

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

**Imbruvica® (ibrutinibe) para tratamento de pacientes com linfoma de células do
manto**

RESUMO

Contexto: O Linfoma de Células do Manto é uma neoplasia maligna pertencente ao grupo de Linfomas Não-Hodgkin, correspondendo a 3 a 10% destes. Acomete principalmente pacientes do sexo masculino, com idade média acima dos 60 anos. Não existe consenso sobre o padrão de tratamento para a doença recidivada/refratária, sendo predominantemente recomendado o regime imunoquimioterápico alternativo ao que foi utilizado inicialmente. Tal fato se dá pela pouca existência de estudos clínicos realizando comparações entre os esquemas terapêuticos disponíveis. A grande maioria destes estudos são de braço único de tratamento, dificultando as escolhas baseadas em eficácia e efetividade obtidas por meio das evidências científicas.

Objetivos: Determinar a efetividade e segurança do ibrutinibe no tratamento do Linfoma de Células do Manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

Métodos: Revisão sistemática, segundo a metodologia da Colaboração Cochrane incluindo apenas ensaios clínicos randomizados que compararam o ibrutinibe a placebo ou outra terapia controle no tratamento do Linfoma de Células do Manto recidivado ou refratário.

Resultados: Um estudo foi incluído na revisão e demonstrou que o ibrutinibe foi bem tolerado e apresentou baixas taxas de toxicidade e eventos adversos, comparado ao medicamento temsirolimo. Os autores relataram resultados superiores do ibrutinibe versus o temsirolimo em todas as medidas de desfecho avaliadas durante a pesquisa. As evidências demonstram que pacientes que tiveram uma resposta clínica também apresentaram uma melhoria na sua qualidade de vida relacionada à saúde. Tal fato é reforçado pela boa qualidade metodológica dos estudos, que consideraram a aplicação de índices prognósticos da doença de modo adequado, destacando o ibrutinibe como medicamento com evidência científica robusta e comprovando sua eficácia e segurança.

Os resultados favoráveis do estudo pivotal foram reforçados pela análise agrupada dos três estudos abertos que avaliaram o ibrutinibe com um acompanhamento mediano de 3,5 anos e demonstraram que pacientes tratados em segunda linha com ibrutinibe apresentaram os maiores benefícios, tanto em sobrevida global como em sobrevida livre de progressão. Tais resultados também foram corroborados por estudo de mundo real, comparando o uso de ibrutinibe com outras terapias utilizadas na prática clínica.

Conclusão: Ibrutinibe é eficaz e seguro no tratamento do Linfoma de Células do Manto recidivado ou refratário, nos pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe, atendendo, portanto, a uma necessidade médica existente.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	8
1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Descrição da doença	10
1.2 Diagnóstico	11
1.3 Tratamento	11
1.4 Necessidades médicas não atendidas	13
2 OBJETIVOS	15
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	16
4 REVISÃO DA LITERATURA	17
4.1 Desenho do estudo	17
4.2 Local	17
4.3 Tipos de participantes	17
4.4 Tipos de intervenção	17
4.5 Critérios da seleção dos estudos para a revisão	17
4.6 Tipos de desfechos	17
4.7 Estratégia de busca para identificação dos estudos	17
4.7.1 Estratégias de Busca: LILACS e IBICS VIA IAHX / BVS	18
4.7.2 Estratégias de Busca: Medline via Pubmed	18
4.7.3 Estratégias de Busca: COCHRANE CENTRAL / CDSR VIA IAHX / BVS	19
4.8 Extração de dados e avaliação da qualidade metodológica	19
4.9 Análise e apresentação dos resultados	21
4.10 Potenciais conflitos de interesse	21
4.11 Resultados da estratégia de busca	21
4.12 Estudos incluídos	21
4.12.1 Dreyling 2015 (RAY)	22
4.13 Outras evidências relevantes	28
4.13.1 Rule 2018	28
4.13.2 Rule 2017	29
4.13.3 Rule 2017	31
4.13.4 Sarkozy 2017	32
4.14 Discussão dos resultados clínicos	34
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação da Colaboração Cochrane para risco de viés.....	19
Tabela 2. Resultados dos principais desfechos do estudo RAY.....	26
Tabela 3. Eventos Adversos de grau 3 ou superior.....	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do resultado da busca e seleção de estudos	22
Figura 2. SLP e SG de pacientes com LCM dependendo do número de terapias recebidas prévias ao tratamento com ibrutinibe	30
Figura 3. HRs ajustados para SLP (A) e SG (B) com ibrutinibe comparado a outras quimioterapias de acordo com os dados de mundo real da coorte de Lyon-Sud	33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

®	Marca registrada
BCR	Receptor antigênico da célula B
BTK	Tirosina quinase de Bruton
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
EART	Eventos adversos relacionados ao tratamento
ESMO	Sociedade Europeia de Oncologia Médica
FACT-Lym	Avaliação Funcional de Terapia do Câncer – Linfoma
FCR	Fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe
HMRN	<i>Haematological Malignancy Research Network</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
LCM	Linfoma de Células do Manto
LLC	Leucemia Linfóide Crônica
LLPC	Linfoma linfocítico de pequenas células
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
MIPI	MCL International Prognostic Index
MW	Macroglobulinemia de Waldenström
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcomes</i>
QALY	<i>Quality adjusted life years</i>
R-BAC	Rituximabe, bendamustina e citarabina
R-CHOP	Rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona
RC	Resposta completa
RP	Resposta parcial
R/R	Recidivada/refratária
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão

TACT Transplante autólogo de células-tronco

1 INTRODUÇÃO

1.1 Descrição da doença

O Linfoma de Células do Manto (LCM) é uma neoplasia maligna de células B, pertencente ao grupo de doenças do Linfoma Não-Hodgkin (LNH), correspondendo a 3-10% dos LNHs. Constitui um grupo heterogêneo de neoplasias do tecido linfóide, com diferentes características histológicas. Essa condição acomete pacientes predominantemente do sexo masculino, ocorrendo 2 a 3 vezes mais em homens do que em mulheres, com idade média entre 60 e 70 anos¹.

A incidência anual da doença está em torno de 1 a 2 casos por 100.000 indivíduos na Europa, e mesmo tendo sofrido um aumento na última década, este tipo de Linfoma é considerado raro. Dados do *Haematological Malignancy Research Network* (HMRN) da Inglaterra indicam uma prevalência do LCM na população geral de aproximadamente 0,0016%^{2,3}.

O LCM é caracterizado pela translocação do cromossomo t (11;14) (q13; q32), resultando em uma superexpressão constitucional da proteína ciclina D1. Em geral, a doença é caracterizada por duração de resposta ao tratamento relativamente curta. Os pacientes apresentam tipicamente linfadenopatia generalizada (75%), embora o envolvimento extranodal seja comum em locais como o sangue periférico, medula óssea e no trato gastrointestinal³.

Um pequeno subgrupo de pacientes apresenta a forma localizada/indolente da doença, podendo ser tratada com radioterapia e/ou manejada por meio de estratégia *Watch and Wait*. No entanto, o LCM acaba por progredir por meio de frequentes recaídas e recidivas da doença, gerando a necessidade do uso sequencial de linhas de tratamentos quimioterápicos, o que impacta os resultados de resposta aos tratamentos, bem como a sobrevida dos pacientes.

A maioria dos pacientes evolui para a doença avançada requerendo, portanto, quimioterapia como abordagem principal³. Embora um número significativo de pacientes apresente boa resposta ao tratamento em primeira linha, a resposta aos tratamentos em segunda linha ou linhas subsequentes é baixa, assim como a sobrevida, especialmente quando comparada com outros subtipos de linfomas. A sobrevida global em 5 anos nesses pacientes é de cerca de 30 a 50%⁴.

1.2 Diagnóstico

O diagnóstico deve ser baseado preferencialmente em uma biópsia de linfonodo. Biópsias por punção só devem ser realizadas em pacientes sem linfonodos facilmente acessíveis (por exemplo, volume retroperitoneal). Nos raros casos que se apresentam apenas com manifestação leucêmica, a biópsia da medula óssea, além da imunofenotipagem do sangue periférico, podem ser suficientes para o diagnóstico³.

Em relação à definição do estágio do LCM, faz-se necessária a realização de uma tomografia computadorizada do pescoço, tórax, abdômen e pelve, ou preferencialmente, um PET CT. As formas clínicas do LCM são altamente variáveis. Parâmetros como idade, status de desempenho do ECOG (*performance status*), atividade sérica de desidrogenase láctica (LDH) e contagem de leucócitos no primeiro diagnóstico podem ser associados com maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com LCM que possuam indicação para quimioterapia de intensidade moderada. É de extrema importância avaliar os possíveis grupos prognósticos através de critérios validados, como o *MCL International Prognostic Index* (MIPI). Este índice atribui os pacientes com LCM a três grupos prognósticos de acordo com os valores ao diagnóstico das variáveis clínicas mencionadas. Estes grupos são: de baixo risco, com sobrevida global mediana de 5 anos, e os grupos de risco intermediário e alto, com sobrevida global mediana de 51 e 29 meses, respectivamente³. Como o MIPI é altamente aplicável pela comunidade médica e foi validado inúmeras vezes, seu uso deve ser aplicado rotineiramente na prática clínica³.

1.3 Tratamento

Pacientes com doença recidivada ou refratária

Ainda não há consenso sobre o padrão de tratamento para a doença recidivada/refratária (R/R). Especialistas recomendam o emprego de um regime imunoquimioterápico alternativo ao que foi utilizado inicialmente e a seleção do tratamento dependerá de vários fatores, como a presença de comorbidades, a melhor indicação, bem como a decisão do paciente³.

Entre os pacientes que receberam o tratamento de primeira linha baseado em imunoquimioterapia, o transplante autólogo de medula óssea poderia ser uma opção terapêutica como consolidação a este tratamento logo após a imunoquimioterapia. Quando o transplante autólogo não é feito neste contexto, ele pode ser empregado

como consolidação a um tratamento imunoquimioterápico de segunda linha (de resgate) após a recidiva. Entretanto, na maioria dos pacientes nesta situação as condições clínicas do paciente não permitem o emprego de tratamentos agressivos e com perfil de toxicidade mais elevado, e mesmo quando isto é possível, faz-se necessário que o paciente obtenha uma resposta completa a esta terapia de resgate antes de ser submetido ao transplante autólogo. Caso contrário, o benefício clínico do transplante autólogo se perde, dada a elevada probabilidade de nova progressão de doença precoce após o transplante, além de também agregar toxicidade significativa.

A terapia de segunda linha deve, portanto, ser adaptada à idade e ao *performance status* do paciente. O *performance status* é uma medida da capacidade do paciente de realizar determinadas atividades da vida diária sem a ajuda de outras pessoas, incluindo atividades básicas como vestir-se, comer e tomar banho, assim como atividades mais complexas, como limpar a casa e trabalhar regularmente. A escala mais comumente utilizada é chamada de escala Zubrod ou ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Essa escala varia de 0 a 4, sendo 0 totalmente funcional e assintomático e 4 acamados^{5,6}.

Como muitos pacientes não são adequados para receber uma abordagem de tratamento intensivo, várias opções de tratamento para o cenário de doença R/R têm sido recomendadas nas principais diretrizes, especialmente para pacientes idosos^{3,7}.

Neste cenário, de pacientes recidivados/refratários, não elegíveis ao transplante, ibrutinibe se destaca como a opção mais efetiva em monoterapia⁸.

A Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) publicou em 2017 a atualização do consenso de tratamento do LCM em pacientes com diagnóstico recente e em pacientes com recidivas. Para estes últimos, um fator importante é a limitação de terapias avaliadas e registradas atualmente disponíveis, bem como o baixo nível de evidência científica dos tratamentos utilizados na prática clínica³.

A seleção do tratamento de resgate irá depender do grau de eficácia dos regimes anteriormente administrados. Nos casos de recidivas precoces ou em casos refratários, abordagens incluindo terapias-alvo devem ser primariamente consideradas. Dentre os medicamentos registrados, o ibrutinibe demonstrou as maiores taxas de resposta, sendo que em alguns casos, também proporcionou remissões de longo prazo.³

Alguns regimes citados no consenso podem incluir agentes alquilantes, como a bendamustina, associados com rituximabe e citarabina (R-BAC) após regime contendo ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP), ou vice-versa, dependendo da condição do paciente, especialmente pela elevada toxicidade destas

terapias⁸. A adição de rituximabe a um protocolo de tratamento de recidiva pode ser justificada em casos onde o tratamento prévio contendo anticorpos tenha atingido seis meses ou mais de tempo de duração da remissão³. Cabe ressaltar que dentre as terapias mencionadas, apenas ibrutinibe está aprovado para uso no Brasil no tratamento do LCM R/R. Recentemente um novo medicamento, acalabrutinibe, recebeu aprovação pela ANVISA para tratamento de pacientes com LCM R/R, no entanto; a bula aponta que seu benefício clínico ainda deverá ser comprovado mediante um estudo clínico fase III.

Em linha com estas recomendações da ESMO, estão também as recomendações do grupo americano *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), que destacam o ibrutinibe como terapia preferencial após quimioterapia prévia incluindo rituximabe, além de pontuar tal recomendação como sendo 2A (consenso uniforme entre os especialistas afirmando que esta intervenção é apropriada)⁴.

Em outra publicação que reforçou essas recomendações, Cheah e colaboradores conduziram uma revisão sobre o panorama do tratamento do LCM, destacando as principais abordagens e recentes avanços das terapias indicadas para esta condição. Os autores ressaltam a ausência de terapia considerada padrão para pacientes com LCM R/R. De um modo geral, os regimes quimioterápicos adotados na prática clínica atingiram taxas de resposta globais variando de 58% a 93%. No entanto, tais regimes promoveram o controle da doença de modo limitado. Portanto, para os pacientes recidivados ou refratários inelegíveis ao transplante, o ibrutinibe se destaca como o agente mais efetivo⁸.

1.4 Necessidades médicas não atendidas

Um importante fator que impacta na falta de consenso sobre o padrão de tratamento do LCM R/R está relacionado à necessidade de personalização dos tratamentos de acordo com a tolerabilidade dos pacientes submetidos aos diferentes regimes quimioterápicos, na maioria das vezes apresentando altos níveis de toxicidade. Tais regimes que incluem quimioterapias são frequentemente associados com eventos adversos importantes, com elevado impacto na vida dos pacientes⁸. Desta forma, se espera que novos tratamentos promovam não somente melhorias na resposta antitumoral, mas também mantenham e/ou melhorem a capacidade funcional e bem-estar dos pacientes durante o período de tratamento e remissão.

Outro fator aplicável ao tratamento do LCM se deve às raras comparações entre os regimes terapêuticos em estudos clínicos. A grande maioria de ensaios clínicos

disponíveis são de braço único de tratamento, fazendo com que a segurança na escolha entre diferentes opções de tratamento possa ser comprometida.

Isso acaba por refletir na falta de clareza observada em algumas recomendações de tratamento disponíveis amparadas por evidências científicas fracas⁷. Fato este que parece que não será resolvido tão brevemente, uma vez que os 85 ensaios em andamento nesta área são estudos de braço único. Ensaios clínicos randomizados são necessários para permitir uma melhor avaliação do regime de tratamento ideal para este grupo de pacientes⁹.

Diante disto, terapias com melhor nível de evidência devem ser consideradas a fim de se garantir resultados com maior segurança ao paciente. Como será demonstrado a seguir, o ibrutinibe atende a esta lacuna, sendo o único medicamento atualmente aprovado no Brasil para tratamento de pacientes com LCM R/R, bem como o único que apresenta dados de eficácia e segurança robustos demonstrados por meio de estudo clínico fase III. Tal fato merece destaque, uma vez que a maioria dos tratamentos utilizados para pacientes com LCM R/R não possuem aprovação em bula para seu uso, além de a maioria dos mesmos terem sido avaliados por meio de estudos de braço único sem comparador, ou até mesmo exclusivamente por meio de estudos observacionais.

2 OBJETIVOS

- Determinar a efetividade e segurança do ibrutinibe no tratamento do Linfoma de Células do Manto (LCM) em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O ibrutinibe é uma pequena molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK), que 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 Linfóide 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 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*¹⁰.

Com base nos resultados de Fase Ib/II, o ibrutinibe na dose de 560 mg por dia foi aprovado nos EUA, na União Europeia e em muitos outros países para pacientes com linfoma de células do manto que receberam pelo menos uma linha anterior de terapia.

No Brasil, o ibrutinibe foi registrado pela ANVISA¹⁰ no ano de 2015, sob o nome comercial Imbruvica®, e atualmente possui as seguintes indicações aprovadas em bula:

- Linfoma de célula do manto (LCM) em pacientes adultos que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.
- Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC).
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW) em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior e, em combinação com rituximabe, para pacientes não tratados anteriormente ou que receberam no mínimo um tratamento anterior.
- Linfoma de zona marginal, recidivado ou refratário, em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e que requerem terapia sistêmica.
- Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) em pacientes que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Desenho do estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados realizada conforme o método da Colaboração Cochrane¹¹.

4.2 Local

São Paulo, SP, Brasil.

4.3 Tipos de participantes

Adultos com Linfoma de Células do Manto que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

4.4 Tipos de intervenção

Ibrutinibe comparado à outra intervenção ativa.

4.5 Critérios da seleção dos estudos para a revisão

Apenas ensaios clínicos controlados e randomizados foram incluídos nessa revisão.

4.6 Tipos de desfechos

- Sobrevida Livre de Progressão (SLP)
- Sobrevida Global (SG)
- Resposta ao Tratamento, incluindo Resposta Completa (RC) e Resposta Parcial (RP)
- Eventos adversos
- Qualidade de vida

4.7 Estratégia de busca para identificação dos estudos

A estratégia de busca utilizada nas bases bibliográficas para a identificação dos estudos foi realizada por meio de busca sensibilizada, utilizando palavras e descritores oficiais do assunto que permitiram uma busca abrangente.

As bases de dados pesquisadas foram: MEDLINE, CENTRAL - Cochrane Library, LILACS – Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde e do Caribe via Biblioteca Virtual em Saúde. A data da busca foi até 15 de junho de 2018.

4.7.1 Estratégias de Busca: LILACS e IBECS VIA IAHX / BVS

(MH: C04.557.386.480.525\$ OR MH: C15.604.515.569.480.525\$ OR MH: C20.683.515.761.480.525\$ OR Lymphoma, Mantle-Cell* OR Linfoma de Célula do Manto OR Linfoma de Células del Manto) AND (MH: C04.697.655\$ OR MH: C23.550.727.655\$ OR Recidiva local de neoplasia OR Neoplasm Recurrence, Local OR Recurrencia Local de Neoplasia) AND (ibrutinib* OR ibrutinibe) AND ((PT:"randomized controlled trial" OR PT:"controlled clinical trial" OR PT:"multicenter study" OR MH:"randomized controlled trials as topic" OR MH:"controlled clinical trials as topic" OR MH:"multicenter study as topic" OR MH:"random allocation" OR MH:"double-blind method" OR MH:"single-blind method") OR ((ensaio\$ OR ensayo\$ OR trial\$) AND (azar OR acaso OR placebo OR control\$ OR aleat\$ OR random\$ OR enmascarado\$ OR simpleciego OR ((simple\$ OR single OR duplo\$ OR doble\$ OR double\$) AND (cego OR ciego OR blind OR mask))) AND clinic\$)) AND NOT (MH:animals OR MH:rabbits OR MH:rats OR MH:primates OR MH:dogs OR MH:cats OR MH:swine OR PT:"in vitro")

4.7.2 Estratégias de Busca: Medline via Pubmed

#1 ("Lymphoma, Mantle-Cell "[Mesh] OR mantle cell lymphoma*)

#2 ("PCI 32765"[Mesh] OR ibrutinib OR "PCI32765" OR "PCI-32765")

#3 ("recurrence" OR "relapse" OR "recrudescence" OR "refractory")

#4 (("randomized controlled trial"[pt] "randomised controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "drug therapy"[sh] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[tiab] OR "groups"[tiab]) NOT ("animals"[mh] NOT "humans"[mh]))

#4 #1 AND #2 AND #3 AND #4

4.7.3 Estratégias de Busca: COCHRANE CENTRAL / CDSR VIA IAHX / BVS

#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees
#2	mantle cell lymphoma*
#3	#1 and #2
#4	recurrence
#5	relapse
#6	refractory
#7	#4 or #5 or #6
#8	ibrutinib
#9	#3 and #7 and #8 in Trials

4.8 Extração de dados e avaliação da qualidade metodológica

A estratégia de busca identificou os artigos relevantes. Cada um dos artigos foi revisado por dois revisores independentes. Todos os dados foram extraídos pelos dois revisores. Detalhes relacionados à população, períodos de tratamento e dados demográficos, foram extraídos independentemente. A qualidade de cada ensaio foi realizada independentemente pelos dois revisores usando *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*¹¹ (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação da Colaboração Cochrane para risco de viés

Domínio	Descrição	Julgamento
Randomização	Descrição do método utilizado para gerar a sequência de alocação com detalhes suficientes para permitir avaliação se resultará em grupos comparáveis	A sequência de alocação foi gerada de maneira adequada?
Alocação	Descreve o método utilizado para ocultação da sequência de alocação com detalhes suficientes para	A ocultação da alocação foi adequada?

Domínio	Descrição	Julgamento
	determinar se a alocação da intervenção poderia ser conhecida antes ou durante o acompanhamento?	
Participantes e pesquisadores cegos quanto a intervenção?	Descreve todas as medidas utilizadas para cegar os participantes do estudo e pesquisadores de qual intervenção o participante recebeu. Fornece alguma informação se o ocultamento foi efetivo?	O conhecimento da alocação da intervenção foi adequadamente prevenido durante o estudo?
Dados de desfecho incompletos	Descreve todos os dados dos desfechos, incluindo perdas e exclusões na análise? Quando há perdas e exclusões, descreve o número em cada grupo de intervenção e razões?	As perdas no seguimento foram adequadamente relatadas e analisadas?
Desfecho seletivo	Estabelecer qual a possibilidade da utilização de desfecho seletivo	Os resultados do estudo são livres de sugestão de desfecho seletivo?
Outras fontes de viés	Descrição de qualquer dúvida sobre possíveis vieses não analisados anteriormente	O estudo é aparentemente livre de outros problemas que podem levar a alto risco de viés?

Baixo risco de erro sistemático ou viés: todos os critérios apropriadamente aplicados;

Moderado risco de erro sistemático ou viés: um ou mais critérios com métodos desconhecidos quanto à aplicação;

Alto risco de erro sistemático ou viés: um ou mais critérios inapropriadamente aplicados ou não aplicados.

4.9 Análise e apresentação dos resultados

A análise quantitativa foi feita pelo princípio de “intenção de tratar”. Quando possível, os dados serão sumarizados em metanálises, utilizando-se o software Review Manager 5.2, desenvolvido pela Colaboração Cochrane.

4.10 Potenciais conflitos de interesse

Não existiram conflitos de interesses conhecidos na realização dessa revisão sistemática e avaliação econômica.

4.11 Resultados da estratégia de busca

A busca localizou 76 referências (PUBMED=66; CENTRAL=4; LILACS=6). Todos os resumos dos artigos localizados foram avaliados por dois autores (MJ e VT), e destes 4 artigos foram selecionados por apresentarem potencial para serem incluídos na revisão sistemática. Esses artigos foram obtidos na íntegra e avaliados de acordo com o critério de inclusão. Nessa etapa, três artigos foram excluídos pelos motivos a seguir:

- Hess 2009¹² – Não incluiu a intervenção de interesse desta revisão.
- Wang 2014¹³ – Estudo de braço único sem grupo controle.
- Burger 2015¹⁴ – Estudo de braço único sem grupo controle.

Assim apenas um estudo foi incluído com resultados publicados em dois artigos, nessa revisão sistemática^{15,16}. A Figura 1 apresenta tais achados.

4.12 Estudos incluídos

Um único estudo foi incluído sendo este um ensaio clínico multicêntrico, controlado, randomizado. O artigo de Hess e colaboradores relatou o desfecho de qualidade de vida do mesmo estudo^{15,16}.

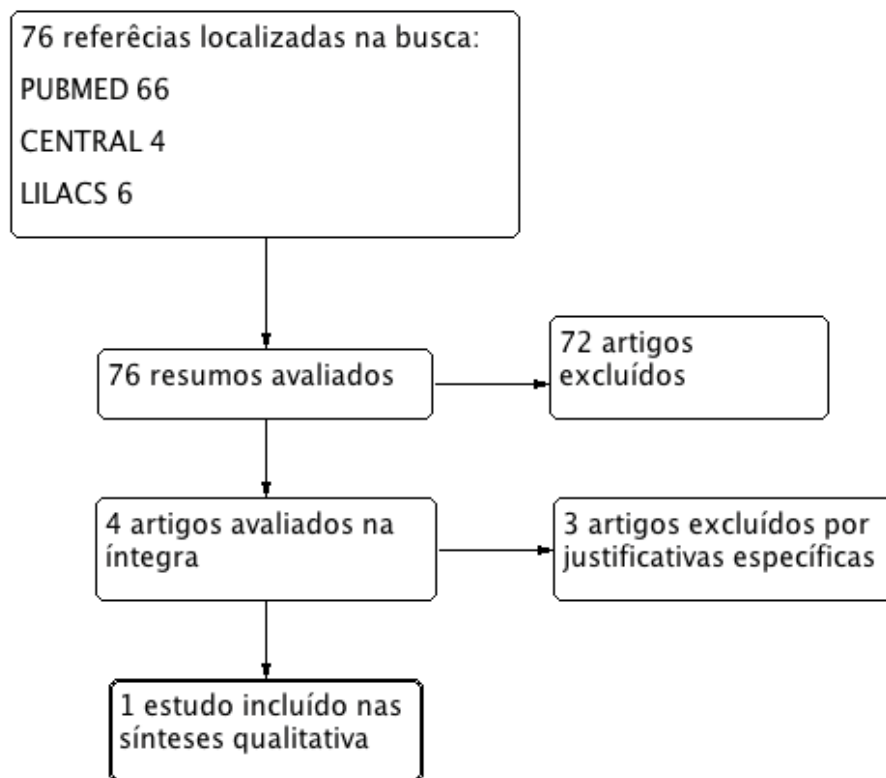


Figura 1. Fluxograma do resultado da busca e seleção de estudos

4.12.1 Dreyling 2015 (RAY)

Método: Ensaio Clínico fase III multicêntrico, controlado, randomizado.

População: 280 pacientes com LCM tratados previamente com regime quimioterápico contendo rituximabe, com recidiva ou progressão da doença após último esquema de tratamento realizado.

Intervenção: 560 mg de ibrutinibe via oral uma vez ao dia.

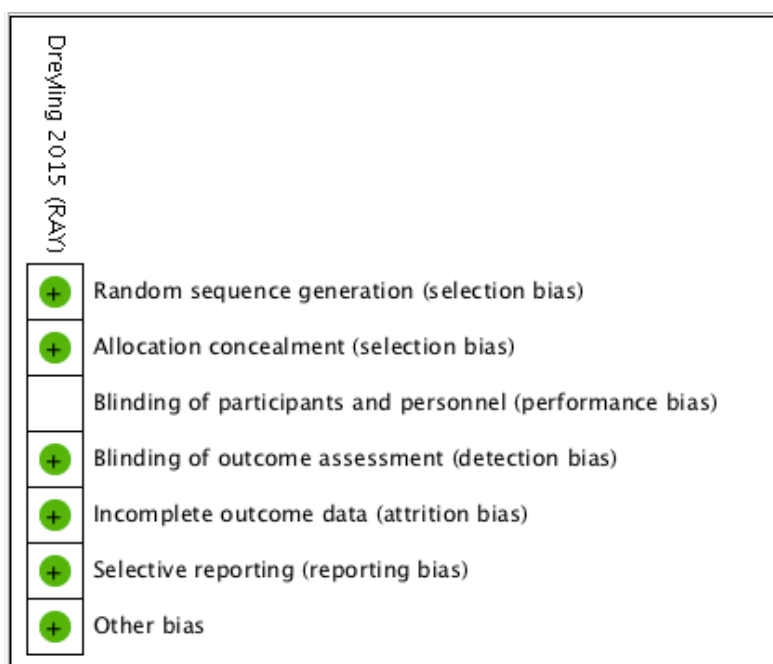
Comparador: 175 mg de temsirolimo intravenoso nos dias 1, 8 e 15 no primeiro ciclo, seguidos de 75mg nos dias 1, 8 e 15 considerando ciclos subsequentes de 3 semanas.

Desfecho de interesse: sobrevida livre de progressão, resposta completa, resposta parcial, taxa de resposta global, sobrevida global, taxa de sobrevida em um ano, duração da resposta, tempo para próximo tratamento, segurança, desfechos específicos reportados pelo paciente.

Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Sim	Randomização dinâmica estratificada pelo número de linhas de tratamento prévio e índice de prognóstico internacional do LCM (sMIPI)
Ocultação de alocação?	Sim	Sistema interativo (web response)
Cego?	Não	Não houve o mascaramento dos participantes e investigadores. Entretanto, o desfecho primário foi analisado por comitê independente, mascarado durante o estudo. Cabe destacar que o mascaramento não foi possível por se tratar de comparação de terapias ministradas por vias distintas (Ibrutinibe via oral versus Temsirolimo via intravenosa)
Dados de desfechos incompletos?	Não	Perda de 32%. Análise por intenção de tratar
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos desfechos relevantes relatados em resultados
Livre de outros vieses	Sim	Sem outros vieses aparentes
Risco de viés	Baixo	

Resumo do risco de viés



Participantes

O estudo incluído totalizou 280 participantes de ambos os sexos, sendo a maioria dos pacientes homens (N=208), com a média de idade de 68 anos e apresentando estágio IV da doença (N=232). Aproximadamente 66% dos pacientes tinham doença de risco intermediário ou alto, considerando escores obtidos pelo MIPI simplificado (sMIPI). Os pacientes tinham uma mediana de 2 linhas de terapias prévias (variando de 1-9).

Efeitos das intervenções

Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a distribuição da sobrevida livre de progressão para cada grupo de tratamento.

Com um seguimento mediano de 20 meses, o tratamento com ibrutinibe resultou na redução de 57% no risco de progressão da doença ou morte em comparação com o temsirolimo (HR = 0,43 [IC 95%: 0,32–0,58]; $p < 0,0001$). A mediana da SLP foi de 14,6 meses (IC 95%: 10,4 - não estimado) no grupo do ibrutinibe e 6,2 meses (IC 95%: 4,2–7,9) no grupo do temsirolimo. Aos 24 meses, a porcentagem de pacientes que ainda não haviam apresentado progressão era de 41% no grupo que recebeu ibrutinibe, versus 7% nos pacientes do grupo temsirolimo.

Sobrevida Global (SG)

A SG foi determinada seguindo os mesmos critérios adotados para determinar a SLP (desfecho primário do estudo).

Após o período médio de 20 meses, 59 pacientes (42%) no grupo do ibrutinibe e 63 (45%) no grupo do temsirolimo haviam morrido. A SG mediana não foi alcançada para o ibrutinibe comparada a SG de 21,3 meses para o temsirolimo (HR = 0,76 [IC 95%: 0,53-1,09]; p=0,1324). Esta diferença não foi estatisticamente significativa, e no entanto ressalta-se que 32 (23%) pacientes inicialmente randomizados para o grupo temsirolimo realizaram *cross-over* para tratamento com ibrutinibe,. O efeito do tratamento pode ser melhor capturado pela segunda sobrevida livre de progressão (definido como o tempo entre a randomização e a ocorrência de progressão após a próxima linha de terapia) que foi maior no grupo do ibrutinibe quando comparado ao temsirolimo (HR = 0,49 [IC 95%: 0,36-0,69]; p<0,0001). A eficácia do tratamento de resgate subsequente pode ter afetado a sobrevida pós progressão no grupo temsirolimo. As taxas de sobrevida em um ano foram de 68% para o ibrutinibe e 61% para o temsirolimo.

Com base nos dados publicados pelos autores, não foi possível determinar o efeito do *cross-over* sobre os resultados do estudo. No entanto, com uma análise simplificada foi projetado o possível impacto deste efeito. Assumindo que 23% dos pacientes que realizaram *cross-over* no grupo placebo temsirolimo teriam uma sobrevida em um ano de 68% (observada no grupo de ibrutinibe), os 77% dos pacientes que não realizaram *cross-over* apresentariam uma sobrevida de 59% de forma a chegar a uma média de 61% de sobrevida no grupo temsirolimo. Desta forma, pode-se considerar que tal efeito apresentou pouca interferência nos resultados finais obtidos para este desfecho.

Resposta ao tratamento

A Taxa de Resposta Global, avaliada por revisores independentes, foi significativamente maior para o ibrutinibe em comparação ao temsirolimo (72% vs. 40%; p <0,0001). Além disso, a taxa de resposta completa (RC) também foi superior no braço do ibrutinibe (19% vs. 1%; OR = 3,98; IC 95%: 2,38-6,65). Na data de corte, a mediana de duração de resposta não tinha sido alcançada no grupo que recebeu ibrutinibe, e foi de 7,0 (4,2-9,9 [IQR10,9]) meses nos pacientes que recebem temsirolimo. Aos 18 meses, a taxa estimada de duração de resposta foi de 58% (entre 46% - 68%) para o ibrutinibe, em comparação com 20% (entre 9% - 35%) para o temsirolimo.

A Tabela 2 apresenta os resultados dos desfechos mencionados acima.

Tabela 2. Resultados dos principais desfechos do estudo RAY

Desfechos	Ibrutinibe	Temsirolimo
SLP	Mediana	14,6
	HR (IC 95%)	0,43 (0,32-0,58)
	p	<0,0001
SG	Mediana	NA
	HR (IC 95%)	0,76 (0,53-1,09)
	p	0,1324
TRO	Valor	72%
	Diferença (IC 95%)	31,5% (20,5% - 42,5%)
	p	0,0001
RC	Valor	19%
	OR (IC 95%)	3,98 (2,38-6,65)
	p	NR

SLP: Sobrevida livre de progressao; SG: Sobrevida Global; TRO: Taxa de Resposta Objetiva; RC: Resposta Completa; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; NA: Não atingido; NR: Não reportado

Eventos adversos

A mediana da duração do tratamento foi quatro vezes mais longa para o grupo ibrutinibe (14,4 meses) em comparação com o temsirolimo (3 meses). Apesar da diferença do tempo de exposição entre os grupos de tratamento, a frequência global da maioria dos eventos adversos relacionado ao tratamento cumulativos foi menor no grupo ibrutinibe¹⁶.

Eventos adversos relacionados ao tratamento (EART) foram relatados em 138 (99%) pacientes em ambos os grupos de tratamento, sendo que EART de grau igual ou superior a 3 foram reportados em 94 (68%) pacientes no grupo ibrutinibe e 121 (87%) no grupo temsirolimo. Os EART mais frequentemente ($\geq 20\%$ dos pacientes) relatados no grupo ibrutinibe foram diarreia (n=40, 29%), tosse (n=31, 22%) e fadiga (n=31, 22%). No grupo do temsirolimo 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%), pirexia (n=29, 21%) e estomatite (n=29, 21%)¹⁶.

A Tabela 3 mostra os principais eventos adversos em relação à toxicidade hematológica de grau igual ou superior a 3.

Tabela 3. Eventos adversos de grau 3 ou superior

Eventos Adversos	Ibrutinibe	Temsirolimo
Neutropenia G3+	13%	17%
Anemia G3+	8%	20%
Trombocitopenia G3+	9%	42%

G3+: Grau ≥ 3 .

Casos de fibrilação atrial de grau 3 foram considerados como um evento adverso de interesse clínico especial e foram relatados em 5 (4%) pacientes do grupo ibrutinibe e 2 (1%) do grupo temsirolimo. Hemorragia grave foi relatada em 14 (10%) pacientes no grupo do ibrutinibe e em 9 (6%) no grupo do temsirolimo.

A intensidade relativa da dose média dos tratamentos foi de 99,9% para o ibrutinibe versus 81,8% para o temsirolimo. Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento e reduções de dose, respectivamente, ocorreram em 6% e em 4% dos pacientes no grupo do ibrutinibe, em comparação com 26% e 43% no grupo do temsirolimo. No momento da análise, 65 (47%) dos 139 pacientes com ibrutinibe ainda estavam em tratamento, em comparação com 15 (11%) dos 141 pacientes com temsirolimo¹⁵.

Qualidade de vida

Os principais resultados relatados pelos pacientes foram avaliados usando o questionário de Avaliação Funcional de Terapia do Câncer - Linfoma (FACT-Lym) e o EQ-5D-5L no início do tratamento e até a progressão da doença, morte ou *cut-off* do estudo com o intuito de capturar informações sobre sua qualidade de vida. Outras neoplasias malignas e eventos hemorrágicos importantes foram definidos como eventos adversos de interesse especial. Hemorragia grave foi definida como qualquer hemorragia de grau 3 ou superior, qualquer hemorragia notificada como evento adverso grave e todos os graus de hemorragia do sistema nervoso central¹⁶.

No estudo, um grupo maior de pacientes tratados com ibrutinibe apresentou melhora clinicamente significativa nos sintomas do linfoma (61,9% versus 35,5%) conforme dados do FACT-LymS (definida por um aumento de 5 pontos em relação ao valor basal). Além disso, a melhora dos sintomas ocorreu mais rapidamente no grupo do ibrutinibe

(tempo médio para melhora de 6,3 versus 57,3 semanas, respectivamente [$p<0,0001$])¹⁶.

Um total de 253 pacientes (ibrutinibe, $n=130$ [94%]; temsirolimo, $n=123$ [87%]) forneceram as respostas do FACT-Lym no início do estudo. As taxas de *compliance* em ambos os instrumentos foram aceitáveis. Para o FACT-Lym, menos de 20% dos pacientes apresentaram respostas faltantes na maioria das aferições¹⁶.

Ao menos nos primeiros 11 ciclos, as diferenças médias nas pontuações da FACT-LymS indicaram que os pacientes tratados com ibrutinibe tiveram melhora superior desde o início do estudo quanto aos sintomas e ocorrências específicas do linfoma. Diferenças médias foram demonstradas em todos os ciclos de acordo com os resultados utilizando o FACT-LymS. Usando o ponto de corte de 5 para descrever um benefício clinicamente significativo, 62% dos pacientes com ibrutinibe demonstraram pelo menos uma mudança de 5 pontos na subescala FACT-LymS versus 36% dos pacientes com temsirolimo¹⁶.

No grupo do ibrutinibe, uma melhora nos valores de *utility* obtidos por meio do EQ-5D-5L em comparação com o valor obtido na linha de base foi observada em todos os momentos de aferição até o ciclo 17, indicando uma melhora geral na qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes no grupo do ibrutinibe. Por outro lado, no grupo do temsirolimo foram observadas alterações negativas em todos os momentos em comparação com o valor na linha de base. Essas alterações foram estatisticamente diferentes entre o ibrutinibe e o temsirolimo nos dois primeiros ciclos¹⁶.

Os pacientes também relataram uma melhora em seu bem-estar geral com o ibrutinibe e uma piora do seu bem-estar com o temsirolimo usando a Escala Visual Analógica.

4.13 Outras evidências relevantes

4.13.1 Rule 2018¹⁷

Os resultados de acompanhamento dos pacientes do estudo RAY pelo período de 3 anos foram publicados recentemente.

No período adicional, a SLP mediana permaneceu significativamente maior para o ibrutinibe do que para o temsirolimo (15,6 vs. 6,2 meses; HR = 0,45 [IC 95%: 0,35-0,60]; $p<0,0001$). Por meio de uma análise post hoc exploratória a SLP foi avaliada considerando o número de linhas de terapia recebidas anteriormente (57 [41%] considerando uma linha prévia e 82 [59%] com mais de uma linha prévia no grupo de

ibrutinibe e 50 [35%] considerando uma linha prévia e 91 [65%] para mais de uma linha prévia no grupo temsirolimo).

Houve superioridade em termos de SLP para o ibrutinibe independentemente do número de linhas prévias, entretanto a diferença na mediana de SLP entre pacientes tratados com ibrutinibe e tratados com temsirolimo foi maior naqueles que receberam uma linha prévia de terapia comparado a mais de uma linha (uma linha prévia: 25,4 versus 6,2 meses, respectivamente; HR = 0,40 [IC 95%: 0,25–0,64]; mais de uma linha prévia: 12,1 versus 6,0 meses, respectivamente; HR = 0,53 [IC 95%: 0,38–0,73]);

Ao final da análise, 77 pacientes (55%) no grupo ibrutinibe e 83 (59%) no grupo do temsirolimo tinham morrido, demonstrando uma tendência a melhora da SG dos pacientes recebendo ibrutinibe comparado ao temsirolimo (30,3 vs. 23,5 meses, respectivamente; HR = 0,74 (IC 95%: 0,54-1,02), p=0,0621). A mediana da SG foi maior para o ibrutinibe do que para o temsirolimo, independentemente da extensão do tratamento prévio. No entanto, assim como observado na SLP, uma diferença mais pronunciada foi observada naqueles pacientes que receberam apenas uma linha de tratamento anterior (uma linha prévia: 42,1 vs. 27,0 meses, respectivamente; HR = 0,74 [IC 95%: 0,43-1,30], mais de uma linha prévia: 22,1 vs. 17,0 meses, para ibrutinibe e temsirolimo, respectivamente; HR = 0,86 [IC 95%: 0,59-1,25]).

A taxa de resposta global foi consistente com a análise primária (77% para ibrutinibe vs. 47% para temsirolimo; OR = 4,27 [IC 95%: 2,47-7,39]; p<0,0001), com uma proporção maior de pacientes que obtiveram uma resposta completa com o ibrutinibe (23%) comparado ao temsirolimo (3%).

4.13.2 Rule 2017¹⁸

Rule e colaboradores realizaram uma análise agrupada que considerou três estudos abertos (PCYC-1104¹⁹; SPARK¹³ e RAY³) avaliando o tratamento com ibrutinibe 560 mg por dia até progressão da doença ou toxicidade não manejável em 370 pacientes com LCM R/R. Os estudos apresentaram critérios de inclusão e exclusão semelhantes, com a exceção de que o estudo SPARK incluiu pacientes tratados previamente com rituximabe e bortezomibe e o estudo RAY incluiu pacientes previamente tratados com rituximabe. A mediana de acompanhamento dos estudos foi de 24 meses.

O objetivo principal da análise foi explorar o impacto das características dos pacientes sobre os resultados do tratamento.

A taxa de resposta global dos pacientes tratados com ibrutinibe foi de 66%, sendo que 20% atingiram resposta completa e 46% atingiram resposta parcial.

Pacientes que receberam somente uma linha de tratamento prévia ao ibrutinibe apresentaram SG e SLP mais longas. Ambas as medianas não haviam sido atingidas após 2 anos de acompanhamento, como apresentado na Figura 2.

Neste subgrupo, os percentuais de pacientes livres de progressão e vivos após 2 anos de acompanhamento foram de 57% e 68%, respectivamente.

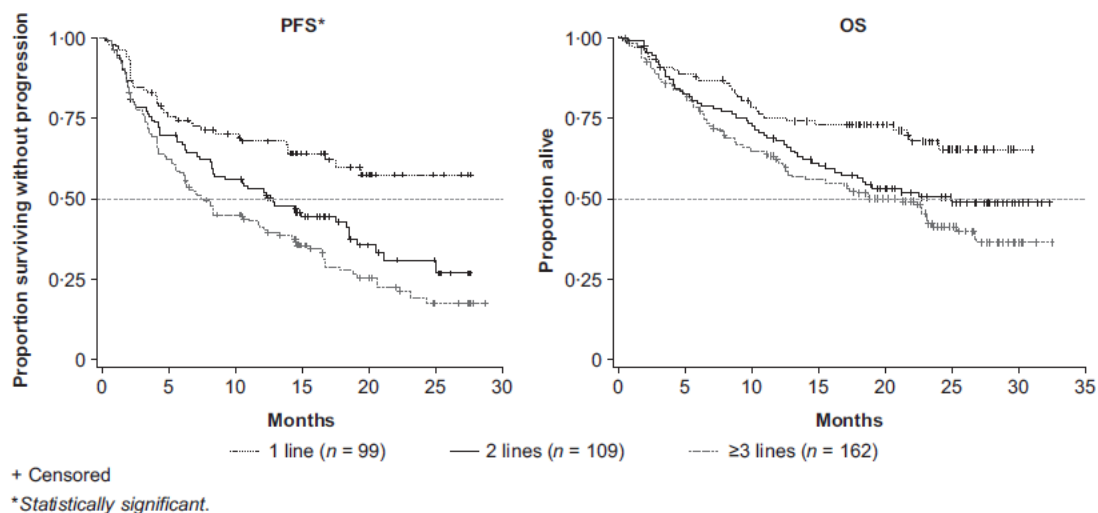


Figura 2. SLP e SG de pacientes com LCM dependendo do número de terapias recebidas prévias ao tratamento com ibrutinibe

A taxa de resposta também foi influenciada pelo número de linhas de tratamento prévias. Pacientes tratados somente com uma terapia prévia e que, portanto, foram tratados com ibrutinibe como segunda linha, apresentaram as taxas mais altas de resposta objetiva e resposta completa, sendo de 73% e 27%, respectivamente. A profundidade da resposta afetou desfechos de longo prazo, e pacientes que atingiram resposta completa apresentaram SLP e SG mais longas. Os percentuais de pacientes livres de progressão e vivos em 2 anos, entre aqueles que apresentaram resposta completa, foram de 79% e 92%, respectivamente.

Também foram avaliados os resultados de segurança dos estudos de forma combinada. Eventos adversos grau 3 ou maior foram observados em 71,6% dos pacientes tratados com ibrutinibe, sendo que os mais frequentes foram neutropenia (16,5%), trombocitopenia (11,1%), pneumonia (8,9%) e anemia (8,1%). Os demais eventos adversos graves ocorreram em menos de 5% dos pacientes.

Os resultados suportam o uso precoce de ibrutinibe nos algoritmos de tratamento, com melhoras significativas tanto na SLP quando na SG quando utilizado na primeira recaída

ao invés de tardiamente. Além disso, uma análise exploratória semelhante conduzida no estudo de fase III do ibrutinibe, sugeriu uma melhora semelhante nos resultados. A análise agrupada confirma esse achado, na qual os pacientes apresentaram resultados de SLP e SG significativamente mais longos quando utilizaram o ibrutinibe após a primeira recaída em comparação com o uso em recaídas subsequentes.

Esses resultados também foram validados em análise multivariada ao identificar a linha de terapia como um fator independente para a SLP. Ainda no estudo de fase III, a análise da SLP2 (definida como tempo para progressão da doença após a segunda linha de tratamento ou morte por qualquer causa) demonstrou um desfecho pós-progressão ruim, independente da exposição ao ibrutinibe. Em linha com esses achados, as evidências atuais indicam que as características da doença e a linha de terapia influenciam de modo independente os resultados com o ibrutinibe

4.13.3 Rule 2017²⁰

No congresso da Sociedade Americana de Hematologia (ASH) de 2017 foram apresentados resultados atualizados da análise combinada dos três estudos de ibrutinibe em LCM R/R, após um follow-up mediano de 3,5 anos.

O impacto do número de linhas de tratamento prévias ao início do ibrutinibe sobre os desfechos do estudo continuou sendo observado nesta análise. Pacientes que receberam somente uma linha de tratamento prévia ao ibrutinibe apresentaram uma SLP mediana de 33,6 meses (IC 95%: 19,4 – 42,1) versus 8,4 meses em pacientes com mais de uma linha prévia (IC 95%: 7,1 – 12,8). A SG mediana não havia sido atingida ao final do acompanhamento do estudo para pacientes que receberam somente uma terapia prévia ao ibrutinibe e foi de 22,5 meses (IC 95%: 16,2 – 26,7) para pacientes que receberam mais de uma terapia prévia.

A taxa de resposta objetiva foi de 69,7% para pacientes tratados com ibrutinibe, sendo que para pacientes que receberam somente uma linha de tratamento prévia, as taxas de resposta objetiva e resposta completa foram de 77,8% e 36,4%, respectivamente.

O atingimento de resposta completa se manteve como um forte preditor de desfechos de sobrevida. A SLP mediana de pacientes que atingiram resposta completa foi de 46,2 meses e a sobrevida global mediana não havia sido atingida.

4.13.4 Sarkozy 2017²¹

Um estudo de mundo real conhecido como *Platform for Haematology in Europe, Middle East and Africa (EMEA): Data for Real World Analysis Stage I-II (PHEDRA)* foi realizado com os seguintes objetivos:

- Compreender a prática atual do tratamento e os resultados em linfomas de células B usando dados de mundo real dos pacientes, com base no banco de dados do Hospital Universitário Lyon-Sud.
- Comparar a eficácia do ibrutinibe (com base em dados de ensaio clínico randomizado) com uma série de outros regimes de tratamento rotineiramente utilizados na prática clínica e documentados em bases de dados de mundo real.

As principais características dos pacientes no *baseline* incluem a mediana de idade de 67,5 anos em Lyon-Sud (N=262 linhas de tratamento) e 67 anos no grupo de ibrutinibe conforme o estudo RAY (N=139 pacientes). O seguimento mediano foi de 68 meses para pacientes do Lyon-Sud comparado a 39 meses para pacientes do estudo RAY. O número mediano de linhas anteriores de terapia foi de 2 em ambas as fontes de dados, Lyon-Sud e estudo RAY. A idade avançada e as linhas posteriores de terapia foram fatores de risco independentes para SLP e SG no estudo de mundo real, identificadas por análise multivariada.

A Figura 3 apresenta o impacto sobre a SLP e SG, respectivamente, para os pacientes com LCM R/R da coorte de mundo real, se tratados com ibrutinibe versus o regime de escolha do médico. Este impacto é traduzido em valores de *hazard ratio* (HR), considerando-se que valores menores que 1,0 favorecem o ibrutinibe em termos de reduzir as taxas de progressão e mortalidade.

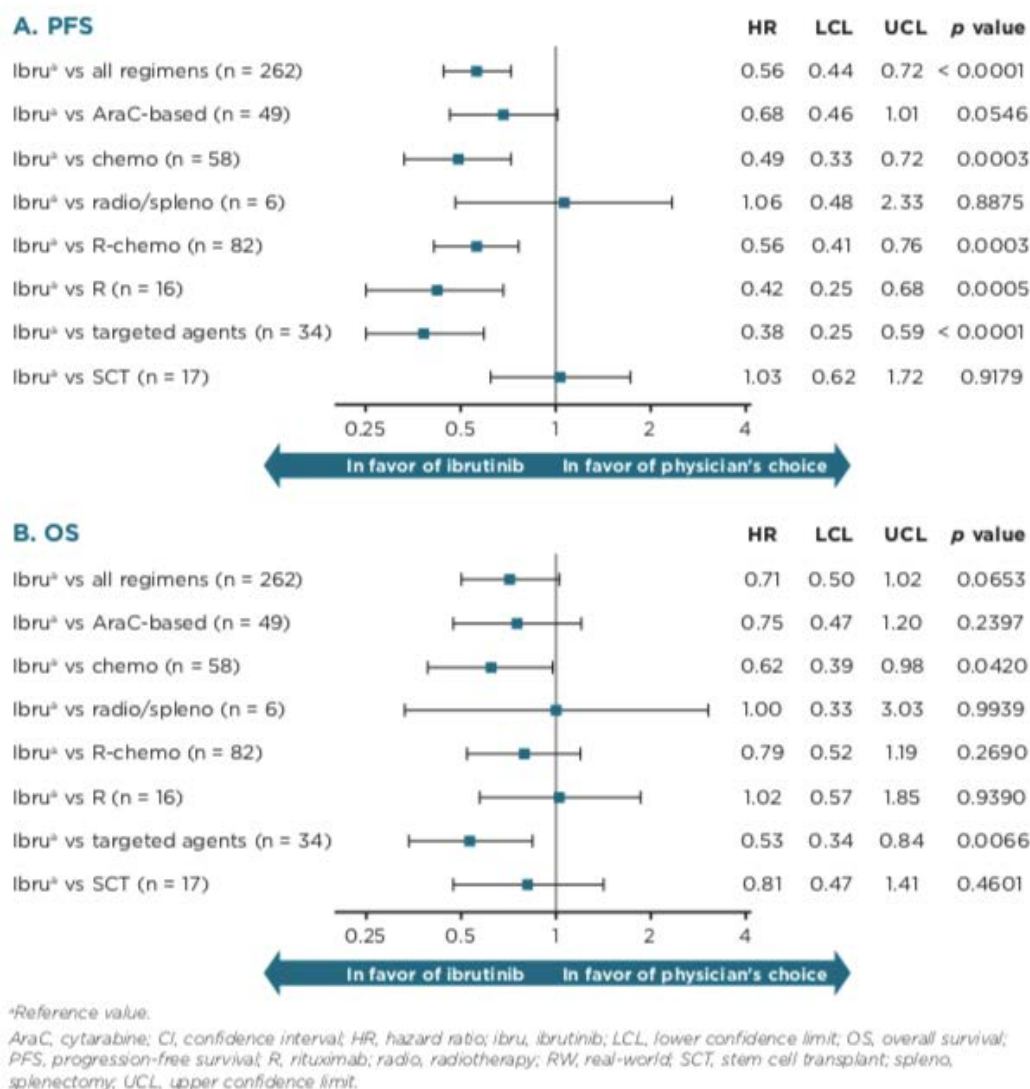


Figura 3. HRs ajustados para SLP (A) e SG (B) com ibrutinibe comparado a outras quimioterapias de acordo com os dados de mundo real da coorte de Lyon-Sud

Esta comparação ajustada dos resultados do ibrutinibe no estudo RAY e dos tratamentos de escolha do médico no cenário de mundo real corrobora com a evidência de que o ibrutinibe melhora a SLP em comparação com os regimes comumente usados. Tal análise sugere uma redução de 44% no risco de progressão ou morte com o uso do ibrutinibe em comparação com as terapias padrão (HR = 0,56 [IC 95%: 0,44-0,72]) atualmente disponíveis para pacientes com LCM R/R agrupadas. No caso da SG, a redução no risco de morte foi de 29% (HR = 0,71 [IC 95%: 0,50-1,02]). Resultados semelhantes foram observados em pacientes que receberam apenas uma linha anterior de terapia.

4.14 Discussão dos resultados clínicos

De acordo com as evidências apresentadas no estudo incluído nesta revisão, o ibrutinibe foi bem tolerado e apresentou baixas taxas de mielossupressão, apesar de uma exposição ao tratamento quatro vezes maior do que nos pacientes utilizando temsirolimo. Poucos casos de reduções de dose ocorreram em pacientes tratados com ibrutinibe, quando comparados com 43% dos pacientes que necessitaram de redução da dose devido a eventos adversos no grupo do temsirolimo¹⁷.

Os pesquisadores relataram resultados de sobrevivência para o ibrutinibe estratificados pelo número de linhas de terapia prévia, que revelaram que o tratamento mais precoce é mais eficaz, sendo que o ibrutinibe foi significativamente melhor do que o temsirolimo em todas as medidas de desfecho no estudo de Dreyling e colaboradores¹⁵.

A duração mediana da exposição foi de 14,4 meses para o ibrutinibe versus 3,0 meses para o temsirolimo, com uma intensidade de dose média relativa de 99,9% para o ibrutinibe versus 81,8% para temsirolimo. No *cut-off* do estudo, mais pacientes no grupo ibrutinibe continuavam em tratamento em comparação com o grupo do temsirolimo (65 [47%] vs. 15 [11%]). A doença progressiva foi o motivo mais comum para a descontinuação do tratamento em ambos os grupos (55 [40%] com ibrutinibe e 58 [41%] com temsirolimo)¹⁵.

A sobrevida global mediana não foi alcançada para o ibrutinibe e foi de 21,3 meses para o temsirolimo. Esta diferença não foi estatisticamente significativa. Em uma análise de sensibilidade post-hoc da sobrevida global realizada mensurando os dados de pacientes do grupo do temsirolimo que realizaram *cross-over* para o ibrutinibe durante o estudo ou que receberam ibrutinibe como terapia subsequente mostrou resultado consistente com o registrado considerando a análise de intenção de tratar (ITT)¹⁵.

Além do *cross-over* de 32 (23%) pacientes do grupo do temsirolimo, os tratamentos subsequentes foram necessários com mais frequência no grupo do temsirolimo em relação ao grupo do ibrutinibe. É esperado, portanto, que tais fatos afetem os resultados de sobrevida global.

Os resultados do acompanhamento de longo prazo do estudo RAY confirmam os principais resultados do estudo inicial, demonstrando melhora significativa na taxa de resposta global e de sobrevida livre de progressão com o ibrutinibe comparado ao temsirolimo em pacientes com LCM R/R. Na análise inicial, o número de linhas prévias de terapia foi identificado como um fator prognóstico. Com um acompanhamento mais longo, tal fato pareceu ainda mais evidente. Os pacientes que receberam uma linha de

tratamento prévia foram os que mais se beneficiaram do uso do ibrutinibe. Ao final desta análise de longo prazo, dados de sobrevida global mediana foram superiores no grupo de ibrutinibe comparado ao grupo de temsirolimo, sendo de 30,3 versus 23,5 meses (HR = IC 95%: 0,54 - 1,02; $p=0,0621$)¹⁷.

Os desfechos reportados pelos pacientes (PRO – *Patient Reported Outcomes*) demonstraram que o ibrutinibe foi associado a respostas superiores e mais rápidas, e também a um menor agravamento dos sintomas do linfoma, medido pela ferramenta FACT-LymS. Esses resultados sugerem que a eficácia e a tolerabilidade superiores do ibrutinibe são acompanhadas por melhora dos sintomas relatados pelo paciente, indicando benefício clínico significativo para a maioria dos pacientes com LCM R/R.

Até o presente momento, não existe um claro consenso sobre o padrão de tratamento para o LCM R/R e as atuais diretrizes do Reino Unido, União Europeia e dos Estados Unidos refletem isso.

As evidências demonstram que pacientes que tiveram uma resposta clínica também apresentaram uma melhoria na sua qualidade de vida relacionada à saúde. A resposta clínica de um paciente está significativamente relacionada com o que um paciente pode sentir, sendo demonstrada em ferramentas específicas utilizadas no estudo de Dreyling et al³. Tal fato é reforçado pela boa qualidade metodológica deste estudo, que considerou a aplicação de índices prognósticos da doença de modo adequado, destacando o ibrutinibe como medicamento com evidência científica robusta e comprovando sua eficácia e segurança.

Os resultados favoráveis do estudo RAY foram reforçados pela análise agrupada dos três estudos abertos que avaliaram o ibrutinibe, incluindo 370 pacientes. Os resultados observados após um acompanhamento mediano de 3,5 anos demonstraram que pacientes tratados em segunda linha com ibrutinibe apresentaram os maiores benefícios, com SLP mediana de 33,6 meses e SG mediana não alcançada.

Cabe ainda destacar que os dados obtidos por meio da base de dados de Lyon-Sud permitiram concluir que o ibrutinibe possui eficácia e segurança superiores quando comparado às outras terapias que, mesmo sem aprovação em bula para LCM R/R, são amplamente utilizadas na prática clínica, como por exemplo os regimes que incluem rituximabe, além da comparação com temsirolimo avaliada no estudo de fase III¹⁸.

Diante dos resultados apresentados, conclui-se que ibrutinibe representa um avanço significativo no tratamento do LCM R/R, uma patologia desafiadora, e sem uma terapia padrão estabelecida. Dessa forma, o ibrutinibe se mostra a terapia mais indicada para essa população, evidenciando a necessidade da sua utilização nesses pacientes.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Dobbin JA, Najman HL, Gadelha MIP. Tratamento de linfoma do manto com Rituximab. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2002; 48(2): 257-62.
- ² 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: 405-26.
- ³ 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: iv62–iv71
- ⁴ National Comprehensive Cancer Network. Guidelines for non-Hodgkin's lymphoma, version 2017. Disponível em https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Acesso em: 10 de julho de 2018.
- ⁵ West H, Jin JO. Performance status in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2015;1(7):998.
- ⁶ Zubrod C, Schneiderman M, Frei E, Brindley C, Gold GL, Shnider B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and thiophosphoramidate. *Journal of Chronic Diseases*; 1960;11:7-33.
- ⁷ 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: 3059-68.
- ⁸ Cheah AY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34:1256-69.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ ibrutinibe. Bula do produto. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2378482017&pIdAnexo=4965208
- ¹¹ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011. Disponível em: www.cochrane-handbook.org.
- ¹² Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3822-9.
- ¹³ Wang M, Goy A, Martin P, Ramchandren R, Alexeeva J, Popat R, et al. Efficacy and safety of single-agent ibrutinib in patients with mantle cell lymphoma who progressed after bortezomib therapy. *Blood* 2014; 124: 4471.
- ¹⁴ Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373, 2425–2437.
- ¹⁵ Dreyling M, Jurzac 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 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 387: 770–778
- ¹⁶ 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*. 2017 Dec;58(12):2824-2832. doi: 10.1080/10428194.2017.1326034. Epub 2017 May 30.

¹⁷ Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018 Feb 2. doi: 10.1038/s41375-018-0023-2. [Epub ahead of print]

¹⁸ 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 Nov;179(3):430-438. doi: 10.1111/bjh.14870. Epub 2017 Aug 18.

¹⁹ Wang M, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *New Engl J Med* 2013; 369: 507-16.

²⁰ Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Median 3.5-year follow-up of ibrutinib treatment in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis. *Blood* 2017 130:151.

²¹ Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Bachy E, Karlin L, Ghesquières H, Besson H, 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. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1), 2770. Disponível em: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/2770. Acesso em: 10 de julho 2018.

