



Ibrutinibe no tratamento do linfoma de células do manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe

Ibrutinibe no tratamento do linfoma de células do manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
SUMÁRIO EXECUTIVO	8
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	9
1.1 Visão geral da doença	9
1.2 Epidemiologia.....	11
1.3 Classificação	11
1.4 Diagnóstico, manifestações clínicas e prognóstico	12
1.5 Impacto da doença.....	14
1.6 Abordagem terapêutica	15
1.6.1 Limitações com o tratamento atual	18
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	19
2.1 Posologia e modo de administração	19
2.2 Mecanismo de ação	20
2.3 Preço do medicamento	20
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	22
3.1 Questão do estudo	22
3.1.1 Intervenção	22
3.1.2 População	22
3.1.3 Comparação	23
3.2 Estratégia de busca	23
3.2.1 Fontes de dados	20
3.2.2 Vocabulário controlado.....	23
3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	26
3.4 Critérios de qualidade	26
3.4.1 Avaliação crítica.....	26
3.4.2 Qualidade da evidência	27
3.5 Resultados da busca realizada	27
3.5.1 Seleção dos artigos.....	27
3.5.2 Descrição dos estudos selecionados	29
3.5.3 Análise da qualidade da evidência	42
3.6 Outras evidências científicas	44
4. DISCUSSÃO	49
5. AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	51
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	Erro! Indicador não definido.
7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	Erro! Indicador não definido.
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
9. REFERÊNCIAS.....	53
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	58
ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	59
ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	60
ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	62
ANEXO 5. RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS, RELEVÂNCIA E LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Ara-C	Citarabina
BAC	Bendamustina e citarabina
BCR	Receptor antigênico da célula B
BR	Bendamustina e rituximabe
BTK	Tirosina quinase de Bruton
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CVP	Ciclofosfamida, vincristina e prednisona
DHL	Desidrogenase láctica
EA	Eventos adversos
EAS	Eventos adversos sérios
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-5L	Versão de cinco níveis do questionário EuroQol de cinco dimensões
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
FACT-Lym	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma</i>
FACT-LymS	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma</i> Subescala
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IQR	Intervalo interquartil
LCM	Linfoma de células do manto
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MIPI	<i>Mantle Cell International Prognostic Index</i>
MIPI-c	<i>Mantle Cell International Prognostic Index</i> combinado
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OR	Odds ratio
PRO	Desfechos reportados por pacientes
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
R	Rituximabe
RC	Resposta completa
R-DHAP	Rituximabe associado dexametasona, citarabina e cisplatina
RP	Resposta parcial

RS	Revisão sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLP2	Tempo da randomização até progressão ou morte após a terapia subsequente
TC	Tomografia computadorizada
TCTH	Transplante de células tronco hematopoéticas
VAS	Escala visual analógica
VR-CAP	Rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona com bortezomibe

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de Lugano. ESMO, 2017. (5)	12
Tabela 2. Sistema de estadiamento Ann Arbor. NCCN, 2018. (19)	12
Tabela 3. Estratificação de risco segundo MIPI e MIPI-c. ESMO, 2017. (5)	13
Tabela 4. Preços de fábrica, em reais, do Imbruvica® (ibrutinibe) de acordo com as diferentes alíquotas de ICMS. CMED, 2018. (36)	21
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	22
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.	24
Tabela 7. Estratégias de busca.	25
Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	29
Tabela 9. Eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes (≥20% dos pacientes). Adaptado de Dreyling 2015. (38)	34
Tabela 10. Eventos adversos emergentes do tratamento em ≥20% dos pacientes em cada braço de tratamento. Adaptado de Rule 2018. (39)	37
Tabela 11. Desfechos reportados pelos pacientes no início do tratamento. Adaptado de Hess 2017. (27)	39
Tabela 11. Classificação da qualidade da evidência	42
Tabela 13. Sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxas de resposta para a análise combinada de pacientes com linfoma de células do manto. Adaptado de Rule 2017 (b). (42) .	47
Tabela 14. Conclusões sobre a qualidade da evidência de ibrutinibe nas agências do Canadá, Reino Unido e Escócia.	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Taxas de sobrevida em 1 ano e em 5 anos por subtipo de LNH. <i>Cancer Research UK</i> , 2004-2011. (4).....	9
Figura 2. Abordagens terapêuticas recomendadas pela ESMO, 2017. (5).....	16
Figura 4. Algoritmo sugerido de tratamento para pacientes com LCM refratário/recidivado. Adaptado de Cheah, 2016. (1)	18
Figura 5. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (37)	27
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos.	28
Figura 7. Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão. Adaptado de Dreyling 2015. (38)	31
Figura 8. Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida total. Adaptado de Dreyling 2015. (38)....	32
Figura 9. Desfechos de eficácia para o acompanhamento de 3 anos dos pacientes do estudo RAY. (A) Sobrevida livre de progressão para ibrutinibe e tensirolimo por número de linhas prévias de tratamento. (B) Sobrevida global para ibrutinibe e tensirolimo por número de linhas prévias de tratamento. (C) Duração da resposta clínica por número de linhas prévias de tratamento em pacientes randomizados para ibrutinibe. (D) Tempo para a segunda progressão ou morte para ibrutinibe e tensirolimo. Adaptado de Rule 2018. (39)	36
Figura 10. Mudança média (DP) a partir do <i>baseline</i> durante os ciclos: (A) subscala de linfoma; (B) subscala de bem-estar físico; (C) <i>Trial Outcome Index</i> . Adaptado de Hess 2017. (27)	40
Figura 11. Distribuição cumulativa desde o <i>baseline</i> (A) Subscala <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-lymphoma</i> (FACT-LymS) e (B) Escore total do <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i> (FACT-Lym). Adaptado de Hess 2017. (27).....	41
Figura 12. Curvas de predição de sobrevida para pacientes com LCM refratário ou recidivado da coorte Lyon-Sud se tratados com ibrutinibe versus tratamento de escolha do médico. Adaptado de Sarkozy 2017. (41)	45
Figura 13. Curvas de sobrevida livre de progressão (A) e de sobrevida global (B) por linhas prévias de tratamento. Adaptado de Rule 2017 (b). (42).....	48

SUMÁRIO EXECUTIVO

Sumário Executivo

Título/pergunta: Imbruvica®(ibrutinibe) é eficaz e seguro para o tratamento do linfoma de células do manto (LCM) em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: De acordo com as evidências científicas avaliadas, o uso de ibrutinibe no tratamento da LCM refratário ou recidivado apresentou aumento significativo da sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e taxa de resposta quando comparado ao tensirolimo, inclusive no seguimento de 3 anos de duração. O ibrutinibe também foi capaz de promover redução dos sintomas, mantendo e restaurando o bem-estar, o status de saúde e a qualidade de vida relacionada a saúde nesses pacientes, mostrando desfechos de qualidade de vida melhores que o comparador. Ibrutinibe também apresentou perfil de segurança tolerável.

População-alvo: Pacientes com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

Tecnologia: Imbruvica®(ibrutinibe).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida até junho de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *Centre for Reviews and Dissemination*. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos um ECR de fase III (RAY), seu seguimento de três anos, e uma subanálise deste estudo sobre desfechos reportados pelo paciente. Em comparação ao tensirolimo, o tratamento com ibrutinibe apresentou resultados significativamente melhores para SLP, taxa de resposta global, SG, tempo mediano até tratamento seguinte e melhora clinicamente importante. Além disso, a superioridade do ibrutinibe frente ao comparador se manteve tanto na análise de subgrupo e quanto no seguimento de três anos. Os pacientes tratados com ibrutinibe também apresentaram melhora no bem-estar em comparação com piora dos tratados com tensirolimo, além de escores de qualidade de vida superiores. O ibrutinibe mostrou-se um medicamento com perfil de segurança tolerável, sendo diarreia, tosse e fadiga os principais EAs reportados pelos pacientes.

Qualidade da evidência:

Sobrevida global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da resposta	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo de sobrevida em um ano	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até o tratamento seguinte	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS/PROs	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Visão geral da doença

O linfoma de células do manto (LCM) é um subtipo de linfoma não-Hodgkin (LNH) pouco frequente (3-6% dos casos de LNH), apresentando características biológicas, moleculares e clínicas específicas. (1)O LCM é um dos linfomas de célula B mais agressivos, com rápida progressão e menor resposta a quimioterapia.(2,3) Está associado ao pior prognóstico entre os subtipos de LNH, com taxa de sobrevida em 5 anos de 26,8%, *versus* 55,4%, 75,5% e 86,7% para linfoma difuso de grandes células B, linfoma de zona marginal e linfoma folicular, respectivamente (Figura 1).(4)

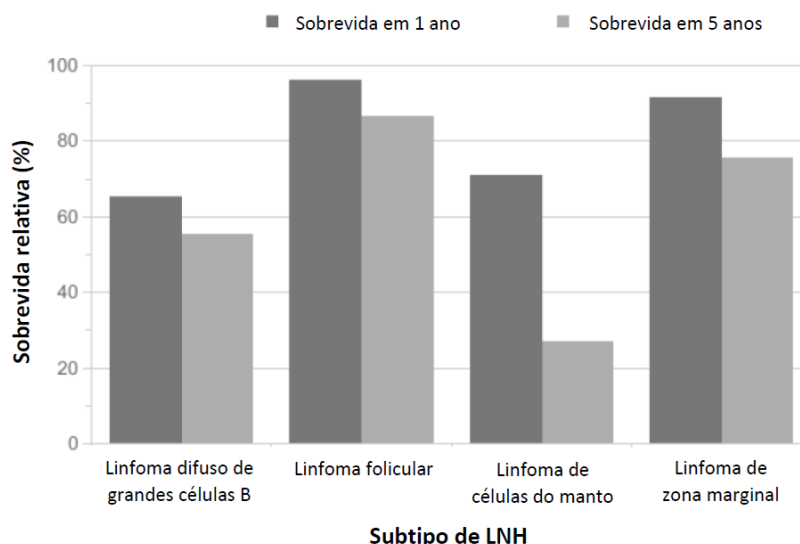


Figura 1. Taxas de sobrevida em 1 ano e em 5 anos por subtipo de LNH. *Cancer Research UK, 2004-2011.* (4)

A incidência anual do LCM varia conforme referências, podendo ser de até 1–2 casos/100.000 habitantes, segundo a *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e possui prevalência estimada de 1 caso por 25.000 habitantes, o que o configura como uma doença rara.(5,6)

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma opção atual para o tratamento de LCM recidivo ou refratário. Entretanto, dentre os pacientes submetidos a este procedimento, apenas 25–30% são capazes de se manter livres da doença após 2-3 anos de seguimento.

(7) Outra opção terapêutica é a quimioimunoterapia. Entretanto, alguns regimes apresentam alta toxicidade, com mortalidade relacionada ao tratamento entre 1,7% e 8%, além de descontinuação do tratamento de até 63% dos pacientes. (8)

O LCM é mais frequente em idosos, comumente diagnosticado após os 60 anos, (9) e com idade média de 68 anos ao diagnóstico.(1) Nesta população mais idosa, são esperadas mais comorbidades, mobilidade limitada, menor capacidade biológica para tolerar quimioterapia e habilidade limitada para tolerar eventos adversos. (10) É um linfoma agressivo, geralmente diagnosticado em estágios avançados e associado a prognóstico ruim, com sobrevida global (SG) de 3 a 4 anos. (3) A maioria dos pacientes responde bem ao tratamento inicial com quimioterapia, mas há recaídas indicando progressão da doença. (2) A mediana de SG para aqueles que apresentam recaída após primeira linha de tratamento varia de 1 a 2 anos. (11) Sendo assim, há necessidade de tratamento eficaz para pacientes que recaem após primeiro tratamento. Dentre os medicamentos mais recentes para LCM recidivo ou refratário, até o momento, apenas ibrutinibe possui registro para comercialização no Brasil e é a única alternativa para os pacientes com LCM que receberam um tratamento anterior contendo rituximabe.

Uma das características iniciais do LCM é a translocação de genes (11;14)(q13;q32), que leva a superexpressão de ciclina-D1 e, assim, desregula o ciclo celular. São também efeitos da ciclina-D1 a instabilidade cromossômica, a regulação transcricional e a modulação epigenética.(1,12,13) Sozinha, a superexpressão da ciclina-D1 não é capaz de explicar o desenvolvimento do LCM. Mutações em genes responsáveis pela regulação do ciclo celular, incluindo CDKN2A, CDK4, RB1, NOTCH1, e NOTCH2, e genes que atuam na resposta a reparação do DNA(ATM, CHEK2 e TP53) também estão associadas ao LCM. (14)

A maioria dos tumores clássicos de LCM apresentam mutações mínimas ou ausentes nas regiões variáveis da cadeia pesada de imunoglobulinas.(1,14) Paciente com LCM refratária normalmente expressam regiões variáveis da cadeia pesada de imunoglobulinas super-mutadas e ausência de expressão da SOX-11. Tais alterações genéticas podem atingir genes celulares alvo e vias de regulação, levando a variantes mais proliferativas e agressivas.(14)

A apresentação clínica do LCM é na forma de linfadenopatia (75%). Entretanto, é comum que os pacientes também apresentem o envolvimento extranodal em locais como sangue periférico, medula óssea e o trato gastrointestinal.(1)

1.2 Epidemiologia

O LCM é um subtipo de LNH raro, correspondendo a 3-6% de todos os LNH.(1)O LCM foi reconhecido com um subtipo diferente do LNH em 1992, por isso dados epidemiológicos sobre esta doença datam a partir deste período. Estima-se que, nos Estados Unidos, ocorram 0,51-0,55 novos casos de LCM por 100.000 pessoas.(9) Na Europa, a incidência é crescente e estimada em 1–2 casos/100.000 habitantes, segundo aESMO.(5) Sua prevalência é estimada em cerca de 1 caso por 25.000 habitantes, o que o configura como uma doença rara. (6)

Em geral, o LCM é diagnosticado após os 60 anos.(9) A idade média dos pacientes diagnosticados é de 68 anos e é um tipo de neoplasia mais comum em homens que mulheres, com uma proporção homem:mulher de 3:1.(1)

No Brasil, não há dados exclusivos para LCM, apenas para LNH. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), são estimados 5.370 casos novos de LNH em homens e 4.810 em mulheres para 2018 e 2019. (15)

A definição de doença rara pode mudar de acordo com o país, variando de 10 a 80 pessoas acometidas por 100.000 habitantes. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, é sugerida prevalência abaixo de 65 por 100.000 habitantes, ou 1,3 pessoas por 2.000 habitantes. (16) No Brasil, a mesma prevalência da Organização Mundial de Saúde é adotada pelo Ministério da Saúde para a definição de doenças raras. (17) Desta forma, o LCM se enquadra como uma doença rara tanto por critérios de definição internacionais, quando pelos nacionais.

1.3 Classificação

O estadiamento do LCM é fundamental para orientar o tratamento e manejo da doença. São recomendados para a definição do estágio do LCM os seguintes exames: aspirado e biópsia da medula óssea e tomografia computadorizada (TC) de tórax, pelve, abdome e cervical. Em casos raros, limitados aos estágios I/II, é recomendada a realização de TC por emissão de pósitrons antes da radioterapia localizada. Nestes casos raros, também é recomendada a realização de endoscopia gastrointestinal para detectar envolvimento assintomático. Este tipo de endoscopia também é indicado para casos sintomáticos.(5)

A classificação de Lugano(18) é recomendada pela ESMO para o estadiamento do LCM (Tabela 1).(5)

Tabela 1. Classificação de Lugano. ESMO, 2017. (5)

Estágio	Área de comprometimento
I (I _E)	Uma região do linfonodo ou sítio extranodal(I _E).
II (II _E)	Duas ou mais regiões de linfonodos ou sítios extranodais (II _E) do mesmo lado do diafragma.
III	Regiões de linfonodos ou estruturas linfóides (ex: timo, anel linfático de Waldeyer) em ambos os lados do diafragma.
IV	Comprometimento difuso ou disseminado em um órgão extralinfático.

O consenso publicado pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) em 2018 recomenda a utilização do Sistema de Estadiamento Ann Arbor (Tabela 2). (19,20)

Tabela 2. Sistema de estadiamento Ann Arbor. NCCN, 2018.(19)

Estágio	Área de comprometimento
I	Grupo único de linfonodos.
II	Múltiplos grupos de linfonodos do mesmo lado do diafragma.
III	Múltiplos grupos de linfonodos de ambos os lados do diafragma.
IV	Múltiplos sítios extranodais ou linfonodos e doença extranodal.
X	Volume ≥ 10 cm.
E	Extensão extranodal ou doença em sítio único extranodal.
A/B	Sintomas B: perda de peso > 10%, febre, sudorese noturna.

1.4 Diagnóstico, manifestações clínicas e prognóstico

Segundo consensos da ESMO e do NCCN, a biópsia excisional ou incisional de um linfonodo é recomendada para o diagnóstico de LCM. Já a aspiração por agulha fina não é recomendada para o diagnóstico inicial. A *core-biopsy*(punção aspirativa por agulha de fragmento) é recomendada somente em casos específicos, como aqueles em que há pouca acessibilidade para a biópsia excisional ou incisional e quando for necessária uma combinação entre aspiração por agulha fina e *core-biopsy*- técnicas auxiliares de diagnóstico diferencial.(19) A imunofenotipagem também deve ser realizada, sendo o imunofenótipo típico do LCM aquele com CD5+, CD20+, CD43+, CD23+/-, ciclina D1+, CD10+/-.(5,19)

Sintomatologia B (febre acima de 38°C, sudorese noturna, perda ponderal superior a 10% nos últimos 6 meses) são manifestações clínicas comumente identificadas. Os sintomas também incluem linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia maciça, manifestação em sangue periférico (circulação de células malignas no sangue periférico), infiltração na medula óssea e complicações no trato gastrointestinal, nos pulmões e no sistema nervoso central, causando lesões polipoides difusas. (12,21)

Em 2008, um índice prognóstico específico para LCM foi desenvolvido, o *Mantle Cell International Prognostic Index* (MIPI). Este índice apresenta duas versões: original e simplificada, desenvolvida dar praticidade ao uso do instrumento.(22) A versão simplificada do MIPI apresenta alta concordância com o índice original, mas menor poder discriminatório. A adição do índice de proliferação do antígeno Ki-67, um importante fator de risco biológico para o LCM, aumenta o poder discriminatório do MIPI. (5,23)

O consenso da ESMO estabeleceu o uso da combinação do MIPI simplificado com a avaliação de proliferação do antígeno Ki-67 para fins prognósticos, gerando o MIPI combinado (MIPI-c) (Tabela 3). Assim, no MIPI simplificado, para cada fator prognóstico é atribuído um valor de 0-3, podendo a soma máxima chegar a 11 pontos. Pacientes com 0-3 pontos no total são classificados como baixo risco, pacientes com 6-11 pontos são classificados como risco intermediário e pacientes com 6-11 pontos são aqueles de alto risco. A partir do resultado do MIPI simplificado e do índice de Ki-67, o MIPI-c é determinado.(5)

Tabela 3. Estratificação de risco segundo MIPI e MIPI-c. ESMO, 2017.(5)

Pontos	Idade, anos	Escala de Performance ECOG	DHL (acima do limite normal)	Contagem de leucócitos, 10 ⁹ /L
0	<50	0 - 1	<0,67	<6700
1	50-59	-	0,67 - 0,99	6700 – 9999
2	60-69	2 - 4	1,00 – 1,49	10000 - 14999
3	≥70	-	≥1,50	≥15000
Grupos de risco MIPI (peso no MIPI-c)		Índice Ki-67 (peso no MIPI-c)	Grupos de risco do MIPI-c (soma dos pesos)	
Baixo (0)		<30% (0)	Baixo (0)	
Baixo (0)		≥30% (1)	Baixo-Intermediário (1)	
Intermediário (1)		<30% (0)	Baixo-Intermediário (1)	
Intermediário (1)		≥30% (1)	Alto-Intermediário (2)	

Alto (2)	<30% (0)	Alto-Intermediário (2)
Alto (2)	≥30% (1)	Alto (3)

DHL: Desidrogenaseláctica; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; MIPI: *Mantle Cell International Prognostic Index*; MIPI-c: *Mantle Cell International Prognostic Index* combinado.

1.5 Impacto da doença

O LCM é um linfoma agressivo, geralmente diagnosticado em estágios mais avançados (III-IV) e associado a prognósticos ruins, com sobrevida global de aproximadamente 3-4 anos.(3) Até o momento, o LCM não tem cura. A maioria dos pacientes responde bem ao tratamento inicial com quimioterapia, mas há recaídas indicando progressão da doença. (2) O transplante, uma opção terapêutica alternativa, também não é capaz de promover a cura da doença, uma vez que apenas 25–30% são capazes de se manter livres da doença após 2-3 anos de seguimento, com alto risco de mortalidade(7) Sendo assim, há necessidade de tratamento eficaz para pacientes que recaem após primeiro tratamento.

Os pacientes com LCM podem ser classificados como *fit* ou *unfit*, de acordo com características como idade e presença de comorbidades. (24) Os pacientes *fit* em geral apresentam idade inferior a 65 anos e possuem poucas comorbidades. Estes pacientes são candidatos para quimioterapia de alta dose, principalmente como tratamento de primeira linha. Pacientes *unfit* são aqueles com idade igual ou superior a 65 anos, com muitas comorbidades. Estes pacientes não são elegíveis para tratamento com quimioterápicos de alta dose, dada sua baixa tolerância e alto risco de toxicidade.(1,25) Pacientes *unfit* tem uma resposta ao tratamento ainda mais limitada uma vez que não podem ser submetidos à quimioterapia intensiva pela sua alta toxicidade principalmente quando a doença é refratária ou recidiva, tornando-se um grupo que recebe tratamento subótimo.(26)

Os sintomas causados pela doença resultam na redução da qualidade de vida do paciente. Estudos recentes demonstram que, antes de iniciar o tratamento para LCM, o paciente apresenta piora no bem-estar físico e emocional, prejudicando a realização de atividades do cotidiano. Os pacientes também costumam apresentar algum grau de dor e desconforto, bem como depressão e ansiedade. (27)

Não há dados específicos sobre o impacto econômico do LCM. Entretanto, sabe-se que impacta consideravelmente no orçamento dos sistemas de saúde, com estimativas de custo que variam entre U\$ 48.000 e U\$ 136.000 por paciente nos Estados Unidos. A hospitalização é o principal

componente destes custos, sendo responsável por 71% deles. (28) Estima-se que, no Reino Unido, o impacto anual do LNH para o *National Health System* gire em torno de £ 22 milhões, podendo chegar a £ 33 milhões quando os custos com utilização de quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco são considerados. (29)

1.6 Abordagem terapêutica

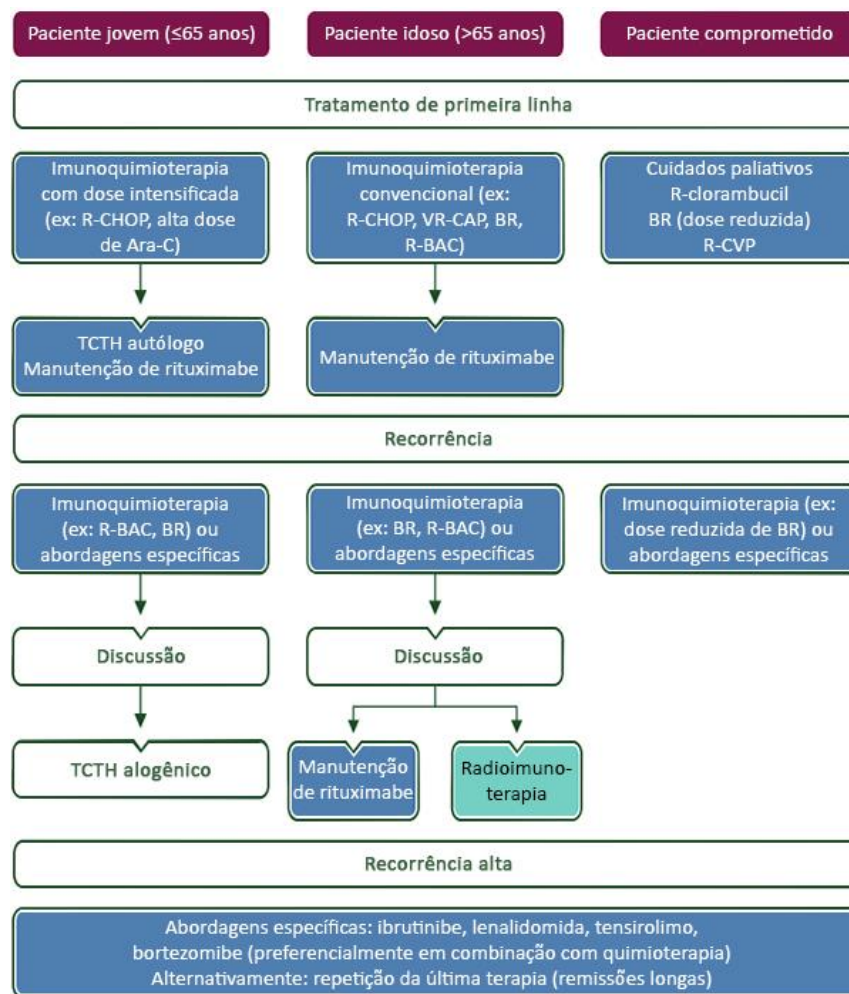
Duas instituições internacionais principais publicam diretrizes para orientar o manejo clínico do LCM e tratamento de pacientes, a ESMO e a NCCN. Em ambas as recomendações, a abordagem terapêutica mais adequada para LCM varia de acordo com o estadiamento e idade do paciente.(5,19) Além destas instituições, o *Journal of Clinical Oncology* publicou uma revisão mais atualizada, que abordou os tratamentos do LCM.(1)

European Society of Medical Oncology (ESMO)

De acordo com recomendações da ESMO (Figura 2) em 2017, em primeira linha de tratamento, pacientes dos estágios I-II devem usar quimioterapia convencional encurtada e a seguir, radioterapia. Se os pacientes destes estágios apresentarem grande carga tumoral, deve-se considerar a utilização de terapia sistêmica indicada para os estágios III-IV. A radioterapia também pode ser utilizada em tais casos, considerando a localização do tumor e os eventos adversos em potencial.(5)

A terapia de indução é indicada para pacientes em estágios III-IV sintomáticos e/ou que apresentem grande massa tumoral. O momento adequado para o início de tal terapia é após o diagnóstico. Tal tratamento é baseado nos fatores de risco clínicos, sintomas e características do paciente. A ESMO também recomenda que pacientes maiores de 65 anos e em estágios III-IV de LCM devam ser tratados com rituximabe em associação a quimioterapia encurtada, como CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) ou bendamustina. (5) O padrão de tratamento para pacientes com LCM avançado, porém mais jovens (≤ 65 anos) contempla o transplante autólogo de células-tronco e o tratamento de indução com rituximabe associado dexametasona, citarabina e cisplatina (R-DHAP), seguido de manutenção com rituximabe. (5)

O tratamento de segunda linha para LCM recomendado pela ESMO contempla imunoterapia e o que se define como abordagens específicas, tais como ibrutinibe, lenalidomida, tensiolimo e bortezomibe e transplantes de células-tronco hematopoiéticas, esse último apenas em pacientes jovens. (5) De todas as opções de terapias medicamentosas citadas, apenas Imbruvica® (ibrutinibe) está aprovado no Brasil para pacientes recidivados e refratários. (30–33)



Ara-C: citarabina; BAC: bendamustina e citarabina; BR: bendamustina e rituximabe; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; CVP: ciclofosfamida, vincristina e prednisona; R: rituximabe; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; VR-CAP: rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona com bortezomibe.

Figura 2. Abordagens terapêuticas recomendadas pela ESMO, 2017. (5)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

O NCCN também sugere tratamento de acordo com idade e estadiamento da doença, com os esquemas divididos em primeira e segunda linhas.(19) A segunda linha oferece opções de tratamento com ou sem associação ao rituximabe (ibrutinibe com ou sem Rituximabe, acalabrutinibe, Lenalidomida ± rituximabe, Venetoclax, , Lenalidomida e rituximabe . Dentre os medicamentos listados apenas ibrutinibe e acalabrutinibe tem registro para tratamento de LCM R/R no Brasil.(19)

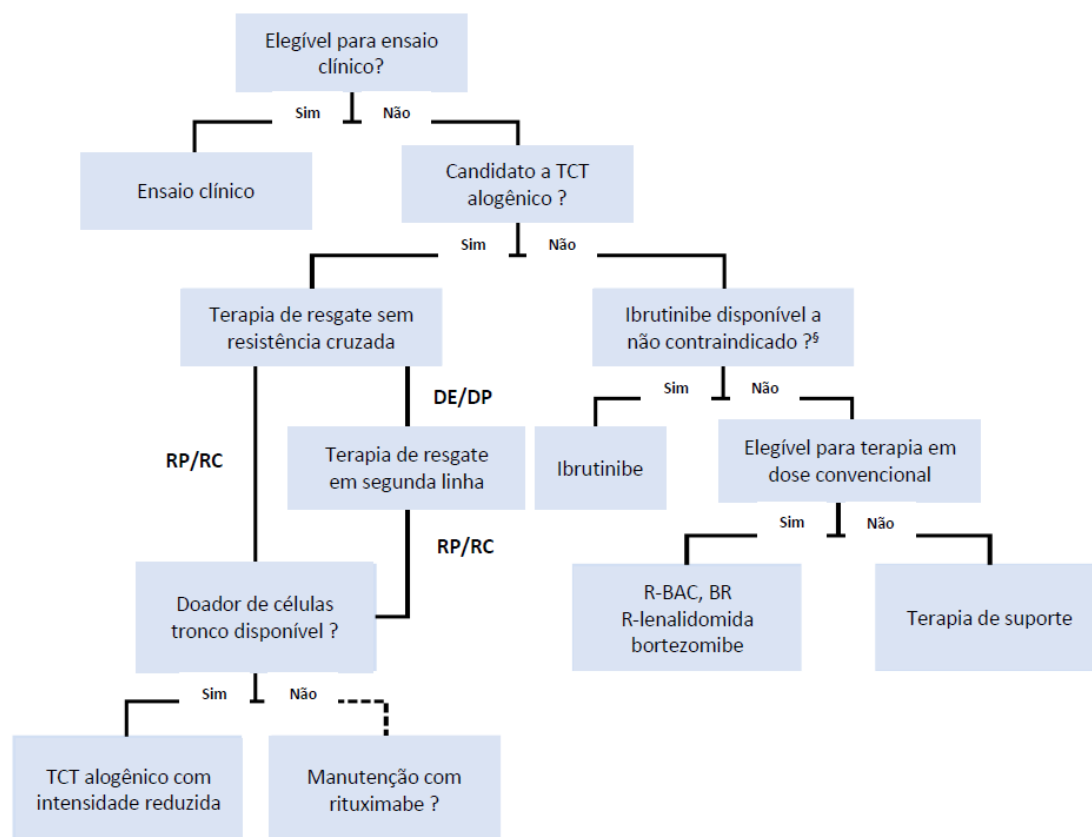
Journal of Clinical Oncology (Cheah, 2016)

Em 2016, foi publicada no *Journal of Clinical Oncology* uma revisão que abordou os tratamentos do LCM.(1)

Doença refratária/recidivada

Não há uma terapia padrão definida para pacientes com LCM refratário/recidivado. Vários regimes de quimioimunoterapia têm sido explorados em pequenos estudos nos pacientes com doença refratária/recidivada, incluindo rituximabe, gencitabina, oxaliplatina, R-DHAP, R-hyper-CVAD/MA, rituximabe, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona e BR. Estes atingiram taxas de resposta globais de 58% a 93%, mas apenas um controle limitado da doença (SLP mediana<2 anos). Assim, a inscrição em ensaios clínicos é fortemente encorajada. Se tais protocolos não estiverem disponíveis para pacientes elegíveis para transplante, a consolidação da terapia de resgate com TCTH resultou nos melhores resultados.

Em pacientes não elegíveis para transplante, ibrutinibe se destaca como o agente único mais efetivo. A abordagem sugerida para pacientes com LCM refratário/recidivado está resumida na Figura 3.



BAC: bendamustina e citarabina; BR: bendamustina e rituximabe; R: rituximabe; TCT: transplante de células-tronco; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; DE: doença estável; DP: doença progressiva.

Figura 3. Algoritmo sugerido de tratamento para pacientes com LCM refratário/recidivado.

Adaptado de Cheah, 2016.(1)

1.6.1 Cenário atual de tratamento

A progressão do LCM é de difícil tratamento, não havendo um padrão totalmente estabelecido para LCM refratária. Internacionalmente, os regimes de segunda linha de tratamento baseados quimioterapia associado a rituximabe têm sido substituído por novas classes de medicamento, mais eficazes e menos tóxicas como o ibrutinibe.(5,19) No Brasil, até 2016, não havia nenhuma droga com registro em bula para tratamento desta população específica. Nestes aproximados 3 anos, muitos pacientes se beneficiaram com o uso de ibrutinibe; no entanto; este ainda não está coberto pelo SUS e nem pelo ROL para esta doença. Recentemente, um novo medicamento (acalabrutinibe) também recebeu aprovação para o tratamento de pacientes adultos com LCM após primeira linha de tratamento, 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.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Imbruvica® (ibrutinibe) é um potente inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), de uso oral.(30)Este medicamento foi aprovadoem 2013 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), em regime de priorização, como *breakthrough therapy*, para o tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam pelo menos uma terapia .(34)Em julho de 2014, foi emitido pela *European Medicines Agency* (EMA) parecer positivo sobre o uso de Imbruvica®(ibrutinibe) em pacientes com LCM recidivo ou refratário ao tratamento.(35)Em 04 de julho de 2016, a ANVISA aprovou ibrutinibe para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.(30)Imbruvica® (ibrutinibe) também possui aprovação para o tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocíticacrônica/linfoma linfocítico de pequenas células; para tratamento de pacientes com macroglobulinemia de Waldenström,que receberam no mínimo um tratamento anterior, ou em combinação com rituximabe para pacientes com macroglobulinemia de Waldenström não tratados previamente ou que receberam tratamento prévio; para tratamento de pacientes com linfoma de zona marginal, recidivado ourefratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e que requerem terapiasistêmica; e para tratamento de pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro crônica que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica.(30)

2.1 Posologia e modo de administração

Imbruvica®(ibrutinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.(30)

A dose recomendada de Imbruvica® para LCM é 560 mg (quatro cápsulas de 140 mg) via oral uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente.(30)

2.1.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que avaliaram ibrutinibeno tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe. As buscas eletrônicas foram realizadas até junho de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

2.2 Mecanismo de ação

Imbruvica®(ibrutinibe) é uma pequena molécula potente inibidora da BTK. Imbruvica®(ibrutinibe) forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína (Cys-481) no sítio ativo da BTK, levando a inibição prolongada da atividade enzimática da BTK. A BTK, um membro da família Tec quinase, é uma importante molécula de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de citocina. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B, incluindo LCM, linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e leucemia linfocítica crônica de células B. O papel central da BTK na sinalização pelos receptores de superfície de células B resulta na ativação de vias necessárias para circulação de células B, quimiotaxia e adesão. Estudos pré-clínicos demonstraram que Imbruvica®(ibrutinibe) inibe a proliferação e a sobrevivência de células B malignas *in vivo*, bem como a migração celular e a adesão ao substrato *in vitro*.(30)

.(30)

2.3 Preço do medicamento

O preço de fábrica, com a incidência de 18% de ICMS, de Imbruvica®(ibrutinibe) por comprimido é de R\$ 411,33. Dessa forma, as apresentações contendo 90 e 120 cápsulas terão os preços de R\$ 37.019,71 e R\$ 49.359,62 com 18% de ICMS, respectivamente (Tabela 4). Abaixo podemos encontrar a variação de preço segundo as diferentes taxas de ICMS.(36)

Tabela 4. Preços de fábrica, em reais, do Imbruvica® (ibrutinibe) de acordo com as diferentes alíquotas de ICMS. CMED, 2018. (36)

	PF ICMS 0%	PF ICMS 12%	PF ICMS 17%	PF ICMS 17,5%	PF ICMS 18%	PF ICMS 20%
Imbruvica®(ibrutinibe) – 90 cápsulas	29.542,25	34.138,65	36.506,17	36.761,13	37.019,71	38.091,50
Imbruvica®(ibrutinibe) – 120 cápsulas	39.389,67	45.518,21	48.674,90	49.014,84	49.359,62	50.788,68

Pf: preço de fábrica.

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de ibrutinibe no tratamento do LCM em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe
I - Intervenção	Ibrutinibe
C – Comparação	Comparadores não definidos
O – Desfechos	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Pergunta: O uso de ibrutinibe no tratamento do LCM em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe é eficaz e seguro quando comparado a qualquer outra opção de tratamento?

3.1.1 Intervenção

Ibrutinibe após tratamento de anterior com rituximabe.

3.1.2 População

Pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

3.1.3 Comparação

Não foram definidos comparadores.

3.2 Estratégia de busca

3.2.1 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 6). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 7).

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	((“Lymphoma, Mantle-Cell”[Mesh] OR “Lymphoma, Mantle Cell” OR “Lymphomas, Mantle-Cell” OR “Mantle-Cell Lymphomas” OR “Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly-Differentiated” OR “Mantle-Zone Lymphoma” OR “Lymphoma, Mantle-Zone” OR “Lymphomas, Mantle-Zone” OR “Mantle Zone Lymphoma” OR “Mantle-Zone Lymphomas” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Intermediate Differentiated” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Poorly-Differentiated” OR “Lymphoma, Small-Cell, Centrocytic” OR “Mantle-Cell Lymphoma” OR “Mantle Cell Lymphoma” OR “Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated” OR “Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly Differentiated” OR “Lymphoma, Centrocytic Small-Cell” OR “Centrocytic Small-Cell Lymphoma” OR “Centrocytic Small-Cell Lymphomas” OR “Lymphoma, Centrocytic Small Cell” OR “Lymphomas, Centrocytic Small-Cell” OR “Small-Cell Lymphoma, Centrocytic” OR “Small-Cell Lymphomas, Centrocytic” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Intermediate”)	(“PCI 32765”[Supplementary Concept] OR “PCI32765” OR “PCI-32765” OR “ibrutinib” OR “imbruvica”)	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])))
LILACS	("Lymphoma, Mantle-Cell" OR "Linfoma de Células del Manto" OR " Linfoma de Célula do Manto")	("ibrutinibe" OR "imbruvica")	-
CRD	(Mantle-Cell Lymphoma)	(ibrutinib OR imbruvica)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Mantle-Cell Lymphoma)	(ibrutinib OR imbruvica)	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

Tabela 7. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((“Lymphoma, Mantle-Cell”[Mesh] OR “Lymphoma, Mantle Cell” OR “Lymphomas, Mantle-Cell” OR “Mantle-Cell Lymphomas” OR “Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly-Differentiated” OR “Mantle-Zone Lymphoma” OR “Lymphoma, Mantle-Zone” OR “Lymphomas, Mantle-Zone” OR “Mantle Zone Lymphoma” OR “Mantle-Zone Lymphomas” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Intermediate Differentiated” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Poorly-Differentiated” OR “Lymphoma, Small-Cell, Centrocytic” OR “Mantle-Cell Lymphoma” OR “Mantle Cell Lymphoma” OR “Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated” OR “Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly Differentiated” OR “Lymphoma, Centrocytic Small-Cell” OR “Centrocytic Small-Cell Lymphoma” OR “Centrocytic Small-Cell Lymphomas” OR “Lymphoma, Centrocytic Small Cell” OR “Lymphomas, Centrocytic Small-Cell” OR “Small-Cell Lymphoma, Centrocytic” OR “Small-Cell Lymphomas, Centrocytic” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Intermediate”) AND (“PCI 32765”[Supplementary Concept] OR “PCI32765” OR “PCI-32765” OR “ibrutinib” OR “imbruvica”) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (“Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh]) OR (“random allocation”[Mesh]) OR (“double-blind method”[Mesh]) OR (“single-blind method”[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR (“clinical trials as topic”[Mesh]) OR (“Controlled Clinical Trials as Topic”[Mesh]) OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study”[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))

Resultados: 131 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Lymphoma, Mantle-Cell" OR "Linfoma de Células del Manto" OR "Linfoma de Célula do Manto") AND ("ibrutinibe" OR "imbruvica")

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Mantle-Cell Lymphoma) AND (ibrutinib OR imbruvica)

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

(Mantle-Cell Lymphoma) AND (ibrutinib OR imbruvica)

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs);
- Contemplando pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento prévio contendo rituximabe e que estavam em uso de ibrutinibe;
- Comparação direta ou indireta sem restrições de desfechos e comparadores, incluindo avaliações de eficácia e segurança

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos sem grupo comparador.

3.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

3.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde(37), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

3.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde(37), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na Figura 4.

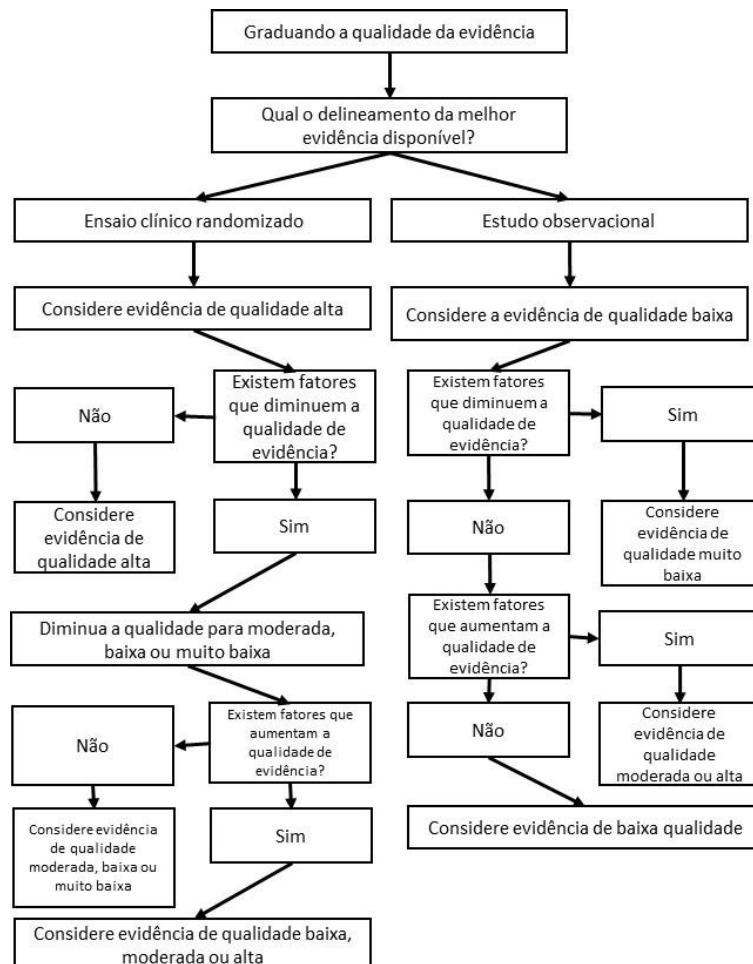


Figura 4. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.(37)

3.5 Resultados da busca realizada

3.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 133 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram sete estudos

para leitura na íntegra. Desses, três estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 5;

Tabela 8).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados no Anexo 5.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

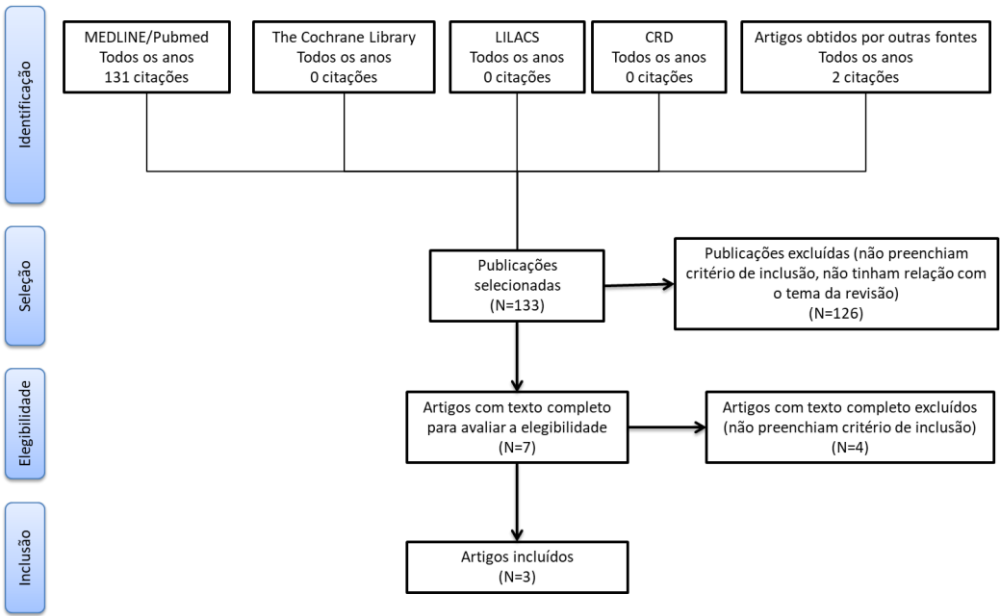


Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Dreyling <i>et al.</i>	<i>The Lancet</i>	2015	(38)
Hess <i>et al.</i>	<i>Leukemia & Lymphoma</i>	2017	(27)
Rule <i>et al.</i>	<i>Leukemia</i>	2018	(39)

3.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Estudo RAY

Dreyling 2015– Estudo RAY(38)

Dreyling *et al.*, 2015(38) realizaram um ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico, de fase III e aberto com o objetivo de avaliar a eficácia de dois medicamentos para o tratamento do LCM refratário ou recidivado – ibrutinibe e tensirolimo.

Foram considerados elegíveis aqueles pacientes com pelo menos um tratamento anterior em regime quimioterápico contendo rituximabe, recaída documentada ou progressão da doença após tratamento anti-LCM, medido de acordo com os Critérios de Resposta Revisados para o Linfoma Maligno (*Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*)(40) e com escore *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 ou 1. Os principais critérios de exclusão do estudo foram tratamento com quimioterapia, radioterapia ou outro tratamento experimental nas últimas três semanas, tratamento com anticorpos ou imunoconjugados nas últimas quatro ou dez semanas, respectivamente, e tratamento prévio com inibidores da tirosina quinase de Bruton ou da mTOR. Além disso, após emenda ao protocolo, pacientes em tratamento no braço tensirolimo e que apresentaram progressão da doença foram transferidos para o tratamento com ibrutinibe.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber ibrutinibe (560mg, uma vez ao dia, por via oral) ou tensirolimo (175mg, intravenoso, nos dias 1, 8 e 15 do primeiro ciclo, seguido de dose de 75mg nos dias 1, 8 e 15 em cada ciclo seguinte de 21 dias). Todos os pacientes continuaram com o tratamento até a progressão da doença ou ocorrência de eventos adversos inaceitáveis. A randomização foi estratificada pelo número de terapias anteriores e pelo prognóstico da doença segundo o MIPI simplificado.

O desfecho primário do estudo foi a SLP, definida pelo intervalo entre data da randomização e data da progressão da doença ou data do óbito, o que ocorresse primeiro, independente de uso

subsequente de terapia antineoplásica. Os desfechos secundários foram taxa de resposta global (resposta completa e resposta parcial), SG, taxa de sobrevida em um ano, duração da resposta, tempo até o tratamento seguinte, segurança e desfechos reportados pelo paciente pré-especificados (*Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma* - FACT-Lym).

Foram randomizados 280 pacientes, dos quais 139 receberam ibrutinibe e 141 receberam tensirolimo. As características clínicas e demográficas dos pacientes foram equilibradas entre os grupos de tratamento. A mediana de linhas de tratamento prévias foi de 2 (intervalo 1 – 9) para todos os braços do estudo. Dentre os pacientes do grupo ibrutinibe, 68% haviam recebido de 1-2 tratamentos prévios, 29% haviam recebido de 3-5 tratamentos prévios e 2% haviam recebido de >5 tratamentos prévios. Já no grupo tensirolimo 66% haviam recebido de 1-2 tratamentos prévios, 32% haviam recebido de 3-5 tratamentos prévios e 2% haviam recebido de >5 tratamentos prévios. No corte clínico, 47% (N=54) dos pacientes tratados com ibrutinibe continuaram o tratamento, enquanto que apenas 11% (N=15) pacientes tratados com tensirolimo deram seguimento ao tratamento com este medicamento. A mediana da exposição ao tratamento foi de 14,4 meses (IQR: 15,1) para o grupo ibrutinibe *versus* 3,0 meses (IQR: 7,6) para o grupo tensirolimo, as principais razões para descontinuação foram progressão da doença (40% dos pacientes do grupo ibrutinibe *versus* 41% dos pacientes do grupo tensirolimo), eventos adversos (6% *versus* 26%, respectivamente), óbito (4% *versus* 6%, respectivamente), decisão do investigador ou recusa do paciente (4% *versus* 16%, respectivamente).

Resultados principais:

Com relação ao desfecho primário, o grupo ibrutinibe alcançou SLP de 14,6 meses (IC95%: 10,4 – não estimável) *versus* 6,2 meses (IC95%: 4,2 – 7,9) no grupo tensirolimo (Figura 6). No marco de dois anos, as sobrevidas livres de progressão foram de 41% e 7% para os grupos ibrutinibe e tensirolimo, respectivamente. Com seguimento mediano de 20 meses, o tratamento com ibrutinibe resultou em redução de risco de progressão da doença ou morte de 57% quando comparado ao tensirolimo (HR: 0,43 [IC95%: 0,32–0,58]; p-valor<0,0001).

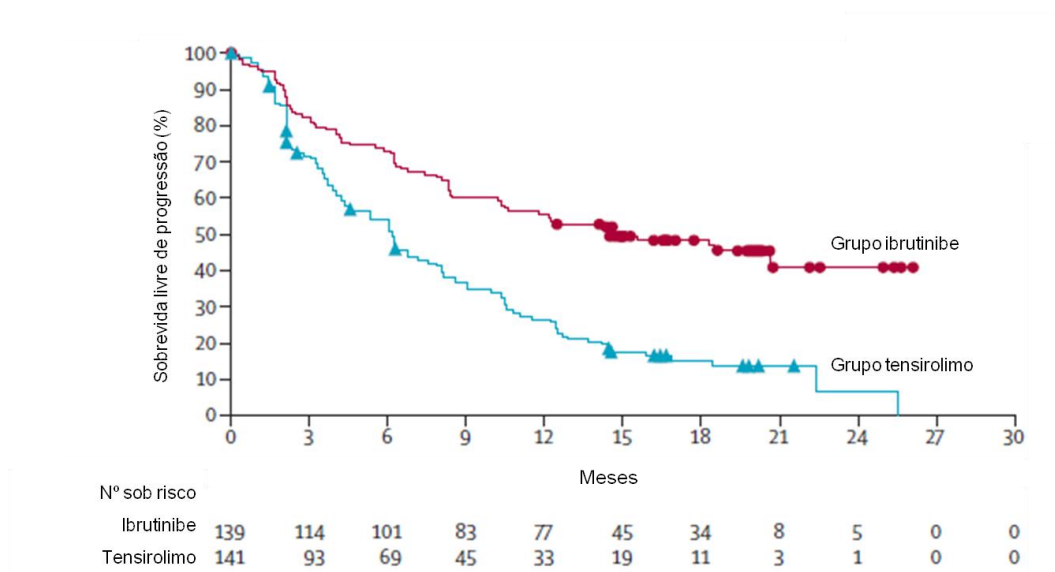


Figura 6. Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão. Adaptado de Dreyling 2015.(38)

A análise de subgrupo mostrou consistência interna para SLP entre quase todos os subgrupos, exceto para pacientes com histologia blastoide e tratamento prévio com bortezomibe, que não apresentaram benefício estatisticamente significativo. Entretanto, dado o pequeno número de pacientes com essas características, estes resultados devem ser interpretados com cautela.

A taxa de resposta global, segundo avaliação de comitê independente, foi significativamente mais alta para o grupo ibrutinibe (72%) que para o comparador (40%; 31,5% de diferença [IC95%: 20,5-42,5]; p-valor < 0,0001), com resposta completa reportada em 19% e 1% dos pacientes de cada grupo, respectivamente (OR: 3,98 [2,38-6,65]). Segundo investigadores, a taxa de resposta global também foi significativamente (p-valor < 0,0001) superior para o grupo tratado com ibrutinibe em comparação com o grupo tensirolimo (77% versus 46%, respectivamente; diferença de 30,9% [IC95%: 20,1-41,7]; OR: 4,38 [2,53-7,57]). A duração mediana da resposta no corte clínico foi de 7 meses (4,2-9,9 [IQR: 10,9]) para o grupo tensirolimo, enquanto que a duração mediana da resposta para o ibrutinibe não foi atingida – 59 de 100 pacientes (59%) responderam ao ibrutinibe continuaram responsivos ao tratamento.

A SG mediana total não foi atingida para o grupo ibrutinibe, sendo de 21,3 meses no grupo comparador (HR: 0,76 [IC95%: 0,53-1,09]; p-valor: 0,1324) (Figura 7). Apesar da diferença de SG entre os grupos não ser significativa, é importante ressaltar que 23% dos pacientes tratados com tensirolimo foram transferidos para o grupo ibrutinibe. De acordo com os autores, este *crossover*

para um tratamento de resgate eficaz com ibrutinibe pode ter afetado os resultados, aumentando os dados de sobrevida no grupo do tensirolimo. A taxa de SGem um ano foi de 68% para os pacientes tratados com ibrutinibe e 61% para os tratados com tensirolimo.

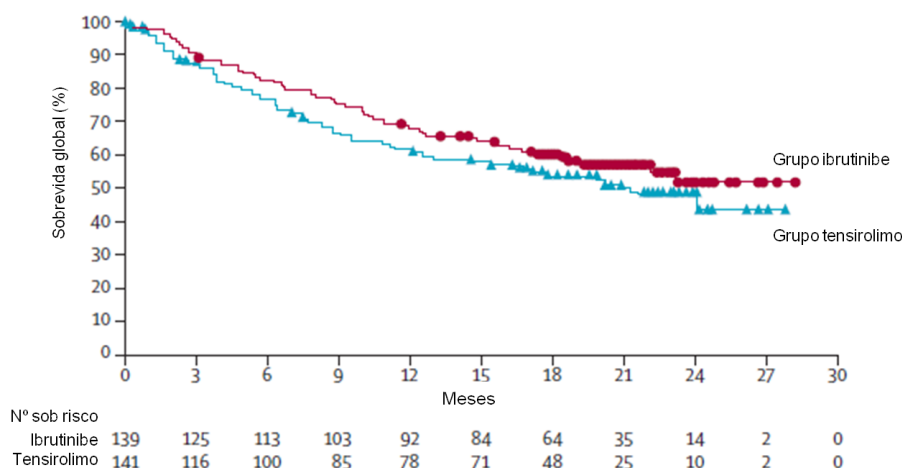


Figura 7. Análise de Kaplan-Meier para a sobrevida total. Adaptado de Dreyling 2015.(38)

Tratamento antineoplásico subsequente foi administrado em 58% (N=82) dos pacientes tratados com tensirolimo e 32%(N=44) dos pacientes no grupo ibrutinibe. As terapias subsequentes mais comuns no grupo ibrutinibe foram: rituximabe (N=21; 15%), bendamustina (N=15; 11%) e ciclofosfamida (N=12; 9%). No grupo tensirolimo, as terapias subsequentes mais frequentes foram: rituximabe (N=36; 26%), ibrutinibe (N=32; 23%), bendamustina (N=22; 16%) e ciclofosfamida (N=19; 13%). O tempo mediano para o tratamento seguinte foi de 11,6 meses para o grupo tensirolimo. Este tempo não foi atingido para o ibrutinibe (p-valor<0,0001).

Demais desfechos avaliados:

A ocorrência de melhora clinicamente importante foi maior no grupo ibrutinibe (N=86; 62%) que no grupo comparador (N=50; 35%). O primeiro grupo também demonstrou melhora dos sintomas mais rápida que o segundo (tempo mediano de melhora clinicamente importante-ibrutinibe: 6,3 semanas [IQR não estimável]; tempo mediano de melhora clinicamente importante-tensirolimo: 57,3 semanas [104,4]; p-valor<0,0001). Em concordância, uma menor proporção de pacientes tratados com ibrutinibe sofreu piora clinicamente significativa dos sintomas de linfoma quando comparado ao grupo tensirolimo (ibrutinibe: 27%; tensirolimo:

52%). Além disso, a piora dos sintomas aconteceu mais tardiamente para pacientes tratados com ibrutinibe que com seu comparador (HR; 0,27 [IC95%: 0,18-0,41], p-valor<0,0001).

Com relação aos resultados de segurança (Tabela 9), os eventos adversos foram reportados por 138 (99%) dos pacientes tratados em ambos os grupos, com eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados ao tratamento reportados em 68% dos pacientes do grupo ibrutinibe e em 87% dos pacientes do grupo tensirolimo. Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns ($\geq 20\%$ dos pacientes) no grupo ibrutinibe foram: diarreia (N=40; 29%), tosse (N=31; 22%) e fadiga (N=31; 22%). No grupo tratado com tensirolimo, os eventos mais frequentes 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 8). A duração mediana do tratamento foi quatro vezes maior no grupo ibrutinibe (14,4 meses [IQR: 15,1]) que no grupo tensirolimo (3,0 meses [IQR: 7,6]).

Eventos adversos de interesse especial, como fibrilação atrial de grau três ou maior e sangramento maior, foram reportados em 4% e 10%, respectivamente, no grupo ibrutinibe e 1% e 6%, respectivamente, no grupo tensirolimo. Quando ajustado pela exposição, a taxa de qualquer sangramento maior relacionado ao tratamento foi de 0,8 eventos por 100pacientes-meses e 1,1 eventos por 100 pacientes-meses nos grupos ibrutinibe e tensirolimo, respectivamente.

A morte durante o tratamento ou em até 30 dias depois da última dose do estudo foi reportada em 17% dos pacientes tratados com ibrutinibe e em 11% dos pacientes tratados com o comparador. No período, a causa mais comum de óbito no grupo ibrutinibe foi progressão da doença. Já no grupo tensirolimo foi evento adverso. Durante os seis primeiros meses de tratamento, 6% dos pacientes do grupo ibrutinibe e 11% dos pacientes do grupo tensirolimo apresentaram evento adverso relacionado ao tratamento que levou ao óbito.

Tabela 9. Eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes ($\geq 20\%$ dos pacientes). Adaptado de Dreyling 2015.(38)

	Ibrutinibe (N=139)		Tensirolimo (N=139)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou maior	Qualquer grau	Grau 3 ou maior
Hematológico				
Trombocitopenia	25 (18%)	13 (9%)	78 (56%)	59 (42%)
Anemia	25 (18%)	11 (8%)	60 (43%)	28 (20%)
Não-hematológico				
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%)

Sobre a ausência de cegamento, os autores destacam que, embora o estudo seja aberto, não houve introdução de viés, uma vez que o desfecho primário foi avaliado por um comitê de revisão independente, que foi mascarado para avaliar o tratamento. Pacientes que interromperam a terapia por outras razões que não doença progressiva (como um evento adverso) não foram censurados no início do tratamento subsequente. Assim, o efeito da natureza aberta deste estudo na avaliação do desfecho primário foi minimizado.

Os autores concluíram que, em concordância com estudos de fase II prévios, a relação risco-benefício para o tratamento do LCM refratária ou recidivado com ibrutinibe é positiva, mostrando que este medicamento é eficaz para o tratamento desta doença.

Rule 2018 – Seguimento de 3 anos do Estudo RAY (39)

Rule et al., 2018 (39) publicaram um relato sobre a análise estendida do estudo RAY após 3 anos de seguimento.

Com seguimento mediano de 38,7 meses, 33 (24%) dos pacientes do grupo ibrutinibe e nenhum paciente do grupo tensirolimo continuava utilizando o tratamento para qual foram inicialmente

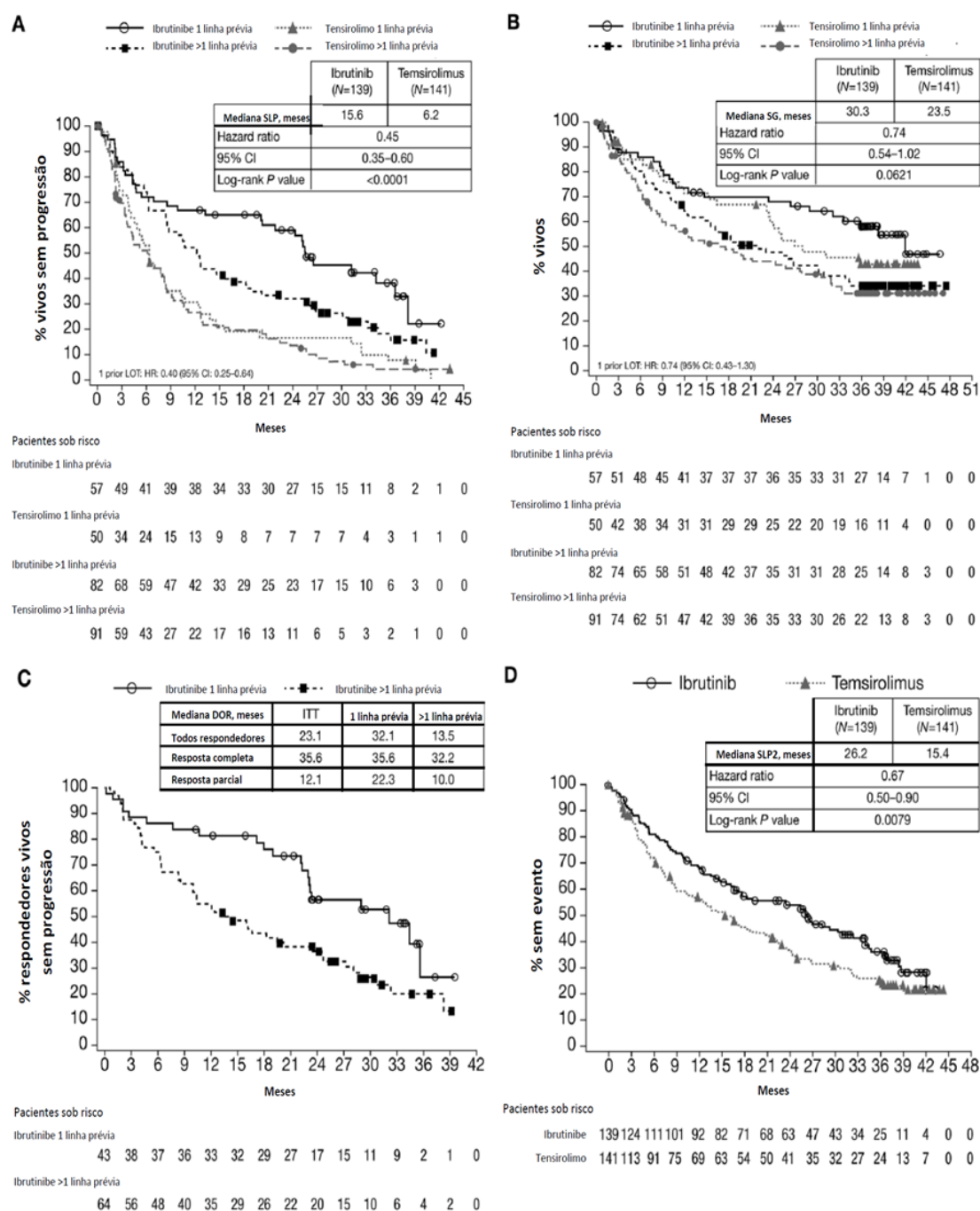
alocados no início do estudo. Cinquenta e cinco (39%) dos pacientes inicialmente randomizados para o grupo tensirolimo foram transferidos para o tratamento com ibrutinibe, dos quais 42 foram transferidos durante o estudo e 13 fora do estudo. Assim como na primeira análise, a duração da exposição ao tratamento foi maior no grupo ibrutinibe (mediana de 14,4 meses) que no grupo tensirolimo (mediana de 3,0 meses).

Resultados principais:

Em concordância com os dados da análise primária, a SLP mediana se manteve maior para ibrutinibe que para tensirolimo (15,6 *versus* 6,2 meses; HR: 0,45 [IC95% 0,35–0,60]; p-valor< 0,0001). Ao final da análise, 77 (55%) pacientes no grupo ibrutinibe e 83 (59%) do grupo tensirolimo evoluíram para o óbito, mostrando uma tendência de SG aumentada para os pacientes do primeiro grupo (30,3 *versus* 23,5 meses, respectivamente; HR: 0,74 [IC95%: 0,54–1,02]; p-valor: 0,0621).

A taxa de resposta global também foi consistente com a primeira análise (77% para ibrutinibe *versus* 47% para tensirolimo; OR: 4,27 [IC95%: 2,47–7,39]; p-valor<0,0001), com maior proporção de pacientes atingindo resposta completa com ibrutinibe que com tensirolimo (23% e 3%, respectivamente). A duração mediana da resposta global foi de 23,1 meses (IC95%: 16,2–28,1) para ibrutinibe e 6,3 (IC95%: 4,7–8,6) para tensirolimo.

A Figura 8 apresenta os desfechos de eficácia para o acompanhamento de 3 anos dos pacientes do estudo RAY: (A) Sobrevida livre de progressão para ibrutinibe e tensirolimo por número de linhas prévias de tratamento. (B) Sobrevida global para ibrutinibe e tensirolimo por número de linhas prévias de tratamento. (C) Duração da resposta clínica por número de linhas prévias de tratamento em pacientes randomizados para ibrutinibe. (D) Tempo para a segunda progressão ou morte para ibrutinibe e tensirolimo.



SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; DOR: duração da resposta; SLP2: tempo para a segunda progressão ou morte.

Figura 8. Desfechos de eficácia para o acompanhamento de 3 anos dos pacientes do estudo RAY. (A) Sobrevida livre de progressão para ibrutinibe e tensirolimo por número de linhas prévias de tratamento. (B) Sobrevida global para ibrutinibe e tensirolimo por número de linhas prévias de tratamento. (C) Duração da resposta clínica por número de linhas prévias de tratamento em pacientes randomizados para ibrutinibe. (D) Tempo para a segunda progressão ou morte para ibrutinibe e tensirolimo. Adaptado de Rule 2018. (39)

Demais desfechos avaliados:

O perfil de segurança também foi similar à análise primária. Os eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau mais frequentes foram diarreia, (33%), fadiga (24%) e tosse (23%) no grupo ibrutinibe. No grupo tensirolimo estes eventos mais comuns foram: trombocitopenia (56%), anemia (44%) e diarreia (32%). Mesmo com maior tempo de exposição ao tratamento, pacientes do grupo ibrutinibe tiveram menor frequência de eventos adversos de grau três ou superior relacionados ao tratamento (75% *versus* 87%), eventos adversos sérios de qualquer grau (57% *versus* 60%) e eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento (17% *versus* 32%) do que pacientes do grupo tensirolimo. Os eventos adversos de grau três ou superior relacionados ao tratamento mais comuns para ambos os grupos foram os classificados como eventos hematológicos e foram menos frequentes no grupo ibrutinibe que no seu comparador, respectivamente: neutropenia (13% *versus* 17%), trombocitopenia (9% *versus* 43%) e anemia (9% *versus* 20%). A taxa de sangramento foi de 40% para ibrutinibe, com frequência de sangramento de grau ≥ 3 de 9% neste grupo. No grupo tensirolimo a frequência de sangramento foi de 33%, com frequência de sangramento de grau ≥ 3 de 5%. Quando ajustados pela exposição, a taxa de sangramento de grau ≥ 3 foi menor para o grupo tratado com ibrutinibe (0,455 eventos por 100 paciente-mês) que com o grupo tensirolimo (0,785 eventos por 100 paciente-mês). Apesar de uma incidência acumulada de sangramento superior para o grupo ibrutinibe, a taxa de incidência de sangramento, que considera o período de exposição dos pacientes em cada grupo, foi superior para o tensirolimo. Uma maior taxa de fibrilação atrial grau ≥ 3 foi observada nos pacientes tratados com ibrutinibe (5%) que com o seu comparador (1%), porém quando ajustada pela exposição as taxas foram similares (0,272 eventos por 100 paciente-mês para ibrutinibe e 0,221 eventos por 100 paciente-mês para tensirolimo). A Tabela 10 apresenta o resumo dos eventos adversos emergente do tratamento que ocorreram em pelo menos 20% dos pacientes em cada braço de tratamento.

Tabela 10. Eventos adversos emergentes do tratamento em $\geq 20\%$ dos pacientes em cada braço de tratamento. Adaptado de Rule 2018. (39)

	Ibrutinibe (n=139)		Tensirolimo (n=139)	
	Qualquer grau	Grau ≥ 3	Qualquer grau	Grau ≥ 3
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
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 vias respiratórias superiores	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

O tempo mediano até o tratamento seguinte foi maior para o grupo ibrutinibe que para o grupo tensirolimo (31,8 *versus* 11,6 meses; HR: 0,33 [IC95%: 0,24–0,46]; p-valor< 0,0001). Além disso, o tempo a partir da randomização até progressão da doença e morte após terapia subsequente foi maior para ibrutinibe que para tensirolimo (26,2 *versus* 15,4 meses; HR: 0,67 [IC95%: 0,50–0,90]; p-valor: 0,0079).

Os autores concluíram que as análises finais em longo prazo do estudo RAY suportam os resultados iniciais ao demonstrar resultados superiores do ibrutinibe em comparação com o tensirolimo para SLP e taxa de resposta global em pacientes com LCM refratário ou recidivado.

Hess 2017 – Desfechos reportados pelos pacientes no Estudo RAY(27)

Hess et al., 2017 (27) conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a perspectiva do paciente sobre o impacto do tratamento com ibrutinibe ou tensirolimo no estudo RAY. Além disso, análises *post hoc* adicionais foram realizadas para examinar outros desfechos reportados pelos pacientes, incluindo bem-estar físico e sintomas.

Os instrumentos FACT-Lym (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General* [FACT-G] + FACT-LymSubscala) e versão de cinco níveis do questionário EuroQol de cinco dimensões (EQ-5D-5L; questionário+escala visual analógica [VAS]) foram administrados a cada visita antes de qualquer procedimento ou contato médico. Os desfechos reportados pelos pacientes foram coletados a cada 24 semanas. O FACT-Lym foi administrado até a progressão da doença, morte ou corte

clínico, enquanto que o EQ-5D-5L foi administrado até o fim do estudo, morte, ou corte clínico. Após progressão da doença, o EQ-5D-5L foi aplicado a cada nove semanas durante o período de seguimento com sobrevivência, a menos que houvesse ocorrência de morte, fim do estudo ou corte clínico. Os questionários foram coletados até descontinuação do ibrutinibe nos casos em que houve troca para o braço de tratamento com tensirolimo.

O total de 253 pacientes (ibrutinibe, N=130 [94%]; tensirolimo, N=123 [87%]) responderam ao questionário FACT-Lym *nobaseline*. O número total de respondentes ao EQ-5D-5L *nobaseline* foi de 250 (ibrutinibe, N=130 [94%]; tensirolimo, N=120 [85%]). No início do tratamento, os grupos apresentavam desfechos reportados pelos pacientes similares (Tabela 11).

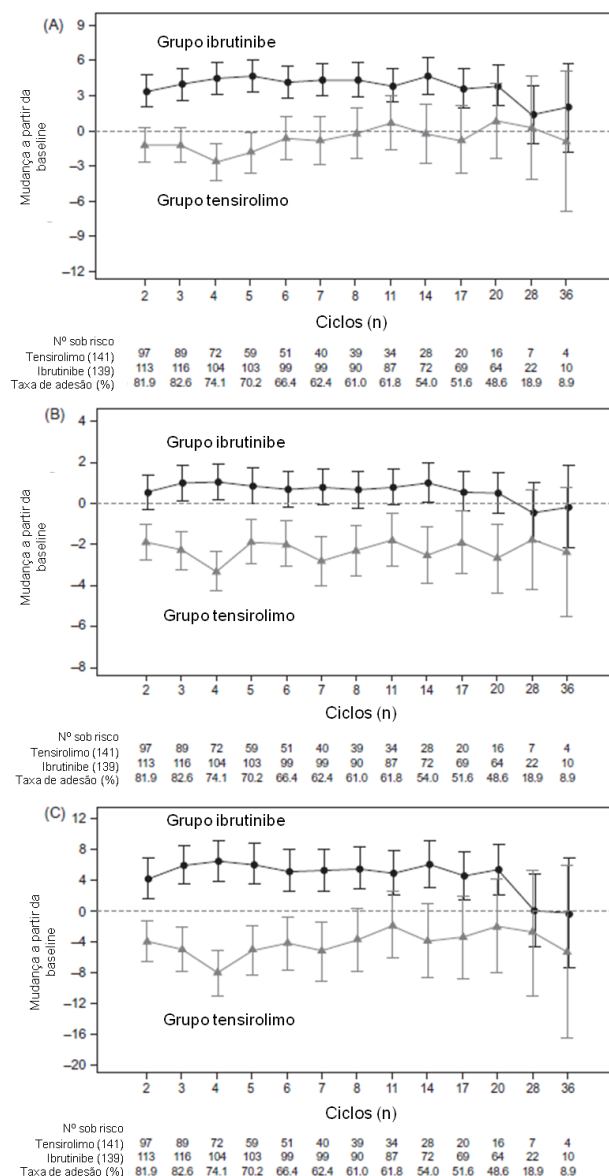
Por pelo menos onze ciclos de tratamento, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento para FACT-Lym subescala, FACT-Lym bem-estar físico e *Trial Outcome Index*, o que indica que pacientes tratados com ibrutinibe vivenciaram melhora superior nos sintomas e problemas específicos para linfoma que os pacientes do grupo comparador. Nos ciclos seguintes, em geral, os pacientes tratados com ibrutinibe apresentaram melhor resposta que os tratados com tensirolimo, apesar dessas diferenças nem sempre apresentarem significância estatística (Figura 9).

Tabela 11. Desfechos reportados pelos pacientes no início do tratamento. Adaptado de Hess2017.(27)

	Ibrutinibe	Tensirolimo
Pacientes com escore FACT-Lym na <i>baseline</i> , N	130	123
Escore total FACT-Lym, média (DP)	121,9 (22,3)	121,5 (20,3)
Escore da subescala de linfoma, média (DP)	43,4 (10,4)	45,3 (8,9)
Bem-estar físico (sete itens)	78,5 (14,4)	76,2 (14,2)
Bem-estar social/familiar (sete itens)	22,2 (5,4)	22,2 (5,3)
Bem-estar emocional (seis itens)	22,4 (4,8)	20,5 (6,0)
Bem-estar funcional (sete itens)	17,7 (4,4)	17,8 (4,0)
<i>Trial Outcome Index</i> (Soma dos escores de bem-estar físico, mental e subescala de linfoma)	16,2 (6,9)	15,7 (6,9)
Pacientes com valores de EQ-5D-5L <i>nobaseline</i> , N	81,8 (18,0)	83,2 (16,5)
Domínios do EQ-5D-5L	130	120
Mobilidade	1,84 (0,99)	1,91 (1,06)
Auto-cuidado	1,24 (0,69)	1,29 (0,8)
Atividades usuais	1,83 (1,02)	1,83 (1,06)

Dor/desconforto	2 (0,92)	1,93 (0,96)
Ansiedade/depressão	1,67 (0,87)	1,65 (0,81)
Escore de utilidade do EQ-5D-5L <i>nobaseline</i> (algoritmo do Reino Unido)	0,7 (0,2)	0,7 (0,2)
Escore VAS do EQ-5D-5L <i>nobaseline</i> , média (DP)	66,6 (19,3)	64,5 (21,9)

DP: desviopadrão; FACT-LYM: *Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma*.



DP: desvio padrão. (A) Subescala de linfoma: valores maiores indicam melhora na qualidade de vida; (B) Subescala de bem-estar físico: valores maiores indicam melhora na qualidade de vida relacionada à saúde; (C) *Trial Outcome Index*: valores maiores indicam melhora na qualidade de vida relacionada à saúde.

Figura 9. Mudança média (DP) a partir do *baseline* durante os ciclos: (A) subescala de linfoma; (B) subescala de bem-estar físico; (C) *Trial Outcome Index*. Adaptado de Hess 2017.(27)

As diferenças cumulativas entre os escores totais FAC-LymS e FACT-Lym desde *obaseline* estão descritas na Figura 10. Considerando o ponto de corte de 5 pontos para descrever um benefício clínico importante, foi possível observar que 62% dos pacientes do grupo ibrutinibe e 36% dos pacientes do grupo tensirolimo apresentaram uma mudança de pelo menos 5 pontos na subscala FACT-LymS. Já para o escore total do FACT-Lym, 66% e 48% dos grupos ibrutinibe e tensirolimo, respectivamente, demonstraram melhora clinicamente importante. Os escores individuais apresentaram resultados similares.

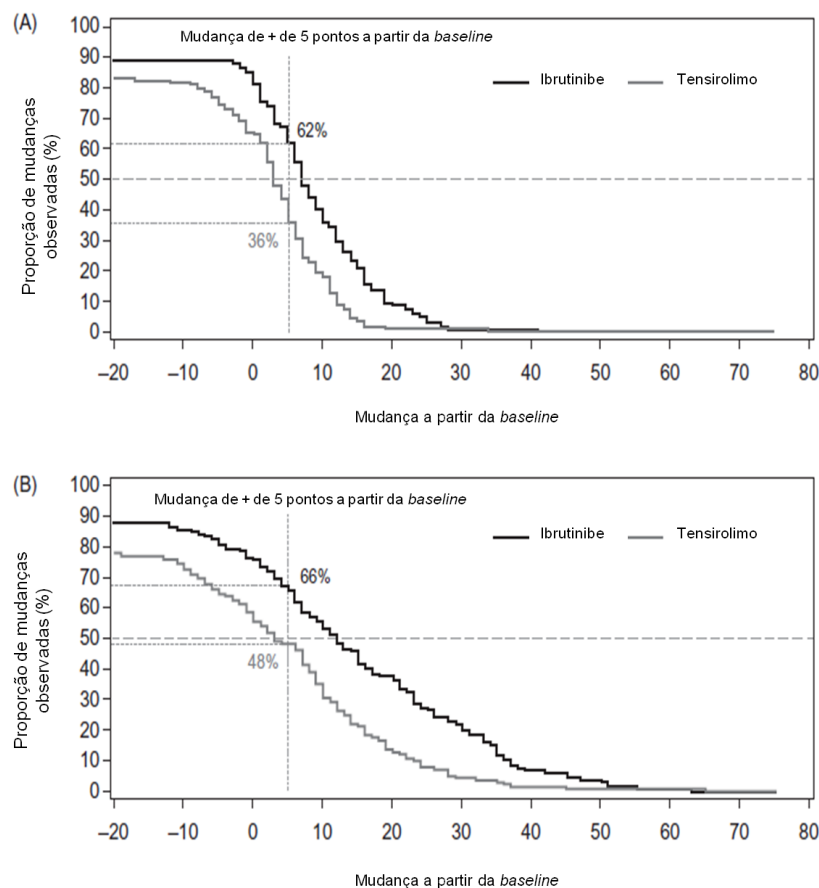


Figura 10. Distribuição cumulativa desde *obaseline* (A) Subscala *Functional Assessment of Cancer Therapy-lymphoma* (FACT-LymS) e (B) Escore total do *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma* (FACT-Lym). Adaptado de Hess 2017.(27)

Considerando o EQ-5D-5L, uma melhora nos valores de utilidade deste instrumento foi observada no braço do ibrutinibe até o ciclo 17, indicando melhora na qualidade de vida relacionada à saúde nos pacientes tratados com este medicamento. Já o grupo tensirolimo

apresentou mudanças negativas quando comparado a *obaseline* em todos os ciclos. Tais diferenças foram significativas entre os grupos de tratamento nos dois primeiros ciclos. A maior mudança ocorreu no início do tratamento e a magnitude da positividade foi caindo ao longo do tempo. As mudanças a partir de *baseline* entre os ciclos não foi estatisticamente significativa após os primeiros ciclos.

O EQ-5D-5L VAS também demonstrou melhora e piora no bem-estar geral dos pacientes tratados com ibrutinibe e tensirolimo, respectivamente. Para o grupo ibrutinibe, todas as mudanças desde *obaseline* foram positivas e significativas em comparação ao tensirolimo em todos os ciclos até o de número 20. Pacientes em tratamento com tensirolimo apresentaram escores de utilidade e VAS consistentemente inferiores em relação a *obaseline*. Para o grupo tensirolimo os valores de EQ-5D-5L não retornaram aos níveis de *baseline* e foram consistentemente menores que os do grupo ibrutinibe em qualquer ponto acima do ciclo 14.

Os autores concluíram que o ibrutinibe é capaz de reduzir sintomas e manter e restaurar o bem-estar, o status de saúde e a qualidade de vida relacionada a saúde em pacientes com LCM refratário ou recidivado, complementando os dados clínicos de eficácia do medicamento.

3.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 11.

Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Sobrevida global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da resposta	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo de sobrevida em um ano	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até o tratamento seguinte	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS/PROs	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Segurança

(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; PROs: desfechos reportados por pacientes.

3.6 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas relevantes para a avaliação de cenários de mundo real, com diferentes populações, comparadores ou períodos de acompanhamento, porém publicadas em anais de congresso ou que não estavam exatamente de acordo com a pergunta PICO elaborada.

Sarkozy 2017 (41)

Sarkozy *et al.*, 2017(41), conduziram um estudo com o objetivo de investigar o efeito relativo do tratamento com ibrutinibe na SLP e SG em comparação com outros tratamentos utilizados na prática clínica. Os efeitos relativos do tratamento foram avaliados por comparações ajustadas de dados dos pacientes do estudo RAY e do banco de dados do Hospital Universitário Lyon-Sud. Foram incluídos pacientes da base de dados Lyon-Sud de acordo com os mesmos critérios de inclusão do estudo RAY.

Os regimes de tratamento mais utilizados na coorte Lyon-Sud foram combinações de rituximabe com quimioterapia (n=82), seguidos por quimioterapia (n=58), esquemas contendo citarabina (n=49), terapias alvo (n=34; inclui regimes com alentuzumabe, bortezomibe, tensirolimo, lenalidomida, talidomida e venetoclax), transplante de células tronco (n=17) e rituximabe em monoterapia (n=16).

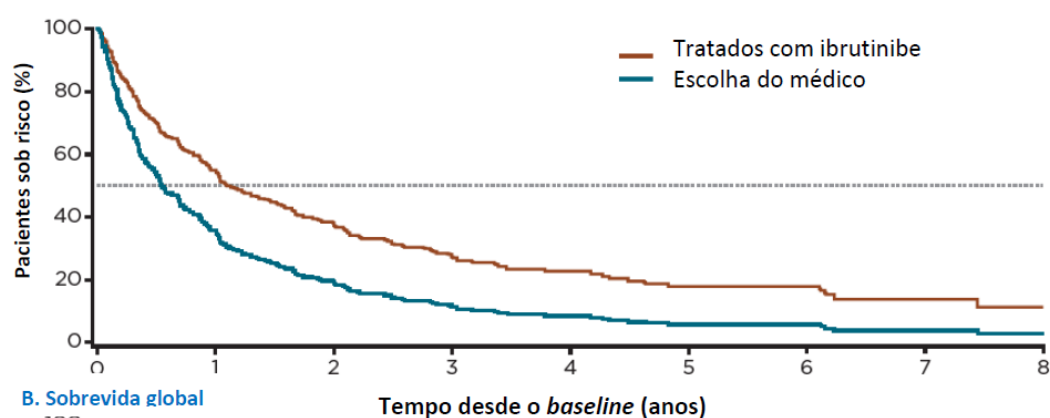
O HR (IC 95%) para SLP ajustada para ibrutinibe *versus* todos os regimes terapêuticos dentre os mais utilizados na coorte Lyon-Sud foi 0,56 (0,44-0,72; p-valor<0,0001) – representando uma redução de 44% no risco de progressão da doença ou morte para o ibrutinibe em relação aos demais comparadores. Outras comparações que demonstraram redução do risco de progressão da doença ou morte para ibrutinibe foram: ibrutinibe *versus* quimioterapia (HR: 0,49 [0,33-0,72]; p-valor: 0,0003), ibrutinibe *versus* quimioterapia+rituximabe (HR: 0,56 [0,41-0,76]; p-valor: 0,0003), ibrutinibe *versus* rituximabe (HR: 0,42 [0,25-0,68]; p-valor=0,0005) e ibrutinibe *versus* terapias alvo (HR: 0,38 [0,25-0,59]; p-valor< 0,0001).

Apesar de ter se mostrado favorável para o tratamento com ibrutinibe em relação aos outros tratamentos, a SG não foi estatisticamente significativa (HR: 0,71 [0,50-1,02]; p-valor: 0,0653). Entretanto, estes resultados sugerem uma redução do risco de morte em 29% para os pacientes tratados com ibrutinibe em relação aos comparadores. Para a SG, apenas a comparação de

ibrutinibe com outras terapias alvo apresentou significância estatística a favor do ibrutinibe para redução do risco de morte (HR: 0,53 [0,34-0,84]; p-valor: 0,0066).

A Figura 11A e a Figura 11B representam as sobrevidas livres de progressão e as sobrevidas globais previstas, respectivamente, para os pacientes com LCM refratário ou recidivado da coorte de vida real, se tratados com ibrutinibe versus o regime de escolha do médico (derivado da regressão multivariada de Cox). A diferença entre as duas curvas de sobrevida reflete os HRs ajustados.

A. Sobrevida livre de progressão



B. Sobrevida global

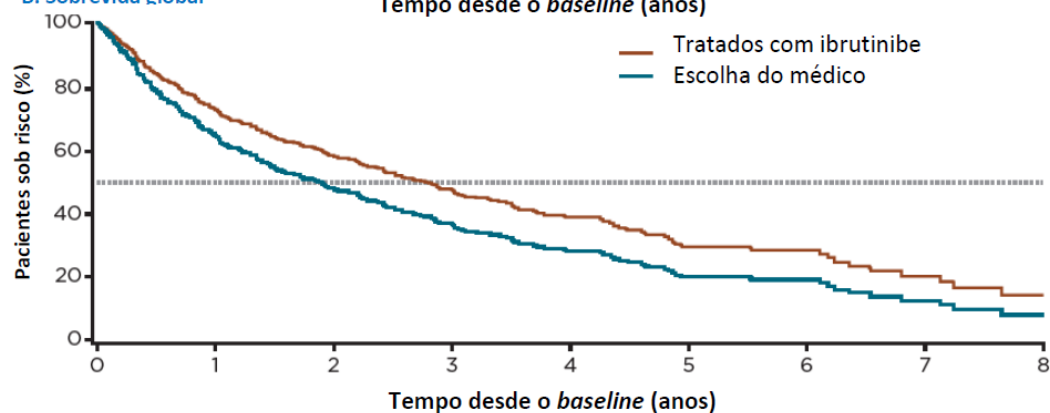


Figura 11. Curvas de predição de sobrevida para pacientes com LCM refratário ou recidivado da coorte Lyon-Sud se tratados com ibrutinibe versus tratamento de escolha do médico. Adaptado de Sarkozy 2017. (41)

Os autores concluíram que a comparação ajustada dos desfechos do estudo RAY para ibrutinibe e dados de escolha de tratamento em cenário de mundo real aumentam as evidências disponíveis sobre o impacto positivo de ibrutinibe na SLP e SG em comparação aos demais tratamentos mais comumente utilizados.

Rule 2017(2)

Rule et al., 2017(2) conduziram uma análise agrupada dos estudos de ibrutinibe sem comparador (PCYC-1104, SPARK e RAY- apenas a coorte tratada com ibrutinibe), com o objetivo de caracterizar a eficácia de ibrutinibe como agente único no tratamento do LCM e avaliar o melhor lugar para este medicamento na terapia do LCM refratário ou recidivado.

Foi observado que dentre os 370 pacientes com LCM refratário ou recidivado tratados com ibrutinibe, a taxa de resposta objetiva foi de 66%, com 20% de resposta completa e 46% de resposta parcial. A SLP e a SG medianos foram: 12,8 meses (8,5-16,6); e 25,0 meses (21,6-não estimável), respectivamente. A população apresentou mediana de 2 linhas terapêuticas prévias. A análise univariada mostrou que pacientes que receberam um único tratamento tiveram maior SG que aqueles que receberam mais de uma terapia (HR [IC95%]: 0,47 [0,33–0,68]; p-valor<0,0001). A análise multivariada identificou que a SG e a SLP são afetadas pelo status de performance ECOG, sMIPI, doença volumosa e histologia blastoide. Já o uso de uma linha de tratamento anterior afeta apenas a SLP.

Os autores concluem que os fatores prognósticos ruins que surgem com a progressão da doença e são frequentes em linhas de tratamento mais tardias influenciam não só os resultados do tratamento com quimioterapia, mas também com ibrutinibe. Entretanto, ibrutinibe parece ser capaz de superar alguns desses fatores de risco como estado refratário e estágio da doença, podendo ser uma boa opção terapêutica para pacientes com histologia blastoide. Assim, ibrutinibe é uma opção terapêutica importante para o tratamento do LCM.

Rule 2017 (b)(42)

Rule et al., 2017 (b)(42), publicaram o seguimento da análise agrupada apresentada acima em Rule et al., 2017 (2), com o objetivo de apresentar os dados de pacientes com LCM refratário ou recidivado tratados com ibrutinibe em três estudos (PCYC-1104, SPARK e RAY), com tempo de seguimento mediano de 3,5 anos.

Quando avaliada a população tratada em segunda linha de tratamento, a SLP foi de 33,6 meses (IC95%: 19,4-42,1;Tabela 13). O tempo de seguimento mediano dentre os pacientes da análise

agrupada foi de 41,1 meses (IC95%: 37,3-45,5). O tempo mediano de exposição ao tratamento foi de 11,1 meses (intervalo: 0,03-72,1). Antes de iniciar o tratamento com ibrutinibe, a mediana de tratamentos prévios foi de dois tratamentos (intervalo: 1-9). Após 41 semanas de seguimento, a proporção de pacientes que atingiu resposta completa aumentou em 26,5%.

Nos anos 2 e 3, respectivamente, 36% (IC95%: 0,31-0,42) e 26% (IC95%: 0,20-0,32) dos pacientes estavam livres de progressão. Na análise geral, a SLP mediana foi de 13 meses (IC95%: 8,4-16,8).

Tabela 13. Sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxas de resposta para a análise combinada de pacientes com linfoma de células do manto. Adaptado de Rule 2017 (b). (42)

Desfecho	Global (n=370)	Linhas prévias de tratamento		Melhor resposta		
		1 (n=99)	>1 (n=271)	Resposta completa	Resposta parcial	Doença estável
SLP em meses, mediana (IC95%)	13,0 (8,4-16,8)	33,6 (19,4-42,1)	8,4 (7,1-12,8)	46,2 (42,1-NE)	14,3 (10,4-17,5)	4,9 (3,5-6,3)
SG em meses, mediana (IC95%)	26,7 (22,5-38,4)	NE (36,0-NE)	22,5 (16,2-26,7)	NE (59,9-NE)	26,2 (21,6-34,7)	10,0 (8,7-16,2)
Taxa de resposta global, n(%)	258 (69,7)	-	-	-	-	-
-Resposta completa	98 (26,5)	-	-	-	-	-
-Resposta parcial	160 (43,2)	-	-	-	-	-
-Doença estável	43 (11,6)	-	-	-	-	-

No geral, 53% (IC95%: 0,47-0,58), 45% (IC95%: 0,39-0,50) e 37% (IC95%: 0,25-0,49) dos pacientes estavam vivos nos anos 2, 3 e 5, respectivamente. A SG mediana foi de 26,7 meses. As curvas de SLP e SG segmentadas por linhas de tratamento prévias estão apresentadas na Figura 12.

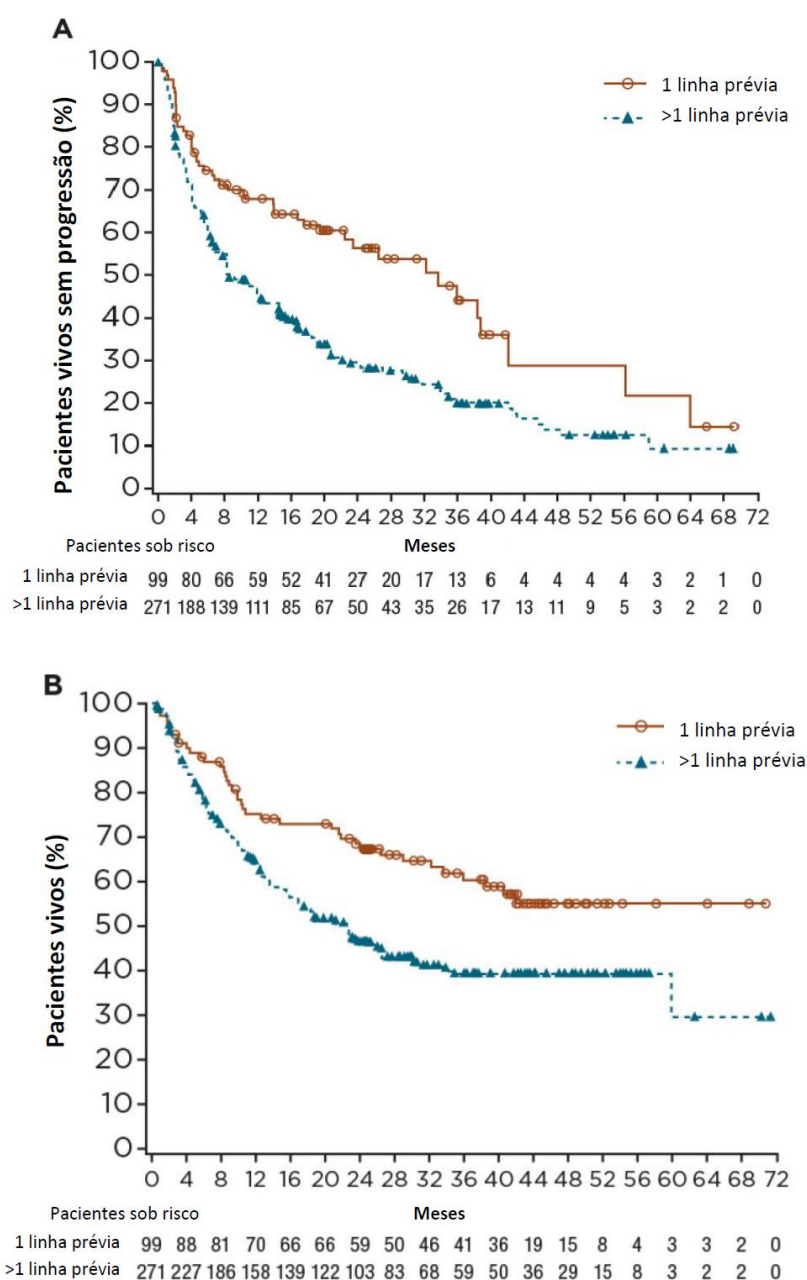


Figura 12. Curvas de sobrevida livre de progressão (A) e de sobrevida global (B) por linhas prévias de tratamento. Adaptado de Rule 2017 (b). (42)

Em relação à segurança, eventos adversos de grau maior ou igual a 3 relacionados ao tratamento ocorreram em 295 (79,7%) dos pacientes, com ocorrência decrescente depois dos primeiros anos (67,8%, 47,8%, 34,8%, 36,1%, e 20,0% para os anos 1,2, 3, 4, e > 4, respectivamente). A incidência cumulativa de hemorragia maior foi de 7,3%, com ocorrência de novos eventos também decrescente após o primeiro ano (4,9%, 2,2%, 2,6%, 2,4%, e 0% para os anos 1, 2, 3, 4,

e > 4, respectivamente). Eventos adversos de grau maior ou igual a 3 relacionados ao tratamento (incidência $\geq 5\%$) foram neutropenia (17,0%), trombocitopenia (12,2%), pneumonia (11,9%), anemia (9,5%), fibrilação atrial (5,9%), e hipertensão (5,1%). A maioria desses eventos adversos teve ocorrência mais frequente durante o primeiro ano de tratamento com ibrutinibe. Seguindo o padrão dos demais eventos, os eventos adversos graves ocorreram em 229 (61,9%) dos pacientes, com incidência decrescente ao longo do tempo (47,3%, 33,9%, 29,6%, 25,3%, e 12,5% para os anos 1, 2, 3, 4, e > 4, respectivamente).

Os autores concluíram que nesta análise agrupada com tempo de seguimento mediano de 3,5 anos, mais de um terço dos pacientes se mantiveram livres de progressão e mais da metade sobreviveu até o terceiro ano. A ocorrência de novos eventos adversos de grau maior ou igual a 3 relacionados ao tratamento foi decrescente ao longo do tempo. Adicionalmente, os resultados apresentados para SLP nos pacientes em segunda linha de tratamento (33,6 meses) justificam a necessidade de uso de ibrutinibe em linhas mais precoces, logo após a primeira recaída.

4. DISCUSSÃO

O uso de ibrutinibe mostrou-se eficaz e seguro para o tratamento de LCM refratário ou recidivado. Quando foram avaliados SLP, SG e duração da resposta clínica para ibrutinibe de acordo com o número de linhas prévias de tratamento (1 ou >1 linhas prévias), todos os resultados foram mais favoráveis no subgrupo com apenas uma linha prévia de tratamento, o que comprova grandes benefícios do tratamento com ibrutinibe em linhas terapêuticas mais precoces, logo após a primeira falha.

O estudo pivotal Ray mostrou também ganhos significativos na SLP2 mostrando que o benefício de ibrutinibe é mantido em linhas subsequentes de tratamento, dando suporte ao seu papel no tratamento do LCM R/R. (39)

A investigação do efeito relativo do tratamento com ibrutinibe na SLP e SG em comparação com outros tratamentos mais utilizados na prática clínica, como R-Quimios, mostraram redução de no risco de progressão da doença ou morte para o ibrutinibe em relação aos demais comparadores. (41)

Em 3,5 anos de avaliação, eventos adversos de grau 3 ou mais relacionados ao tratamento foram vistos com ocorrência decrescente depois dos primeiros anos. (39) Já os regimes quimioterápicos disponíveis apresentam perfil de segurança com elevada toxicidade. Estes medicamentos aumentam o risco de incidência de eventos hematológicos graves e tem o potencial de causar eventos adversos debilitantes. (43,44)





O comparador utilizado no estudo pivotal RAY (tensirolimo), apesar de não ser comumente usado no Brasil, estava embasado por recomendações e diretrizes de tratamento para a segunda linha de manejo do LCM. Um ensaio clínico multicêntrico de fase 3 avaliou, em 162 pacientes com LCM recidivado ou refratário, três opções terapêuticas: tensirolimo em dois esquemas de dose ou a terapia de escolha do investigador. As medianas de SLP foram de 4,8 e 1,9 meses para tensirolimo 175/75mg e terapia de escolha do investigador, respectivamente ($p=0,0009$). As taxas de resposta objetiva foram significativamente maiores no grupo de 175/75 mg (22%) em comparação com o grupo de escolha do investigador (2%; $p=0,0019$). A mediana de SG para o grupo tensirolimo 175/75mg foi superior ao grupo com terapia de escolha do investigador (12,8 vs. 9,7 meses, respectivamente, porém sem significância estatística). Os dados deste estudo corroboram o fato de que tensirolimo possui eficácia comprovada no tratamento de LCM. Apesar de não possuir aprovação em bula para o tratamento do LCM no Brasil, tensirolimo possui aprovação nos países em que os estudos pivotais de ibrutinibe foram conduzidos, fatores que embasaram a escolha deste medicamento como do comparador.

Conforme exposto acima, ibrutinibe possui um conjunto de evidências científicas que mostram sua superioridade em comparação direta ou indireta com outros tratamentos utilizados na prática clínica para o manejo do LCM em pacientes com pelo menos um tratamento anterior.

5. AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde de diferentes países avaliaram ibrutinibe para o tratamento do LCM refratário ou recidivado. A Tabela 14 resume as conclusões sobre a qualidade da evidência de ibrutinibe nas agências do Canadá, Reino Unido, Escócia e França. Nos quatro países, a conclusão sobre a eficácia do ibrutinibe foi positiva, assim como sua indicação para incorporação.

Tabela 14. Conclusões sobre a qualidade da evidência de ibrutinibe nas agências do Canadá, Reino Unido, Escócia e França.

	 Reino Unido ¹	 Canadá ²	 Escócia ³	 França ⁴
Agência	NICE	CADTH/pCODR	SMC	HAS
Status de ibrutinibe	Incorporado	Incorporado	Incorporado	Incorporado
Indicação	Pacientes adultos com LCM refratário ou recidivado, que tiverem feito uso de apenas uma linha prévia de tratamento;	Pacientes com LCM refratário ou recidivado.	Pacientes com LCM refratário ou recidivado.	Pacientes com LCM refratário ou recidivado.

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>

² https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_mcl_fn_rec.pdf

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-mcl-fullsubmission-115016/>

⁴ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O LCM recidivado ou refratário é de difícil tratamento, não havendo ainda um padrão estabelecido. As alternativas terapêuticas existentes contemplam os quimioterápicos e o transplante alogênico. (5,19) Entretanto a primeira alternativa está relacionada à alta toxicidade e ambas à elevada proporção de recaída.(7,8) Neste cenário, o ibrutinibe surge como uma opção terapêutica para pacientes com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe. Ele foi o primeiro medicamento a ser aprovado para esta indicação no Brasil e é recomendado por agências internacionais relevantes como FDA e EMA.(30,34,35) Adicionalmente, o ibrutinibe é mencionado em diversos *guidelines* internacionais (1,5,19) e foi incorporado em diversos países por suas agências de avaliação de tecnologia de saúde (45–48).

O principal estudo de ibrutinibe para esta indicação, estudo RAY, mostrou que o seu uso é eficaz, ao encontrar uma SLP estatisticamente significativa e melhor tolerabilidade que o comparador.(38,39) Em concordância com os achados do estudo principal, a sub análise mostrou que pacientes que receberam ibrutinibe tiveram melhores resultados na mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde do que os pacientes tratados com tensiolimo. Estes resultados sinalizam que, além do benefício clínico, o tratamento com ibrutinibe melhora a qualidade de vida relacionada à saúde, podendo reduzir a carga da doença.(27) Adicionalmente, a vantagem de ibrutinibe em relação a outras terapias usadas na prática foi comprovada por um estudo de comparação indireta vs dados de mundo real. (41)

Frente a robustez dos dados acima apresentados, é possível concluir que ibrutinibe deve ser considerado para o tratamento de LCM em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe, demonstrando-se uma opção terapêutica altamente eficaz e segura cobrindo uma alta necessidade não atendida.

7. REFERÊNCIAS

1. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 10;34(11):1256–69.
2. 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.
3. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, Brittinger G, Engelhard M, Meusers P, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):511–8.
4. Cancer Research UK. One-, five- and 10-year survival for Non-Hodgkin lymphoma (NHL) [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 16]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/survival#ref-0>
5. 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. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 4):iv62-iv71.
6. Orphanet. Mantle Cell Lymphoma [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 16]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=52416
7. Rajabi B, Sweetenham JW. Mantle cell lymphoma: observation to transplantation. *Ther Adv Hematol*. 2015 Feb 8;6(1):37–48.
8. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018 Oct 18;132(16):1647–56.
9. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol*. 2011 Nov;21(5):293–8.
10. Steiner RE, Romaguera J, Wang M. Current trials for frontline therapy of mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol. Journal of Hematology & Oncology*; 2018;11(1):1–13.
11. 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.
12. Friedberg JW. Mantle cell lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012;25(2):131–2.
13. Jares P, Colomer D, Campo E. Review series Molecular pathogenesis of mantle cell

lymphoma. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3416–23.

14. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(5):405–15.
15. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018. 130 p.
16. Aronson JK. Rare diseases and orphan drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(3):243–5.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Doenças Raras [Internet]. [cited 2018 Jun 25]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/doencas-raras>
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–67.
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. 2018.
20. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989 Nov;7(11):1630–6.
21. Dobbin JDA, Luiz H, Inez M, Gadelha P. Tratamento de linfoma do manto com Rituximab. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(2):257–62.
22. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):558–65.
23. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 2017;92(8):806–13.
24. Soubeyran P, Gressin R. Treatment of the elderly patient with mantle cell lymphoma. *Hematology*. 2016 Dec 1;2016(1):425–31.
25. Ye H, Desai A, Zeng D, Romaguera J, Wang ML. Frontline Treatment for Older Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2018 Jun 12;

26. Parrott M, Rule S, Kelleher M, Wilson J. A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Jan;18(1):13–25.e6.
27. Hess G, Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Santucci Silva R, Rusconi C, et al. Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. *Leuk Lymphoma*. Informa Healthcare USA, Inc; 2017;58(12):2824–32.
28. Kutikova L, Bowman L, Chang S, Long SR, Arning M, Crown WH. Medical costs associated with non-Hodgkin's lymphoma in the United States during the first two years of treatment. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(8):1535–44.
29. Cartwright R. Economic Non-Hodgkin's Lymphoma Non-Hodgkin's Lymphoma.
30. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Imbruvica (ibrutinibe) [Bula]. São Paulo; 2018. p. 40.
31. Laboratórios Pfizer Ltda. Torisel (temsirolimo) [Bula]. 2017;23.
32. Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos LTDA. Revlimid (lenalidomida) [Bula]. 2018;45.
33. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Velcade (bortezomibe) [Bula]. 2018;51.
34. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information - Imbruvica.
35. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation) - Imbruvica. 2014.
36. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. 2018.
37. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
38. 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*. Elsevier Ltd; 2015;387(10020):770–8.
39. 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*. Springer US; 2018 Feb 2;1–5.
40. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579–86.
 41. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Bachy E, Ghesquieres H, Besson H, Hermans R, et al. 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. In: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exhibition. 2017.
 42. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl BS, et al. Median 3.5-Year Follow-up of Ibrutinib Treatment in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis. In: 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exhibition. 2017.
 43. National Health System (NHS). Clinical Commissioning Policy: Bendamustine with rituximab for relapsed and refractory mantle cell lymphoma (all ages). 2018. p. 18.
 44. Fakhri B, Kahl B. Current and emerging treatment options for mantle cell lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2017 Aug 7;8(8):223–34.
 45. Scottish Medicine Consortium. ibrutinib (Imbruvica) MCL [Internet]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-mcl-fullsubmission-115016/>
 46. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE - FINAL RECOMENDATION -Ibrutinib. 2016.
 47. Haute Autorité de Santé (HAS). IMBRUVICA (ibrutinib), inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) [Internet]. [cited 2018 Feb 12]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk
 48. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>

49. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: notes and checklists. 2015.
50. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(1):31–37.e13.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE
OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.(37)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Estudo RAY
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Grupo ibrutinibe: n=0 Grupo tensiolimo: n=1
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação

Parâmetros	Estudo RAY
	() Não se aplica
	() Sim
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	() Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	(X) Sem informações que permitam avaliação
	() Não se aplica

ND: não disponível; Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>(49)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos das evidências principais.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Ruleet <i>et al.</i> ,	2017	(2)	Análise combinada de estudos sem braçocomparador.
2. Rule <i>et al.(b)</i> ,	2017	(42)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (37)
3. Sarkozy <i>et al.</i> ,	2017	(41)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (37)
4. Yunet <i>et al.</i> ,	2017	(50)	Patologia não está de acordo com a pergunta PICO.

ANEXO 5. RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS, RELEVÂNCIA E LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Autor, data	Estudo RAY (38)	Estudo RAY, seguimento de 3 anos (39)	Subanálise do estudo RAY -Hess 2017(27)
País onde estudo foi realizado	Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, República Checa, França, Alemanha, Hungria, Irlanda, República da Coreia, México, Holanda, Polônia, Rússia, Espanha, Suécia, Taiwan, Ucrânia, Reino Unido.	Idem ao estudo conduzido por Dreyling et al. 2015.	Idem ao estudo conduzido por Dreyling et al. 2015.
Desenho	ECR multicêntrico de fase III, controlado e aberto.	Idem ao estudo conduzido por Dreyling et al. 2015.	Idem ao estudo conduzido por Dreyling et al. 2015.
População	Pacientes com linfoma de células do manto refratário ou recidivado que receberam pelo menos um tratamento prévio com rituximabe	Idem ao estudo conduzido por Dreyling et al. 2015.	Idem ao estudo conduzido por Dreyling et al. 2015.
Intervenção e comparadores	Ibrutinibe (N=139) <i>versus</i> tensirolimo (N=141).	Idem ao estudo conduzido por Dreyling et al. 2015.	Idem ao estudo conduzido por Dreyling et al. 2015.
Desfechos	Primário: SLP; Secundários: SG, taxa de resposta global (parcial ou completa), taxa de sobrevida em um ano, duração da resposta, tempo até o tratamento seguinte, segurança e desfechos reportados pelo paciente (FACT-Lym).	Idem ao estudo conduzido por Dreyling et al. 2015.	Exploratório: qualidade de vida relacionada à saúde.
Resultados	<p><u>Eficácia</u></p> <p><u>SLP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinibe: SLP= 14,6 meses (IC95%: 10,4 – não estimável) / Tensirolimo SLP= 6,2 meses (IC95%: 4,2 – 7,9); Marco de dois anos: Ibrutinibe-SLP=41%; tensirolimo-SLP=7%; Em mediana de 20 meses de seguimento: em redução de risco de progressão da doença ou morte de 57% no grupo ibrutinibe quando comparado ao tensirolimo (HR 0,43 [IC95% 0,32–0,58]; p<0,0001). 	<p><u>Mediana do tempo de acompanhamento:</u></p> <p>38,7 meses</p> <p><u>Eficácia</u></p> <p><u>SLP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinibe: SLP= 15,6 meses / Tensirolimo SLP= 6,2 meses (HR: 0,45 [IC95% 0,35–0,60]; p-valor< 0,0001) 	<p><u>Qualidade de vida relacionada a saúde</u></p> <p><u>FACT-Lym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Por onze ciclos, pacientes tratados com ibrutinibe apresentaram resultados significativamente melhores que o grupo tensirolimo para FACT-Lymsubscala, FACT-Lym bem-estar físico e <i>TrialOutcome Index</i>, indicando melhora nos sintomas e problemas específicos para linfoma.

Autor, data	Estudo RAY (38)	Estudo RAY, seguimento de 3 anos (39)	Subanálise do estudo RAY -Hess 2017(27)
	<p><u>Taxa de resposta global:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Segundo avaliação de comitê de revisão independente: Taxa de 72% para o grupo ibrutinibe versus 40% para o grupo tensirolimo (31,5% de diferença [IC95% 20,5-42,5]; p-valor<0,0001); Resposta completa: ibrutinibe-19%, tensirolimo-1% (OR 3,98 [2,38-6,65]; Segundo investigadores: taxa de 77% para pacientes do grupo ibrutinibe e 46% para grupo tensirolimo (diferença de 30,9% [IC95% 20,1-41,7]; OR 4,38 [2,53-7,57]). <p><u>Duração da resposta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Duração mediana no corte clínico foi de 7 meses (4,2-9,9 [IQR 10,9]) para o grupo tensirolimo, enquanto que a duração mediana da resposta para o ibrutinibe não foi atingida. <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A sobrevida mediana global não foi atingida para o grupo ibrutinibe, sendo de 21,3 meses no grupo comparador (HR 0,76 [CI95% 0,53-1,09]; p-valor 0,1324). Adicionar dados atualizados do FUP do RAY de 3 anos <p><u>Taxa de sobrevida em um ano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Taxa de 68% para os pacientes tratados com ibrutinibe e 61% para os tratados com tensirolimo. <p><u>Tempo até o tratamento seguinte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tempo mediano até o tratamento seguinte foi de 11,6 meses para o grupo tensirolimo. Este tempo não foi alcançado para o ibrutinibe (p-valor<0,0001). 	<p><u>Taxa de resposta global:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 77% para o grupo ibrutinibe versus 47% para o grupo tensirolimo (OR: 4,27 [IC95%: 2,47–7,39]; p-valor<0,0001), com maior proporção de pacientes atingindo resposta completa com ibrutinibe que com tensirolimo (23% e 3%, respectivamente). <p><u>Duração da resposta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Duração mediana da resposta global: 23,1 meses (IC95%: 16,2-28,1) para ibrutinibe e 6,3 (IC95%: 4,7-8,6) para tensirolimo. <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ao final da análise, 77 (55%) pacientes no grupo ibrutinibe e 83 (59%) do grupo tensirolimo evoluíram para o óbito, mostrando uma tendência de SG aumentada para os pacientes do primeiro grupo (30,3 versus 23,5 meses, respectivamente; HR: 0,74 [IC95%: 0,54–1,02]; p-valor: 0,0621). <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> O perfil de segurança também foi similar à análise primária. <p><u>EAs de todos os graus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Eventos mais comuns - Ibrutinibe: diarreia, (33%), fadiga (24%) e tosse (23%); 	<ul style="list-style-type: none"> Nos ciclos seguintes o grupo ibrutinibe apresentou melhoras superiores aos pacientes tratados com tensirolimo, mas a diferença nem sempre foi significativa. Subscala FACT-LymS- benefício de 62% e 36% nos grupos ibrutinibe e tensirolimo, respectivamente. Escore total FACT-Lym: benefício de 66% e 48% nos grupos ibrutinibe e tensirolimo, respectivamente. <p><u>EQ-5D-5L:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Valores de utilidade do EQ-5D-5L no braço ibrutinibe apresentaram melhora até o ciclo 17 – indicando aumento da qualidade de vida relacionada a saúde. Grupo tensirolimo apresentou mudanças negativas em todos os ciclos, com diferenças significativas entre os grupos apenas nos dois primeiros ciclos. EQ-5D-5L VAS: melhora e piora no bem-estar geral dos pacientes tratados com ibrutinibe e tensirolimo, respectivamente. EQ-5D-5L VAS: todas as mudanças desde a baseline para o grupo ibrutinibe foram positivas e significativas em comparação com o tensirolimo até o ciclo 20. Grupo tensirolimo apresentou escores de utilidade e VAS consistentemente inferiores em relação a baseline.

Autor, data	Estudo RAY (38)	Estudo RAY, seguimento de 3 anos (39)	Subanálise do estudo RAY -Hess 2017(27)
	<p><u>Desfechos reportados pelo paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Melhora clinicamente importante foi maior no grupo ibrutinibe (62%) que no grupo tensirolimo (35%);• Melhora dos sintomas mais rápida no grupo ibrutinibe (tempo mediano: 6,3 semanas [IQR não estimável]) que no grupo tensirolimo (tempo mediano: 57,3 semanas [104,4]; p-valor<0,0001);• Piora clinicamente significativa foi menor no grupo ibrutinibe (27%) e tensirolimo (52%);• Piora dos sintomas aconteceu mais tardiamente no grupo ibrutinibe que no tensirolimo comparador (HR 0,27 [IC95% 0,18-0,14], p-valor<0,0001). <p><u>Segurança</u></p> <p><u>EAs de todos os graus:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• EAs foram reportados por 138 (99%) dos pacientes tratados em ambos os grupos.• EAsrelacionados ao tratamento de grau 3 ou superior reportado em 68% dos pacientes do grupo ibrutinibe e em 87% dos pacientes do grupo tensirolimo.• EAs mais comuns (≥20% dos pacientes) no grupo ibrutinibe: diarreia (N=40, 29%), tosse (N=31, 22%) e fadiga (N=31, 22%).<ul style="list-style-type: none">• EAs mais comuns (≥20% dos pacientes) no grupo tensirolimo: trombocitopenia (N=78, 56%), anemia (N=60, 43%), diarreia (N=43, 31%), fadiga (N=40, 29%), neutropenia (N=36, 26%), epistaxe (N=33,	<p>Tensirolimo: trombocitopenia (56%), anemia (44%) e diarreia (32%).</p> <ul style="list-style-type: none">• Mesmo com maior tempo de exposição, grupo ibrutinibe teve menor frequência de EA grau 3 três ou superior relacionados ao tratamento (75% versus 87%), EAS de qualquer grau (57% versus 60%) e EA que levaram à descontinuação do tratamento (17% versus 32%) do que pacientes do grupo tensirolimo.• EA grau 3 ou superior relacionados ao tratamento mais comuns: eventos hematológicos, menos frequentes no grupo ibrutinibe vs. comparador, respectivamente: neutropenia (13% versus 17%), trombocitopenia (9% versus 43%) e anemia (9% versus 20%). <p><u>EA de interesse especial:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Taxa de sangramento: 40% para ibrutinibe, com frequência de sangramento de grau ≥3 de 9% vs. 33% para tensirolimo, com frequência de sangramento de grau ≥3 de 5%.• Taxa de sangramento de grau ≥3 ajustada pela exposição: menor para o grupo tratado com ibrutinibe (0,455 eventos por 100 paciente-mês) que com o grupo tensirolimo (0,785 eventos por 100 paciente-mês).• Maior taxa de fibrilação atrial grau ≥3 foi observada nos pacientes tratados com	

Autor, data	Estudo RAY (38)	Estudo RAY, seguimento de 3 anos (39)	Subanálise do estudo RAY -Hess 2017(27)
	<p>24%), tosse (N=31, 22%), edema periférico (N=31, 22%), náusea (N=30, 22%), febre (N=29, 21%), e estomatite (N=29, 21%).</p> <p><u>EA de interesse especial:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrilação atrial de três ou maior: 4% no grupo ibrutinibe e 1% no grupo tensirolimo; Sangramento maior: 10% no grupo ibrutinibe e 6% no grupo tensirolimo; Taxa de qualquer sangramento maior relacionado ao tratamento foi de 0,8 eventos por 100pacientes- meses e 1,1 eventos por 100 pacientes-meses nos grupos ibrutinibe e tensirolimo, respectivamente. <p><u>Morte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Morte durante tratamento ou em até 30 dias após última dose: 17% no grupo ibrutinibe e 11% no grupo tensirolimo; Causa mais comum da morte no grupo ibrutinibe foi progressão da doença e no grupo tensirolimo foi evento adverso; EA como causa da morte nos seis primeiros meses de tratamento: 6% no grupo ibrutinibe e 11% no grupo tensirolimo. 	<p>ibrutinibe (5%) vs. comparador (1%), porém quando ajustada pela exposição as taxas foram similares (0,272 eventos por 100 paciente-mês para ibrutinibe e 0,221 eventos por 100 paciente-mês para tensirolimo).</p>	
Limitações	Apesar de ser um estudo aberto, o desfecho primário foi avaliado por um comitê de investigadores independentes e o tratamento de cada grupo foi ocultado, minimizando possíveis limitações.	Idem ao estudo conduzido por Dreyling et al. 2015.	Como o estudo RAY é um estudo aberto, há risco de viés sobre os desfechos reportados pelos pacientes.
Nível de evidência/	1B/A	1B/A	1B/A
Grau de recomendação*			

ECR: estudo clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; EAs: eventos adversos; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; FACT-LYM: *Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma*, VAS: escala visual analógica.