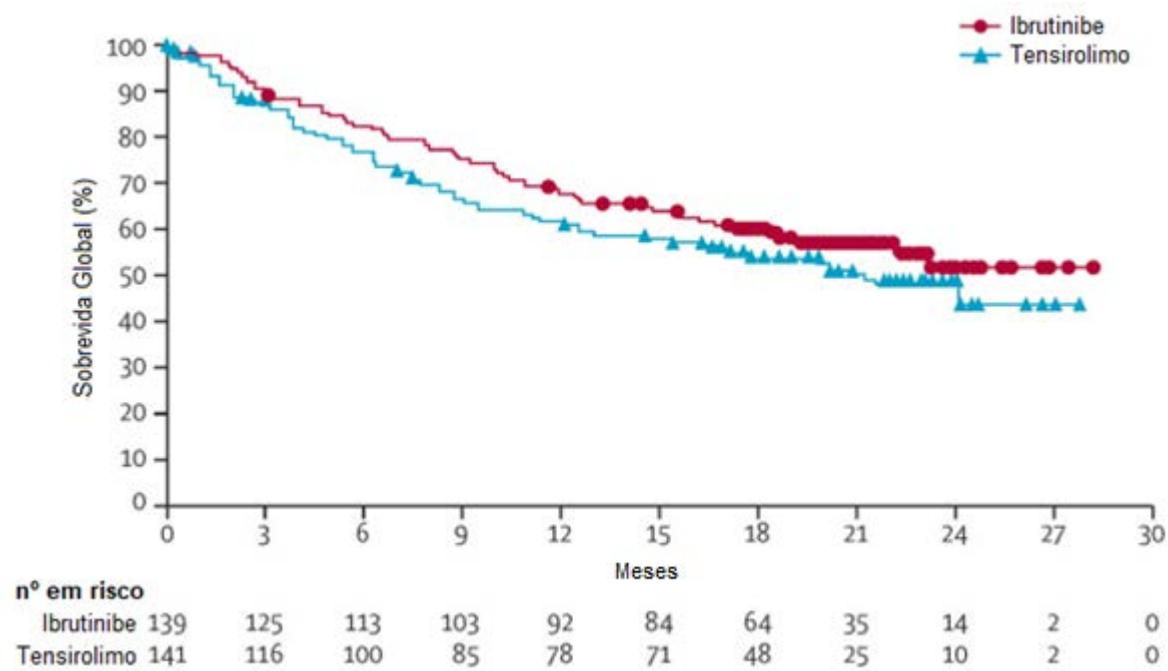


Na análise pré-planejada, o Imbruvica® (ibrutinibe) demonstrou superioridade na SLP em quase todos os subgrupos exceto dois (exposição prévia a bortezomibe e histologia blastóide) (Figura 4).

Figura 4. Análise de sobrevida livre de progressão por subgrupos

A mediana da SG não foi alcançada no grupo de Imbruvica® (ibrutinibe) e foi de 21,3 meses no grupo de tensirolimo (HR=0,76; IC 95%, 0,53 - 1,09; p=0,1324) (Figura 5 e Tabela 4). Trinta e dois (23%) pacientes tratados com tensirolimo migraram para o grupo de Imbruvica® (ibrutinibe), o que pode ter comprometido a análise de SG (não houve diferença estatística). A taxa de SG em 1 ano foi de 68% para o grupo de Imbruvica® (ibrutinibe) e 61% para o grupo do tensirolimo (Tabela 4).

Figura 5. Curvas de sobrevida global, em uma mediana de seguimento de 20 meses.



A taxa de resposta (avaliada por revisores independentes) foi significativamente maior no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) (72%, n=100) que no grupo tensirolimo (40%, n=57) (95% IC 20,5-42,5; p<0,0001) (Tabela 4), com resposta completa em 26 pacientes (19%) *versus* 2 pacientes (1%), respectivamente (*odds ratio* (OR): 3,98). A taxa de resposta avaliada pelos investigadores do estudo também foi maior no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) (77%, n=107) *versus* tensirolimo (46%, n=65) (*odds ratio* (OR): 4,38; p<0,0001).

A duração mediana de resposta foi de 7 meses no grupo tratado com tensirolimo e não alcançada no grupo tratado com Imbruvica® (ibrutinibe). Em 18 meses, a taxa estimada de resposta foi de 58% para o Imbruvica® (ibrutinibe) e 20% para o tensirolimo.

O tempo mediano para o início do próximo tratamento não foi alcançado com Imbruvica® (ibrutinibe) *versus* 11,6 meses com tensirolimo ($p < 0,0001$).

Em relação aos eventos adversos, é importante ressaltar que os pacientes do grupo Imbruvica® (ibrutinibe) tiveram maior exposição ao tratamento (4 vezes maior) do que aqueles do grupo tensirolimo (mediana de duração do tratamento de 14,4 meses *versus* 3 meses, respectivamente). Mesmo assim, os eventos adversos cumulativos relacionados ao tratamento foram mais frequentes no grupo de tensirolimo.

No geral, 99% dos pacientes em ambos os grupos tiveram pelo menos um evento adverso. Os dados estão sumarizados na Tabela 5. Eventos adversos relacionados ao tratamento com grau ≥ 3 foram reportados em 68% ($n=94$) dos pacientes tratados com Imbruvica® (ibrutinibe) *versus* 87% ($n=121$) dos pacientes tratados com tensirolimo. Descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu em 6% ($n=9$) dos pacientes tratados com Imbruvica® (ibrutinibe) e 26% ($n=36$) dos pacientes tratados com tensirolimo.

Os eventos adversos mais comuns ($>20\%$) no grupo do Imbruvica® (ibrutinibe) foram diarreia ($n=40$; 29%), tosse ($n=31$; 22%) e fadiga ($n=31$; 22%); no grupo de tensirolimo foram trombocitopenia ($n=78$; 56%), anemia ($n=60$; 43%), diarreia ($n=43$; 31%), fadiga ($n=40$; 29%), neutropenia ($n=36$; 26%), epistaxe ($n=33$; 24%), tosse ($n=31$; 22%), edema periférico ($n=31$; 22%), náusea ($n=30$; 22%), febre ($n=29$; 21%) e estomatite ($n=29$; 21%) (Tabela 5).

Tabela 3. Descrição do estudo randomizado RAY - Dreyling et al.

Estudo	Pacientes	Intervenção	n (ITT)	Desfecho primário
Randomizado, fase III, multicêntrico	LCM que receberam pelo menos uma terapia prévia com regime contendo rituximabe	Imbruvica® (ibrutinibe) tensiolimo	139 141	Sobrevida livre de progressão

Tabela 4. Resultados de eficácia do estudo RAY - Dreyling et al.

Intervenção	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida global	Taxa de sobrevida em 1 ano	Taxa de resposta global
ibrutinibe tensiolimo	14,6 meses 6,2 meses	Não alcançada 21,3 meses	68% 61%	72%, 40%

Tabela 5. Dados de segurança – eventos adversos do estudo RAY - Dreyling et al.

	Imbruvica® (ibrutinibe) (n=139)		Tensiolimo (n=139)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Número de pacientes (%)				
Hematológicos				
Trombocitopenia	25 (18%)	13 (9%)	78 (56%)	59 (42%)
Anemia	25 (18%)	11 (8%)	60 (43%)	28 (20%)
Neutropenia	22 (16%)	18 (13%)	36 (26%)	23 (17%)
Não hematológicos				
Diarreia	40 (29%)	4 (3%)	43 (31%)	6 (4%)
Fadiga	31 (22%)	6 (4%)	40 (29%)	10 (7%)
Tosse	31 (22%)	0	31 (22%)	0
Febre	23 (17%)	1 (1%)	29 (21%)	3 (2%)
Náusea	20 (14%)	0	30 (22%)	0
Edema periférico	18 (13%)	0	31 (22%)	3 (2%)
Epistaxe	12 (9%)	1 (1%)	33 (24%)	2 (1%)
Estomatite	4 (3%)	0	29 (21%)	5 (4%)

*Listados todos eventos adversos que ocorreram em pelo menos 20% dos pacientes em ambos os grupos.

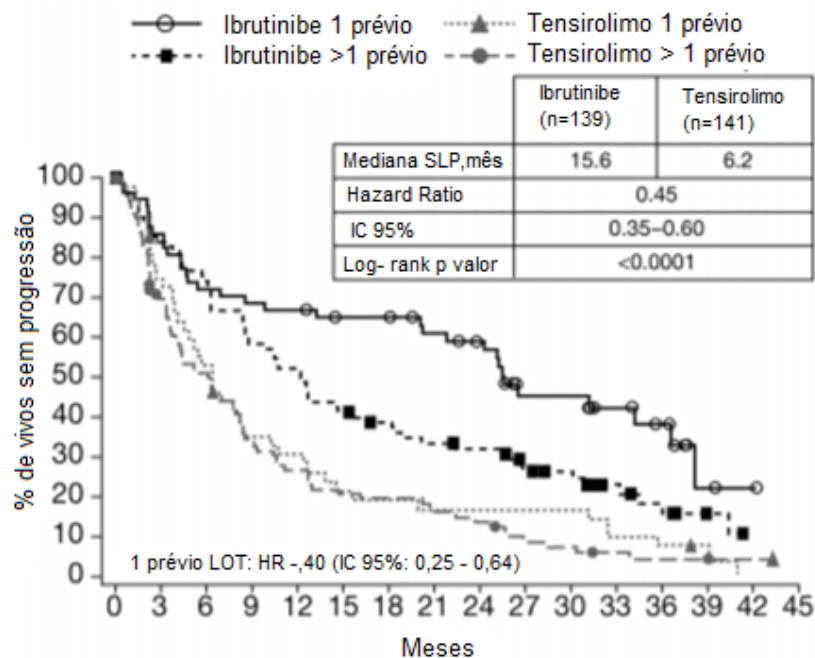
RAY - Rule et al. 2018(12)

O artigo publicado em fevereiro 2018 por Rule *et al.* no periódico *Leukemia* apresenta os resultados finais do estudo RAY com um tempo de segmento correspondente a quase o dobro do tempo na análise primária (38,7 meses *versus* 20 meses); 33 pacientes (24%) do grupo Imbruvica® (ibrutinibe) e nenhum paciente do grupo tensirolimo permaneciam no braço de tratamento inicialmente randomizado. Cinquenta e cinco pacientes (39%) do grupo tensirolimo receberam Imbruvica® (ibrutinibe) como terapia subsequente.

A análise final dos resultados foi realizada somente pelos investigadores, sem a participação do comitê de análise independente, em função da alta concordância dos resultados entre os grupos na análise primária. Neste seguimento final a SLP do grupo Imbruvica® (ibrutinibe) permaneceu significativamente superior à do grupo tensirolimo (16,5 *versus* 6,2 meses; HR 0,45 [95% CI 0.35-0,60]; $P < 0,0001$), consistente com os dados da análise primária.

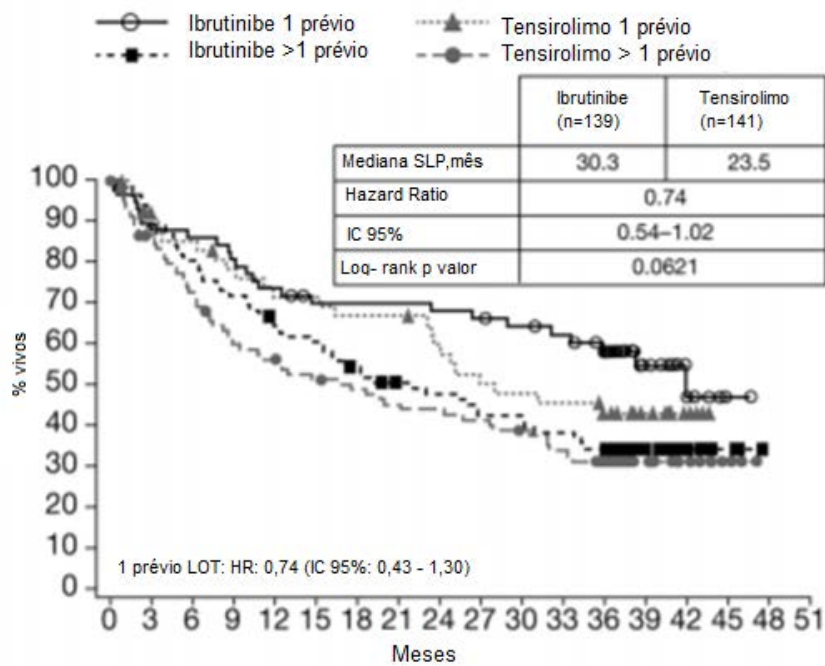
Uma análise exploratória *post hoc* avaliou a SLP mediana por número de terapias prévias recebidas: Imbruvica® (ibrutinibe), 57 pacientes (41%) com 1 terapia prévia e 82 (59%) >1 terapia prévia; tensirolimo, 50 pacientes (35%) com 1 terapia prévia e 91 (65%) >1 terapia prévia. A SLP mediana para Imbruvica® (ibrutinibe) foi significativamente superior à SLP para tensirolimo independentemente do número de terapias prévias no entanto a diferença na mediana de SLP entre os braços tratados com Imbruvica® (ibrutinibe) ou tensirolimo foi ainda maior naqueles que receberam apenas 1 linha prévia (mediana de 25,4 vs 6,2 meses, respectivamente, HR 0,40 [IC 95% 0,25–0,64]). Para os que receberam >1 linha prévia também houve benefício do braço que recebeu Imbruvica® (ibrutinibe), com uma mediana de SLP de 12,1 vs 6,0 meses para o braço tensirolimo (HR 0,53 [IC 95% 0,38–0,73]) (Figura 6).

Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão nos grupos Imbruvica® (ibrutinibe) e tensirolimo por números de linhas de terapia prévias.



Nesta análise final, 77 pacientes do grupo Imbruvica® (ibrutinibe) (55%) e 83 (59%) do tensirolimo haviam morrido, com uma tendência de maior SG no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) (mediana de 30,3 *versus* 23,5 meses, respectivamente; HR 0,74 [95% CI 0.54-1.02]; P=0,0621). A mediana de SG foi mais longa para Imbruvica® (ibrutinibe) do que para tensirolimo independentemente do número de terapias prévias. Contudo, de forma similar ao que foi observado para a SLP, uma diferença ainda mais pronunciada na SG mediana foi observada entre os braços Imbruvica® (ibrutinibe) *versus* tensirolimo que tinham recebido 1 linha de terapia prévia (mediana de 42,1 *versus* 27, meses para os pacientes que receberam Imbruvica® (ibrutinibe) vs tensirolimo, HR 0,74 [95% CI 0.54-1.02]). Para os pacientes que haviam recebido >1 linha prévia, a mediana de SG foi de 22,1 com Imbruvica® (ibrutinibe) *versus* 17 meses para tensirolimo, HR 0,86 [95% CI 0.59-1.25]. (Figura 7).

Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier sobrevida global de Imbruvica® (ibrutinibe) versus tensirolimo por número de linhas de terapia prévias.



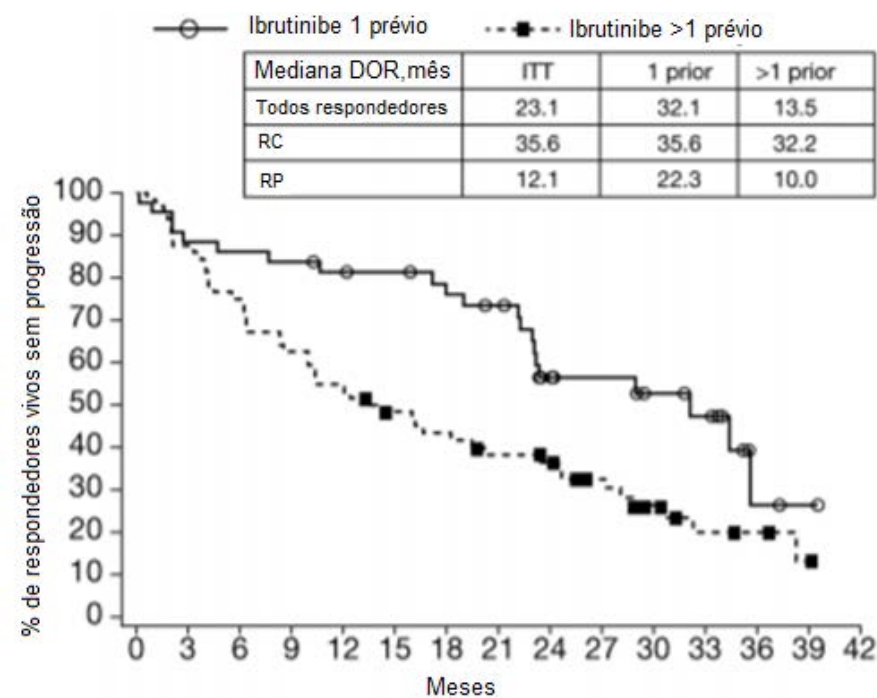
A taxa de resposta global foi consistente com a análise primária, ou seja, significativamente maior no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) (77%) que no grupo tensirolimo (47%); *odds ratio* (OR): 4,27 (95% IC 2.47-7.39; $p < 0,0001$) com uma grande diferença na proporção de pacientes atingindo RC com Imbruvica® (ibrutinibe) versus tensirolimo (23 e 3%, respectivamente). A taxa de RG com Imbruvica® (ibrutinibe) foi similar entre os grupos independente do número de terapias prévias, contudo a taxa de RC foi o dobro nos pacientes que haviam recebido 1 linha de terapia prévia comparados aos que haviam recebido >1 linha de terapia (33 e 16%, respectivamente).

A duração mediana de resposta (DOR) foi de 23,1 meses no grupo tratado com Imbruvica® (ibrutinibe) e 6,3 meses no grupo tensirolimo. Pacientes que alcançaram remissão completa com Imbruvica® (ibrutinibe) tiveram uma DOR mais alta do que aqueles com remissão parcial (35,6 versus 12,1 meses; Figura 8). A DOR nos pacientes que alcançaram remissão completa com Imbruvica® (ibrutinibe) foi semelhante independente do número de linhas de tratamento prévio (35,6 versus 32,2 meses para 1 e >1 linha, respectivamente) enquanto que nos pacientes com remissão parcial a DOR

diminuiu com o aumento das linhas de terapias prévias (22,3 *versus* 10 meses para 1 e >1 linha, respectivamente).

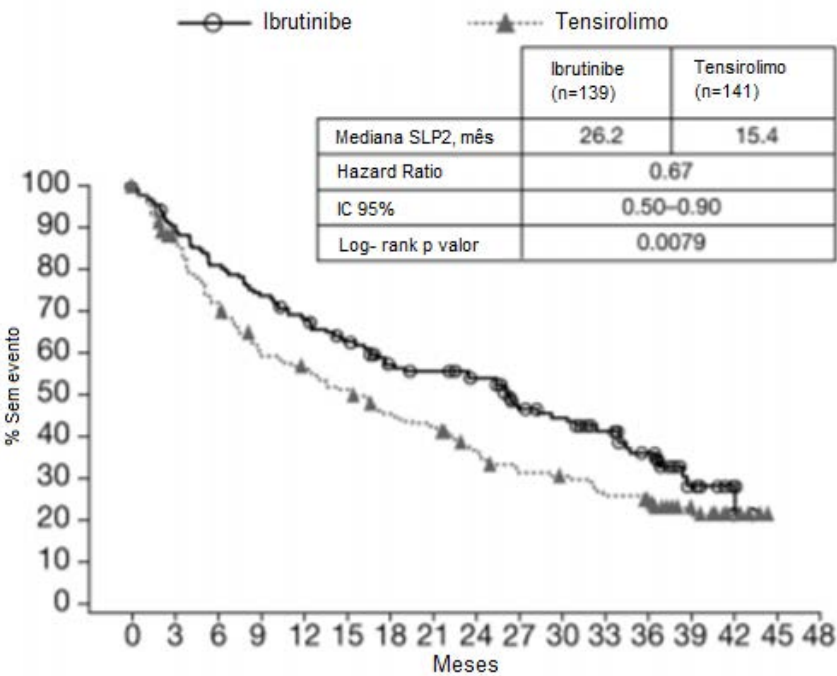
Deste modo, a DOR para pacientes do grupo Imbruvica® (ibrutinibe) com RC e somente 1 linha prévia foi mais de três vezes maior que para pacientes do grupo Imbruvica® (ibrutinibe) com remissão parcial e >1 linha de terapia (35,6 *versus* 10 meses).

Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier duração mediana de resposta do grupo Imbruvica® (ibrutinibe) 1 linha prévia *versus* >1 linha de terapia prévia



Neste seguimento, a mediana do tempo para início do próximo tratamento foi maior para os pacientes do grupo Imbruvica® (ibrutinibe) *versus* grupo com tensirolimo (31,8 *versus* 11,6 meses, respectivamente; HR 0,33 (95% IC 0.24-0,46; $p<0,0001$). Além disto, o tempo mediano desde a randomização até progressão ou morte depois da terapia subsequente (SLP2) foi maior no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) do que no tensirolimo (26,2 *versus* 15,4 meses, respectivamente; HR 0,67 (95% IC 0.50-0,90; $p=0,0079$; Figura 9), sustentando o benefício clínico de Imbruvica® (ibrutinibe) nestes pacientes.

Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier representando o tempo desde a randomização até progressão ou morte depois da terapia subsequente nos grupos Imbruvica® (ibrutinibe) versus tensirolimo.



Consistente com a análise primária, os eventos adversos mais frequentes de qualquer grau foram diarreia (33%), fadiga (24%) e tosse (23%) para o grupo Imbruvica® (ibrutinibe) e plaquetopenia (56%), anemia (44%) e diarreia (31%) no grupo tensirolimo. Os eventos grau ≥ 3 mais comum em ambos os grupos foram os hematológicos e foram menos frequentemente reportados no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) do que no tensirolimo: neutropenia (13% versus 17%, respectivamente), plaquetopenia (9% versus 43%, respectivamente) e anemia (9% versus 20%, respectivamente) (Figura 10).

Figura 10. Frequência de eventos adversos em ambos os braços de tratamento

População de segurança	Ibrutinibe (n=139)		Tensirolimo (n=139)	
EA	Qualquer grau	Grau ≥3	Qualquer grau	Grau ≥3
Hematalógico				
Trombocitopenia	18,0	9,4	56,1	43,2
Anemia	19,4	8,6	43,9	20,1
Neutropenia	15,8	12,9	26,6	17,3
Não hematológico				
Diarreia	33,1	3,6	30,9	4,3
Fadiga	23,7	5,0	28,8	7,2
Tosse	23,0	0,7	22,3	0,0
Infecção do trato respiratório superior	20,1	2,2	11,5	0,7
Pirexia	18,7	0,7	20,9	2,2
Náusea	14,4	0,0	21,6	0,0
Edema periférico	13,7	0,0	23,7	2,2
Epistaxe	9,4	0,7	23,7	1,4
Estomatite	2,9	0,0	20,9	3,6

Mantendo a maior exposição ao tratamento nos pacientes do grupo Imbruvica® (ibrutinibe) em relação ao grupo tensirolimo (mediana de duração de 14,4 meses *versus* 3 meses, respectivamente), esta análise de 3 anos confirmou uma frequência maior de eventos adversos graves de qualquer grau (SAE) e que levaram a descontinuidade do tratamento no grupo tensirolimo em relação ao grupo Imbruvica® (ibrutinibe) (60% *versus* 57% de SAE e 32% *versus* 17% de descontinuidade, respectivamente).

Revisão sistemática e Metanálise – Parrott et al 2018(8)

O artigo publicado em janeiro 2018 por Parrott *et al.* no periódico Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia apresenta resultados de uma RS com metanálise (MA) comparando as opções terapêuticas para pacientes com LCM RR não elegíveis a terapias intensivas.

Os estudos clínicos randomizados foram incluídos na metanálise se seguissem os seguintes critérios: (1) população do estudo, pacientes adultos com LCM que tivessem recebido ≥ 1 terapia e não fossem elegíveis para terapias intensivas ou transplante; (2) intervenção, agentes em monoterapia ou terapia combinada incluindo quimioterapia, imunoterapia, imunoquimioterapia, terapia alvo e excluindo terapias intensivas e transplante; (3) comparador, agente único ou agentes em combinação; e (4) resultados, SG, SLP, RG e segurança.

A RS com MA foi conduzida de acordo com as recomendações da PRISMA e as características consideradas para extração de dados foram desenho do estudo, SLP, SG, SLP por subgrupos, taxa de resposta e eventos adversos. A qualidade dos estudos clínicos quanto ao risco de viés foi determinada usando o *Cochrane's Risk of Bias Tool* e para todas as análises foram utilizados HR e *risk ratio* (RR) na medição dos efeitos do tratamento.

Partindo de 1746 publicações e depois da remoção de 430 duplicatas, 1316 artigos foram inicialmente recrutados pelo título e resumo, sendo deste total 27 selecionados para leitura completa do texto. Sete ECR permaneceram na análise final e foram incluídos nesta RS. No geral, 2 estudos clínicos (Ray and Dreylleng *et al* e Trneny *et al*) foram julgados com baixo risco de viés em todos os domínios do *Cochrane's Risk of Bias Tool*, os outros 5 estudos clínicos apresentaram risco de viés em alguns domínios, sendo que 2 estudos clínicos (Furtado *et al* 2014 e Rummel *et al* 2016) apresentaram elementos de alto risco de viés.

Todos os 7 ECR apresentaram melhora na SLP do braço experimental em relação ao braço controle, com diferença estatisticamente significativa em todos exceto nos estudos Forstpointner *et al* 2004 e Furtado *et al* 2014. Todos os ECR reportaram melhora na SG em favor do braço experimental, embora nem todos tenham tido poder de demonstrar diferença estatisticamente significativa entre o braço experimental e o braço controle.

Hess *et al* (43) comparou dois regimes de tensirolimo intravenoso (175mg semanal por 3 semanas seguido de 75mg semanal ou 25mg semanal) *versus* a quimioterapia de escolha do investigador para pacientes que tinham recebido 2 a 7 terapias prévias incluindo um agente alquilante, um antracíclico e Rituximabe. A melhora na SLP foi estatisticamente significativa para o grupo tensirolimo *versus* escolha do investigador (HR, 0,44; 97,5% IC, 0,25-0,78; $p=0,009$). Uma maior SLP mediana foi observada nos grupos alta dose e baixa dose de tensirolimo comparada com a coorte do

tratamento de escolha do investigador (4,8 *versus* 1,9 meses; 3,4 meses *versus* 1,9 meses respectivamente).

Alta e baixa doses de tensirolimo resultaram em redução de 20% e 4% do risco de morte, respectivamente, comparada à terapia de escolha do investigador, mas sem diferença estatística. A análise final da SG demonstrou discreta superioridade da dose alta de tensirolimo *versus* a terapia de escolha do investigador (12,8 *versus* 9,7 meses, respectivamente; $p=0,35$) e também taxa de RG superior (22% *versus* 2%; $p=0,0019$) mas com as mesmas taxas de RC (2% nos dois grupos).

Forstpointner *et al* (44) avaliou uma população heterogênea de LNH para comparar FCM (flufarabina, ciclosfosfamida e mitoxantrone) *versus* adição de Rituximabe ao protocolo FCM (R-FCM); os pacientes com LCM representaram 35% da população. O investigador utilizou uma segunda randomização para manutenção com Rituximabe naqueles pacientes com RC e RP Forstpointner *et al* (45). A mediana da SG foi superior estatisticamente na coorte de LCM que recebeu R-FCM *versus* FCM (não alcançada *versus* 11 meses, respectivamente; $p=0,0042$); houve também maior taxa de RG no grupo R-FCM comparado ao FCM (29% *versus* 0%, respectivamente). A duração mediana de resposta foi similar entre R-FCM e FCM (14 *versus* 12 meses, respectivamente; $p=0,49$).

Furtado *et al* (46) comparou Bortezomib adicionado a CHOP (B-CHOP) *versus* CHOP em pacientes com LCM com mais de 1 linha de terapia prévia. Depois de um seguimento de 34 meses, uma melhora não significativa foi observada no grupo B-CHOP *versus* CHOP (HR, 0,60: 95% IC, 0,31-1,15; $p=0,12$). A SLP e SG medianas foram superiores no grupo B-CHOP *versus* CHOP, 16,5 *versus* 8,1 meses (HR, 0,60: 95% IC, 0,31-1,15; $p=0,12$) e 35,6 *versus* 11,8 meses (HR 0,37: 95% IC, 0,16-0,83; $p=0,01$) respectivamente

Rummel *et al* (47) comparou BR e FR também numa população heterogênea de LNH que tinha recebido mais de uma linha de terapia prévia; os pacientes com LCM representaram 21% da população. Nos pacientes com LCM a SLP foi significativamente superior no braço BR (HR, 0,45; 95% IC, 0,22-0,76; $p=0,01$) com uma mediana de SLP 17,6 meses *versus* 4,7 meses no FR. Uma melhor SG mediana também foi reportada no grupo BR *versus* FR (35,3 meses *versus* 20,9 meses, respectivamente), assim como as taxas de RG e RC (70,8 *versus* 26,1%; 37,5 *versus* 13% respectivamente).

Trneny *et al* (48) comparou lenalidomida oral *versus* tratamento de escolha do investigador em 254 pacientes com LCM que receberam mais de 1 linha de terapia prévia compreendendo um agente alquilante, antracíclico, citarabina ou fludarabina com ou sem rituximabe. Num seguimento de 15,9 meses, a mediana da SLP foi significativamente superior no braço lenalidomida *versus* na coorte com terapia de escolha do investigador (HR, 0,61; 95% IC, 0,44-0,84; $p=0,04$); não houve diferença significativa na SG ((HR, 0,89; 95% IC, 0,62-1,28; $p=0,45$). Uma

significante melhora na taxa de RG, mas não na taxa de RC, foi também verificada no braço lenalidomida *versus* na coorte com terapia de escolha do investigador (40 *versus* 11%, $p<0,001$; 5 *versus* 0%, $p=0,43$, respectivamente).

Dreyling *et al*(11) comparou Ibrutinibe *versus* Temsirolimus em pacientes com LCM que receberam mais de uma linha de terapia prévia contendo Rituximab. Com um seguimento de 20 meses, a SLP foi significativamente superior no braço Ibrutinibe comparado com Temsirolimus (HR, 0,43; 95% IC, 0,32-0,58; $p<0.0001$) e também superior SLP média (14,6 *versus* 6,2 meses). A redução do risco de morte do grupo Ibrutinibe foi de 24% (HR, 0,76; 95% IC, 0,53-1,09; $p=0,1234$) e também superior taxa de resposta global e RC (72 *versus* 40%, $p<0,0001$; 19 *versus* 1%, respectivamente).

A partir dos resultados dos 7 estudos selecionados desta RS, os autores não determinaram qual o tratamento padrão para LCM R/R. Forstpointner *et al*(44, 45), Rummel *et al*(47) avaliaram populações heterogêneas de LNH, sendo que os critérios de inclusão e exclusão dos estudos também apresentaram diferenças relevantes dificultando sobremaneira a análise de eficácia.

DISCUSSÃO

Os dados apresentados pelo estudos RAY- tanto na análise primária de 2015 como no seguimento de mais de 3 anos, publicado em 2018, demonstraram a superioridade de Imbruvica® (ibrutinibe) com relação a SLP, SG e taxa de RG quando comparado às terapias disponíveis com perfil de segurança tolerável na população com LCM R/R.

Dados da análise primária do estudo RAY-Dreyling(11) demonstraram que Imbruvica® (ibrutinibe) se mostrou superior ao temsirolimo no tratamento de pacientes com LCM refratários ou recidivados em termos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta. Adicionalmente, esse efeito foi observado em todos os subgrupos.

A análise final deste estudo randomizado com o dobro do tempo de seguimento da análise primária confirmaram a superioridade de Imbruvica® (ibrutinibe) sobre temsirolimo em termos de SLP e taxa de resposta já aparecendo uma tendência de maior SG a favor de Imbruvica® (ibrutinibe). No último seguimento ficou evidente que pacientes recebendo apenas 1 linha de terapia prévia são o que mais se beneficiam com o uso de Imbruvica® (ibrutinibe). Mais pacientes foram capazes de alcançar RC no grupo que recebeu uma linha de tratamento prévia em relação ao grupo que recebeu mais de uma linha (33% *versus* 16%, respectivamente) e aqueles que atingiram RP tiveram uma maior duração mediana de resposta (22,3 *versus* 10 meses) quando usaram Imbruvica® (ibrutinibe) depois de 1 linha de terapia *versus* >1 linha de terapia, respectivamente(12).

Nesta mesma análise, os dados de segurança em favor de Imbruvica® (ibrutinibe) também se mostraram favoráveis. Apesar de um maior tempo de exposição no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) versus o grupo tensiolimo, as frequências de eventos adversos de grau ≥ 3 (75% vs 87%), eventos adversos graves de qualquer grau (57% vs 60%) e eventos adversos que levaram à descontinuidade do tratamento foram mais baixas no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) do que no tensiolimo, respectivamente. Com relação à toxicidade hematológica, altamente relevante no tratamento do LCM RR, ela foi também menos frequente no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) em especial anemia (9 vs. 20% repectivamente). Por fim, o mesmo número de óbitos foi observado em ambos os grupos (oito pacientes de cada grupo)(12).

Como a maioria dos pacientes com LCM que recaem pós terapia tem um prognóstico pobre, é relevante avaliar a reposta sustentada dos pacientes com Imbruvica® (ibrutinibe) e a eficácia das terapias subsequentes pós progressão com Imbruvica® (ibrutinibe). A forma científica de avaliar o primeiro parâmetro é pelo tempo mediano para o próximo tratamento (TTNT) e do segundo parâmetro é o tempo mediano desde a randomização para o estudo clínico do agente experimental até progressão ou morte depois da terapia subsequente (SLP2). Rule et al, no seguimento de 3 anos do estudo RAY-Dreyling, demonstrou que tanto o TTNT (31,8 vs 11,6 meses) quanto a SLP2 (26,2 vs. 15,4 meses) foram superiores no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) versus tensiolimo, respectivamente. Dos 29 pacientes que progrediram pós Imbruvica® (ibrutinibe) e que receberam quimioterapia associada a rituximabe, a taxa de RG foi de 41%, com 24% de RC. Tais evidências sugerem que o uso de Imbruvica® (ibrutinibe) não alterou a eficácia das terapias subsequentes(12).

Como poucos serão os estudos robustos em LCM, por se tratar de uma neoplasia considerada rara, Rule *et al.* 2018(49) apresentaram dados de uma análise agrupada de três estudos com Imbruvica® (ibrutinibe) em monoterapia para caracterizar seu perfil de eficácia e qual o melhor momento para sua utilização no LCM R/R.

Pacientes do estudo PCYC-1104 fase II grupo único (N:111); SPARK fase II, grupo único, Bortezomibe e Rituximabe como terapia anterior (N:120); e RAY fase III, randomizado, com uso de Rituximabe prévio, comparando Imbruvica® (ibrutinibe) a tensiolimo (N:139 grupo ibrutinibe) perfizeram um total de 370 pacientes para análise e os objetivos primários foram avaliar taxas de resposta e sobrevida.

As características demográficas e da doença foram comparáveis entre os três estudos, apesar de uma proporção de pacientes com MIPI intermediário/alto discretamente superior no PCYC 1104 (86% versus 76% SPARK E 69% RAY). Os resultados de eficácia foram similares nos 3 estudos:

RG de 68%, 63% e 72%; SLP mediana de 68%, 63%, 72%; SG mediana de 22,5 meses, 25,4 meses e não alcançada nos estudos PCYC 1104, SPARJ e RAY, respectivamente.

Avaliando a análise dos dados agrupados dos 370 pacientes, tivemos a idade mediana de 67,5 anos, média de duas terapias prévias e duração mediana de tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe) de 11 meses. A SLP mediana foi de 12,8 meses e a SG mediana de 25 meses (Figura 11). Dados relevantes foram que a SLP e SG se apresentaram marcadamente diferentes baseadas no número de terapias prévias. Pacientes que receberam somente 1 linha de terapia prévia evoluíram com SLP e SG em 2 anos de 57% e 68%, respectivamente

Deste modo, partindo do estudo clínico RAY-Dreyling com seu seguimento superior a 3 anos juntamente com a RS com MA de Parrott et al e também se utilizando de uma análise combinada de dois estudos fase 2 associado ao estudo RAY-Dreyling totalizando mais de 300 pacientes, temos evidências clínicas que suportam a superioridade de Imbruvica® (ibrutinibe) no LCM RR versus imunoquimioterapia e outras terapias alvos atualmente disponíveis.

REVISÃO DE DADOS DE MUNDO REAL

OBJETIVO

Dados de mundo real são dados obtidos de estudos não intervencionais, exceto pelos dados de estudos clínicos pragmáticos, que são obtidos em estudos clínicos randomizados com características específicas, como um número pequeno de critérios de seleção. Evidências de mundo real (RWE – *real world evidence*) são geradas a partir da análise dos dados de mundo real e constituem uma base importante para a tomada de decisão por gestores de saúde. Nesse sentido, faz-se necessário distinguir entre *eficácia* de um determinado produto, definida pelo estudo clínico de desenvolvimento da droga, e a *efetividade* na população que o utiliza na prática médica real, trazendo a necessidade de tipos e fontes adicionais de dados para os decisores. Dados de mundo real podem ser classificados de acordo com os tipos de desfecho (clínicos, econômicos e desfechos relatados pelos pacientes), de acordo com o desenho do estudo, ou de acordo com o tipo de fonte de dados. Os tipos de fonte de RWE podem ser suplementos de estudos clínicos randomizados, estudos clínicos pragmáticos, estudos observacionais prospectivos baseados em registros, estudos observacionais retrospectivos a partir de bases de dados, inquéritos em saúde e prontuários eletrônicos (50).

Com o objetivo de avaliar a efetividade do Imbruvica® (ibrutinibe) como monoterapia no LCM R/R em pacientes que tenham recebido ao menos uma terapia prévia contendo rituximabe, foi realizada uma revisão da literatura de dados de mundo real.

MÉTODOS

Pergunta

Qual é a efetividade e segurança da monoterapia com Imbruvica® (ibrutinibe) em pacientes LCM RR que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe, quando comparada com placebo ou outras alternativas para esta indicação, no contexto de mundo real?

Critérios de inclusão e exclusão

Com base na definição de dados de mundo real pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), foram pesquisadas publicações com dados

de efetividade do Imbruvica® (ibrutinibe) como monoterapia no LCM R/R. Os critérios de inclusão aplicados para a seleção das publicações, foram os seguintes:

- Tipo de estudo: observacionais prospectivos baseados em registros, observacionais retrospectivos a partir de bases de dados, inquéritos em saúde e prontuários eletrônicos.
- Indicação: LCM com pelo menos um tratamento prévio;
- Estudos em humanos;
- Publicações de efetividade e/ou segurança;
- Publicações que avaliaram o tratamento com ibrutinibe monoterapia.

Para exclusão de publicações não pertinentes foram utilizados os seguintes critérios:

- ECR ou outro tipo de estudo cujo desenho objetiva elevada validade interna, reduzindo a validade externa para outros grupos de tratamento;
- Publicações menores que não agregavam dados novos relativamente a publicações anteriores;
- Publicações avaliando o ibrutinibe em terapia de combinação;
- Publicações não apresentando resultados de efetividade.

Busca de dados e estratégia de busca

A busca foi realizada em bases de dados computadorizadas como o LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), CENTRAL (*The Cochrane Library*), Pubmed/MEDLINE e BVS (Biblioteca virtual em Saúde) por publicações até a data da pesquisa 24/09/2018. Realizaram-se também buscas nas bases de publicação do *Blood Journal* da ASH, (*American Society of Hematology*, sociedade americana de hematologia e ao *Learning Center* da *European Hematology Association* (sociedade europeia de hematologia) e na base de publicações dos congressos da ASH.

Nas diversas bases de publicações foram utilizadas palavras-chave amplas, entre elas “ibrutinib”; “ibrutinib AND observational”; “ibrutinib AND pragmatic”; “ibrutinibe AND mantle”, “ibrutinib” com aplicação de filtros para *pragmatic trial*, *observational study*, *phase IV* e “ibrutinibe” com aplicação de filtro para “linfoma de células do manto”/“mantle-cell lymphoma”.

As referências bibliográficas das publicações relevantes foram revisadas. Todas as publicações listadas que puderam preencher os critérios de inclusão foram obtidas para análise. Todas as referências recuperadas pela busca tiveram seus títulos e resumos lidos por um pesquisador.

Em caso de qualquer indicativo de que uma referência pudesse preencher os critérios de inclusão deste estudo, esta era incluída numa lista de estudos selecionados. Todas as referências selecionadas tiveram o correspondente artigo original obtido. Cada um destes artigos foi lido pelo pesquisador, que selecionou as publicações que preencheram os critérios de inclusão e de exclusão. Para cada publicação incluída foi realizada uma análise cuidadosa e uma leitura atenta, com vista à extração de dados diretamente da publicação.

Análise das publicações incluídas

Os dados são apresentados de forma descritiva e em tabelas, com avaliação individual dos resultados de cada estudo.

Características metodológicas

- Desenho do estudo;
- Número de pacientes incluídos;
- Desfecho primário;
- Comparadores.

DESFECHOS

- SLP;
- SG;
- Tempo de tratamento.

RESULTADOS

A busca na literatura resultou em duas publicações na forma de pôster, publicados no *Learning Center da European Hematology Association e American Society of Hematology*.

Tabela 6. Revisão de dados de RWE – publicações encontradas

Autores	Local	Publicação	Tipo de publicação	Jornal	Ano
Rule et al.	Global	“Real-world experience of ibrutinib in > 700 patients with mantle-cell lymphoma: data from a global named patient program”	Poster	<i>Learning Center – European Hematology Association</i>	2016
Sarkozy et al.	Global	“Comparative Effectiveness of Single-Agent Ibrutinib in the RAY Trial versus Real-World Treatment in the Lyon-Sud Database in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma”	Poster	<i>American Society Hematology</i>	2017

Rule 2016

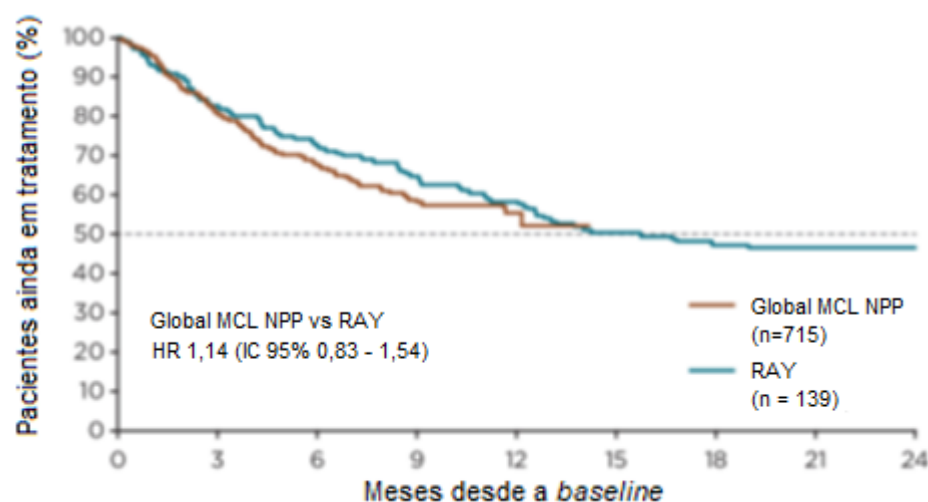
O estudo global multicêntrico avaliou o tempo de tratamento dos pacientes com LCM RR tratados com 560 mg diárias de Imbruvica® (ibrutinibe) através dos *Named Patient Programs* (NPPs) e os comparou com os dados do estudo clínico de fase III MCL 3001(40).

Foram incluídos no estudo 715 pacientes de 26 países, com idade mediana de 70 anos, sendo 76,1% do sexo masculino. Dentre todos os pacientes, 50,9% apresentavam estágio avançado ao diagnóstico, 61,5% já haviam recebido mais de 3 terapias prévias, e 66% tinham progredido da terapia anterior num período inferior a 3 meses representando de forma fiel o que é visto na prática clínica (40).

As informações dos pacientes, os motivos de interrupção e as datas de início e término do tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe) foram coletados através de um questionário online enviado aos médicos (40).

De todos os pacientes analisados, 52,3% (95% IC. 43,5 – 60,4) permaneceram no tratamento durante 12 meses. Esta estimativa foi consistente com os 12 meses de tratamento (57,6% [95% IC. 48,9 – 65,3]) e SLP (58% [95% IC. 49,3 – 65,7]) analisados no estudo fase III MCL 3001. O HR da comparação do tempo de tratamento entre NPP e MCL 3001 foi 1,14 (95% IC, 0,83 – 1,54) (40).

Figura 11. Tempo de tratamento para o NPP Global de LCM *versus* MCL 3001 (RAY)



Nota: MCL NPP: *mantle cell lymphoma - named patient program*.

Foram também analisadas as características dos pacientes incluídos através do NPP e concluiu-se que a idade, a resposta a terapias anteriores e o estágio da doença não apresentaram impacto significativo no tempo de tratamento, e que o tempo de tratamento foi mais longo em pacientes diagnosticados com LCM até dois anos antes de iniciar o tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe) (40).

Diante de uma doença rara, o fato de os dados supracitados, envolvendo mais de 700 pacientes de 26 países com características clínicas/biológicas de mundo real, serem muito semelhantes ao de um estudo clínico randomizado como o RAY-Dreyleing sugerem que os resultados de eficácia com Imbruvica® (ibrutinibe) podem ser reproduzíveis na prática clínica.

Sarkozy 2017

Sarkozy *et al* 2017 investigou a eficácia de Imbruvica® (ibrutinibe) na SLP e SG *versus* outros tratamentos utilizados na prática clínica (mundo real). A eficácia relativa dos tratamentos foi avaliada por comparação ajustada de dados dos pacientes do estudo clínico RAY e dos pacientes com LCM R/R acompanhados retrospectivamente no Hospital Universitário Lyon-Sud.

A análise estatística foi ajustada usando um modelo de regressão Cox proporcional para estimar a HR para Imbruvica® (ibrutinibe) *versus* tratamento de mundo real. Idade, sexo, estágio da doença e linhas de terapia foram incluídas como covariáveis. Curvas de SLP e SG derivaram de

análise multivariada assumindo os pacientes tratados com Imbruvica® (ibrutinibe) no estudo RAY *versus* mundo real (Lyon-Sud).

A idade mediana e número médio de linhas de terapias prévias foram similares no grupo Lyon-Sud e no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) do estudo RAY (67,5 *versus* 67 anos, respectivamente, e média de duas linhas de terapia prévia nos dois grupos), com seguimento de 68 meses no Lyon-Sud e 39 meses para o RAY. Idade avançada e mais de 1 linha de terapia prévia foram identificados como fatores de risco na análise multivariada para SLP e SG (Figura 12).

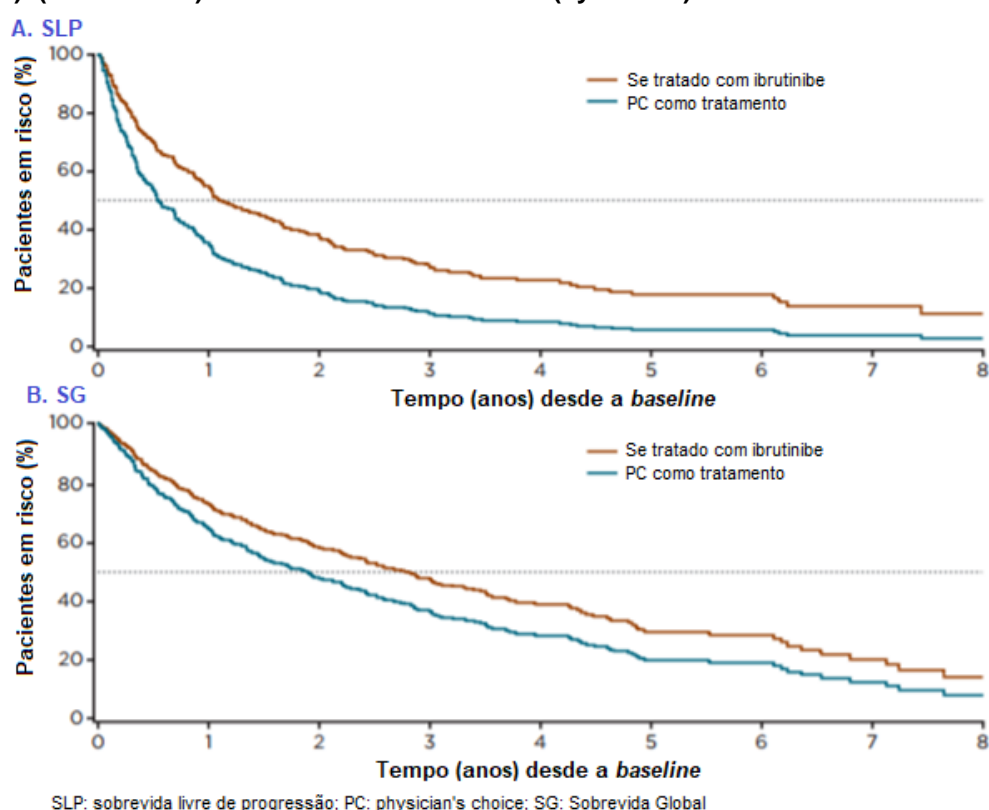
Figura 12. Fatores de risco independente para sobrevida livre de progressão e sobrevida global usando análise multivariada para as coortes Lyon-Sud e RAY

Sobrevida livre de progressão				
Idade	HR	LCL	UCL	Valor de p
<60*	1	1	1	
60-64	1,13	1,77	1,65	0,5370
64-69	1,20	1,84	1,73	0,3212
70-74	1,22	1,83	1,78	0,3066
75-79	1,25	1,84	1,86	0,2677
80+	1,40	1,94	2,09	0,0977
Sexo				
Homens*	1	1	1	
Mulheres	0,88	0,67	1,15	0,3373
Status Ann-Arbor				
Estágio I-II	1	1	1	
Estágio III-IV	1,08	0,72	1,61	0,7253
Desconhecido	0,87	0,41	1,81	0,7323
Linhas prévias de terapia				
1*	1	1	1	
2	1,27	0,95	1,71	0,1096
3+	1,91	1,46	2,51	<0,0001
Sobrevida global				
Idade	HR	LCL	UCL	Valor de p
<60*	1	1	1	
60-64	1,15	0,75	1,78	0,5258
64-69	1,19	0,78	1,81	0,4125
70-74	1,56	1,02	2,37	0,0392
75-79	1,56	1,01	2,39	0,0438
80+	1,52	0,98	2,35	0,0604
Sexo				
Homens*	1	1	1	
Mulheres	0,90	0,67	1,20	0,4686
Status Ann-Arbor				
Estágio I-II	1	1	1	
Estágio III-IV	2,48	1,54	4,00	0,0002
Desconhecido	0,84	0,30	2,33	
Linhas prévias de terapia				
1*	1	1	1	
2	1,40	1,01	1,94	0,0425
3+	2,07	1,54	2,79	<0,0001

HR: *hazard ratio*, LCL: limite de confiança inferior, UCL: limite de confiança superior.

Análise das curvas de SLP e SG derivada de regressão Cox multivariada com HR ajustado foram superiores na coorte dos pacientes tratados com Imbruvica® (ibrutinibe) no estudo RAY *versus* estudo mundo real Lyon-Sud, em sua maioria quimioterapia ± Rituximabe (Figura 13). Houve redução de 44% do risco de progressão ou morte para Imbruvica® (ibrutinibe) comparada com as terapias padrões atualmente disponíveis (HR 0.56 [0.44-0.72]). Para SG, a redução do risco de morte foi de 29% (HR 0.71 [0.50-1.02]).

Figura 13. Curvas de sobrevida para linfoma de células do manto dos pacientes tratados com Imbruvica® (ibrutinibe) (estudo RAY) *versus* escolha do médico (Lyon-Sud)



DISCUSSÃO

O estudo Rule *et al.* 2016 foi considerado representativo, pois inclui uma amostra grande de pacientes que usaram Imbruvica® (ibrutinibe) em diferentes países e compara seus resultados com os dados apresentados no estudo RAY. Limitações do estudo devem ser consideradas, pois Rule *et al.* avalia apenas o tratamento do Imbruvica® (ibrutinibe) no mundo real e é baseado em declarações não monitoradas dos médicos, sem utilizar comparadores. No entanto, nos permite

verificar uma concordância com os desfechos do grupo de tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe) apresentados no estudo clínico (40).

Rule *et al.* mostrou que, no mundo real, o tempo de tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe) é de 12 meses (52,3% [95% IC. 43,5 – 60,4]) e a sua comparação com RAY reforça os seus resultados de tempo de tratamento (HR 1,14 [95% CI, 0,83 – 1,54] e SLP. Mostrou também que os pacientes diagnosticados em até dois anos antes de iniciar o tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe) tendem a permanecer mais tempo no tratamento (40), dados que podem ser aplicáveis no mundo real.

A análise de Sarkozy *et al* apresentada em pôster no ASH 2017 também é relevante, pois traz uma avaliação até então inexistente, qual seja a comparação da eficácia de Imbruvica® Imbruvica® (ibrutinibe) *versus* outros regimes de tratamento (comparadores) utilizados na prática clínica para o cenário de LCM R/R. As comparações ajustadas dos resultados entre o braço Imbruvica® (ibrutinibe) do estudo RAY e coorte Sud-Lyon *versus* terapia de escolha individual da mesma coorte reforçaram as evidências de que Imbruvica® (ibrutinibe) melhora a SLP quando comparado às terapias atualmente disponíveis (redução do risco de progressão ou morte de 44% HR 0.56 [0.44-0.72]).

Limitações como o grande número de fatores prognósticos a serem ajustados e análise retrospectiva devem ser consideradas. Contudo a análise estatística empregada por Sarkozy *et al* minimizou os potenciais vieses e deste modo estes resultados podem ajudar na decisão médica da melhor prática clínica em pacientes com LCM R/R.

CONCLUSÃO

Os dados apresentados neste dossiê denotam o quão desafiador é o tratamento de uma doença rara como o LCM. Nos últimos anos grandes são os esforços para o recrutamento de pacientes em número suficiente, que permita avaliação da eficácia das terapias existentes e daquelas que estão por vir. A imunoquimioterapia, o transplante autólogo e o rituximabe de manutenção representaram uma evolução no tratamento de primeira linha, porém a taxa de sucesso ainda é baixa e associada a e uma alta toxicidade.

É plenamente justificável que, baseado nos dados aqui apresentados, que demonstram que a terapia alvo é superior à imunoquimioterapia e que entre estas terapias Imbruvica® (ibrutinibe) foi o que apresentou as melhores respostas, as agências regulatórias internacionais já tenham aprovado o Imbruvica® (ibrutinibe) para LCM RR, inclusive com uma incorporação recente pela ATS do Reino Unido NICE (setembro de 2018) (51). Uma tendência dos grupos internacionais também

apresentada neste dossiê é preconizar seu uso precoce, após 1 linha de terapia prévia, pelas melhores taxas de resposta e de SLP mediana como também pelo fato de que aqueles pacientes que progrediram após Imbruvica® (ibrutinibe) não tiveram sua resposta a terapias subsequentes comprometida.

Diante do exposto neste dossiê, se mostra urgente a incorporação de Imbruvica® (ibrutinibe) no rol da ANS para os pacientes brasileiros que apresentam LCM RR que estão amparados apenas por protocolos baseados em imunoquimioterapia e fadados a respostas cada vez mais curtas e a morrerem com progressão de seu linfoma.

REFERÊNCIAS

1. de Vrueth R, Baekelandt E, de Haan J. Background Paper 6.19 Rare Diseases. 2013.
2. National Organization for Rare Disorders N. Mantle Cell Lymphoma 2005 [Available from: <http://rarediseases.org/rare-diseases/mantle-cell-lymphoma/>].
3. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015;125(1):48-55.
4. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood*. 1997;89(6):2067-78.
5. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Raty R, Laurell A, Eloranta S, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016;175(3):410-8.
6. McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S. A British Society for haematology good practice paper on the diagnosis and investigation of patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(1):63-70.
7. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(16):1647-56.
8. Parrott M, Rule S, Kelleher M, Wilson J. A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2018;18(1):13-25.e6.
9. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16.
10. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126(6):739-45.
11. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10020):770-8.

12. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018;32(8):1799-803.
13. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, Dreyling MH, Campo E, Norton A, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol*. 2005;131(1):29-38.
14. Alkan S, Schnitzer B, Thompson JL, Moscinski LC, Ross CW. Cyclin D1 protein expression in mantle cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1995;6(6):567-70.
15. Sander B, Wallblom A, Ekroth A, Porwit A, Kimby E. Characterization of genetic changes in MCL by interphase FISH on tissue sections. *Leukemia & lymphoma*. 2007;48(7):1344-52.
16. Sandes AF, de Lourdes Chauffaille M, Oliveira CR, Maekawa Y, Tamashiro N, Takao TT, et al. CD200 has an important role in the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms by multiparameter flow cytometry. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2014;86(2):98-105.
17. Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Walewski J, van Hoof A, et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1338-46.
18. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1386-94.
19. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(10):3416-23.
20. Katzenberger T, Kienle D, Stilgenbauer S, Holler S, Schilling C, Mader U, et al. Delineation of distinct tumour profiles in mantle cell lymphoma by detailed cytogenetic, interphase genetic and morphological analysis. *Br J Haematol*. 2008;142(4):538-50.
21. Ehinger M, Linderöth J, Christensson B, Sander B, Cavallin-Stahl E. A subset of CD5- diffuse large B-cell lymphomas expresses nuclear cyclin D1 with aberrations at the CCND1 locus. *American journal of clinical pathology*. 2008;129(4):630-8.
22. Hsiao SC, Cortada IR, Colomo L, Ye H, Liu H, Kuo SY, et al. SOX11 is useful in differentiating cyclin D1-positive diffuse large B-cell lymphoma from mantle cell lymphoma. *Histopathology*. 2012;61(4):685-93.

23. McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S. Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(1):46-62.
24. Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1209-13.
25. McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;159(4):405-26.
26. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
27. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, Marks S, Raptis A, Pietragallo L, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(4):498-503.
28. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii83-92.
29. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2014;12(9):1282-303.
30. ANVISA. Bula do profissional de saúde. Ustequinumabe. Bulario Eletrônico: ANVISA: Janssen Cilag Farmacêutica.
31. Buzaid AC, Maluf FC, Lima CMR. Linfoma das células do manto recidivado. Acessado em agosto de 2016, disponível em: www.mocbrasil.com.
32. Atilla E, Atilla PA, Demirer T. Current treatment strategies in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: where are we now? *International journal of hematology*. 2017;105(3):257-64.
33. Dietrich S, Boumendil A, Finel H, Avivi I, Volin L, Cornelissen J, et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(5):1053-8.
34. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, Cheson BD, Hurd DD, Bartlett NL, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell

lymphoma: CALGB 59909. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6101-8.

35. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, Ayala E, Burns LJ, Cashen A, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(4):273-81.

36. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-10.

37. Samad N, Younes A. Temozolimide in the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *OncoTargets and therapy*. 2010;3:167-78.

38. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 579-86.

39. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):W65-94.

40. Rule S, Diels J, Healy N, Iraqi W, Aschan J, Wildgust M. REAL-WORLD EXPERIENCE OF IBRUTINIB IN >700 PATIENTS WITH MANTLE-CELL LYMPHOMA: DATA FROM A GLOBAL NAMED PATIENT PROGRAM. *European Hematology Association* 2016.

41. Higgins J, D. A, H. S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011;5.1.0.

42. M. Bharmal¹ AA, C. Stapelkamp², C. P. Pescott¹, A. Hatswell^{3,4}, C. Lilley⁵, A. Bullement^{4,5}, A. Willis⁵. Cost-effectiveness of avelumab versus standard care for the treatment of patients with metastatic Merkel cell carcinoma. 2018;Poster No. 1291P. Presented at the ESMO 2018 Congress, 19-23 October 2018, Munich, Germany.

43. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(23):3822-9.

44. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, 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):3064-71.

45. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock HP, Repp R, Wandt H, 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):4003-8.
46. Furtado M, Johnson R, Kruger A, Turner D, Rule S. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2015;168(1):55-62.
47. Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):57-66.
48. Trneny M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):319-31.
49. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol*. 2017;179(3):430-8.
50. Garrison LP, Jr., Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007;10(5):326-35.
51. Tappenden P, Simpson E, Hamilton J, Pollard D, Clowes M, Kaltenthaler E, et al. Ibrutinib for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018.