

São Paulo, 2 de maio de 2019.

OFÍCIO Nº 13/2019

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusão

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

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

Colocando-nos à disposição,



Merula Emmanoel Anargyrou Steagall

Presidente

ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

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

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

DOSSIÊ DE VALOR

*Ibrutinibe para o tratamento de pacientes de LLC
em 1ª linha*

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
CONDIÇÃO CLÍNICA	6
Fisiopatologia e Sintomas.....	6
Prevalência e Incidência	7
Diagnóstico e estadiamento e estratificação de risco	9
Diagnóstico e classificação	9
Estadiamento clínico	10
Estratificação de risco	11
Carga humanística	14
Carga econômica	20
Necessidades não atendidas.....	21
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA.....	28
REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	30
Objetivo	30
Pergunta do estudo	30
Critérios de inclusão e exclusão de artigos.....	30
Bases de dados e estratégia de busca	31
Resultados	32
Evidências Adicionais	47
ESTUDOS DE FASE III RECENTEMENTE PUBLICADOS	72
REVISÃO DE LITERATURA DE ESTUDOS DE MUNDO REAL	76
Objetivo	76
Resultados	76
DISCUSSÃO.....	85
Diretrizes de tratamento	87
Recomendações de Agências de ATS.....	91
CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
ANEXO I	104

ANEXO II105

RESUMO EXECUTIVO

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença caracterizada pelo aumento progressivo de linfócitos B monoclonais, imuno-incompetentes na medula e sangue, e com graves distúrbios nos mecanismos normais de apoptose(1). Trata-se de uma doença heterogênea, e, portanto, a Sobrevida Global dos pacientes varia conforme alguns fatores de risco, como a presença da del17p e a mutação do IGVH (*Imunoglobulin Heavy Variable Chain*), variando de 3,5% a 79% de pacientes vivos em 10 anos.

Os pacientes com IgVH não mutado possuem um perfil prognóstico ruim comparados aos que possuem IgVH mutado, pois os genes IgVH não mutados estão associados a uma forma mais agressiva de leucemia linfocítica crônica e com pior resposta a tratamentos com imunoquimioterapia como o FCR, estando esta população com limitado recurso terapêutico disponível para tratamento no sistema de saúde (2,3).

Além disso, pacientes com del (17p), possuem um prognóstico ainda pior que os com IgVH não mutado. O impacto negativo dessa alteração é evidenciado pela diferença na mediana de sobrevida global, em pacientes com del (17p) e mutação TP53 (7,6 meses), somente mutação TP53 (5,5 meses), somente del (17p) (5,4 meses), enquanto, pacientes sem mutação TP53 ou del (17) apresentam uma sobrevida de 69 meses ($p < 0,001$). Este desfechos desfavoráveis persistem com as terapêuticas alemtuzumabe, obinutuzumabe + clorambucil e idelalisib + rituximabe, o que limita as opções na primeira linha de tratamento da LLC (4–6).

Conforme indicado pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (7), existem várias opções de cuidados para a pacientes com LLC, e as escolhas de tratamento devem levar em consideração as principais características do paciente e da doença que afetam os resultados terapêuticos, incluindo a idade, aptidão física, comorbidades e fatores moleculares e cito genéticos molecular (8–10). A ESMO, cuja última atualização de sua diretriz foi feita em 2016, indica os tratamentos conforme características clínicas e presença de marcadores de mau prognóstico (presença del17p), colocando entre as opções terapêuticas a quimio-imuno terapia e ibrutinibe. O IWCLL (*International Working Group of CLL*) colocou como obrigatório o teste do status mutacional de IGVH (*Imuno Globulin Heavy Variable Chain*) antes de se iniciar qualquer tratamento, o que é consistente com outras diretrizes atuais, como a recomendação de tratamento publicada

recentemente, que já inclui o status mutacional do IGVH como uma alteração que guia a decisão terapêutica (7). Mais recentemente, o NCCN recebeu uma atualização em fevereiro de 2019 para o tratamento da LLC e especifica como informativo para prognóstico e determinação da terapia os exames de FISH para detectar entre outros a del17p e análises moleculares para definir o status de mutação do IGVH (2). Nesta recente atualização do NCCN ibrutinibe é indicado como a única terapia preferencial e com categoria 1 de evidência para pacientes em 1ª linha de tratamento de LLC para todos perfis pacientes, independente de idade, comorbidades e fitness (2).

Pacientes com LLC, muitas vezes, têm prejuízo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) devido à progressão da doença e complicações, incluindo anemia, fadiga, infecções graves e comorbidades. Além disso, as terapias destinadas ao tratamento de pacientes com LLC ainda apresentam um nível de toxicidade importante e eficácia sub ótima, sobretudo em populações específicas como idosos, pacientes com deleção do braço curto do cromossomo 17 p, mutação de TP53 e IGVH não mutado.

Neste sentido, esse dossiê tem como objetivo apresentar evidências, quanto à eficácia segurança e viabilidade econômica de ibrutinibe como primeira linha de tratamento em pacientes com LLC.

Os estudos apresentados aqui apontam para uma melhora de desfechos como Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão e Qualidade de vida quando comparados aos tratamentos já disponíveis, que possuem limitações de eficácia e segurança em diferentes perfis de pacientes, como a população de pacientes idosos e as populações com perfis citogenéticos e moleculares de mau prognósticos (del17p, IGVH não mutado e portadores de comorbidades).

CONDIÇÃO CLÍNICA

Fisiopatologia e Sintomas

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia linfoproliferativa, caracterizada pela expansão clonal de linfócitos B maduros no sangue periférico, tecidos linfoides secundários e medula óssea, com consequente linfocitose, infiltração das células leucêmicas na medula óssea, linfadenopatia e esplenomegalia (11).

A etiologia da LLC ainda não está esclarecida. Vários dos estudos epidemiológicos buscaram identificar os fatores de risco para a ocorrência de LLC, mas nenhum fator causal foi identificado até o momento. A existência de casos familiares sugere uma base genética para a doença. Além disso, fatores ambientais como a exposição a agentes químicos, parecem estar associados ao aumento do risco para a doença (12,13).

A LLC é geralmente precedida por distúrbios proliferativos de células B pré-malignas, conhecido como linfocitose monoclonal de células B (MBL). Embora a patogênese molecular não esteja plenamente identificada, acredita-se que o acúmulo de lesões genéticas e interações de células leucêmicas com antígeno através do receptor de células B (BCR) desempenham um papel fundamental na sobrevivência e proliferação de células de LLC, moduladas pela ativação do BCR e também pela desregulação de outras vias de sinalização das células(14).

O curso clínico da LLC é extremamente heterogêneo; alguns pacientes são assintomáticos permanecem assintomáticos e funcionais por décadas, enquanto outros pacientes apresentam sintomas mais cedo e tem uma evolução mais rápida da doença, desenvolvendo um perfil de alto risco, que requer o tratamento logo após o diagnóstico o que pode resultar em morte devido à terapia ou complicações da doença. Entretanto, a maioria dos pacientes possui um curso clínico entre esses dois extremos (11). No estudo HOLA, que inclui pacientes com LLC no Brasil e outros países LATAM, os autores reportam que 61% dos pacientes recebem 1L de tratamento em algum momento no curso da doença. (97)

A variedade de apresentação clínica na LLC tem correlatos biológicos bem definidos, dada pelo estado de mutações somáticas da região variável da cadeia pesada de imunoglobulinas (IgVH) (15). O status mutacional do gene IgVH define células tumorais diferentes para dois subtipos de LLC: IgVH mutado e IgVH não mutado. Células de LLC que expressam um IgVH não mutado originam-se de uma célula B que não sofreu diferenciação em centros germinativos, que são os locais nos linfonodos onde as células B experimentam

hipermutação somática em seus genes da região variável de imunoglobulina e seleção clonal durante uma resposta imune. Pacientes com células leucêmicas que expressam um IgVH não mutado têm doença mais agressiva do que pacientes com células leucêmicas que expressam um IgVH mutado, pois possuem uma menor seletividade durante uma resposta imune e apresentam piores desfechos de eficácia quando tratados com quimio-imunoterapia (11).

Pacientes com IgVH não mutado possuem uma menor sobrevida, tendo uma probabilidade 2,4 vezes maior de morrer do que aqueles com IGVH mutado. (16).

Um conjunto de evidências da literatura também constatou que CD38 e ZAP70 são dois outros fatores relevantes associados a piores desfechos e que se correlacionam diretamente ao estado mutacional de IgVH. Pacientes com IgVH não mutado apresentam frequentemente a expressão anormal de CD38 e ZAP70, sugerindo que este subgrupo de indivíduos são uma população bastante homogênea.

Pacientes que possuem a deleção do braço curto do cromossomo 17 (17p), possuem um dos fatores de pior prognóstico para LLC. A del (17p) resulta na perda da proteína tumoral p53 (TP53), que é essencial tanto para a manutenção da integridade genética celular quanto para o efeito citotóxico de medicamentos quimioterápicos prejudiciais ao DNA. Em pacientes com LLC, a perda da função da TP53 por deleção ou mutação isolada está associada a piores respostas às terapias citotóxicas, à uma sobrevida menor e ao risco aumentado de evolução para um linfoma difuso de grandes células B (17).

Da mesma forma, pacientes com LLC com deleção no cromossomo 11 (11q) ou cariótipos complexos (definido como a presença de três ou mais aberrações cromossômicas), causados por múltiplas mutações, também têm prognóstico ruim (18–20).

Outra mutação importante é o gene NOTCH1, responsável por codificar uma proteína transmembrana que funciona como um fator de transcrição ativado e regula a diferenciação celular, proliferação e apoptose. Estudos mostram que as mutações NOTCH1 na LLC estão associadas com a presença de IGVH não mutado, alta expressão de ZAP-70 e CD38, todos marcadores de mau prognóstico (21).

Prevalência e Incidência


A LCC é a leucemia mais comum em países ocidentais, correspondendo a cerca de 10% das neoplasias hematológicas. Aproximadamente 70% dos pacientes portadores estão acima de

65 anos no momento do diagnóstico, sendo rara (apenas 10% dos casos) em pessoas com menos de 50 anos (22).

Mesmo sendo a leucemia mais comum, a LLC possui a incidência estimada de apenas 4,92 casos por 100.000 por ano na Europa em 2010 (23), e as taxas anuais de incidência aumentam com a idade em todos os países, variando de menos de 4 por 100.000 na população com menos de 50 anos a mais de 20 por 100.000 na população com mais de 65 anos de idade (23). Nos Estados Unidos, um dos países com maior incidência de LLC (2,3), são estimados 20.940 novos casos da doença para o ano de 2018 (4,7 casos por 100.000 habitantes), e 4.510 mortes pela doença, no mesmo ano. (96)

No Brasil, os dados sobre incidência e prevalência da LLC baseados em estudos populacionais são escassos; as estimativas disponíveis pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) fazem as análises englobando todos os casos de leucemias agudas e crônicas. De acordo com os dados do biênio de 2018-2019 estimam-se 5.940 novos casos de todas as leucemias em homens e 4.860 em mulheres, o que corresponde a 5,75 e 4,56 casos para 100 mil habitantes, respectivamente (24). A Figura 1 mostra a prevalência de leucemias e outros cânceres no Brasil.

Figura 1 - Prevalência de leucemias no Brasil

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA (2018)

Callera F. et al. (2011) realizaram um estudo de base populacional em São Paulo, Brasil, para identificar e relatar os aspectos demográficos de doenças onco-hematológicas na região. A partir dos resultados foi calculado uma prevalência para LLC de 2,4 por 100.000 habitantes a uma incidência para LLC de 0,4 por 100.000 habitantes (25).

Em relação à proporção de pacientes com aberrações cromossômicas, estima-se que elas estejam presentes em pelo menos 80% dos pacientes com LLC. A deleção na região 13q14 é a mais comum, acometendo cerca de 50% dos pacientes, seguida de deleção 11q e trissomia 12, com uma variação de 5-20% e 10-20%, respectivamente. A deleção 17p, a de pior prognóstico, é observada em 3-8% dos pacientes no momento do diagnóstico e a proporção dos

pacientes com cariótipos complexos é estimada em 16% (18). Quanto às frequências de mutações, estima-se que 53% dos pacientes apresentem IgVH não mutado, 46% expressão de ZAP70 e 33% expressão de CD38 (26,27) no momento da 1ª linha de tratamento.

Diagnóstico e estadiamento e estratificação de risco

Diagnóstico e classificação

Poucos pacientes apresentam sintomas usuais da LLC, que incluem fadiga, perda de peso involuntária, suores noturnos excessivos, desconforto abdominal, sensação de saciedade precoce e aumento da frequência de infecções, que podem estar associadas a hipogamaglobulinemia. Alguns pacientes podem apresentar como sintomas, citopenia autoimune (por exemplo, anemia hemolítica autoimune [AHA] ou púrpura trombocitopênica idiopática [PTI]). Os pacientes também podem desenvolver ou apresentar linfonodos aumentados, hepatomegalia e esplenomegalia, que são palpáveis ao exame físico. Linfonodos aumentados podem ser facilmente palpáveis em três locais: região cervical, axilar e inguino-femoral (11).

Como a maioria dos pacientes são assintomáticos no momento do diagnóstico, a LLC é geralmente identificada em exames de rotina que mostram uma contagem elevada de leucócitos ou de linfócitos. O diagnóstico da LLC requer a presença de $\geq 5 \times 10^9$ linfócitos B por litro por mais de 3 meses no sangue periférico. (28). Além disso, a presença de clones dos linfócitos B circulantes deve ser confirmada por citometria de fluxo.

A citometria visa identificar antígenos da superfície celular nas células de LLC. Células de LLC expressam os antígenos CD5, CD19, CD20 e CD23, enquanto a expressão de CD79b e FMC7 está ausente ou é baixa (28)(29). Estes são antígenos úteis para distinguir células de LLC das células de outras doenças linfoproliferativas B como, por exemplo, o linfoma de células do manto, que geralmente não expressa CD23 (28).

Exames de diagnóstico complementares como análise citogenética e histológica, podem ser necessários para prever o prognóstico (28,30). A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) identifica lesões citogenéticas em aproximadamente 80% dos casos de LLC (31). O FISH combina a especificidade e sensibilidade da hibridização de ácidos nucleicos com a informação citogenética. Nesse método emprega-se uma sequência de nucleotídeos marcados com fluoróforo, complementar ao alvo no DNA que se pretende investigar. Geralmente é utilizado um conjunto de sondas que marcam centrômero do cromossomo sendo possível identificar a trissomia 12, deleções 13q, 11q e 17p (32).

Assim, testes moleculares como o sequenciamento de DNA são utilizados para avaliar o prognóstico da doença. A partir desse método é possível avaliar o status dos genes IgVH, NOTCH1 E TP53. As características dos métodos disponíveis estão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Métodos que oferecem valor preditivo do curso clínico e suas características

Método/teste	Características	Deteção
FISH	Realizado em interfases do sangue periférico	+12, del(11q) [gene ATM], del(13q) [RB1] e del(17p) [gene TP53]
Cariótipo	Realizado em metáfases após cultura com CpG	Cariótipo complexo
CD38	Citometria de fluxo	Expressão ≥30%
ZAP-70	Citometria de fluxo	Expressão ≥20%
TP53	Sequenciamento	Todos os éxons
IgVH	Sequenciamento	
NOTCH1	Sequenciamento	Éxons 26, 27 e 34

Fonte: Eichhorst et al (2015)

Estadiamento clínico

Históricamente, dois sistemas de estadiamento clínico tem sido usados para prever a sobrevida mediana (33,34)(34). Na Europa, o sistema de estadiamento Binet é mais utilizado, enquanto nos Estados Unidos, o sistema Rai é o mais comum. Ambos os sistemas de estadiamento Binet e Rai separam três grupos de pacientes com diferentes prognósticos (33,34). A expectativa de vida depende do estágio em que a doença é diagnosticada. Pacientes com doença de Binet estágio A geralmente sobrevivem por mais de 10 anos. Para pacientes com estágio Binet B, a sobrevida mediana é superior a 8 anos e para Binet C, que é o estágio mais avançado da LLC, a sobrevida mediana é de 6,5 anos (7). A Tabela 2 descreve os sistemas de estadiamento Binet e Rai.

Tabela 2. Descrição de estadiamento Binet e Rai

Estágio	Risco	Indicadores	Sobrevida mediana
Binet			
A	Baixo	Hb ≥ 100 g/L ou contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ < 3 áreas linfóides*	>10
B	Intermediário	Hb ≥ 100 g/L ou contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ ≥ 3 áreas linfóides*	>8
C	Alto	Hb <100 g/L ou contagem de plaquetas <100 x 10 ⁹ /L	6,5
Rai			
0	Baixo	Apenas linfocitose	>10
I	Intermediário	Linfocitose e linfadenopatia	>8
II	Intermediário	Linfocitose e hepatomegalia ou esplenomegalia com ou sem linfadenopatia	>8
III/IV	Alto	Hb <110 g/L ou contagem de plaquetas <100 x 10 ⁹ /L	6,5

Fonte: Binet et al (1981); Rai et al (1975)

Estratificação de risco

Embora as classificações de Rai e Binet tenham sido extremamente úteis por muitos anos, a heterogeneidade clínica entre os pacientes dentro de cada categoria de estágio de Rai e Binet continua significativa e esses sistemas de estadiamento tradicionais são falhos em estratificar de forma acurada o risco de progressão, sendo assim insuficientes para se tomar decisões terapêuticas nos dias atuais.

Uma importante consideração para os pacientes com LLC é o seu estado geral de saúde (*fitness*). A classificação de *fitness* é necessária porque pode: (i) categorizar com precisão a expectativa de vida do paciente não relacionada à LLC (ou seja, outros problemas de saúde); (ii) determinar a capacidade do paciente de tolerar quimioterapia agressiva, que inclui a previsão de modificações e descontinuação do tratamento; e (iii) permitir uma estratificação e seleção mais consistentes dos pacientes nos ensaios clínicos. Existem diversos instrumentos para a classificação de *fitness*; uma ferramenta simples e de fácil aplicação é a avaliação da capacidade funcional do paciente pela escala *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-PS). A Tabela 3 mostra a escala ECOG de performance status.

Tabela 3. Escala ECOG de Performance Status (PS)

Classificação	Descrição
PS 0	Atividade normal
PS 1	Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal
PS 2	Fora do leito mais de 50% do tempo, capaz de cuidar de si próprio, mas incapaz de trabalhar/exercer atividades usuais
PS 3	No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos
PS 4	Preso ao leito

Fonte: Smolej et al (2016)

Outro instrumento bastante utilizado realiza a classificação baseada na presença de comorbidade, o *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS). O CIRS aplica uma escala de gravidade fisiopatológica de cinco pontos (0-4) para avaliar comorbidades em treze diferentes sistemas: cardiovascular-respiratório (coração, sistema vascular, respiratório e o sistema “eent” que engloba nariz, ouvidos, olhos, garganta e laringe); gastrointestinal (sistema gastrointestinal alto, baixo e função hepática); gênito-urinário (sistema renal e outros órgãos geniturinários); musculoesquelético; neuropsiquiátrico (avalia o sistema neurológico e o estado mental separadamente) e metabólico-endócrino (35).

Além disso, a avaliação da função renal utilizando a depuração da creatinina também se mostra uma ferramenta útil, pois a maioria dos medicamentos citotóxicos (ex. fludarabina, ciclofosfamida, clorambucil) são excretados pela via renal. Dessa forma, pacientes com ECOG-PS 0-1, score CIRS ≤ 6 , clearance de creatinina ≥ 70 ml / min e sem comorbidades graves (por exemplo, insuficiência cardíaca avançada, doença cardíaca isquêmica ou doença pulmonar obstrutiva crônica) são normalmente classificados como bons candidatos a quimioterapia citotóxica (pacientes fit), enquanto os que não atendem a esse critério são denominados “*unfit*” (36).

A heterogeneidade da LLC também reflete a abordagem terapêutica que cada paciente irá receber. De acordo com o consenso do *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) (37), em pacientes assintomáticos e com doença em estágio inicial (Rai 0, Binet A) deve ser adotada a estratégia de “observar e esperar”, que consiste no monitoramento do paciente pelo especialista até o desenvolvimento dos sintomas e o tratamento ser considerado necessário. Ainda de acordo com o iwCLL, embora pacientes de risco intermediário (estágios I e

II) ou alto risco (estágios III e IV) se beneficiem com o tratamento farmacológico, alguns desses pacientes (principalmente os classificados como Rai risco intermediário ou Binet estágio B) podem ser monitorados até apresentarem doença ativa. Como doença ativa os autores entendem que são aqueles que cumprem pelo menos 1 dos seguintes critérios:

1. Evidência de falência progressiva da medula óssea manifestada pelo desenvolvimento ou piora de anemia e/ou trombocitopenia. Limites de Hb < 10g/dL ou contagem de plaquetas < 100 x 10⁹/L são geralmente indicados para tratamento. Entretanto, em alguns pacientes, a contagem de plaquetas < 100 x 10⁹/L podem permanecer estáveis por um longo período; essa situação não requer automaticamente uma intervenção terapêutica.
2. Esplenomegalia massiva (ex., ≥ 6 cm abaixo da margem costal esquerda) ou progressiva ou sintomática.
3. Linfadenopatia com nódulos grandes (ex., ≥ 10 cm no maior diâmetro) ou progressiva ou sintomática.
4. Linfocitose progressiva com um aumento de ≥ 50% por um período de 2 meses, ou tempo de duplicação dos linfócitos (TDL) < 6 meses.
5. Complicações autoimunes incluindo anemia ou trombocitopenia com baixa resposta a corticosteroides.
6. Comprometimento extranodal sintomático ou funcional (ex., pele, rins, pulmão, espinha).
7. Sintomas relacionados à doença, definido como um dos seguintes critérios:
 - a. Perda de peso não intencional ≥ 10% nos últimos 6 meses
 - b. Fadiga significativa (ex., ECOG ≥ 2; incapaz de trabalhar ou exercer atividades diárias)
 - c. Febre ≥ 100,5 °F ou 38,0°C por 2 ou mais semanas sem evidência de infecção
 - d. Suores noturnos por ≥ 1 mês sem evidência de infecção

É estimado que, dentre os pacientes com LLC, aproximadamente 34% recebem tratamento no momento do diagnóstico e 66% seguem a estratégia de “observar e esperar”, já que não seguem os critérios do iwCLL. Cerca de 6% dos pacientes progridem de um estágio assintomático no ano seguinte (28,38–40). Para o tratamento de primeira linha é levado em conta o estado geral de saúde (fitness), além de outros fatores como a idade do paciente, a presença ou ausência de anormalidades e/ou mutações citogenéticas, sendo estabelecidas três categorias (7,38,40–42):

- Pacientes fit, baixo risco: pacientes jovens ou com bom estado de saúde, aptos para o tratamento com quimioterápicos, sem características moleculares e/ou citogenéticas de mau prognóstico. Esses pacientes representam aproximadamente 34% dos pacientes sintomáticos (7,38,40–42).
- Idosos, pacientes unfit, independente do risco: pacientes idosos (≥ 65 anos) com comorbidades (por exemplo, insuficiência renal, quimioimunoterapia pouco tolerada anteriormente) e quaisquer pacientes ≥ 70 anos. Com ou sem características moleculares e/ou citogenéticas de mau prognóstico. Esses pacientes representam aproximadamente 58% dos pacientes sintomáticos (7,38,40–42).
- Pacientes com alto risco, independente do fitness: pacientes com características citogenéticas e/ou moleculares anormais, como del (17p), ou mutação TP53, representando aproximadamente 8% dos pacientes sintomáticos. Essa população também compreende pacientes com IgVH não mutado, que representa 50% dos pacientes diagnosticados com LLC. Dentro dessa subpopulação os pacientes ainda podem ser fit ou unfit (7,38,40–42).

Carga da Doença

Carga humanística

Complicações e comorbidades

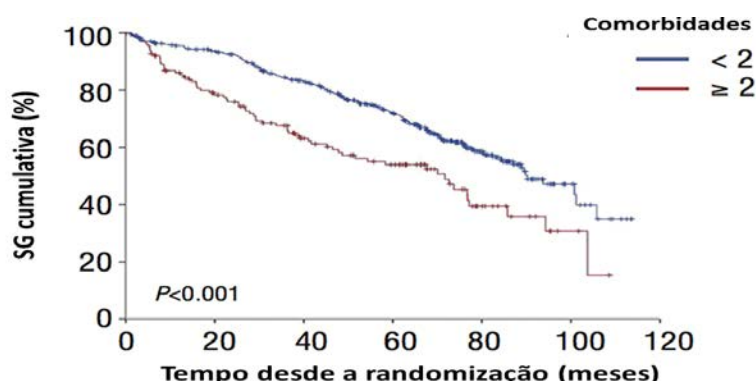
Pacientes com LLC podem apresentar complicações graves ao longo do curso da doença. Uma das complicações frequentes são doenças autoimunes devido à desregulação do sistema imunológico desses pacientes. As manifestações imunológicas mais comuns são as hematológicas. Dentre as manifestações não-hematológicas destacam-se o angioedema adquirido, glomerulonefrite e pênfigo paraneoplásico. Citopenias autoimunes ocorrem em 4% a 10% dos pacientes com LLC, sendo AHAI e PTI as duas mais comuns (43).

A imunodepressão inerente à doença e a imunossupressão consequente do tratamento também podem levar à ocorrência de infecções em pacientes com LLC (44). Os locais mais comuns de infecção são os pulmões, seios paranasais, trato urinário e pele e os riscos de aquisição de infecções aumenta proporcionalmente com o avanço da doença (45). As infecções têm sido a maior causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes (44).

Os pacientes com LLC também apresentam comorbidades, principalmente por tratar-se de uma população mais idosa. A presença de comorbidades está associada com mau

prognóstico, sendo um preditor de SG desfavorável (46). A Figura 2 mostra a sobrevida global cumulativa de acordo com o número de comorbidades.

Figura 2. SG cumulativa de acordo com o número de comorbidades



Fonte: Goede et al (2014)

Além disso, estima-se que 15% a 18% dos pacientes apresentam um segundo câncer no momento do diagnóstico de LLC. A presença desse segundo câncer representa a principal causa de morte em cerca de 19% dos indivíduos afetados. Particularmente os cânceres de pele e próstata tendem a se comportar de forma mais agressiva. Apesar de haver evidência de associação entre características específicas da LLC (como presença de trissomia 12) e incidência de segundo câncer, o mecanismo para tal fenômeno não é totalmente compreendido, e é provável que se esteja associado às deficiências imunológicas presentes na LLC (43).

Os pacientes com LLC também estão sob risco de desenvolver síndrome de Richter, um tipo de linfoma agressivo que pode aparecer concomitantemente ou após o diagnóstico. A prevalência da síndrome de Richter é estimada em 1% a 23% nesses pacientes, crescendo conforme o avanço da doença e a presença de outras características como del (17p), trissomia 12, IgVH não-mutado e mutações TP53 e NOCTH1. O tempo médio entre o diagnóstico e o desenvolvimento de síndrome de Richter varia de 2 a 6 anos (43).

Qualidade de vida

Como consequência dos sintomas da doença e das possíveis complicações e comorbidades, pacientes com LLC muitas vezes, têm prejuízo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). A QVRS pode ser ainda mais prejudicada pela ansiedade associada à doença e pela própria terapia. Como a LLC é um distúrbio crônico que é incurável com a terapia convencional, otimizar a qualidade de vida é um dos principais objetivos do tratamento (47).

O início do tratamento resulta em perturbações das rotinas normais dos pacientes e na percepção de que a doença teve algum agravamento. A ansiedade e a depressão resultantes podem ter efeitos significativos na QVRS. Desta forma, é possível observar que o tratamento inicial da LLC tem efeitos positivos, ao retardar a progressão da doença, e em alguns momentos negativos sobre a QVRS, dependendo da condição de cada paciente e da toxicidade da terapia utilizada. Uma terapia eficaz pode reverter rapidamente a fadiga induzida pela LLC e resultar na recuperação da anemia sintomática, entretanto, os tratamentos podem resultar em complicações que diminuem a QVRS (47).

De maneira geral, os estudos que avaliam o impacto da QVRS para pacientes com LLC nas últimas décadas são escassos, entretanto, abordar e melhorar a QVRS dos pacientes a longo prazo é uma ação importante na fase inicial do tratamento.

Van den Broek E.C. et al. (2015) avaliaram a QVRS em 136 pacientes com diagnóstico de LLC entre 2004 e 2011. Os desfechos foram comparados a uma população normal. Os dados sobre estágio e tratamento foram extraídos de registros hematológicos da base populacional holandesa (PHAROS). Pacientes já tratados para LLC relataram QVRS significativamente pior que a população padrão ($p < 0,01$), sendo que, pacientes tratados com clorambucil relataram os menores escores de QVRS. Os efeitos negativos do início do tratamento na QVRS foram observados com frequência, enquanto a prática de observar e aguardar a evolução do paciente não pareceu provocar sintomas preocupantes (48).

Holtzer-Goor K.M. et al. (2015) analisaram a QVRS através do EORTC-QLQ-C30 incluindo o módulo CLL16, EQ-5D e VAS em um estudo observacional durante vários anos. O grupo total de pacientes foi comparado com a população geral, e três grupos de pacientes com LLC foram descritos separadamente, sendo eles, pacientes sem tratamento ativo ("observar e aguardar"), tratamento com clorambucil e pacientes com outro tratamento. Os pacientes com LLC apresentaram pontuação estatisticamente pior no VAS, no escore EQ-5D, e em todas as escalas do EORTC-QLQ-C30, além de terem pioras em fadiga, dispnéia, distúrbios do sono, perda de apetite e dificuldades financeiras. Adicionalmente, os pacientes tratados com clorambucil tiveram a pior pontuação no EORTC-QLQ-C30 do que os pacientes que foram tratados com outros tratamentos no que diz respeito ao estado emocional, cognição, contusões, desconforto no estômago e apatia (49).

Else M. et al. (2012) conduziram um estudo prospectivo no qual 777 pacientes com LLC, sem tratamento prévio, foram randomizados, entre 1999 e 2004 para receber clorambucil ou fludarabina em monoterapia ou em combinação com ciclofosfamida (CF). Os pesquisadores

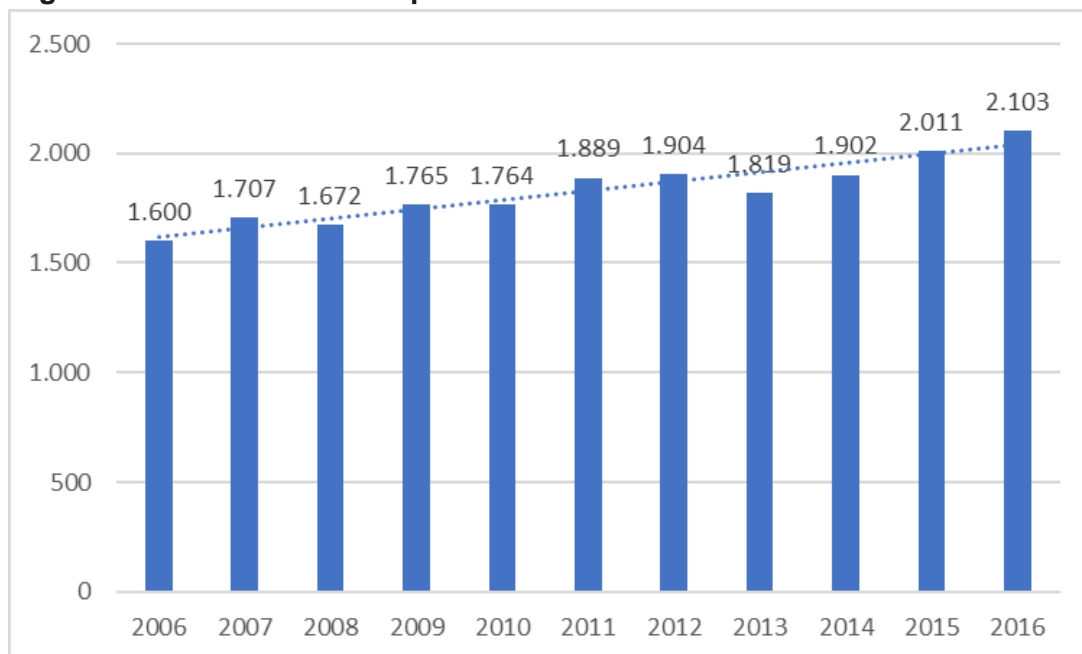
utilizaram o EORTC-QLQ-C30 para avaliar o impacto da LLC nos pacientes no período. O tratamento foi acompanhado por 6 meses em 50% dos pacientes tratados com clorambucil e em 93% dos pacientes tratados com fludarabina. Aos 3 meses de tratamento, uma proporção maior de pacientes em uso de fludarabina, e particularmente associado a ciclofosfamida, registrou piores índices de QVRS em comparação com o grupo do clorambucil, nos resultados de função de desempenho (CF: 48% pior, 37% estável, 15% melhorado; clorambucil: 29% pior, 46% estável, 25% melhorado), interação social (CF: 54% pior, 32% estável, 14% melhorado; clorambucil: 31% pior, 43% estável, 26% melhorado) e fadiga (CF: 60% pior, 17% estável, 23% melhor; clorambucil: 40% pior, 27% estável, 33% melhorado) (50).

Com base nos dados de QVRS disponíveis, foi observado que os escores de qualidade de vida pioram conforme a progressão da doença. Além disso, os piores escores estão associados a comorbidades, tipo de tratamento e efeitos adversos relacionados ao tratamento. A redução da QVRS também foi relatada em pacientes com LLC que não estavam recebendo tratamento; com a finalidade de minimizar este efeito, é importante ter mais atenção ao manejo dos sintomas em todos os grupos de tratamento, para melhorar a QVRS em pacientes com LLC.

Mortalidade e progressão da doença

A gravidade da doença, bem como suas complicações e comorbidades, também têm implicações na mortalidade da doença. Atualmente as taxas de mortalidade para LLC não foram estabelecidas, contudo, uma estimativa global da mortalidade anual de todas as leucemias, no ano de 2012, apontou para um número de mortes de aproximadamente 265.000, tornando a leucemia a décima causa mais comum de morte por câncer em todo o mundo (51,52). No Brasil, o Sistema de Informação de Mortalidade mostrou que as mortes por leucemia linfóide crônica aumentaram nos últimos dez anos (Figura 3).

Figura 3. Número de mortes por leucemia linfocítica no Brasil de 2006 a 2016



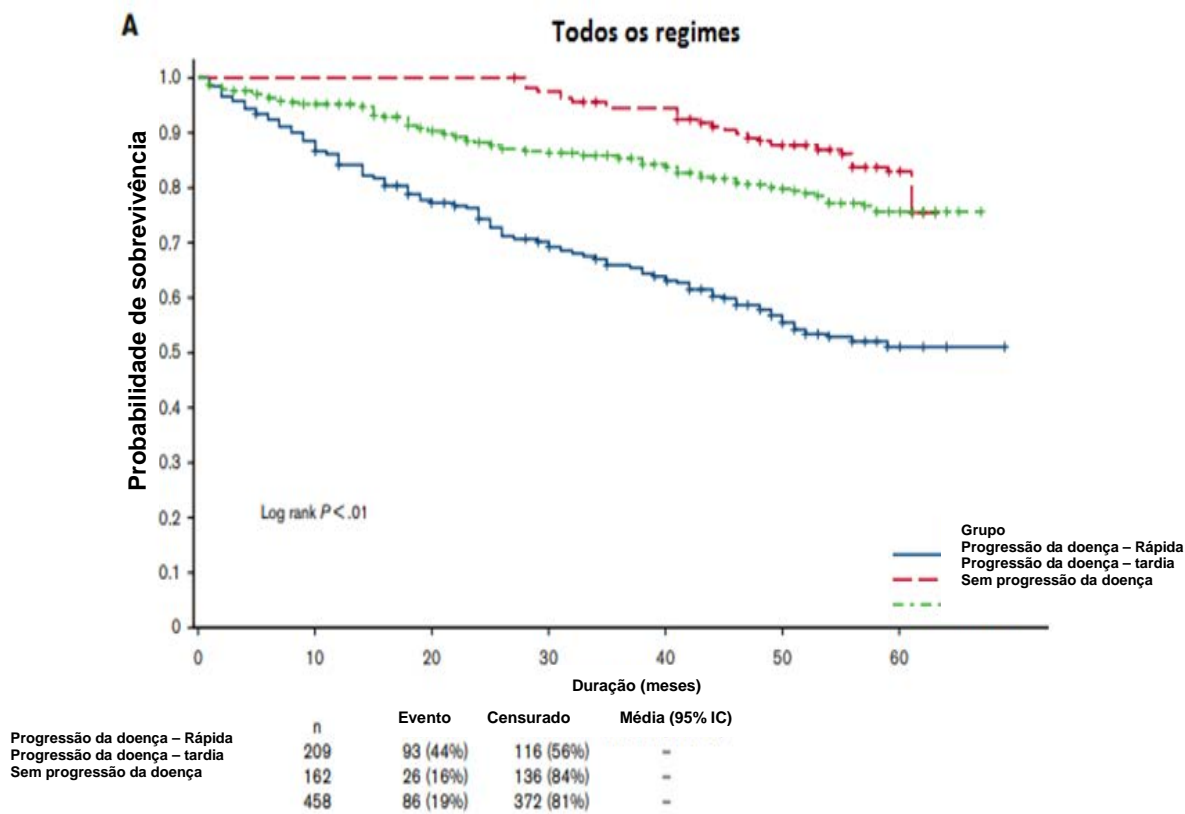
Os dados apresentados mostram o número de mortes para o CID C 91, que incluiu Leucemia linfoblástica aguda (CID 91.0), Leucemia linfocítica crônica (CID 91.0), Leucemia linfocítica subaguda (CID 91.2), Leucemia pró-linfocítica (CID 91.3), Leucemia de células pilosas (CID 91.4), Leucemia de células T do adulto (CID 91.5), outras leucemias linfoides (CID 91.7) e Leucemia linfóide, não especificada (CID 91.9).

Fonte: Sistema de Informação de Mortalidade - DATASUS

Em um estudo prospectivo no período de 2002 a 2014 com 1.174 pacientes recém diagnosticados com LLC foi realizado para avaliar a progressão natural da doença. Destes 1174 pacientes, 224 (19%) morreram, tendo como a causa da morte determinada de forma acurada em 183 (83%). A LLC foi responsável por 135 (74%) das mortes, das quais 84 (46%) foram devido à progressão da doença, 37 (20%) devido a outros cânceres e 14 (8%) a infecções (53).

Ahn e colaboradores (2017) (54) observaram que a progressão rápida da doença está associada com um SG significativamente inferior quando comparada com progressão tardia ou não progressão (HR 4,8; IC 95% 3,6-6,4; $P < 0,01$). (Figura 4).

Figura 4. SG de acordo com a progressão da doença



Fonte: Ahn et al (2017)

Carga econômica

Considerando todas as complicações e comorbidades da doença, a LLC é uma condição que onera o sistema de saúde e sociedade como um todo. Blankart C.R. et al. (2013) conduziu um estudo em que identificou e acompanhou um total de 3.321 pacientes com LLC entre 2007 e 2008, estes tinham idade média de 66,1 anos, sendo a maioria dos pacientes do sexo masculino (66,9%). Os custos foram analisados na perspectiva do pagador (sistema de saúde) e da sociedade. Os resultados mostraram que, na perspectiva do pagador o custo médio total para um paciente com LLC foi de € 9.753 por ano, comparado com € 4.807 para um participante do grupo controle da mesma idade e sexo. Os custos médios totais entre os pacientes com LLC e o grupo controle diferiram significativamente ($p < 0,001$) com um custo adicional no tratamento da LLC de € 4946 para cada paciente (55). Na perspectiva da sociedade os custos totais para pacientes com LLC foram de € 13.939, e também apresentou diferenças estatisticamente significante comparado ao grupo controle (€ 6030, $p < 0,001$). Foi observado que o principal parâmetro responsável pelos custos na perspectiva da sociedade foi a perda de produtividade.

Stephens e colaboradores (2005) (56) sinalizam que os altos custos do manejo de LLC frequentemente são consequências de eventos adversos resultantes de terapia ineficaz com alta toxicidade, infecções e resistência ao medicamento. Os dados apresentados por Monberg et al (2014) (57) corroboram essa afirmação. O estudo foi realizado a partir de uma base de dados nos Estados Unidos, contendo 2035 pacientes com LLC. Desses, 33% estavam utilizando rituximabe, 24% FCR, 22% clorambucil, 15% FR e 6% BR. Os resultados mostraram que reações de infusão, mielotoxicidade e infecções foram importantes fatores responsáveis pelo custo do tratamento: reações de infusão (40%; \$ 4.482, IC 95% \$ 4.141- \$ 4.862), anemia (35%; \$ 8.894, IC 95% \$ 8.267-\$ 9.586), infecções (26%; \$ 7.163; IC 95% \$ 6.648 - \$ 7.733), dispneia (9%; \$ 859; IC 95% \$ 751-\$ 989), neutropenia (8%; \$ 5.406; IC 95% \$ 4.629 - \$ 6.367), neutropenia febril (5%; \$ 17.274; IC 95% \$ 14.374 - \$ 21.010), trombocitopenia (2%; \$ 12,621; IC 95% \$ 8.933 - \$ 18.651) e leucopenia (1%; \$ 1720; IC 95% \$ 1.218 - \$ 2.539).

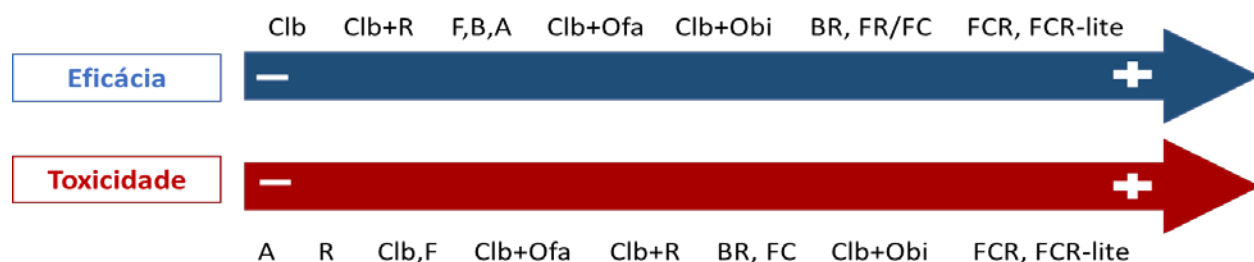
Paloni E.M. et al. (2016) analisou um banco de dados contendo informações dos pacientes de operadoras de saúde, prestadores de serviço privado no Brasil, no período de 2010 a 2014, sendo estes os pacientes que iniciaram o tratamento para LLC. Um total de 175 pacientes foram incluídos no estudo e representaram um total de custos médicos diretos de R\$ 25.597.927 (custo médio de R \$ 120.744 por paciente ano), dos quais R\$ 15.778.157 (62%) foram relacionados à quimioterapia, R\$ 5.689.887 (22%) a internações, R\$ 4.129.883 (16%) a outros

custos ambulatoriais e R\$ 989.990 (4%) a exames laboratoriais. Foram identificadas 265 internações em 53 pacientes, com custo médio de R\$ 21.471 por internação hospitalar. Os quimioterápicos tinham a fração de 68% do total de medicações. A partir dos resultados foi observado que pacientes com LLC representam um ônus econômico significativo para os contribuintes privados. Os custos de quimioterapia e hospitalização representam cerca de 80% dos custos totais (58).

Necessidades não atendidas

Nos pacientes com LLC virgens de tratamento, a escolha da terapia de primeira linha deve levar em conta o equilíbrio entre eficácia e toxicidade. Balancear esses dois fatores consiste em um dos principais desafios da LLC, pois as terapias destinadas ao tratamento desses pacientes ainda apresentam um nível de toxicidade importante. Em geral, as terapias disponíveis no sistema de saúde mais eficazes são as que também apresentam pior perfil de toxicidade, como descrito na Figura 5.

Figura 5. Eficácia e perfil de toxicidade dos tratamentos para LLC



A=alantuzumabe; B=bendamustina; BR=bendamustina+rituximabe; Clb=clorambucil; F=fludarabina; FC=fludarabina+ciclofosfamida; FCR=fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe; FR=fludarabina+rituximabe; Obi=obinutuzumabe; Ofa=ofatumumabe; R=rituximabe; SLP = Sobrevida livre de progressão

Além disso, as necessidades atuais para o tratamento de primeira linha dos pacientes com LLC também variam de acordo com os perfis de risco dos pacientes, como descrito a seguir.

Pacientes idosos e/ou *unfits*

Os pacientes idosos são geralmente considerados inapropriados para o tratamento com quimioimunoterapia, devido à baixa tolerabilidade e presença de comorbidades. Como descrito anteriormente, o número de comorbidades é um preditor de SG desfavorável, portanto, nessa população o objetivo da terapia é priorizar o tratamento com o mínimo de toxicidade mesmo que isso signifique perda em termos de eficácia em longo prazo.

Os regimes como FCR, que geralmente são indicados para a primeira linha de pacientes mais jovens/*fit*, são associados a piores prognósticos e alta toxicidade em pacientes idosos/*unfit*. Nos estudos CLL10 e CLL8 de 76% a 91% dos pacientes apresentaram eventos adversos grau ≥ 3 (59–61). Além disso, pacientes com mais de 65 anos apresentaram significativamente mais infecções do que pacientes mais jovens no braço de FCR e mais de 50% apresentaram toxicidades hematológicas (59–61).

Devido à toxicidade dos agentes normalmente escolhidos para a população jovem, medicamentos menos tóxicos, como o clorambucil, foi a escolha para o tratamento de primeira linha por muito tempo para os pacientes idosos/*unfit*. Entretanto, o clorambucil também leva a desfechos negativos nesses pacientes, com mais de 80% apresentando um aumento de fadiga, que impacta diretamente a QVRS (48–50). Além da toxicidade, a eficácia apresentada no tratamento com clorambucil não atinge níveis desejáveis, no estudo RESONATE 2, que incluiu pacientes virgens de tratamento com 65 anos ou mais, o braço de clorambucil apresentou uma SLP em 18 meses de 52% e uma taxa de resposta global de 35%. A eficácia de clorambucil foi avaliada em diversos estudos, com resultados inconsistentes (taxa de resposta global de 31% a 72% e mediana de SLP de 11 a 20 meses) (5,6,62–64).

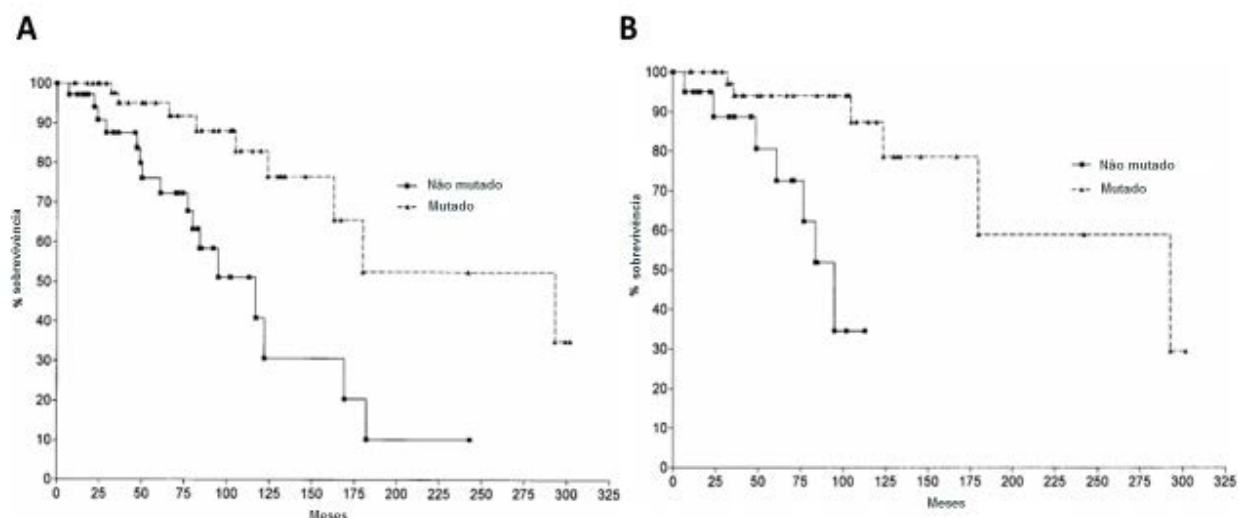
Mais recentemente a adição de anticorpos anti-CD 20 (ofatumumabe, obinutuzumabe e rituximabe) ao clorambucil se tornaram o padrão de tratamento para essa população devido à melhora na SLP (5,7,65). Entretanto, apenas o obinutuzumabe demonstrou real benefício em sobrevida. Além disso, essas associações apresentam toxicidade, incluindo reações de infusão em mais de 20% dos pacientes, neutropenia em 35%, trombocitopenia em 11% e infecções em mais de 15% (5,62).

Pacientes com IgVH não mutado

Além da população de idosos e *unfit* os pacientes com gene IgVH não-mutado também possuem um perfil prognóstico ruim comparados aos que têm IgVH mutado (11). Hamblin e colaboradores (2) estudaram a influência do status de IgVH no prognóstico da LLC e observaram que a ausência da mutação foi significativamente associada à progressão da doença enquanto a presença de mutação foi associada à doença estável ($p < 0,001$). A mediana de sobrevida para pacientes não mutados foi de 117 meses vs 293 meses para pacientes mutados ($p = 0,001$) (Figura 6 A). Os genes IgVH não mutados estão associados a uma forma mais agressiva de leucemia linfocítica crônica e com pior resposta a tratamentos com imunoquimioterapia como o FCR. Neste estudo, como o grupo não mutado contém mais pacientes com doença em estágio

avançado, a curva de sobrevida foi ajustada apenas para pacientes em estágio A. Esta apresentou mediana de 95 meses para pacientes não mutados, enquanto para pacientes mutados a mediana foi de 293 meses ($p=0,0008$) (Figura 6B). Esses dados são corroborados por Damle et al (1999), que também observaram pior prognóstico na população não mutada (3).

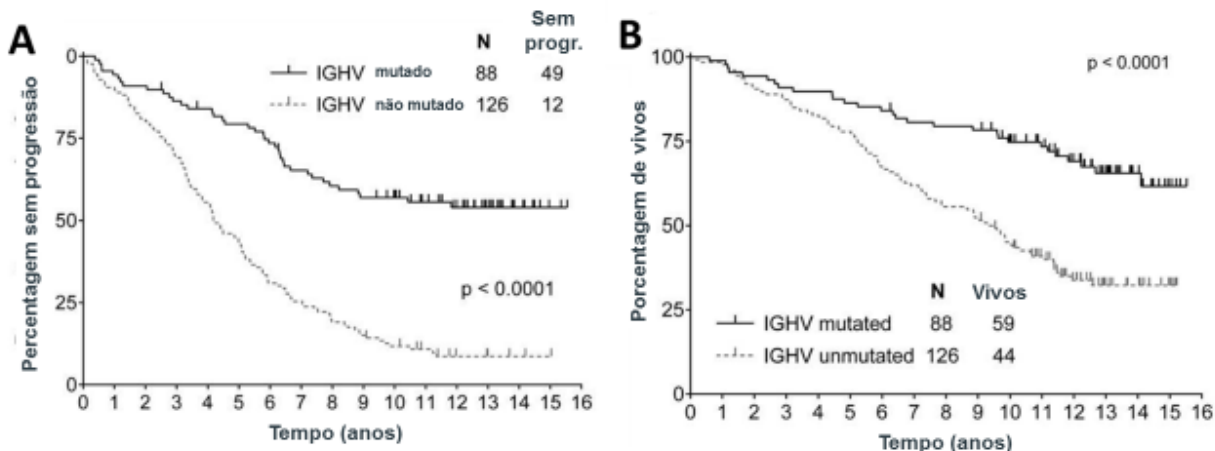
Figura 6. SLP com a terapia de FCR em pacientes com IgVH mutado vs. IgVH não mutado



Fonte: Damle et al (1999)

Desta forma, o status mutacional IgVH é também considerado um parâmetro importante para determinar o tipo de manejo terapêutico (11). Os pacientes com IgVH não mutado possuem uma menor resposta a quimioimunoterapias do que os que possuem IgVH mutado. Vários estudos demonstram que pacientes com IgVH não mutado apresentam respostas inferiores quando tratados com FCR, BR ou rituximabe + clorambucila quando comparado aos pacientes com IgVH mutado (64,66,67). Fisher e colaboradores (2016) (66) observaram que em pacientes com LLC tratados em primeira linha com o regime FCR e que tinham IgVH não mutado foi estatisticamente significante associado com SLP (HR 3,37 [2,18 – 5,21]; $p < 0,01$) e SG inferiores (HR 2,87 [1,70-4,84]; $p < 0,001$). A mediana de SLP não foi alcançada para pacientes mutados comparada a uma mediana de 4,2 anos para pacientes com IgVH não mutado ($p < 0,001$) (Figura 7 A). A mediana de SG foi de 9,4 anos vs não alcançada para pacientes com IgVH não mutado e mutado, respectivamente (Figura 7 B).

Figura 7. SLP com a terapia de FCR em pacientes com IgVH mutado vs. IgVH não mutado



Fonte: Fisher et al (2016)

Fink e colaboradores (2013) (67) estudaram os preditores de mau prognóstico no tratamento de primeira linha de pacientes com LLC que utilizaram FCR. Como resultado, os autores observaram que pacientes que possuem doença residual mínima no nível intermediário (presença de células leucêmicas entre 0,1/1000 a 10/1000 após tratamento) com IgVH não mutado apresentaram SLP de 32 meses comparado a 42 meses nos que possuíam IgVH mutado (HR 3,2; $p = 0,02$).

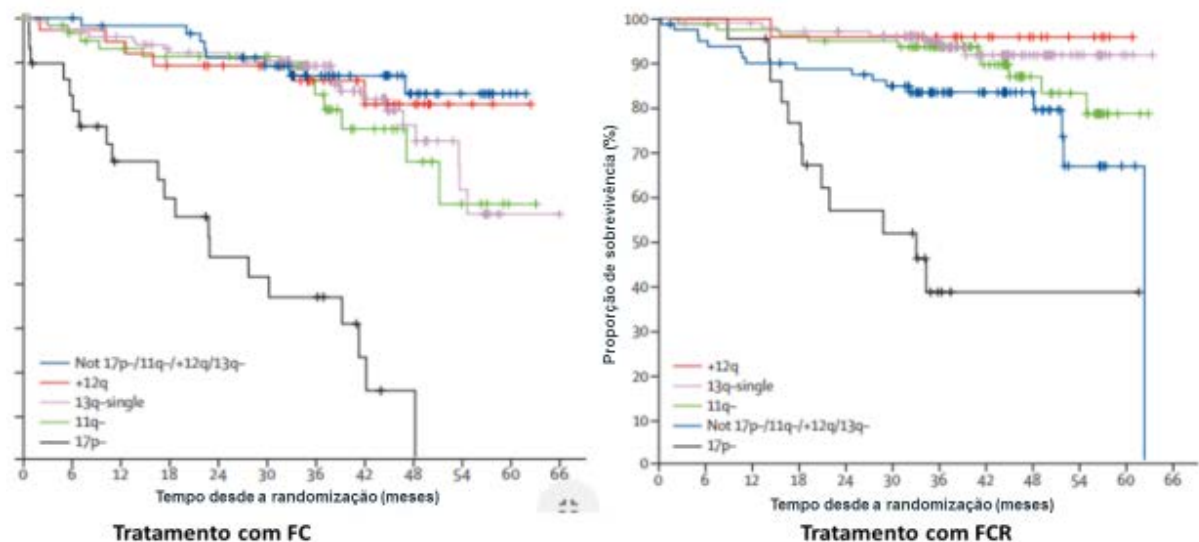
Portanto hoje, essa população de pacientes com LLC possui um menor arsenal terapêutico disponível no sistema de saúde capaz de oferecer a maior eficácia no seu tratamento.

Pacientes com del (17p)

Além destes pacientes, outros perfis genéticos que levam a um pior prognóstico são os pacientes com del (17p) e mutação TP53. Estes pacientes possuem um prognóstico ainda pior que os com IgVH não mutado.

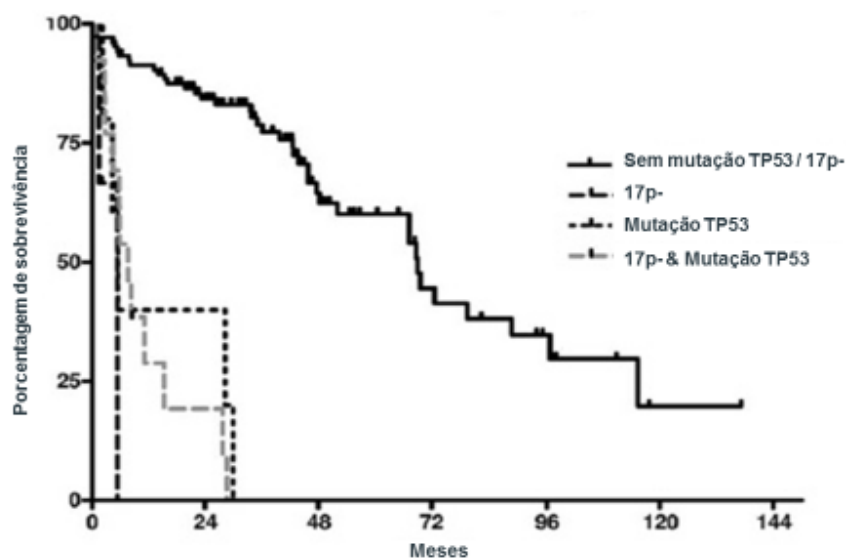
O impacto negativo dessa alteração citogenética já foi observado não só em vários regimes quimioterápicos contendo fludarabina (68,69), como também para o tratamento quimioimunoterápico (FCR) (59). Hallek e colaboradores (59) conduziram um estudo para avaliar se a adição de rituximabe ao tratamento de primeira linha com FC levaria a uma melhora dos desfechos de pacientes com LLC e observaram que para o subgrupo com del (17p) os desfechos desfavoráveis se mantiveram, sendo o grupo com pior sobrevida tanto com o tratamento com FC quanto com FCR (Figura 8).

Figura 8. SG de acordo com os subgrupos genéticos em pacientes com LLC virgens de tratamentoFonte: Hallek et al (2010)



Além disso, a mediana de SG é inferior tanto em pacientes com del (17p) e mutação TP53 (7,6 meses), quanto naqueles com somente mutação TP53 (5,5 meses) e nos que possuem somente del(17p) (5,4 meses). Enquanto os pacientes sem mutação TP53 ou del (17) apresentam uma sobrevida de 69 meses ($p < 0,001$).A Figura 9, mostra a sobrevida global e sobrevida livre de progressão para pacientes com e sem mutação TP53 (70)

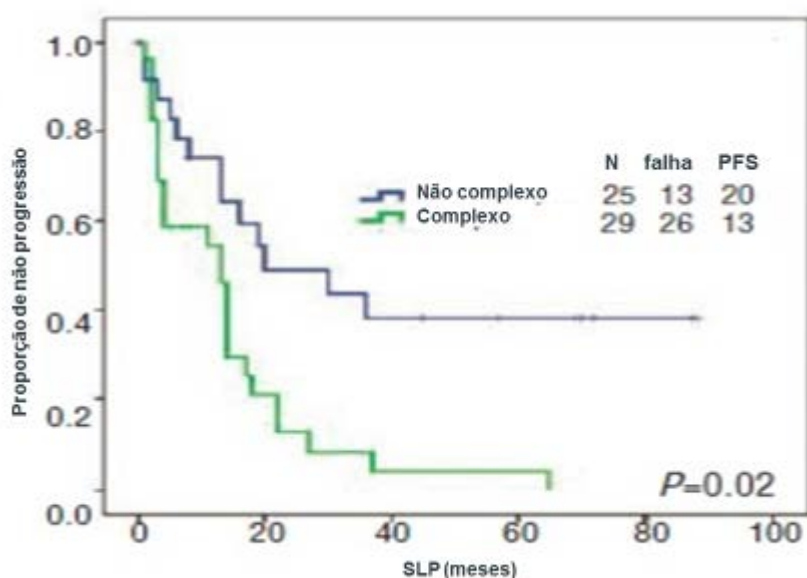
Figura 9. SG em pacientes com LLC de acordo com a presença de mutação TP53/ del (17p)



Fonte: Zenz et al (2010)

De acordo com uma análise retrospectiva de 63 pacientes com LLC que receberam terapia de primeira linha, pacientes com cariótipos complexos (≥ 3 alterações citogenéticas) apresentam desfechos de SG e SLP ainda piores (71). A figura 10 mostra a sobrevida global e sobrevida livre de progressão de acordo com a presença de cariótipo complexo.

Figura 10. SLP em pacientes com LLC de acordo com a presença de cariótipo complexo



Fonte: Strati et al (2014)

Os desfechos desfavoráveis persistem com as novas opções terapêuticas como alemtuzumabe, obinutuzumabe + clorambucil e idelalisib + rituximabe (4–6). Dessa forma a população que apresenta del (17p) na primeira linha de tratamento da LLC são pacientes que possuem ainda menos alternativas quando se tem como objetivo a eficácia do tratamento.

Pacientes jovens/fit sem alterações citogenéticas

Apesar de a população mais jovem/fit, ser considerada como um grupo mais fácil de ser administrado, a toxicidade dos medicamentos atuais ainda representa uma grande barreira para o tratamento.

A abordagem atual consiste em tratar esses pacientes com FCR, entretanto, mesmo nesse grupo de baixo risco há registros de ocorrência de eventos adversos grau 3/4 em 89% dos pacientes e 30% de descontinuação com tratamento com FCR (72,73). Além disso, há evidências que mostram a associação de FCR com a síndrome de Richter e desenvolvimento de outras neoplasias, principalmente síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda (74).

Outro ponto importante é que os resultados encontrados para FCR em estudos clínicos parecem não ser reproduzíveis em mundo real. Um estudo retrospectivo com pacientes jovens, conduzido por Herishanu e colaboradores observou uma SLP menor do que a relatada nos ECRs (42,5 meses). Além disso, foi observado que 50% dos pacientes realizaram redução da dose de quimioterapia, 21% receberam menos que 2/3 da dose indicada e quase 30% não completaram os seis ciclos de rituximabe (75). A redução de doses do tratamento teve um impacto estatisticamente significativo na sobrevida dos pacientes (hazard ratio 3.6, $P < 0.0001$ nos pacientes que reduziram a dose de quimioterapia; hazard ratio 2.5, $P = 0.003$ para pacientes que não completaram os 6 ciclos de rituximabe).

Dessa forma, os pacientes com LLC ainda carecem de um tratamento de primeira linha que prolongue a SLP e SG aliado ao bom perfil de toxicidade e que possa ser administrado independentemente da idade, número de comorbidades ou perfil citogenético.

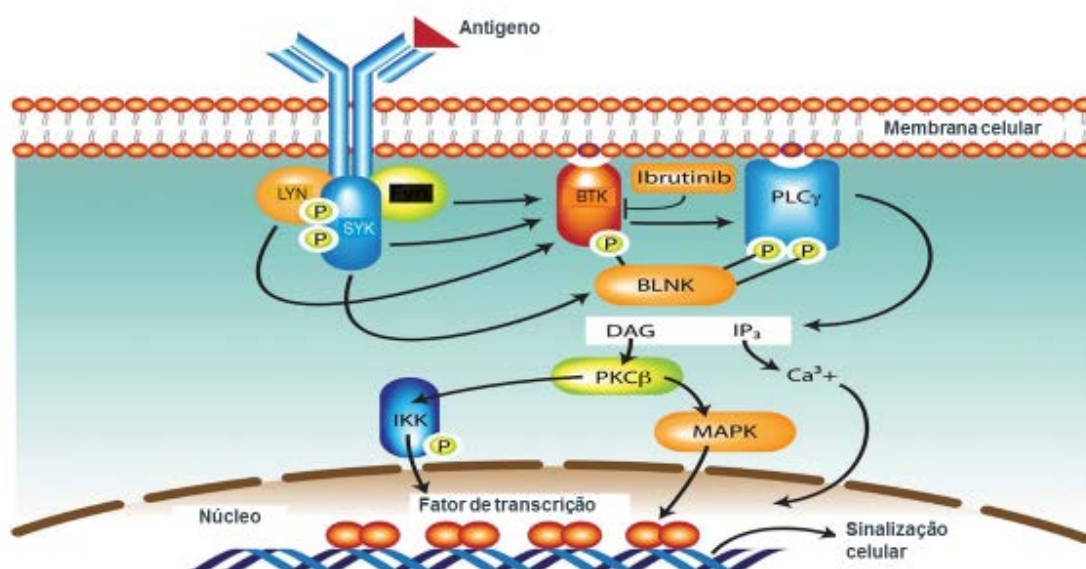
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA

O ibrutinibe (Imbruvica®) é indicado para o tratamento de pacientes diagnosticados com as seguintes condições:

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

A Figura 11 mostra o mecanismo de ação molecular de ibrutinibe. O ibrutinibe é uma pequena molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). Esta molécula 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 linfoma de células do manto (LCM), linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e LLC 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.

Figura 11. Mecanismo de ação molecular de ibrutinibe



Dessa forma, em estudos pré-clínicos, o ibrutinibe inibiu efetivamente a proliferação e a sobrevivência de células B malignas in vivo, bem como a migração celular e a adesão de substrato in vitro, causando sua migração e manutenção na corrente sanguínea, devido a rede de quimiocinas. Além disso, o ibrutinibe é uma terapia conveniente, pois é administrado por via oral uma vez ao dia com um copo de água, aproximadamente no mesmo horário a cada dia.

REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Objetivo

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de ibrutinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com leucemia linfocítica crônica.

Pergunta do estudo

Pergunta: Ibrutinibe é eficaz e seguro para o tratamento de primeira linha de pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica?

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO, descrita na Tabela 4.

Tabela 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

P – População	Pacientes com leucemia linfocítica crônica virgens de tratamento
I – Intervenção	Ibrutinibe (Imbruvica®)
C – Comparador	Não especificado, todos os comparadores disponíveis
O – Desfechos	Quaisquer desfechos de segurança, eficácia e qualidade de vida
Desenho de Estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III

Critérios de inclusão e exclusão de artigos

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III
- Envolvendo pacientes que utilizassem ibrutinibe para o tratamento de primeira linha da LLC;
- Estudos controlados com placebo ou comparadores ativos sem restrição de desfechos.

Bases de dados e estratégia de busca

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (Tabela 5). As buscas eletrônicas foram realizadas até 10 de abril de 2019 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed e EMBASE.

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

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base de Dados	Endereço
PUBMED – Busca sensibilizada: ECR ("ibrutinib" OR "imbruvica") AND ((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: 467 títulos	www.pubmed.gov
PUBMED – Busca sensibilizada: RS ("ibrutinib" OR "imbruvica") AND ("systematic review"[tiab] "meta-analysis" OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) Resultados: 13 títulos	
EMBASE – Busca sensibilizada: ECR ('ibrutinib'/exp OR '1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] 1 piperidinyl] 2 propen 1 one' OR '1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] 1 piperidinyl] prop 2 en 1 one' OR '1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] piperidin 1 yl] prop 2 en 1 one' OR 'cra 032765' OR 'cra032765' OR 'ibrutinib' OR 'imbruvica' OR 'pci 32765' OR 'pci 32765 00' OR 'pci 32765-00' OR 'pci32765' OR 'pci32765 00' OR 'pci32765-00') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised	

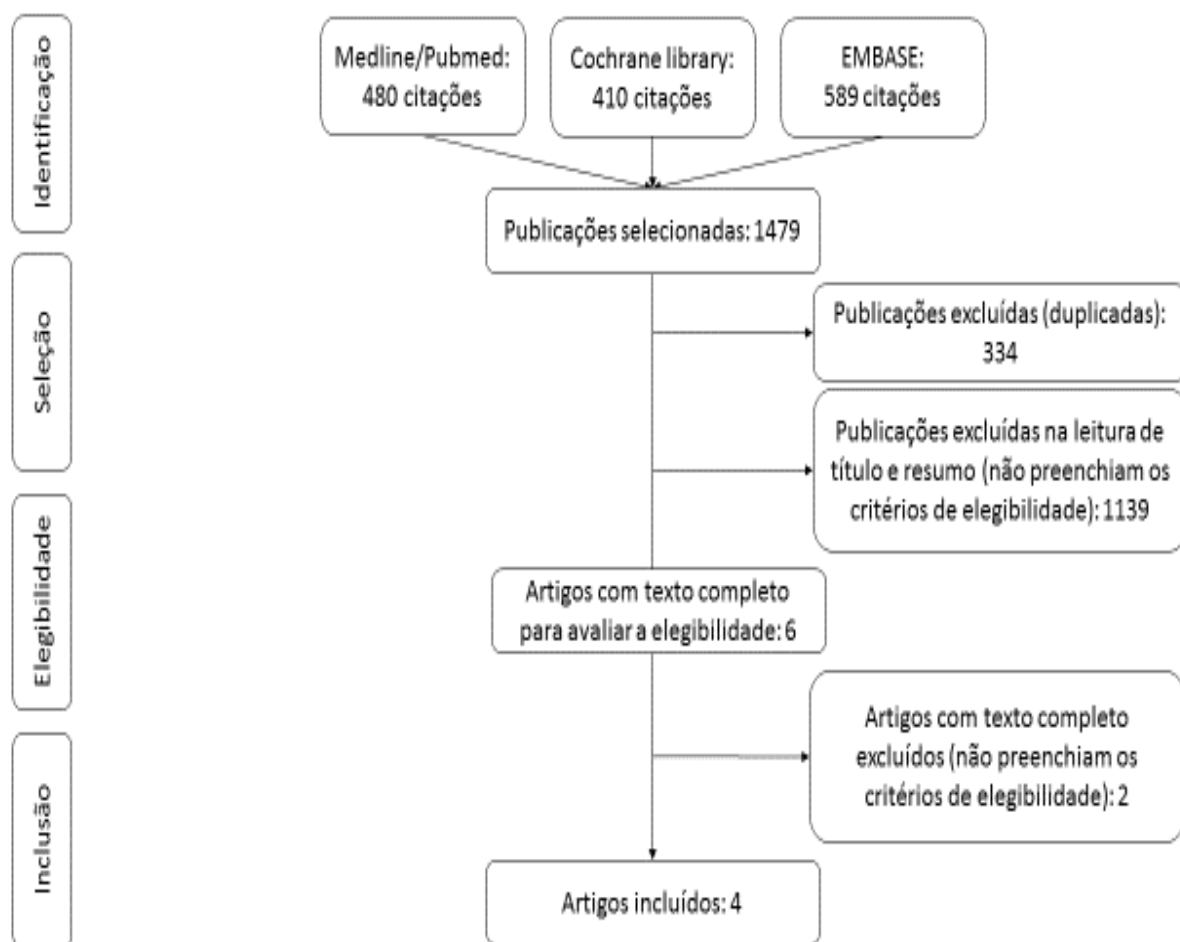
Base de Dados	Endereço
<p>controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled')</p> <p>Resultado: 461 títulos</p> <p>EMBASE – Busca sensibilizada: RS</p> <p>('ibrutinib'/exp OR '1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] 1 piperidinyl] 2 propen 1 one' OR '1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] 1 piperidinyl] prop 2 en 1 one' OR '1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] piperidin 1 yl] prop 2 en 1 one' OR 'cra 032765' OR 'cra032765' OR 'ibrutinib' OR 'imbruvica' OR 'pci 32765' OR 'pci 32765 00' OR 'pci 32765-00' OR 'pci32765' OR 'pci32765 00' OR 'pci32765-00') AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')</p> <p>Resultado: 128 títulos</p>	
<p>Cochrane</p> <p>'ibrutinib' OR 'imbruvica'</p> <p>Resultados: 410 títulos</p>	<p>cochranelibrary-wiley.com</p>

Resultados

Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 1479 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicidades, foram obtidos 1145 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 6 artigos para leitura na íntegra. Desses, 4 artigos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 12). Os artigos incluídos estão descritos com mais detalhes na próxima seção. Além disso, o artigo excluído após a leitura na íntegra está apresentado na Tabela 26 – Anexo I.

Figura 12 - Fluxograma de seleção de estudos clínicos



Descrição dos estudos selecionados

Burger et al (2015) – RESONATE 2 (76)

O Estudo RESONATE-2 foi um ensaio clínico fase III, randomizado, aberto que buscou avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com ibrutinibe comparada a clorambucil em pacientes com LLC, com 65 anos de idade ou mais, sem tratamento prévio para a doença (76).

Os critérios de inclusão englobaram pacientes na idade previamente citada, com diagnóstico de LLC ou linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC), que possuíam escore de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 2 ou menos, contagem de neutrófilos acima de 1000 / mm³ e de plaquetas acima de 50.000 mm³, além de função renal e do fígado adequadas. Os pacientes foram excluídos se apresentassem deleção no cromossomo 17p13.1, pois no

momento de condução do estudo o ibrutinibe já era indicado pelas diretrizes (ex. NCCN) como terapia de primeira linha para pacientes com del(17p) (76).

Os pacientes incluídos possuíam uma média de idade de 73 anos, além disso uma proporção considerável de pacientes apresentava comorbidades (31% com CIR > 6 no braço de ibrutinibe e 33% no braço clorambucil). A proporção de fatores de mau prognóstico como del(11q) e IgVH não mutado também foi considerável na população estudada (21% e 43%, respectivamente no braço ibrutinibe). Por fim, os pacientes dos dois braços estavam equilibrados em termos de características clínicas e demográficas, como descrito na Tabela 6.

Tabela 6. Características dos pacientes do estudo RESONATE-2

Características	Ibrutinibe (n = 136)	Clorambucila (n = 133)
Idade		
Mediana (intervalo) – anos	73 (65-89)	72 (65–90)
≥ 70 anos – n (%)	96 (71)	93 (70)
Sexo masculino – n (%)	88 (65)	81 (61)
ECOG – n (%)		
0	60 (44)	54 (41)
1	65 (48)	67 (50)
2	11 (8)	12 (9)
Diagnóstico – n (%)		
LLC	123 (90)	126 (95)
LLPC	13 (10)	7 (5)
Estadiamento Rai III ou IV – n (%)	60 (44)	62 (47)
Tamanho do tumor ≥ 5 cm – n (%)	54 (40)	40 (30)
Del (11q)22.3 – n (%)	29 (21)	25 (19)
IgVH não mutado – n (%)	58 (43)	60 (45)
Citopenia no baseline – n (%)		
Qualquer citopenia	72 (53)	73 (55)
Hemoglobina ≤ 11 g/dl	51 (38)	55 (41)
Plaquetas ≤ 100.000/mm ³	35 (26)	28 (21)

Características	Ibrutinibe (n = 136)	Clorambucila (n = 133)
Neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$	10 (7)	7 (5)
LDH		
Mediana (intervalo) – U/l	199 (52-1188)	195 (110–1347)
> 250 U/L – n (%)	39 (29)	31 (23)
B ₂ – Microglobulina		
Mediana (intervalo) – mg/L	5 (2-20)	5 (1–39)
> 3,5 mg/L – n (%)	85 (62)	89 (67)
CIRS > 6 – n (%)	42 (31)	44 (33)
Clearance de creatinina < 60ml/min – n (%)	60 (44)	67 (50)
Mediana de tempo do diagnóstico inicial (intervalo) – meses	31 (1-241)	31 (1–294)

CIRS = *Cumulative Illness Rating Scale*, LDH = lactato desidrogenase, LLPC = linfoma linfocítico de pequenas células, LLC = leucemia linfocítica crônica

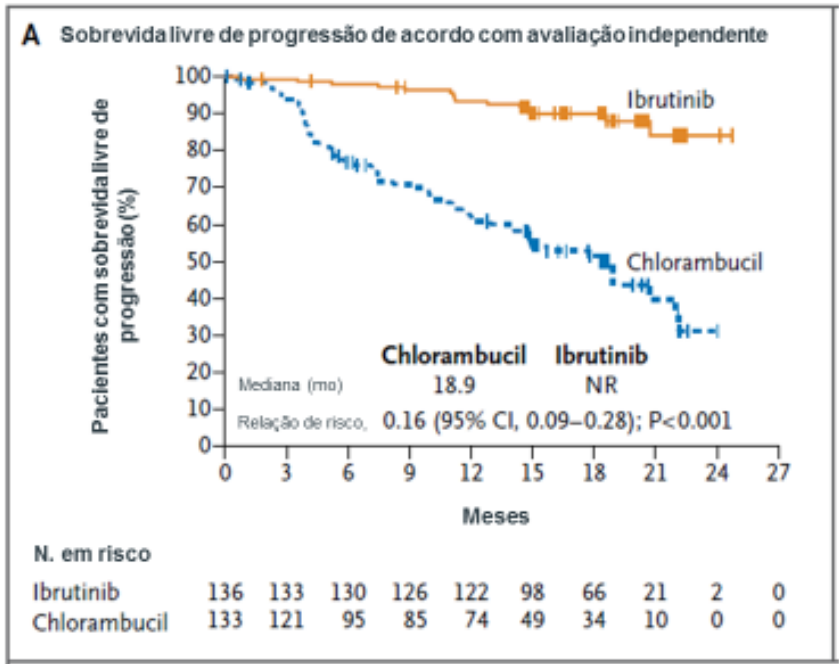
Fonte: Burger et al (2015)

O desfecho primário do estudo foi a SLP de acordo com a avaliação do comitê independente de revisão. Os desfechos secundários compreenderam a SG, resposta global, a taxa de melhora sustentável nas variáveis hematológicas (definida como 56 dias seguidos sem transfusão ou fatores de crescimento) e desfechos de segurança como frequência e gravidade de eventos adversos.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receberem ibrutinibe oral (dose de 420 mg uma vez ao dia) até a progressão ou desenvolvimento de efeitos tóxicos intoleráveis ou para o braço de 12 ciclos com clorambucil (em uma dose de 0,5 mg/kg do peso do paciente nos dias 1 e 15 a cada ciclo de 28 dias).

Um total de 269 pacientes foram incluídos no estudo com uma mediana de idade de 73 anos e com mediana de seguimento de 18,4 meses no momento da primeira publicação. Os primeiros resultados publicados mostraram que o ibrutinibe apresentou maior SLP comparado ao clorambucil (mediana não alcançada vs. 18,9 meses) com um risco relativo (RR) de progressão ou morte de 84% menor do que o clorambucil (HR 0,16, IC 95% 0,09 – 0,28; $P < 0,001$) (Figura 13). A taxa de SLP aos 18 meses foi de 90% para o ibrutinibe comparada a 52% para o clorambucil.

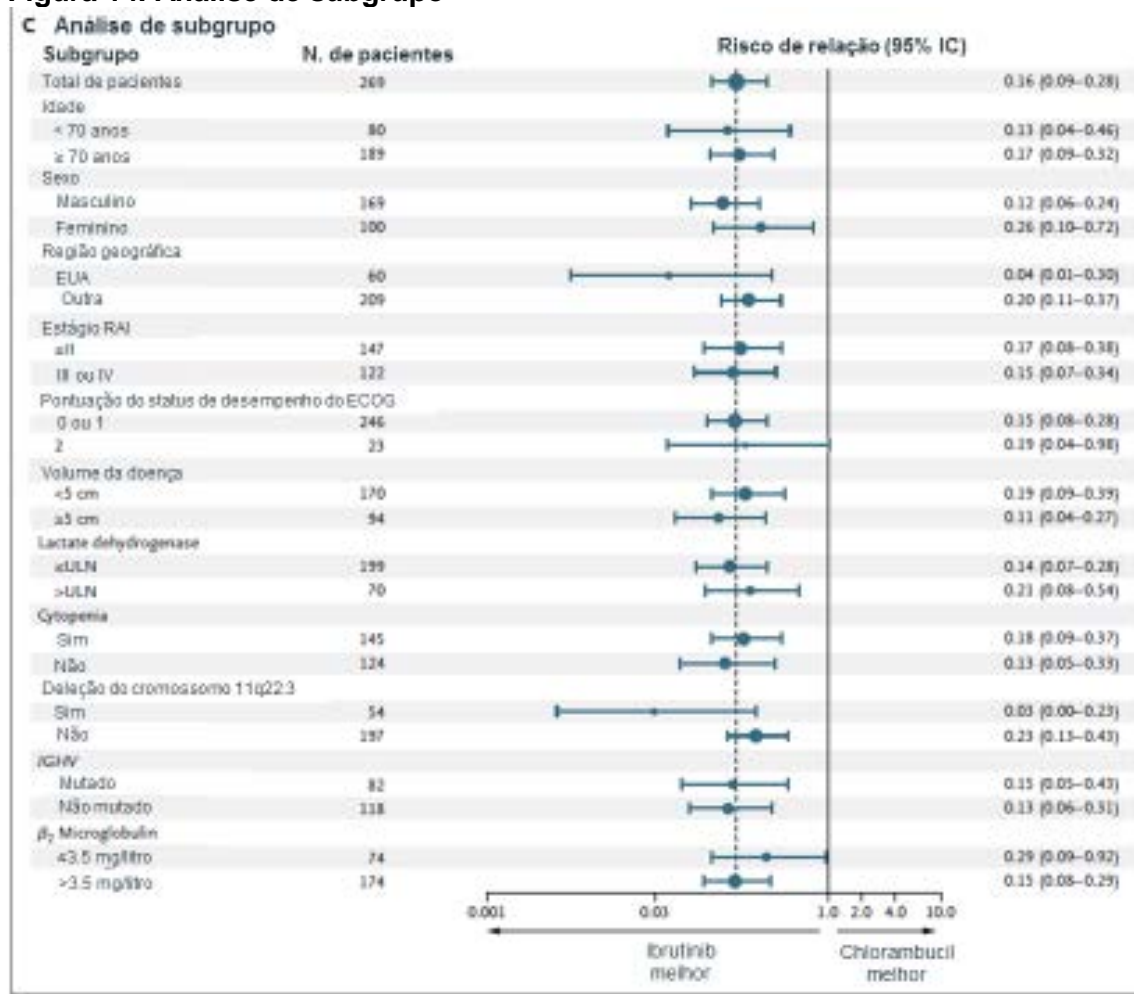
Figura 13. SLP de ibrutinibe versus clorambucil



Fonte: Burger et al (2015)

Os resultados referentes a SLP foram consistentes na análise de subgrupo com pacientes de alto risco, com estadiamento RAI III ou IV, pior escore de ECOG, deleção no cromossomo 11q22.3 e IGVH não mutado. A taxa de SLP aos 18 meses para o grupo que recebeu ibrutinibe foi de 89% tanto para o grupo com IGVH mutado quanto para o não mutado, enquanto para o clorambucil foi de 51% e 47%, respectivamente (Figura 14). Além disso, os resultados também se mantiveram na população com mais de 70 anos.

Figura 14. Análise de subgrupo

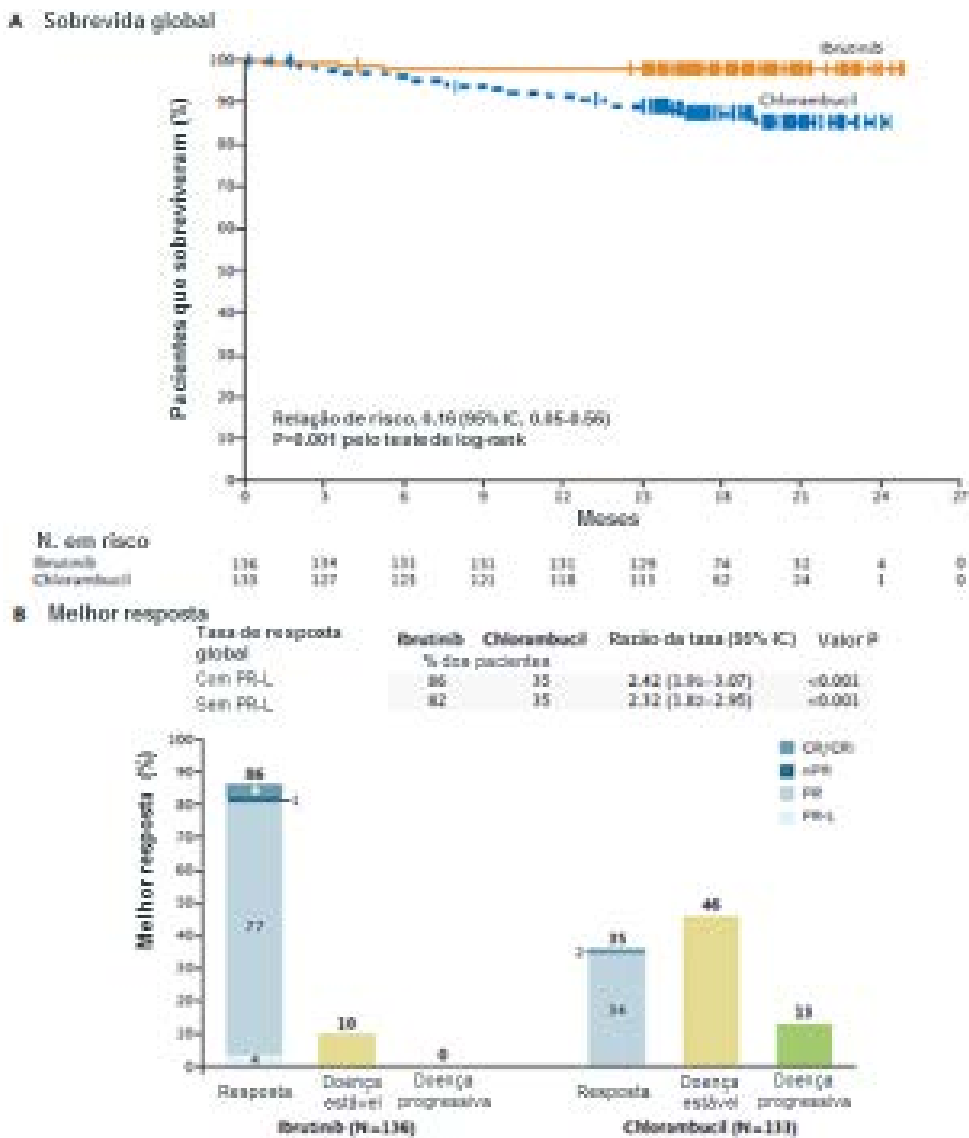


Fonte: Burger et al (2015)

Em relação aos resultados de SG, nenhuma das terapias atingiu a mediana. A taxa de SG em 24 meses foi de 98% para o ibrutinibe e 85% para o clorambucil. Mesmo não atingindo a mediana, ibrutinibe demonstrou significativamente um risco relativo de morte 84% em relação ao grupo clorambucil (HR 0,16 IC 95% 0,05 – 0,56; $p = 0,001$) (Figura 15a).

A taxa de resposta avaliada pelo CIR foi significativamente maior no braço tratado com ibrutinibe comparado ao clorambucil (86% vs 35% respectivamente). Respostas completas foram observadas em 4% dos pacientes com ibrutinibe comparado a 2% com clorambucil (Figura 15b).

Figura 15. Comparação de SG entre os tratamentos



Fonte: Burger et al (2015)

A respeito das variáveis hematológicas, o grupo de ibrutinibe apresentou uma melhora sustentada nos níveis de hemoglobina que foi significativamente maior do que o grupo de clorambucil (84% vs. 45%, $p < 0,001$), uma maior proporção de pacientes demonstrou melhora nas contagens de plaquetas no grupo ibrutinibe quando comparado a clorambucil (77% vs 43%, $p = 0,005$).

Na análise de segurança foi observado que o evento adverso mais comum para o grupo de ibrutinibe foi diarreia (42% dos pacientes, incluindo diarreia grau 3 em 4% dos pacientes). Outros eventos adversos que ocorreram em pelo menos 20% desse grupo foram fadiga, náusea e tosse. No grupo de clorambucil os eventos adversos com frequência maior ou igual a 20% foram náusea, fadiga, neutropenia, anemia e vômito. Todos esses eventos ocorreram mais frequentemente no grupo de clorambucil do que no grupo de ibrutinibe.

A descontinuação devido a eventos adversos ocorreu mais frequentemente em pacientes que utilizaram clorambucil (9% no braço ibrutinibe vs. 23% no braço clorambucil). Eventos adversos de grau 3 ou mais e eventos adversos graves estão listados na Tabela 7.

Tabela 7. Eventos adversos e duração do tratamento

Variável	Ibrutinibe (N = 135)	Clorambucil (N= 132)
Duração do tratamento – meses		
Mediana	17,4	7,1
Intervalo	0,7–24,7	0,5–11,7
Eventos adversos mais comuns de qualquer grau – n de pacientes (%)		
☆		
Diarreia	57 (42)	22 (17)
Fadiga	41 (30)	50 (38)
Tosse	30 (22)	20 (15)
Náusea	30 (22)	52 (39)
Edema periférico	25 (19)	12 (9)
Olho seco	23 (17)	6 (5)
Artralgia	22 (16)	9 (7)
Neutropenia	21 (16)	30 (23)
Vômito	18 (13)	27 (20)
Eventos adversos de grau ≥3 — n de patients (%)		
Neutropenia	14 (10)	24 (18)
Anemia	8 (6)	11 (8)
Hipertensão	6 (4)	0
Pneumonia	5 (4)	2 (2)
Diarreia	5 (4)	0
Rash Maculopapular	4 (3)	2 (2)
Diminuição de plaquetas	4 (3)	1 (1)
Dor abdominal	4 (3)	1 (1)
Hiponatremia	4 (3)	0
Trombocitopenia	3 (2)	8 (6)
Neutropenia febril	3 (2)	3 (2)
Infecção no trato respiratório superior	3 (2)	2 (2)
Efusão Pleural	3 (2)	1 (1)
Celulite	3 (2)	0
Fadiga	1 (1)	7 (5)
Síncope	1 (1)	3 (2)
Anemia hemolítica	0	3 (2)
Eventos adversos graves – n de pacientes (%)		
Pneumonia	5 (4)	2 (2)
Carcinoma de células basais	5 (4)	0
Hiponatremia	3 (2)	0
Pirexia	1 (1)	5 (4)

Fonte: Burger et al (2015)

Quando comparado a clorambucil o ibrutinibe mostrou melhor perfil de eficácia e segurança, apresentando maior SLP e maiores taxas de respostas com variáveis hematológicas sustentadas.

Os autores concluíram que nesta população estudada, na qual há muitos pacientes com comorbidades coexistentes e de idade avançada, ibrutinibe foi administrado continuamente com segurança, o que permitiu que a maioria dos pacientes continuassem recebendo o tratamento até a conclusão do estudo. Quando comparado ao clorambucil, uma quimioterapia padrão tóxica, ibrutinibe apresentou SLP e SG maiores, além de maiores taxas de resposta e melhoras hematológicas.

Xu et al (2017) (77)

Xu e colaboradores (2017) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede com o objetivo de analisar a eficácia e segurança das intervenções para o tratamento de primeira linha para LLC.

Os desfechos avaliados nessa revisão foram SG, SLP de acordo com a avaliação do comitê independente de revisão (SLP-CIR), SLP de acordo com o investigador e dados de segurança, com a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento, incluindo a proporção daqueles que descontinuaram devido a eventos adversos.

A revisão chegou a um total de 58 estudos clínicos randomizados que possuíam uma compatibilidade com a população estudada no RESONATE-2 através de uma avaliação indireta. Desses, 13 estudos avaliaram a SLP e SG para a primeira linha na população geral. Os resultados mostraram que o ibrutinibe foi superior aos outros tratamentos, como clorambucil, fludarabina, fludarabina + ciclofosfamida (FC), clorambucil + rituximabe e ciclofosfamida + ofatumumabe para o desfecho de SLP-CIR, com o *hazard ratio* variando de 0,16 (Intervalo de Confiança [IC] 95% 0,08 – 0,31) para a comparação com clorambucil a 0,38 (IC 95% 0,18 – 0,78) para a comparação com FC (Figura 50a – Anexo II). Uma superioridade estatisticamente significativa para o ibrutinibe também foi observada para o desfecho de SG em comparação com todas as terapias, exceto para obinutuzumabe + clorambucil (OBiCL) e bendamustina (Figura 50c – Anexo II). Nessa população o ibrutinibe teve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento para melhorar a SLP-CIR (59,9%) e a SG (87,7%) (Figura 51– Anexo II).

Para a população inelegível à fludarabina foram incluídos 5 estudos clínicos randomizados. De acordo com os resultados, para o desfecho de SLP-CIR o ibrutinibe foi superior às terapias com clorambucila (HR 0,16 [IC 95% 0,09 – 0,28]), rituximabe + clorambucila (HR 0,35 [IC 95% 0,19 – 0,65]) e ofatumumabe + clorambucila (OFCL) (HR 0,28 [IC 95% 0,15 – 0,52]). Para os demais tratamentos não houve diferenças estatisticamente significantes (Figura 50 d – Anexo II). Para o desfecho de SG nessa população o ibrutinibe também foi superior para a maioria dos tratamentos, exceto para ObiCl e bendamustina com clorambucil, que não alcançaram a significância estatística (Figura 50 f – Anexo II). Para essa população o ibrutinibe também mostrou ser a terapia mais provável de ser a melhor em ambos os desfechos de SLP (62,7%) e SG (89,9%) (Figura 51 – Anexo II).

Em relação aos desfechos de segurança, na população geral de primeira linha, a meta-análise em rede mostrou que os pacientes que receberam ibrutinibe apresentaram menos eventos de descontinuação quando comparado aos demais tratamentos, conforme resultados de OR apresentados na Tabela 9. Na população inelegível à fludarabina, ibrutinibe apresentou a menor taxa de eventos gerais de descontinuação, como mostrado na Tabela 8.

Tabela 8. Meta-análise em rede para os desfechos de segurança

	lbr vs. CI	lbr vs. ObiCl	lbr vs. R- CI	lbr vs. OfCl	lbr vs. Benda	lbr vs. FI	lbr vs. FC	lbr vs FCR
População de 1ª linha geral								
DT OR [95% CrI]	0,1	0,21	0,35	0,15	NA	NA	NA	NA
Probabilidade de o ibrutinibe ser o melhor	[0,02, 0,37] 99,8%	[0,03, 1,35] 95,8%	[0,05, 2,28] 89,9%	[0,02, 0,99] 79,5%				
DEA OR [95% CrI]	0,32	0,31	0,66	0,31	0,08	0,46	0,21	0,21
Probabilidade de o ibrutinibe ser o melhor	[0,08, 1,18] 96,2%	[0,05, 2] 91,5%	[0,1, 4,31] 70,4%	[0,05, 1,9] 92,2%	[0,01, 0,6] 99%	[0,07, 2,99] 83,5%	[0,03, 1,74] 92,2%	[0,02, 2,35] 92,2%
População de 1ª linha inelegível a fludarabina								
DT OR [95% CrI]	0,1	0,2	0,34	0,15	NA	NA	NA	NA
Probabilidade de o ibrutinibe ser o melhor	[0,05, 0,17] 100%	[0,09, 0,44] 100%	[0,15, 0,78] 99,4%	[0,07, 0,32] 100%				

DEA OR [95% CrI]	0,23	0,31	0,65	0,31	0,08	NA	NA	NA
Probabilidade de o	[0,15,	[0,11,	[0,23, 1,81]	[0,12, 0,77]	[0,02,			
ibrutinibe ser o	0,63]	0,8]	79,2%	99,5%	0,27]			
melhor	100%	99,3%			100%			

CrI: Credible interval; DAE: Discontinuation due to adverse event; FC: Fludarabine + cyclophosphamide; FCR: Fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; NA: Not applicable; MA: Network met-analysis; Obi-ChI: Obinutuzumab + chlorambucil; Ofa-ChI: Ofatumumab + chlorambucil; OR: Odds ratio; OS: Overall survival; R-ChI: Chlorambucil + rituximab; TD: Total treatment discontinuation.

Fonte: Xu et al (2017)

Os resultados dessa meta-análise mostram que o ibrutinibe possui uma clara vantagem terapêutica como tratamento de primeira linha dos pacientes de LLC comparado a outros tratamentos disponíveis para todos os desfechos de eficácia analisados (SLP, SG e segurança). Além disso, ibrutinibe mostrou ser o tratamento com o menor risco de desenvolver desfechos negativos como a descontinuação de tratamento em ambas as populações. Estes benefícios foram consistentes nos subgrupos de alto risco e através dos dois grupos de pacientes, tanto os elegíveis quanto os inelegíveis a fludarabina.

O'Brien et al. (2018) (78)

Este estudo apresentou os resultados de 5 anos de acompanhamento de pacientes com o ibrutinibe em monoterapia, sendo este o estudo com seguimento mais longo relatado até o momento para um inibidor de BTK, onde 132 pacientes foram incluídos e, destes, 31 pacientes eram virgens de tratamento.(78)

Os critérios de inclusão consistiram em pacientes com LLC recidivado/refratário ou LLPC, pacientes sem tratamento prévio sintomáticos com idade superior a 65 anos e pacientes com LLC que receberam pelo menos 2 terapias prévias (incluindo um análogo de purina). Os pacientes que completaram um mínimo de 6 ciclos de tratamento sem evidência de progressão da doença também puderam ser incluídos no estudo de longo-prazo (78,79).

O desfecho primário desta análise foi a segurança avaliada pela frequência e gravidade de eventos adversos com grau igual ou superior a 3, eventos adversos graves e eventos adversos que requerem redução ou descontinuação da dose. Os eventos adversos foram classificados de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (CTCAE) (79) (78). Os desfechos secundários incluíram TRG, CR, SLP e SG (78).

Nesse resumo só serão descritos os resultados para os 31 pacientes que receberam o ibrutinibe em primeira linha. A mediana da duração do tratamento nos pacientes não tratados

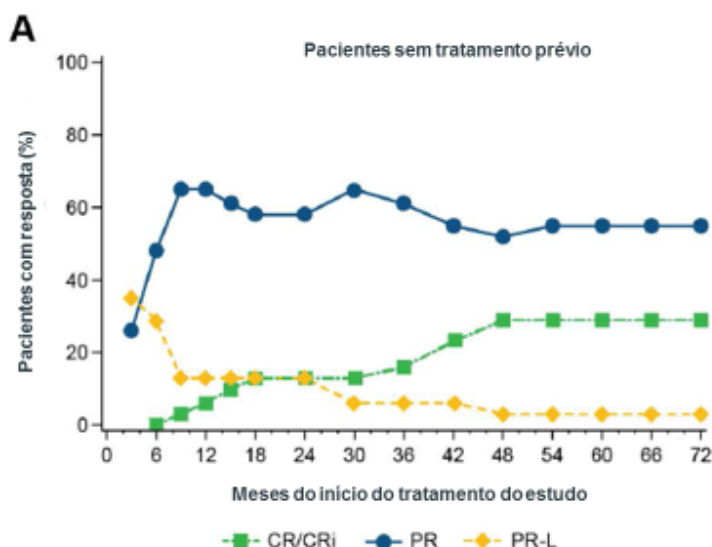
previamente foi de 65 meses, com 77% tratados com ibrutinibe por > 4 anos. 45% desses pacientes descontinuaram o tratamento sendo os eventos adversos a razão mais frequente (19%), seguido de progressão da doença (6%). Após aproximadamente 5 anos de seguimento, 55% dos pacientes continuaram com o tratamento de ibrutinibe.

Os eventos adversos de grau ≥ 3 mais comuns foram hipertensão (32%), pneumonia (10%), neutropenia (3%), trombocitopenia (3%) e fibrilação atrial (6%). A ocorrência de hemorragia nessa população foi de 10%.

No que tange à eficácia para pacientes sem tratamento prévio, a Taxa de resposta Global avaliada pelo investigador foi de 87% (IC 95% 70,2% - 96,4%) e a mediana da duração de resposta foi de 72,8 meses (intervalo de 0 a 72,8 meses). A taxa de resposta completa melhorou com o tempo. Dos 77 (58%) dos pacientes que alcançaram a resposta parcial inicialmente, 13 (17%) atingiram resposta completa.

Na mediana de tempo de estudo de 61,5 meses (intervalo de 0,7 a 75,2 meses), a mediana de SLP não foi atingida para os pacientes sem tratamento prévio. Ao final de cinco anos, apenas 3% dos pacientes sem tratamento prévio apresentaram progressão enquanto que 36% dos pacientes refratários/recidivados haviam progredido. Para os pacientes virgens de tratamento, uma progressão ocorreu no primeiro ano e uma ocorreu após seis anos de tratamento; também ocorreram 2 eventos de morte após quatro anos de tratamento e foram devido a eventos adversos não relacionados ao ibrutinibe. A taxa de SLP em cinco anos para os pacientes virgem de tratamento foi de 92%. A Figura 16 mostra a resposta ao tratamento ao longo do tempo.

Figura 16. Respostas ao tratamento ao longo dos meses



Fonte: O'Brien et al. (2018)

Os autores concluíram que o tratamento com ibrutinibe para a primeira linha de pacientes com LLC demonstrou eficácia sustentada em longo prazo, não sendo afetada pelos fatores genéticos de alto risco. Além de demonstrar segurança a longo prazo com a ocorrência de efeitos adversos severos diminuindo ao longo do tempo.

Recentemente foi publicado uma atualização deste estudo com dados de 7 anos de seguimento que confirmam os dados de eficácia e segurança do seguimento anterior. A SLP para pacientes de primeira linha foi estimada em 7 anos em 80%. Em relação a sobrevida global, se estima em 7 anos uma taxa de 75% para pacientes em primeira linha, as mesmas variam de acordo com a presença de anormalidades cromossômicas, de maneira semelhante ao observado em relação a SLP. A menor mediana de SG é observada em pacientes com del17p, cariótipo complexo e maior número de terapias prévias (80).

O estudo também mostrou a melhora hematológica prolongada dos pacientes em tratamento no referente a número de plaquetas, níveis de hemoglobina e número absoluto de neutrófilos em primeira linha de tratamento (67%, 82% e 100%, respectivamente), incluindo aqueles com fatores genômicos de risco (80) .

Na análise de segurança do estudo, o ibrutinibe mostra tolerabilidade a longo prazo sem o surgimento de novos ou inesperados eventos adversos, e a ocorrência de eventos adversos

grau ≥ 3 como fibrilação atrial, trombocitopenia, anemia, sangramentos e infecção, diminuem com o tempo, exceto pela hipertensão (80).

Após 7 anos de acompanhamento do estudo, os autores concluíram que o ibrutinibe é uma droga segura e eficaz para o tratamento em primeira linha de pacientes com LLC, que promovem SLP e SG prolongadas e taxas de respostas que se aprofundam com o tempo, acompanhado de uma diminuição do surgimento de eventos adversos durante o tempo de tratamento (80).

Woyach et al, 2018 (84)

O estudo Alliance teve como objetivo avaliar a eficácia de ibrutinibe, como agente único ou em combinação com rituximabe, comparado ao tratamento com bendamustina combinada com rituximabe como tratamento em primeira linha em pacientes com LLC. Este estudo clínico multicêntrico de fase 3 teve como desfecho primário a sobrevida livre de progressão (SLP) e como desfecho secundário a sobrevida global (SG).

Os critérios de inclusão no estudo clínico foram ausência de tratamento prévio para LLC e indicação de tratamento conforme critério da IWCLL 2008, idade ≥ 65 anos e ECOG 0-2.

Um total de 547 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 (183:182:182) para receberem (a) bendamustina 90 mg/m² D1-2 dos ciclos C1-6 e rituximabe 375 mg/m² D0C1 e 500 mg/m² D1 dos ciclos C2-6, (b) ibrutinibe oral (dose de 420 mg uma vez ao dia até progressão da doença), e (c) ibrutinibe oral (dose de 420 mg uma vez ao dia até progressão da doença) concomitantemente com rituximabe (375 mg/m² IV semanais por 4 semanas, iniciando em D1C2 e posteriormente D1 dos ciclos C3-6).

Os pacientes incluídos no estudo possuíam uma média de idade de 71 anos, além disso uma proporção considerável de pacientes apresentava estágio avançado da doença (54% estágio RAI III-IV). A proporção de fatores de mau prognóstico como Del17p (6%), Del(11q)(19%), TP53 mutado (10%), cariótipo complexo (29%) e IgVH não mutado (61%) também foi considerável na população estudada. Por fim, os pacientes dos dois grupos de estudo estavam equilibrados em relação as demais características clínicas e demográficas.

Com uma mediana de seguimento clínico dos pacientes de 38 meses, os resultados do estudo mostraram que o regime terapêutico que utiliza ibrutinibe como agente único apresenta um RR de progressão ou morte 61% menor do que o BR (I vs BR: RR 0,39 , 95% CI: 0,26-0,58,

$p < 0,001$). Também foi observado que o regime que combina ibrutinibe e rituximabe apresenta um RR de progressão ou morte 62% menor do que o BR (IR vs BR: RR 0,38, 95% CI: 0,25-0,59, $p < 0,001$). No entanto, a adição de rituximabe ao tratamento com ibrutinibe não se traduz em diferenças significativas na SLP de pacientes idosos com LLC em primeira linha (IR vs I: RR 1,00, 95% CI: 0,62-1,62, $p = 0,49$). Em 24 meses, a mediana de SLP nos grupos em tratamento foi de 87% com ibrutinibe como agente único, 88% com ibrutinibe combinado com rituximabe e 74% com BR. Diferente do observado nos grupos com ibrutinibe, o grupo BR atingiu a mediana de SLP aos 43 meses. Os resultados referentes a SLP foram consistentes também na análise de subgrupos de pacientes, independente do estágio da doença, presença de Del17p ou Del11q e cariótipo complexo.

Em relação aos resultados de SG, em 24 meses os grupos de pacientes em tratamento com BR, I ou IR não atingiram a mediana (95%, 90% e 94%, $p \geq 0,65$, respectivamente) e a adição de rituximabe ao tratamento com ibrutinibe não mostrou aumento na SG dos pacientes em primeira linha.

Na análise de segurança, os eventos adversos hematológicos com graus ≥ 3 foram mais frequentes no grupo de pacientes que receberam BR quando comparado a I e IR (61%, 41% e 38%, $p < 0,001$, respectivamente), sendo os principais eventos neutropenia (40%, 15% e 22%, $p < 0,001$, respectivamente) e trombocitopenia (15%, 7% e 5%, $p = 0,008$, respectivamente). Em relação aos eventos adversos não hematológicos grau ≥ 3 , a hipertensão foi observada predominantemente no grupo de pacientes que receberam tratamento com I ou IR quando comparado a BR (14%, 29% e 34%, $p < 0,001$, respectivamente). Já a neutropenia febril prevaleceu no grupo de pacientes tratados com quimioterapia em relação a I ou IR (7%, 2% e 1%, $p < 0,001$, respectivamente).

Os autores concluíram que ibrutinibe como agente único ou em combinação com rituximabe provee SLP prolongada em relação a BR. No entanto, a adição de rituximabe não se traduz em diferenças significativas na SLP e SG no tratamento de primeira linha de pacientes com LLC.

Evidências Adicionais

Nessa revisão foram apresentados apenas estudos publicados na íntegra que reportaram a eficácia e segurança do ibrutinibe para o tratamento de primeira linha de pacientes com LLC.

Entretanto, algumas atualizações recentes foram publicadas apenas em formato de resumo até o momento e valem a pena ser mencionadas e também recentes publicações foram divulgadas após a data de revisão sistemática e, portanto, estão incluídas nesta sessão.

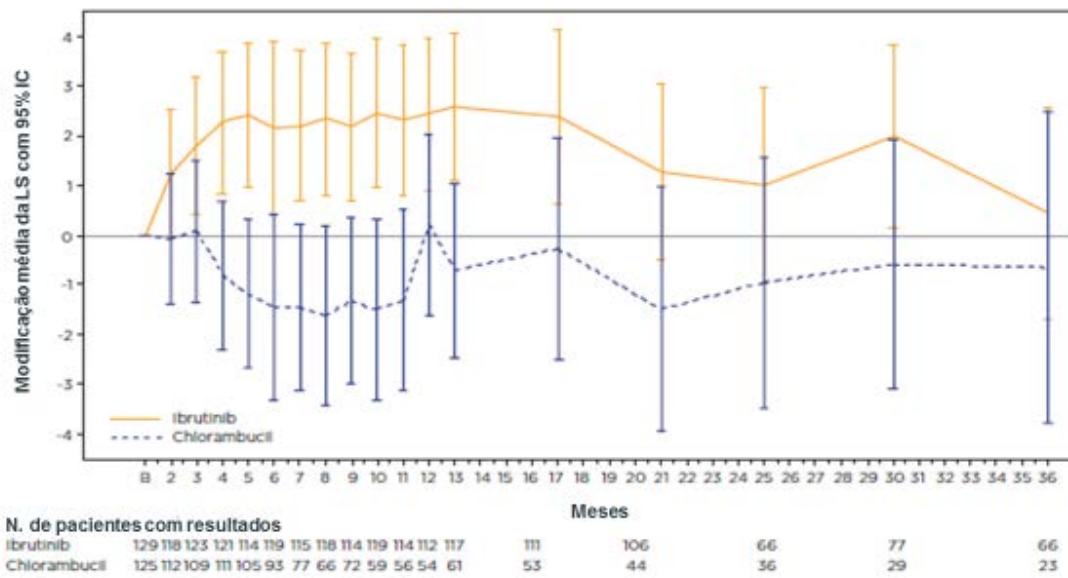
Tedeschi et al (2017) (81)

Tedeschi e colaboradores (2017) publicaram um seguimento de 3 anos do estudo RESONATE 2. O objetivo do estudo foi avaliar parâmetros de qualidade de vida e outras medidas de bem-estar nos pacientes que participaram do estudo.

A mediana de seguimento foi de 35,7 meses com ibrutinibe e 34,4 meses com clorambucil. No momento da análise, 99 pacientes (73%) randomizados para o ibrutinibe ainda permaneciam no estudo e 64 (48%) pacientes randomizados para a clorambucil realizaram o cross-over para ibrutinibe.

Os resultados demonstraram que os sintomas da LLC, incluindo fadiga e suores noturnos, melhoraram de forma mais constante no grupo de ibrutinibe comparado ao clorambucil, como mostra a Figura 17.

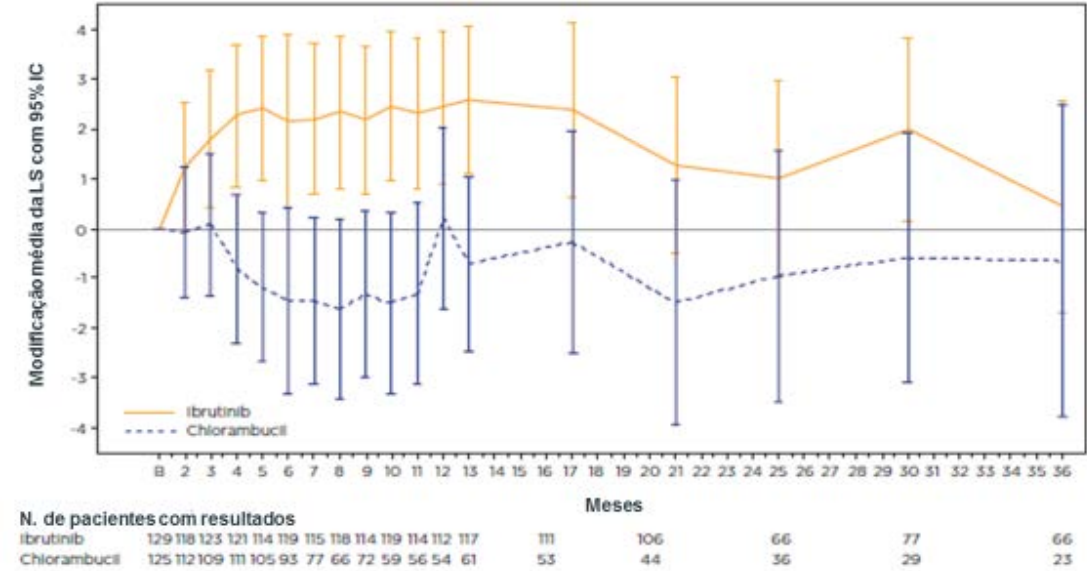
Figura 17. Melhora dos sintomas da LLC no ibrutinibe vs. clorambucil



Fonte: Tedeschi et al (2017)(81)

Em relação à qualidade de vida, o ibrutinibe demonstrou melhoras consistentes em relação aos valores basais do escore FACIT-Fatiga, como mostra a Figura 18.

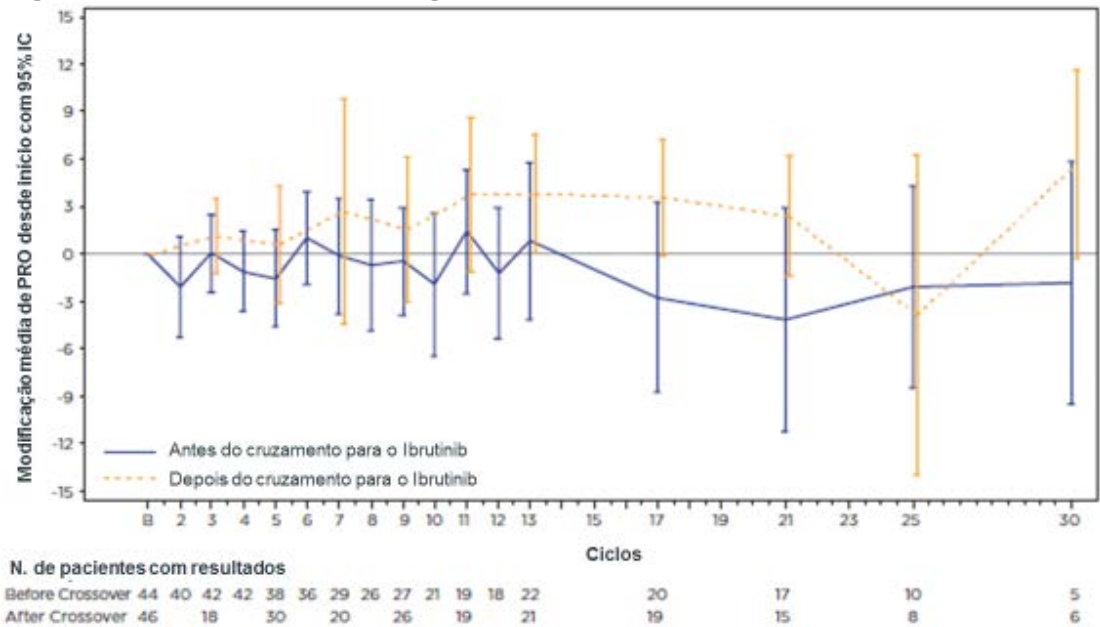
Figura 18. Escore do FACIT-Fatigue ibrutinibe vs. clorambucil



Fonte: Tedeschi et al (2017)(81)

Para a Escala Visual Analógica (VAS) do EQ-5D-5L a Figura 19 mostra o resultado de ibrutinibe vs. clorambucil. Os pacientes do braço do clorambucil apresentaram piora nas duas medidas e as diferenças entre os grupos de tratamento foram estatisticamente significativas (FACIT-Fatiga, $p = 0,0021$; ED-5D-5L VAS, $p = 0,0004$).

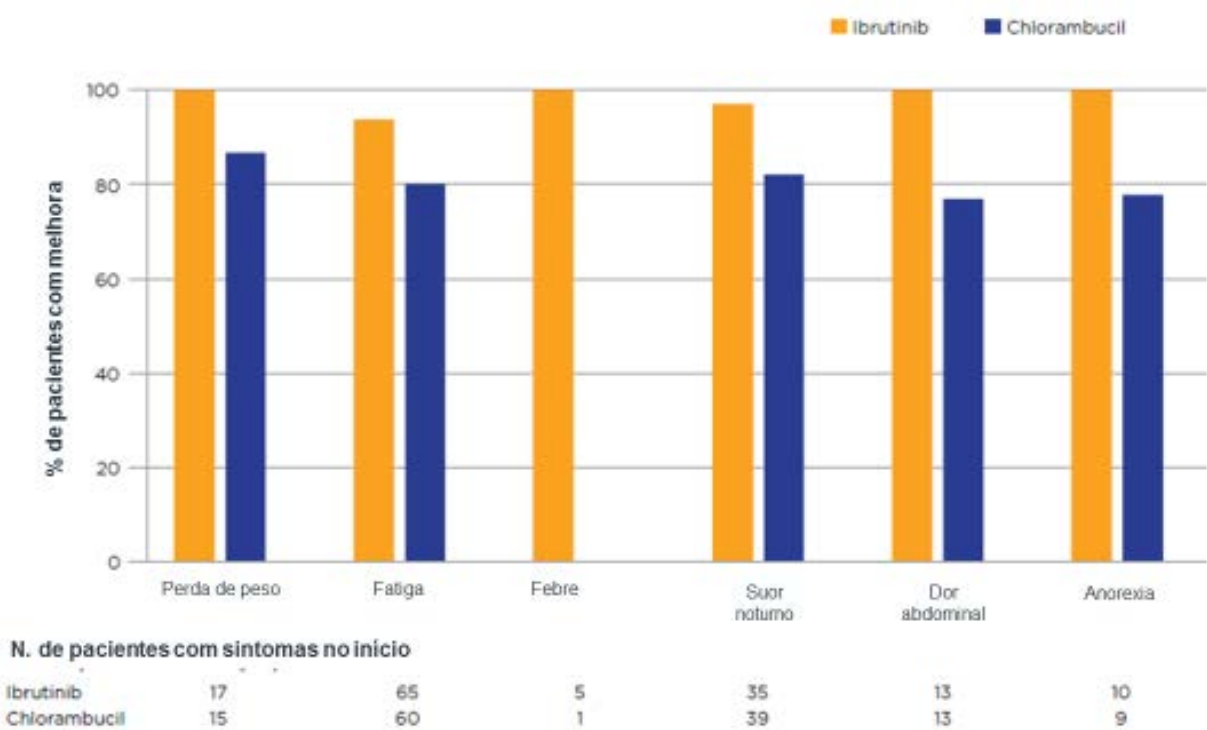
Figura 19. Escala Visual Analógica do EQ-5D-5L ibrutinibe vs. clorambucil



Fonte: Tedeschi et al (2017)(81)

Além disso, foi observado que os pacientes do braço de clorambucil que realizaram o crossover para o braço ibrutinibe apresentaram melhora no escore FACIT. A Figura 20 mostra o escore FACIT.

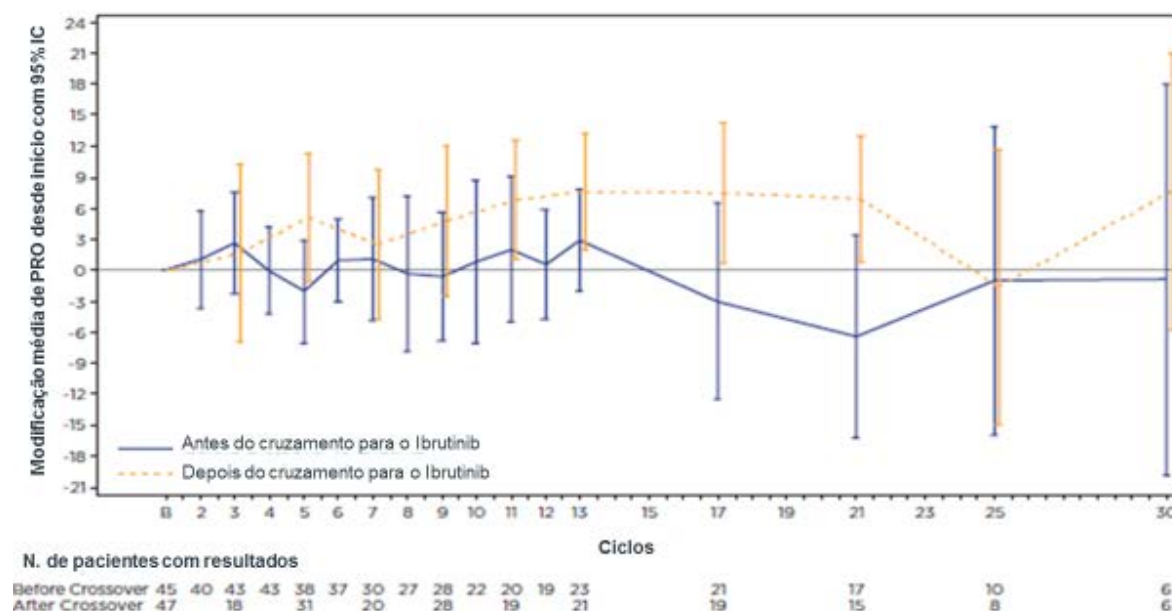
Figura 20. Escore do FACIT-Fatigue nos pacientes que mudaram do braço de clorambucila para ibrutinibe



Fonte: Tedeschi et al (2017)(81)

Ademais, foi observado que os pacientes do braço de clorambucil que realizaram o crossover para o braço ibrutinibe apresentaram melhora para VAS de EQ-5D-5L após a troca e esta sustentada ao longo do tempo, como mostra a Figura 21.

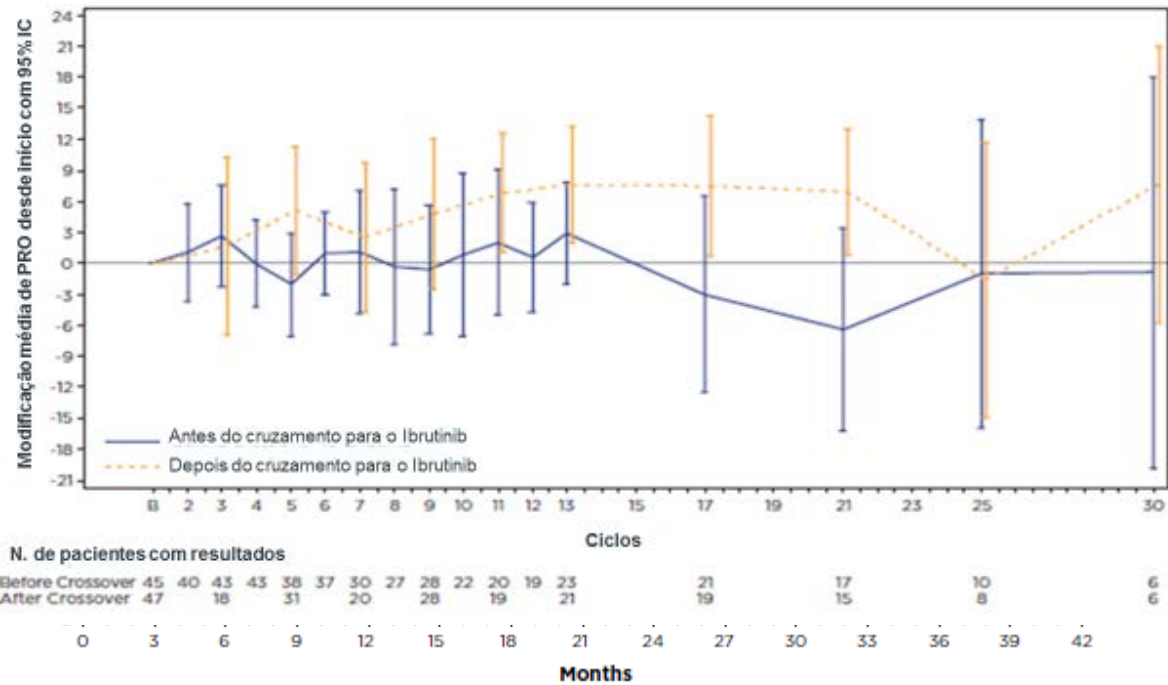
Figura 21. Escore do EQ-5D-5L nos pacientes que mudaram do braço de clorambucil para ibrutinibe



Fonte: Tedeschi et al (2017)(81)

A SLP do ibrutinibe foi superior e estatisticamente significante ao de clorambucil (mediana não atingida vs. 15 meses), com 87% de redução do risco de progressão ou morte (HR 0,130; IC 95% 0,081 – 0,208). A carga da doença (avaliada por diminuição ou normalização da linfadenopatia dentro de 2 meses) melhorou em 87% dos pacientes em uso de ibrutinibe e foi sustentada nos 36 meses dessa avaliação. No grupo do clorambucil a melhora da carga da doença foi de 52%. A Figura 22 mostra SLP de ibrutinibe vs. clorambucil na população de intenção de tratar.

Figura 22. SLP de ibrutinibe vs. clorambucil na população de intenção de tratar



Fonte: Tedeschi et al (2017)(81)

O ibrutinibe também proporcionou uma melhora sustentada dos parâmetros hematológicos. Dentre os pacientes com citopenia no início do estudo, 90% apresentaram melhora para hemoglobina vs. 45% no braço do clorambucil ($p < 0,0001$) e 83% de melhora na contagem de plaquetas vs. 46% no braço do clorambucil ($p = 0,0032$).

Em relação à segurança, a mediana de acompanhamento foi de 34,1 meses com ibrutinibe vs. 7,1 meses com clorambucil. Os EAs mais comuns foram diarreia (47%), fadiga (33%) e tosse (30%). A Tabela 9 mostra os EAs de grau ≥ 3 e as suas proporções ao longo do tempo.

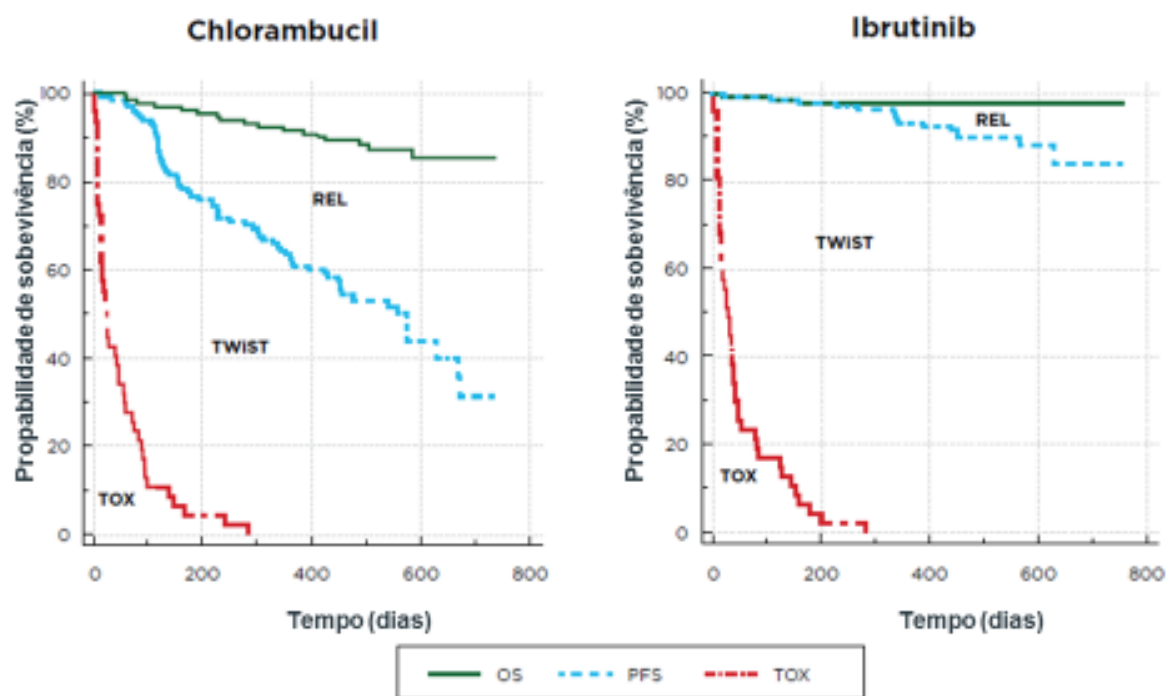
Tabela 9. Eventos adversos de clorambucil e ibrutinibe

Evento adverso, n (%)	Chlorambucil		Ibrutinibe	
	0-1 ano (N=132)	0-1 ano (N=135)	1-2 anos (N=123)	2-3 anos (N=111)
Neutropenia	24 (18)	11 (8)	4 (3)	1 (1)
Pneumonia	2 (2)	7 (5)	3 (2)	4 (4)
Anemia	11 (8)	8 (6)	1 (1)	1 (1)
Hipertensão	0 (0)	6 (4)	2 (2)	0 (0)
Hiponatremia	0 (0)	3 (2)	4 (3)	0 (0)
Fibrilação Atrial	0 (0)	2 (1)	0 (0)	4 (4)
Diarréia	0 (0)	5 (4)	0 (0)	1 (1)
Trombocitopenia	7 (5)	3 (2)	2 (2)	0 (0)
Infecções	11 (8)	23 (17)	9 (7)	10 (9)
Sangramento	2 (2)	4 (3)	4 (3)	1 (1)

Fonte: Tedeschi et al (2017)(81)

Os autores também realizaram uma análise Q-TWIST, que consiste em um método estatístico para analisar e comparar os desfechos dos tratamentos utilizando dados integrados de eficácia e segurança. Os resultados mostraram que o tempo médio sem progressão da doença ou EA grau 3-4 foi significativamente maior no ibrutinibe comparado à clorambucil (501 vs. 351 dias; diferença média, 150 dias; IC 95% 109-193; $P < 0,001$). Pacientes no grupo de ibrutinibe também apresentaram maior tempo ajustado pela qualidade de vida, sem sintomas ou eventos adversos (386 vs 329 dias; diferença média de 57 dias; IC 95% 25-90; $p = 0,001$). A Figura 23 mostra SLP de ibrutinibe vs. clorambucil na população de intenção de tratar.

Figura 23. SLP de ibrutinibe vs. clorambucil na população de intenção de tratar



Fonte: Tedeschi et al (2017)(81)

Como conclusão, os autores pontuaram que nesse seguimento de 3 anos do estudo RESONATE-2 o ibrutinibe apresentou melhora sustentada nos parâmetros de qualidade de vida e estatisticamente significativa quando comparada ao clorambucil.

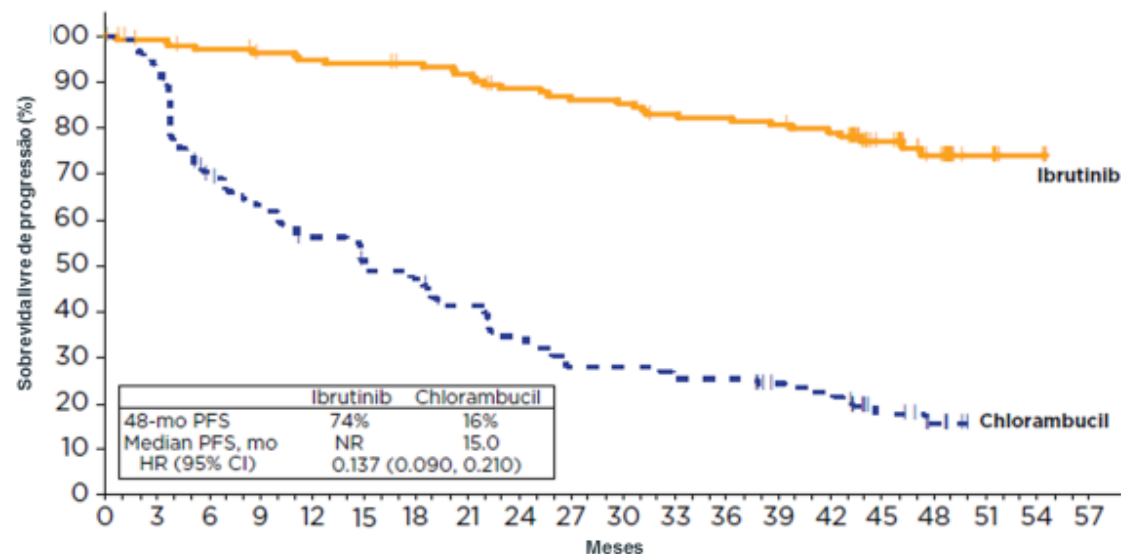
Burger et al (2018)

O estudo RESONATE 2 também possui dados publicados de um seguimento de quatro anos que buscou atualizar os dados de eficácia e segurança em longo prazo da comparação de ibrutinibe e clorambucil.

Os desfechos analisados foram SLP, resposta completa, desfechos relatados pelos pacientes como FACIT-F, EQ-5D-5L (VAS e score), sintomas relacionados à doença, parâmetro hematológicos, EAs e EAs graves.

Os resultados mostraram que o ibrutinibe proporcionou uma SLP significativamente maior, com uma redução de 86% no risco de progressão da doença ou morte comparado ao clorambucil (**Figura 24**). As taxas de SG aos 48 meses foram de 86% com ibrutinibe e 76% com clorambucil.

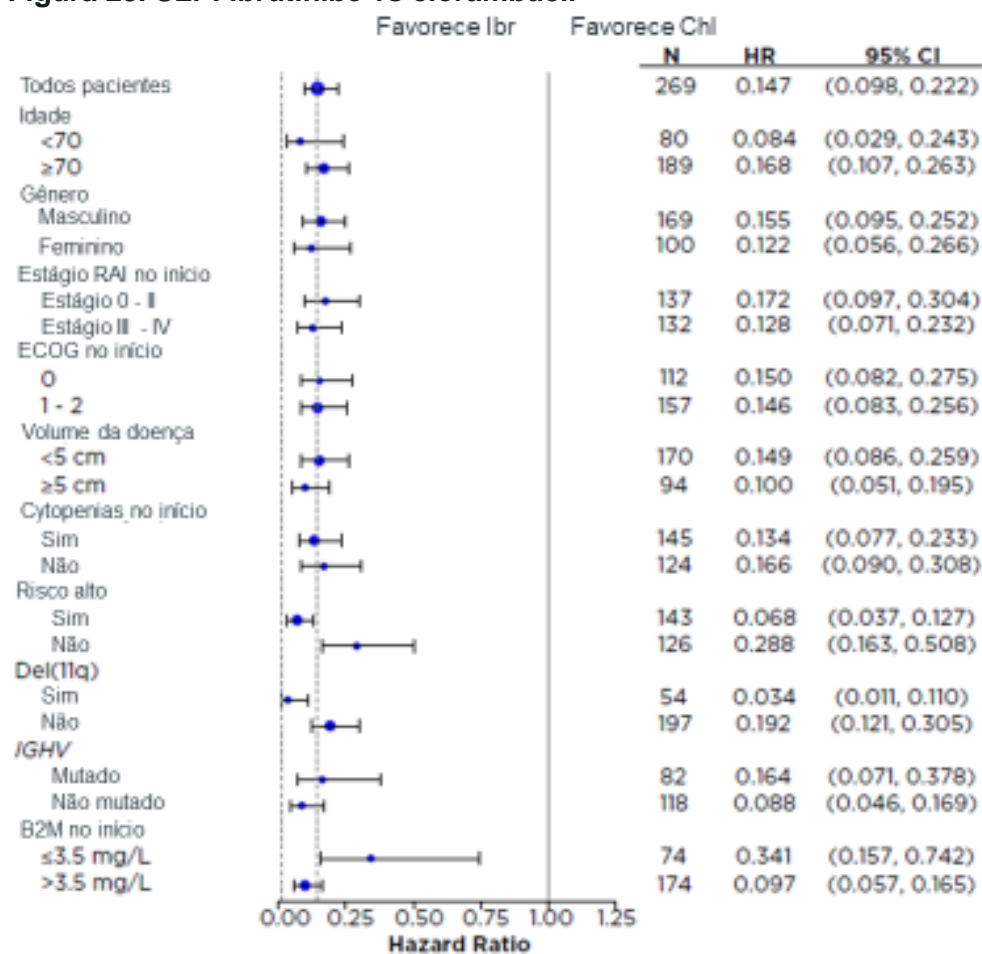
Figura 24. SLP: ibrutinibe vs clorambucil



Fonte: Burger et al (2018)

A análise de subgrupo demonstrou que a superioridade do ibrutinibe em relação ao clorambucil se mantem independentemente das características demográficas ou prognósticas dos pacientes, como mostra a Figura 25.

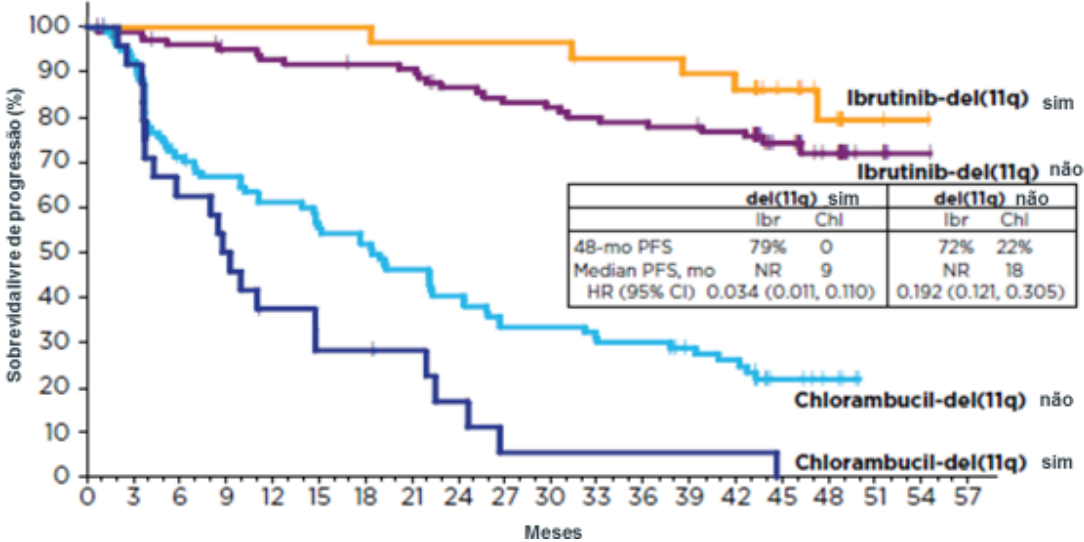
Figura 25. SLP: ibrutinibe vs clorambucil



Fonte: Burger et al (2018)

A partir dos dados obtidos também foi possível observar uma redução de 97% no risco de progressão ou morte em pacientes com del (11q) e 81% naqueles sem a deleção comparado ao clorambucil, como mostra a Figura 26.

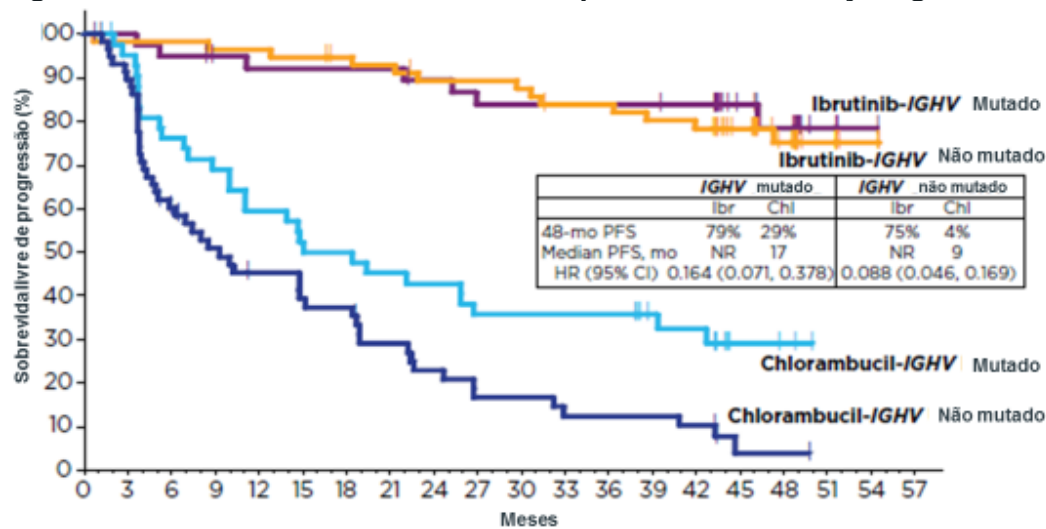
Figura 26. SLP: ibrutinibe vs clorambucil por status de del(11q)



Fonte: Burger et al (2018)

Os resultados também mostram que o ibrutinibe levou a uma redução de 84% do risco de progressão da doença em pacientes com IgVH não mutado e 91% nos pacientes com IgVH mutado vs clorambucil. Nota-se que a SLP foi semelhante em pacientes com IgVH mutados e não mutados no braço de ibrutinibe, o que não ocorre no braço clorambucil, como mostra a Figura 27.

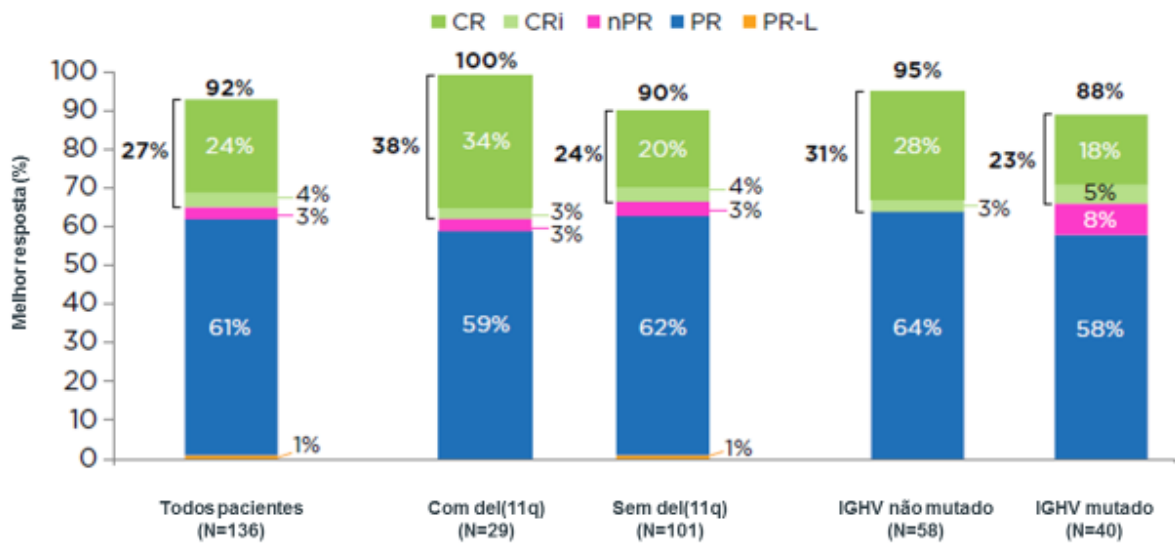
Figura 27. SLP: ibrutinibe vs clorambucil por status de mutação IgVH



Fonte: Burger et al (2018)

Em relação às taxas de resposta, também houve consistência dos resultados nos subgrupos com e sem del(11q) e IgVH mutado ou não mutado. A Figura 28 mostra as taxas de resposta nos 48 meses de seguimento.

Figura 28. Taxas de resposta com o tratamento de ibrutinibe



Fonte: Burger et al (2018)

Outro desfecho de interesse no cuidado de pacientes com LLC é o parâmetro hematológico, este apresentou melhora sustentada ao longo do tempo proporcionada pelo ibrutinibe. Um número significativamente maior de pacientes com anemia no início do estudo atingiu melhora dos níveis de hemoglobina no braço de ibrutinibe (90% vs. 45%, $p < 0,0001$). Além disso, para pacientes com trombocitopenia, houve melhora dos resultados de contagem de plaquetas em 86% dos pacientes no braço de ibrutinibe vs. 46% no braço de clorambucil ($p=0,0012$).

Sintomas relacionados à LLC, incluindo perda de peso, fadiga, febre, suores noturnos, dor abdominal e anorexia melhoraram mais frequentemente com ibrutinibe comparado à clorambucil. Além disso, tanto o FACIT-F ($p = 0,0014$) e ED-5D-5L ($p = 0,013$) apresentaram resultados significativamente melhores para o braço do ibrutinibe.

Em relação às taxas de descontinuação, 65% dos pacientes continuaram em tratamento em primeira linha com ibrutinibe, enquanto 55% mudaram de clorambucil para ibrutinibe após progressão de doença. A Tabela 10 mostra o número de pacientes e proporção por duração do tratamento com ibrutinibe e por razões de descontinuação.

Tabela 10. Duração do tratamento de ibrutinibe e razões de descontinuação

Ibrutinibe primeira linha (n = 136)	
Mediana (intervalo) duração de ibrutinibe, meses	47 (1-55)
Duração de tratamento, n (%)	
≥ 3 anos	99 (73)
≥ 4 anos	56 (41)
Continuação com ibrutinibe no estudo, n (%)	89 (65)
Descontinuação com ibrutinibe, n (%)	
Progressão da doença	7 (5)
Eventos adversos	26 (19)
Morte	7 (5)
Retirada de consentimento	4 (3)
Decisão do investigador	2 (1)

Fonte: Burger et al (2018)

Eventos adversos hemorrágicos maiores ocorreram em 10% dos pacientes tratados com ibrutinibe. A fibrilação atrial ocorreu em 13% (n=17) dos pacientes tratados com ibrutinibe, grau 2 e grau 3, não houve eventos de grau 4 ou 5. Para o evento adverso hipertensão, este ocorreu

em 24% dos pacientes tratados com ibrutinibe (n=32), sendo estes de grau 1, grau 2 ou grau, não houve eventos de grau 4 ou 5. A Tabela 11 mostra os eventos adversos (grau ≥ 3) ao longo do tempo com a primeira linha de ibrutinibe.

Tabela 11. Eventos adversos (grau ≥ 3) ao longo do tempo com a primeira linha de ibrutinibe ($\geq 4\%$ ao longo de 4 ano de mediana de seguimento) no braço de ibrutinibe (n = 135)

	0-1 Ano (n = 135), %	1-2 anos (n = 123), %	2-3 anos (n = 111), %	3-4 anos (n = 100), %	Total (n = 135), %
Neutropenia	8	3	1	1	13
Pneumonia	5	2	3	4	12
Hipertensão	4	2	0	2	7
Anemia	6	1	1	0	7
Hiponatremia	2	3	0	0	5
Fibrilação atrial	1	0	4	0	4
Diarreia	4	0	1	0	4
Hipocalcemia	1	0	2	1	4

Fonte: Burger et al (2018)

A descontinuação e redução de doses devido a eventos adversos também diminuíram ao longo do tempo no braço de ibrutinibe: descontinuações – 7% entre o *baseline* e o primeiro ano para 4% entre o terceiro e o quarto ano; as reduções de dose foram de 8% entre o *baseline* e o primeiro ano e 3% entre o terceiro e o quarto ano.

EAs de qualquer grau em ≥ 2 pacientes que levaram à descontinuação de ibrutinibe foram: fibrilação atrial (n=4), palpitações (n=2) e pneumonia (n=2). EAs de qualquer grau que levaram à redução de dose de ibrutinibe ocorreram em 23 pacientes; anemia, trombocitopenia e artralgia foram relatados em mais de 1 paciente (n=2 para cada evento). O reescalamento de dose de ibrutinibe ocorreu de forma bem-sucedida em 8 (35%) pacientes (intervalo de 75-1059 dias) após a redução de dose por EA.

Os desfechos pós descontinuação de ibrutinibe estão apresentados na Tabela 12. Onze pacientes receberam terapias subsequentes; desses, 6 atingiram resposta parcial.

Tabela 12. Desfechos após descontinuação com ibrutinibe

	Descontinuação devido a EA (n=26)	Descontinuação devido à progressão da doença (n=7)	Descontinuação devido a qualquer causa (n=39)
Mediana (intervalo) tempo de estudo, meses	47 (4-53)	53 (16-53)	47 (4-53)
Mediana (IC 95%) SG após a descontinuação, meses	Não atingiu (16, NE)	20 (1, NE)	Não alcançada (16, NE)
Continuou vivo, n (%)	18 (69)	3 (43)	26 (67)

Fonte: Burger et al (2018)

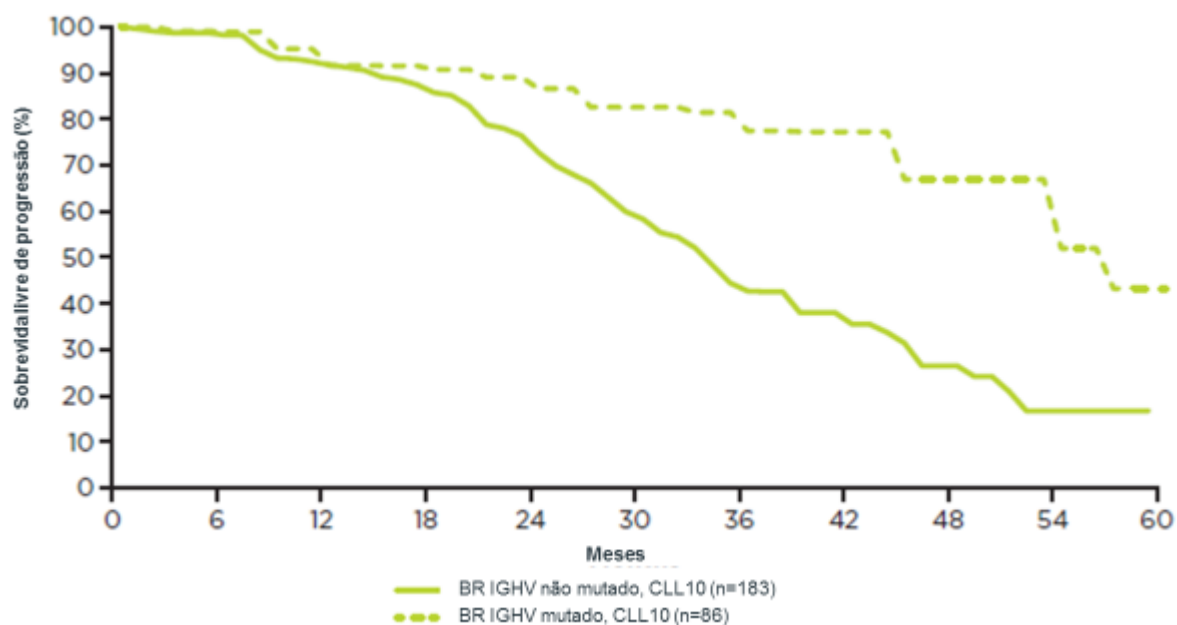
Os autores concluíram que o ibrutinibe continuou apresentando reduções de risco de progressão ou morte (86%) após um seguimento de longo prazo de quatro anos. A SLP apresentou melhora sustentada independente de fatores de mau prognóstico como del(11q) ou IgVH não mutado, assim como melhora nas taxas de resposta completa. Além disso, o ibrutinibe proporcionou uma melhora nos parâmetros hematológicos e sintomas relacionados à doença, com baixas taxas de descontinuação e redução de dose.

Ghia et al (2017) (16)

Esta análise buscou comparar os desfechos de ibrutinibe, BR e FCR em pacientes com LLC virgens de tratamento a partir de dados publicados nos estudos CLL8, CLL10 e RESONATE-2.

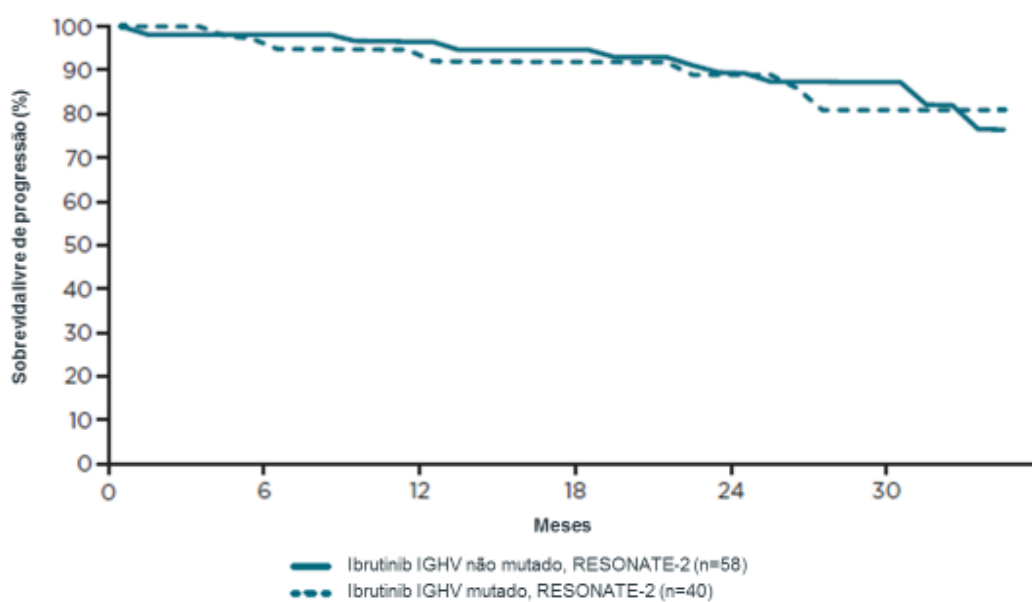
Observando as curvas de SLP para os três medicamentos, observa-se que há uma sobreposição para os pacientes com IgVH mutado e não mutado na curva de ibrutinibe, o que não ocorre com BR e FCR. A Figura 29, Figura 30 e Figura 31 mostram as curvas de sobrevida livre de progressão para os pacientes com IgVH mutado e não mutado.

Figura 29. Curva de Kaplan-Meier de SLP para o ibrutinibe do Estudo RESONATE-2 – pacientes com IgVH mutado vs. não mutado



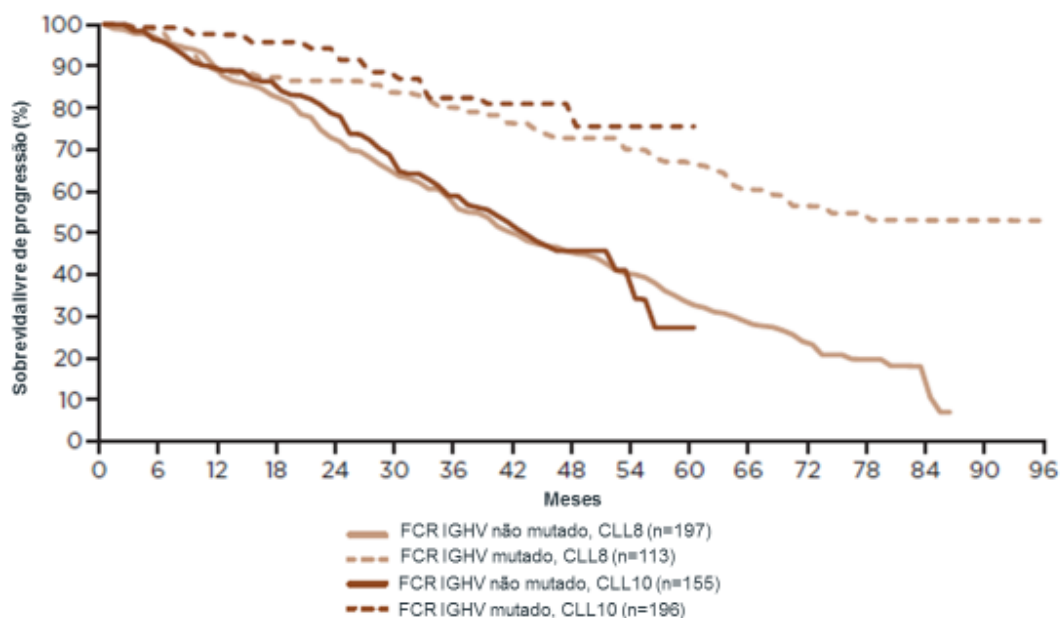
Fonte: Ghia et al (2017)

Figura 30. Curva de Kaplan-Meier de SLP para BR do Estudo CLL10 – pacientes com IgVH mutado vs. não mutado



Fonte: Ghia et al (2017)

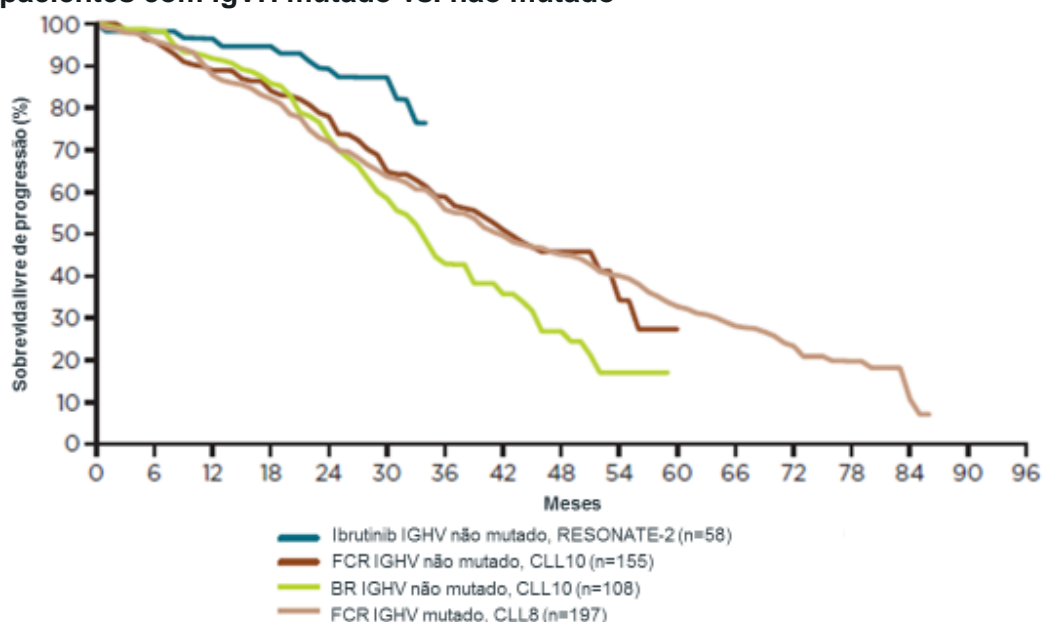
Figura 31. Curva de Kaplan-Meier de SLP para FCR dos estudos CLL8 e CLL10 – pacientes com IgVH mutado vs. não mutado



Fonte: Ghia et al (2017)

Além disso, foi observado que na subpopulação com IgVH não mutado o ibrutinibe proporcionou uma SLP maior em 30 meses do que o FCR ou BR. As taxas de SLP foram de 87% para o ibrutinibe, 64% para o FCR no estudo CLL8 e 65% e 59% de FCR e BR no estudo CLL10, respectivamente, como mostra a Figura 32.

Figura 32. Curva de Kaplan-Meier de SLP para FCR dos estudos CLL8 e CLL10 – pacientes com IgVH mutado vs. não mutado



Fonte: Ghia et al (2017)

Os resultados dessa análise mostraram que o ibrutinibe proporciona uma SLP sustentada para pacientes com SLP virgens de tratamento, independente do status mutacional do IgVH, enquanto que com o tratamento com quimioterápico são observadas diferenças entre essas subpopulações, tendo uma menor eficácia.

Robak et al 2017 (82)

Robak e colaboradores conduziram um estudo a fim de comparar o tratamento com ibrutinibe vs. regimes de quimioimunoterapia para pacientes com LLC virgens de tratamento. A análise se tratou de uma comparação entre estudos utilizando, para o ibrutinibe, dados do RESONATE-2 e para os regimes quimioimunoterápicos dados publicados dos seguintes estudos de fase III:

- FCR do estudo CLL8 (FCR-CLL8) 1
- BR e FCR do estudo CLL10 (FCR-CLL10) 2
- Obinutuzumabe + clorambucil (G-Clb) e rituximabe + clorambucil (R-Clb) do estudo CLL11

- Ofatumumabe + clorambucil (Ofa-Clb) do estudo COMPLEMENT 1

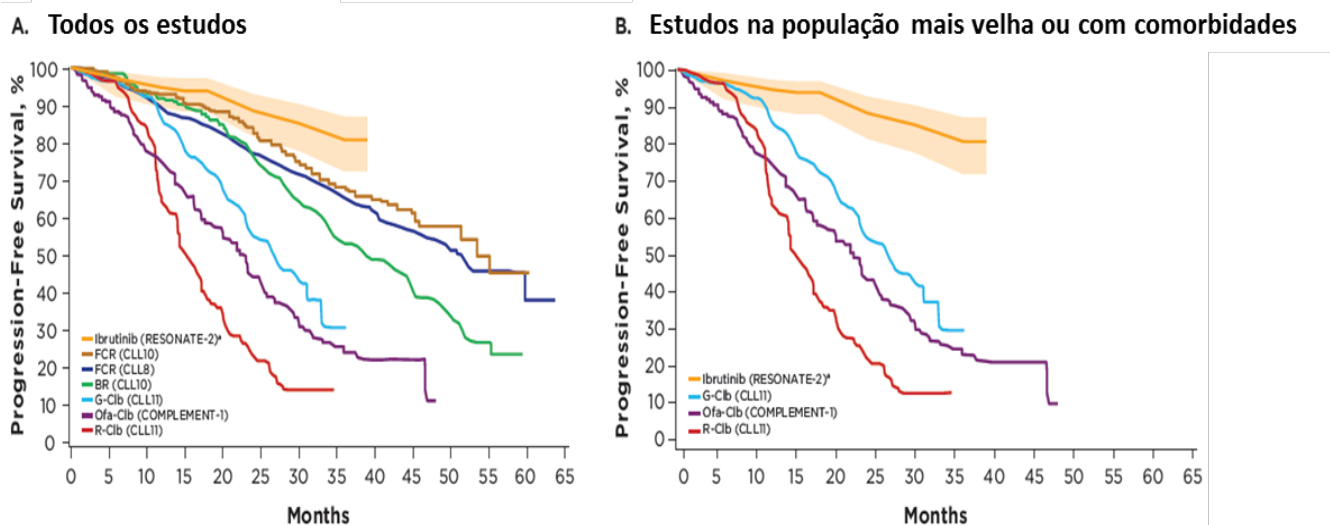
Os autores pontuaram as seguintes limitações para a comparação entre os braços dos estudos:

- Pacientes com del17p foram excluídos nos estudos RESONATE-2 e CLL10.
- Os estudos CLL8 e CLL10 incluíram pacientes com baixa comorbidade (CIRS ≤ 6 e CrCl ≥ 70 mL / min).
- O estudo CLL11 incluiu pacientes com comorbidade (CIRS > 6 ou CrCl < 70 mL/min)
- O estudo COMPLEMENT-1 incluiu pacientes que foram considerados inadequados para terapia baseada em fludarabina.

Os resultados mostraram que o tratamento com ibrutinibe proporcionou uma maior SLP quando comparado com outros tratamentos (Figura 33 A). Para os resultados em uma população de pacientes sem del17p, os estudos RESONATE-2 e CLL10, mostram que Ibrutinibe é mais eficaz para o desfecho SLP quando comparado a FCR e BR.

Ainda de acordo com os resultados, em pacientes mais velhos ou com comorbidades, o tratamento com ibrutinibe foi associado a melhores resultados da SLP em relação àqueles pacientes tratados com R-Clb ou G-Clb (Figura 33 B).

Figura 33. SLP de ibrutinibe vs. outros regimes



Fonte: Robak et al 2017

A Tabela 13 mostra os resultados de SLP em diferentes subgrupos.

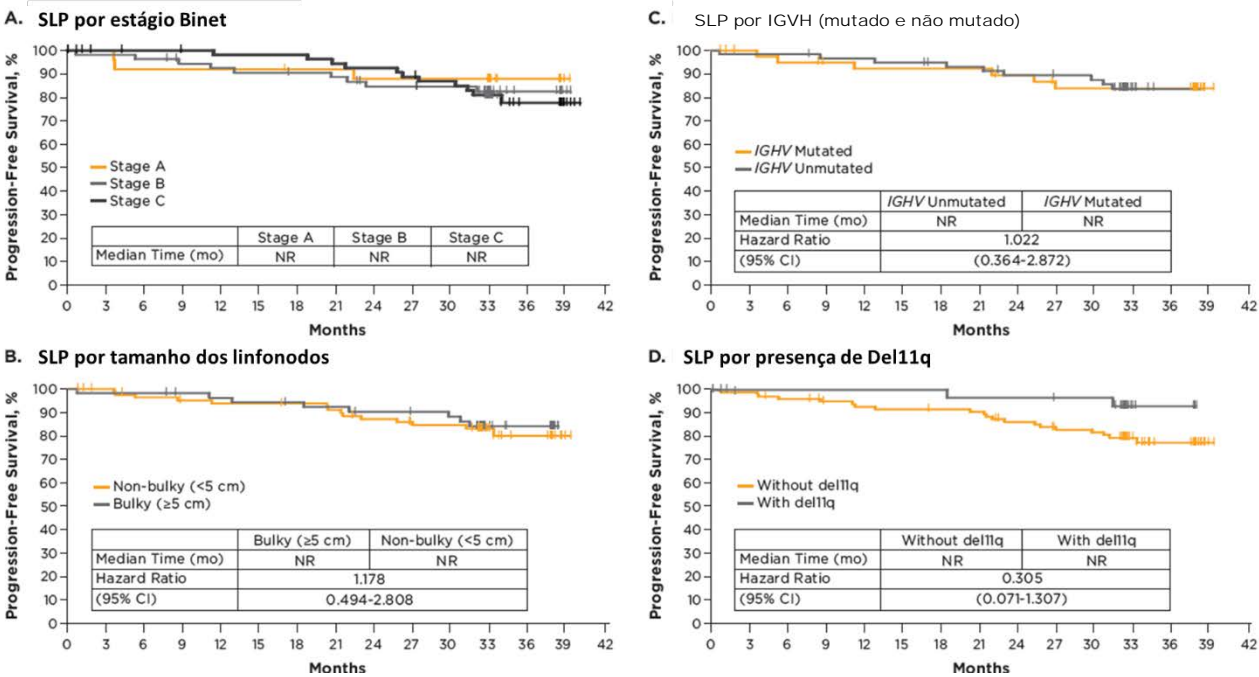
Tabela 13. SLP entre os diferentes subgrupos no estudo RESONATE-2 e CLL10

População	RESONATE-2 (N=136)		CLL10 BR (N=279)		CLL10 FCR (N=282)	
Mediana, seguimento, me	35,7		36,0		37,4	
	Mediana, me (95% CI)	Taxa 3 anos (95% CI)	Mediana, me(95% CI)	Taxa 3 anos (95% CI)	Mediana, me (95% CI)	Taxa 3 anos (95% CI)
Todos os pacientes	NR (NE)		41,7 (34,9-45,3)	54,5% (47,9-61,1)	55,2 (NE)	69,6 % (63,8-75,4)
Idade						
>65 anos	NR (NE)	80,9%	48,5 (34,6-52,0)	57% (46,0-67,6)	NR (NE)	69% (58,6-79,6)
≤65 anos	—	—	38,5 (33,1-44,8)	53% (44,5-61,2)	53,6 (NE)	70% (62,8-76,8)
Estadiamento Binet						
A	NR (NE)	87,8% (66,8-95,9)	43,1 (NE))	61,2% (46,5-75,8)	55,2 (NE)	72,4% (60,3-84,5)
B	NR (NE)	82,4% (68,8-90,4)	33,3 (27,8-44,8)	44,2% (33,9-54,6)	NR (NE)	69,6% (60,4-78,8)
C	NR (NE)	77,4% (62,3-87,1)	44,6 (38,0-51,3)	61,2% (51,0-71,3)	53,6 (NE)	67,9% (58,3-77,4)
Tamanho do linfonodo						
<5 cm	NR (NE)	79,8% (67,0-88,0)	—	63,4% (55,8-70,9)	—	72,1% (65,8-78,4)
≥5 cm	NR (NE)	83,9% (70,4-91,6)	—	31,4% (19,0-43,8)	—	57,5% (43,1-71,9)
Mutação IgVH						
Mutado	NR (NE)	83,8% (67,3-92,4)	55,4 (NE)	77,5% (67,8-87,1)	NR (NE)	82,4% (75,1-89,6)
Não mutado	NR (NE)	83,6% (70,8-91,1)	33,6 (30,3-38,4)	42,8% (34,5-51,1)	42,7 (36,2-55,2)	59,1% (50,6-67,6)
Status Citogênico FISH						
del11q	NR (NE)	93,0% (74,7-98,2)	25,3 (23,5-30,3)	14,2% (3,4-25,0)	37,8 (31,5-45,5)	56,8% (43,7-70,0)
Trisomia 12	NR (25,2-NE)	71,5% (47,1-86,1)	—	70,7% (51,4-90,0)	—	69,4% (52,5-86,4)
Normal	NR (NE)	79,0% (63,4-88,5)	—	63,7% (51,8-75,6)	—	70,6% (59,0-82,2)
del13q	NR (NE)	84,2% (69,7-92,1)	—	66,4% (56,7-76,0)	—	76,9% (68,8-85,0)

Fonte: Robak et al 2017

A análise da SLP por subgrupos no RESONATE-2 mostrou que o ibrutinibe apresenta eficácia sustentável independentemente do estágio da doença, volume do tumor, status de mutação do IgVH e presença de del11q (Figura 34). Nesta população o tratamento de primeira linha com ibrutinibe superou o impacto prognóstico negativo do status de IGVH não-mutado.

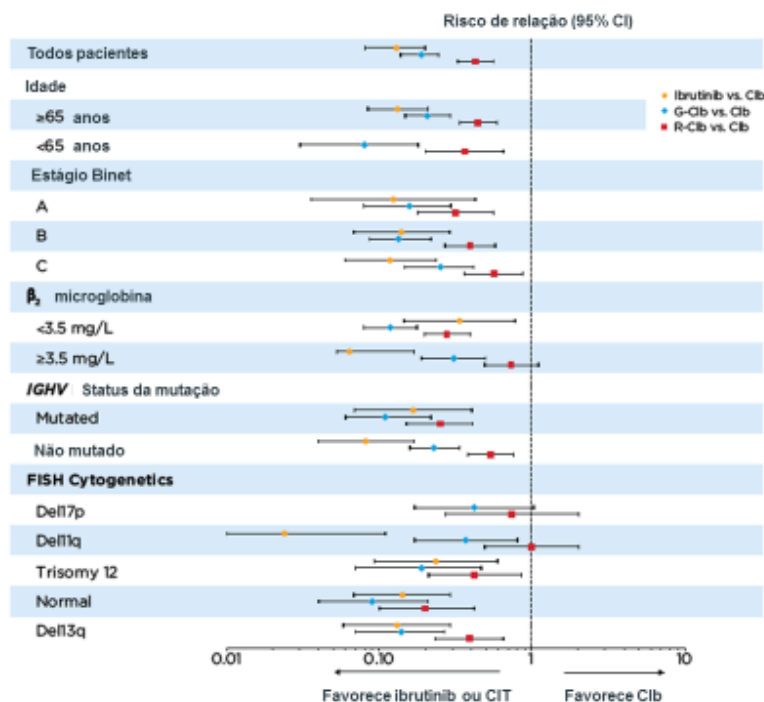
Figura 34. SLP por subgrupos com o braço de ibrutinibe no RESONATE-2



Fonte: Robak et al 2017

A comparação dos HRs de SLP por subgrupos do RESONATE-2 e CLL11, que utilizaram clorambucil como um comparador comum e envolveram pacientes mais velhos (ou unfit), mostrou que a magnitude do benefício da PFS com o ibrutinibe versus clorambucil pareceu maior do que com G-Clb ou R-Clb versus clorambucil, especialmente entre os subgrupos de pacientes de alto risco, como mostra a Figura 35.

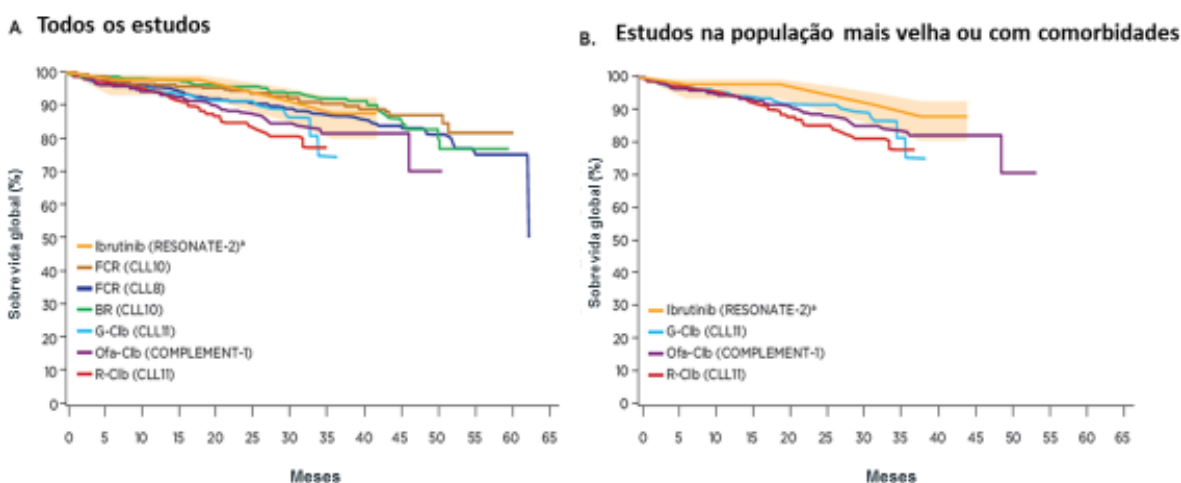
Figura 35. Forest Plot dos HRs para SLP de ibrutinibe, R-Clb e G-Clb



Fonte: Robak et al 2017

Em relação a SG, os resultados de ibrutinibe foram comparáveis aos regimes quimioterápicos, como mostra a Figura 36 A. Para a população mais velha ou *unfit* o ibrutinibe apresentou uma SG mais favorável do que Ofa-Clb, R-Clb, e G-Clb, como mostra a Figura 36 B.

Figura 36. SG de ibrutinibe vs. outros regimes



Fonte: Robak et al 2017

Com relação aos resultados de segurança, a duração média do tratamento foi consideravelmente mais longa para o ibrutinibe do que para os regimes quimioterápicos, como mostra a Tabela 14. Apesar do período mais longo de observação para o ibrutinibe, a taxa de EAs grau ≥ 3 foram semelhantes com as taxas com G-Clb. Além disso, a taxa de neutropenia grau ≥ 3 foi menor para ibrutinibe em comparação com os quimioimunoterápicos.

A taxa de EAs globais de grau ≥ 3 foi de 48% durante os primeiros 6 meses de ibrutinibe (semelhante à duração do tratamento com quimioimunoterápicos), incluindo infecções (13%), neutropenia (6%), anemia (6%) e trombocitopenia (1%). Na população de pacientes mais velhos (> 65 anos), o ibrutinibe foi associado a taxas mais baixas de citopenias grau ≥ 3 em relação àquelas para BR e FCR, e as taxas de infecção foram semelhantes àquelas para BR. Pacientes tratados no estudo CLL10 tiveram taxas mais altas de infecções grau ≥ 3 , neutropenia e trombocitopenia com FCR versus BR, que foram mais pronunciadas entre os pacientes mais velhos. Por fim, é importante ressaltar que no estudo CLL10, infecções de qualquer grau e todos os EAs graves foram relatados até 5 anos após o tratamento.

Tabela 14. Eventos adversos grau ≥ 3

Populações	RESONATE- 2 Ibrutinibe (N = 135)	CLL10 BR (N = 278)	CLL10 FCR (N = 279)	CLL8 FCR (N = 404)	CLL11 G-Clb (N = 336)	CLL11 R-Clb (N = 321)	COMPLEMENT- 1 Ofa-Clb (N=217)
Mediana duração tto, me	34,1	6	6	5,2	6	6	6
EAs globais grau ≥ 3, n (%)	99 (73)	234 (84)	261 (94)	309 (76)	235 (70)	177 (55)	109 (50)
Infecções grau ≥ 3, n (%)		74 (27)	111 (40)	103 (25)	40 (12)	44 (14)	20 (9)
≤ 65 anos	-	47 (27)	70 (36)	-	-	-	-
> 65 anos	34 (25)	27 (25)	41 (48)	-	-	-	-
Citopenias grau ≥ 3, n (%)							
Neutropenias		164 (59)	235 (84)	136 (34)	11 (33)	91 (28)	56 (26)
≤ 65 anos	-	89 (52)	159 (82)	-	-	-	-
> 65 anos	16 (12)	65 (61)	76 (88)	-	-	-	-
Trombocitopenia	-	40 (14)	60 (22)	30 (7)	35 (10)	10 (3)	10 (5)
≤ 65 anos	-	17 (10)	34 (18)	-	-	-	-
> 65 anos	5 (4)	23 (21)	26 (30)	-	-	-	-
Anemia	-	29 (10)	38 (14)	22 (5)	14 (4)	12 94)	10 (5)
≤ 65 anos	-	15 (9)	26 (13)	-	-	-	-
> 65 anos	9 (7)	14 913)	12 (14)	-	-	-	-

Fonte: Robak et al 2017

A partir dos resultados desses estudos, os autores concluíram que, quando comparado aos regimes quimioimunoterápicos, o tratamento em primeira linha com ibrutinibe proporciona maior SLP e um perfil de segurança geralmente mais favorável para os pacientes com LLC, principalmente em pacientes de alto risco, com doença avançada, presença de del11q e status do IgVH não mutado.

ESTUDOS DE FASE III RECENTEMENTE PUBLICADOS

Shanafelt et al, ASH 2018 (83)

O estudo ECOG 1912, teve como objetivo avaliar a eficácia de ibrutinibe comparado ao FCR como tratamento em primeira linha em pacientes jovens com LLC. Este estudo clínico multicêntrico de fase 3 teve como desfecho primário a sobrevida livre de progressão (SLP) e como desfecho secundário a sobrevida global (SG).

Os critérios de inclusão no estudo clínico foram ausência de tratamento prévio para LLC, indicação de tratamento conforme critério da IWCLL 2008, idade ≤ 70 anos, ECOG 0-2, CrCl > 40 mL/min, capacidade de tolerar o tratamento com FCR e ausência de Del17p.

Um total de 529 pacientes foram randomizados em uma proporção 2:1 (354:175) para receberem como tratamento ibrutinibe oral (dose de 420 mg uma vez ao dia até progressão da doença ou efeitos tóxicos inaceitáveis) concomitantemente com rituximabe (50 mg/m² intravenoso (IV) no dia 1 do ciclo 2 (D1C2), 325 mg/m² IV no D2C2 e 500 mg/m² IV no D1 dos ciclos 3-7). No braço comparador do estudo, foi administrado aos pacientes FCR (Fludarabina 25 mg/m² IV D1-D3 nos ciclos 1-6, Ciclofosfamida 250 mg/m² IV D1-D3 nos ciclos 1-6 e rituximabe 50 mg/m² IV D1C1, 325 mg/m² IV D2C1 e 500 mg/m² IV no D1 ciclos 2-6).

Os pacientes do estudo possuíam uma mediana de idade de 58 anos e uma proporção considerável dos mesmos apresentava estágio avançado da doença (43,1% em estágio RAI III-IV). A proporção de pacientes apresentando fatores de mau prognóstico como Del11q e IGHV não mutado também foi considerável na população estudada (22,2% e 71,1%, respectivamente). Os pacientes de ambos os grupos de estudo estavam equilibrados em relação as características clínicas e demográficas.

Com uma mediana de seguimento clínico dos pacientes de 33,6 meses, os resultados do estudo mostraram que o tratamento com IR mostrou uma SLP mais prolongada em relação ao FCR, apresentando uma redução de 65% no risco relativo (RR) de progressão ou morte de (RR:0,35, IC 95%: 0,22-0,56; $P < 0,00001$). A SLP também se mostrou favorável em relação ao tratamento com IR nos subgrupos de análise idade, sexo, performance status, estadio da doença, presença de Del11q e IGVH não mutado. Em relação a SG, nenhum dos tratamentos avaliados atingiu a mediana. No entanto, o tratamento em primeira linha com IR reduz em 83% o risco de morte em relação ao FCR (RR: 0,17, IC 95% :0,05-0,54; $P = 0,0003$).

Na análise de segurança de ambos os tratamentos no estudo, os eventos adversos grau ≥ 3 foram mais frequentes no grupo de pacientes que recebeu FCR quando comparado a IR (72,2% vs 58,5%, $p=0,004$, respectivamente), sendo significativo o surgimento de neutropenia (43,7%), anemia (12%), trombocitopenia (13,9%) e infecção (19%) nos pacientes que receberam quimioterapia. Dentre os eventos adversos associados anteriormente ao ibrutinibe, o único que mostrou maior frequência nos pacientes que receberam este tratamento em relação a aqueles que receberam FRC foi a hipertensão (7,4% vs 1,9%, respectivamente, $p=0,01$).

Os autores concluíram que a combinação de ibrutinibe com rituximabe provê SLP e SG superiores em relação ao FCR em pacientes com LLC com idade ≤ 70 anos, previamente não tratados. Ainda, o estudo mostra que esta combinação de drogas é bem tolerada pelos pacientes. O autor enfatizou que os achados deste estudo têm implicações clínicas imediatas na prática clínica e estabelecem o ibrutinibe como a terapia mais eficaz para o tratamento em primeira linha de pacientes com LLC.

Moreno et al, ASH 2018 (85)

O estudo iLLUMINATE, teve como objetivo avaliar a eficácia da adição de obinutuzumabe ao ibrutinibe (IG) em relação a combinação clorambucil – obinutuzumabe (ClbG) como tratamento em primeira linha em pacientes com LLC. Este estudo clínico multicêntrico, open-label, de fase 3, teve como desfecho primário a SLP avaliada por um comitê revisor independente e como desfecho secundário a SG e segurança.

Os critérios de inclusão no estudo clínico foram ausência de tratamento prévio para LLC e indicação de tratamento conforme critério da IWCLL 2008, idade ≥ 65 anos ou ≤ 65 anos com ≥ 1 comorbidades coexistentes: CIRS >6 , CrCl <70 mL/min, Del17p ou mutação TP53.

Um total de 229 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 (113:116) para receberem (a) ibrutinibe oral (dose de 420 mg uma vez ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável) concomitantemente com obinutuzumabe 100 mg IV no D1C1, 900 mg no D2C1, 1000 mg no D8C1 e D15C1, e 1000 mg no D1 dos ciclos C2-6, ou (b) Clorambucil 0,5mg/kg no D1 e D15 dos C1-6, concomitantemente com Obinutuzumab 100 mg IV no D1C1, 900 mg no D2C1, 1000 mg no D8C1 e D15C1, e 1000 mg no D1 dos ciclos C2-6.

Os pacientes incluídos no estudo possuíam uma mediana de idade de 71 anos e 65% dos pacientes constituíam uma população de alto risco e mau prognóstico (Del17p), Del(11q)(),

TP53 mutado e IgVH não mutado) também foi considerável na população estudada. Por fim, os pacientes dos dois grupos de estudo estavam equilibrados em relação as demais características clínicas e demográficas.

Com uma mediana de seguimento dos pacientes de 31,3 meses, os resultados do estudo mostraram que o regime terapêutico que combina ibrutinibe e obinutuzumabe apresentou uma redução no RR de progressão ou morte de 77% em relação ao regime clorambucil - obinutuzumabe (IG vs ClbG: RR 0,23, 95% CI: 0,15-0,37, $p<0,001$). Em 30 meses, a SLP do grupo em tratamento com IG foi de 79% (mediana não alcançada) em relação a 31% no grupo que recebeu ClbG (mediana de 19 meses).

Também foi observado que o regime IG reduz em 85% o risco de progressão ou morte em relação ao regime ClbG na população de alto risco (IGHV não mutado, Del11q, Del17p e/ou mutação TP53) (IG vs ClbG: RR 0,15, 95% CI: 0,087- 0,270, $p<0,001$). Em 30 meses, a SLP do grupo em tratamento com IG foi de 77% (mediana não alcançada) em relação a 16% no grupo que recebeu ClbG (mediana de 14,7 meses).

Em relação aos resultados de SG, nenhum dos grupos estudados atingiu a mediana (IG vs ClbG: RR 0,92, 95% CI: 0,47-1,72, $p=0,81$), com SLp em 30 meses de 86% no grupo IG e 85% no grupo ClbG. No entanto, o tratamento com IG reduz o risco de necessidade de próximo tratamento em 94% em relação a ClbG (IG vs ClbG: RR: 0,06, 95% CI: 0,02-0,15, $p<0,0001$).

O estudo também mostrou que uma maior proporção de pacientes em tratamento com IG tiveram melhores taxas de resposta em relação ao grupo que recebeu ClbG (88% vs 73%, respectivamente). Ainda, 19% dos pacientes no grupo tratado com IG alcançaram uma resposta completa, comparado a 8% no grupo que recebeu ClbG. A maior proporção de pacientes que tiveram taxas de resposta no tratamento com IG em relação a ClbG também foi observada para o subgrupo de pacientes de alto risco (90% vs 68%, respectivamente). A superioridade do tratamento com IG sobre ClbG também foi observada no subgrupo de pacientes de risco quando avaliada a taxa de resposta (90% vs 68%) e resposta completa (14% vs 4%).

Neste estudo, doença residual mínima (DRM) negativa na medula óssea e/ou sangue venoso foi observada em maior frequência em pacientes tratados com IG em relação a aqueles que receberam ClbG (35% vs 25%).

A análise de segurança dos tratamentos, os eventos adversos observados foram consistentes com aqueles esperados para cada uma das drogas individualmente. Nos primeiros 6 meses de tratamento, eventos hematológicos de grau ≥ 3 foram observados com maior frequência nos pacientes que receberam ClbG em relação a IG (71% vs 54%, respectivamente). Em relação as reações infusionais, pacientes que receberam ClbG tiveram uma maior taxa de descontinuação do tratamento com G devido a IRR em relação aos que receberam IG (6% vs 0%), bem como maior frequência de interrupção de dose de G por este tipo de evento adverso (30% vs 6%).

Os autores concluíram que ibrutinibe combinado com obinutuzumabe representa uma opção de tratamento em primeira linha, livre de quimioterapia, efetivo e seguro, para pacientes com LLC, principalmente aqueles de alto risco.

REVISÃO DE LITERATURA DE ESTUDOS DE MUNDO REAL

Evidências de mundo real são um componente cada vez mais importante do desenvolvimento de tecnologias em saúde e têm um papel essencial para adequar a tomada de decisões às características mais próximas da realidade dos pacientes e, assim, tornar os cuidados de saúde mais personalizados e eficazes.

Objetivo

Esta revisão de literatura tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança em mundo real de ibrutinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com LLC.

Resultados

Salles et al (2016) (86)

Salles e colaboradores realizaram uma comparação entre dados de mundo real e os resultados dos estudos RENOATE-2TM e RESONATETM para estimar a eficácia de ibrutinibe versus regimes de tratamento de escolha do médico em pacientes LLC virgens de tratamento ou R/R. Nesse resumo apenas serão apresentados resultados para primeira linha.

A análise incluiu dados combinados de 136 pacientes do RESONATE-2TM e 195 pacientes do RESONATETM para comparar com dados de prontuários eletrônicos de 1990 a 2014 provenientes de uma base de dados de Hospitais Universitários Lyon-Sud. Essa base incluiu dados de pacientes com LLC ≥ 65 anos que estava em primeira linha (n = 118), segunda-linha (n = 95) ou linhas subsequentes de tratamento (n = 142).

Os regimes de tratamento mais utilizados na coorte de Lyon-Sud foram FCR (n=39), BR (n=9), clorambucil em monoterapia (n=16), outros regimes contendo rituximabe (n = 21) e outros regimes (n = 15). Esse padrão de tratamento está alinhado com as terapias mais frequentemente utilizadas como primeira linha na prática clínica de LLC.

Como descrito na Tabela 15, os pacientes apresentaram características semelhantes entre os dois braços, tanto em termos de características demográficas quanto em termos de fatores prognósticos. Dessa forma, os pacientes incluídos no RESONATE-2 são representativos da população de mundo real.

Tabela 15. Características dos pacientes de primeira linha na baseline

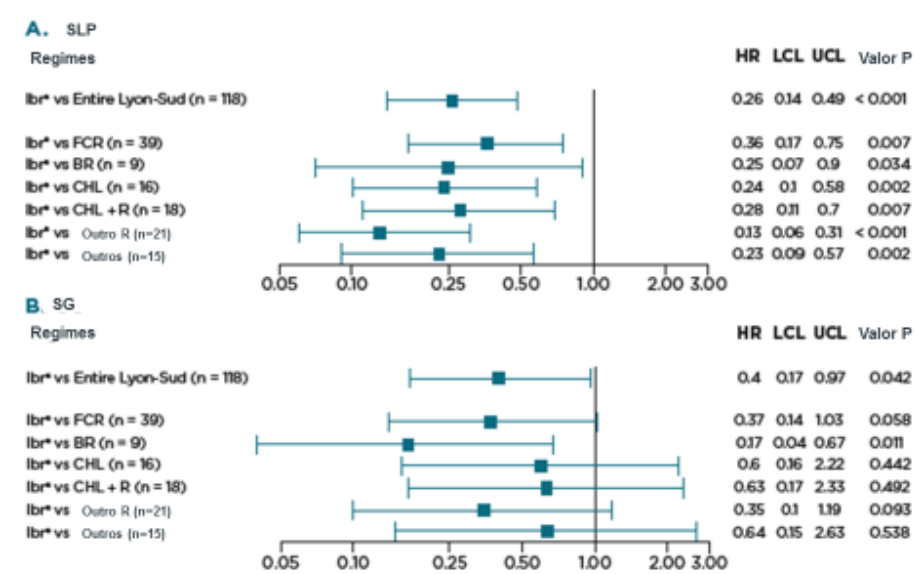
Características	RESONATE 2 (n = 136)	Lyon-Sud (n = 118)
Mediana de idade, anos	73	73
Idade, anos, n (%)		
≤ 60	-	-
60 a < 65	-	-
65 a < 70	40 (29)	41 (35)
70 a < 75	50 (37)	29 (25)
75 a < 80	24 (18)	24 (20)
80+	22 (16)	24 (20)
Sexo, n (%)		
Homens	88 (65)	70 (59)
Estadiamento, n (%)		
RAI 0/1 ou BINET A	43 (32)	26 (22)
RAI II ou BINET b	46 (34)	12 (10)
RAI III/IV ou BINET C	47 (35)	23 (19)
Dado faltante	0 (0)	57 (48)
ECOG N (%)		
0-1	125 (92)	35 (30)
2-3	11 (8)	6 (5)
Dado faltante	0 (0)	77 (65)
Linha de terapia n (%)		
1ª	136 (100)	118 (100)
2ª		
3ª		
4ª+		
Del (17p) n (%)		
Não	134 (99)	98 (83)
Sim	0 (0)	8 (7)
Dado faltante	2 (1)	12 (10)
Del (11q) n (%)		
Não	107 (79)	96 (81)
Sim	29 (21)	10 (8)
Dado faltante	0 (0)	12 (10)

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

Fonte: Salles et al (2016)

Os resultados mostraram que o ibrutinibe foi estatisticamente superior em relação aos outros regimes em termos de SLP (HR 0,26 (IC 95% 0,14-0,49; $p < 0,001$)) e SG (HR 0,40 (IC 95% 0,17-0,97; $p = 0,042$)).

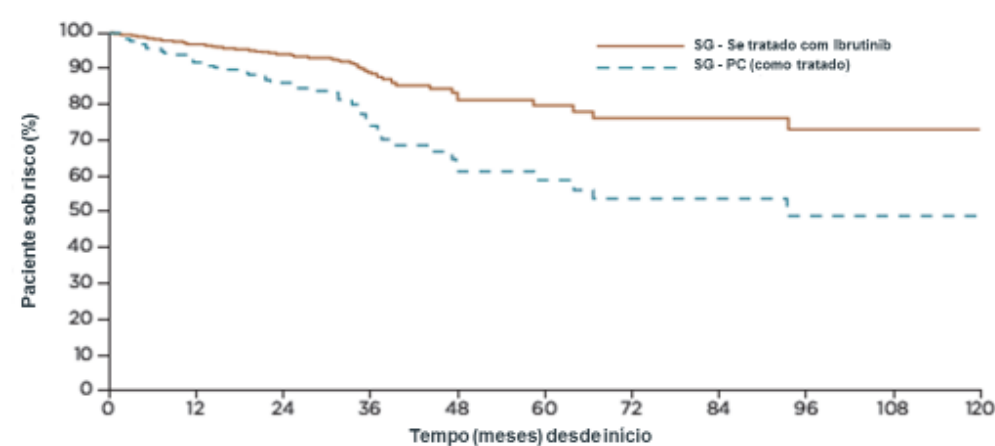
Figura 37. Resultados dos HRs ajustados para SLP (A) e SG (B) em pacientes com LLC primeira linha



Fonte: Salles et al (2016)

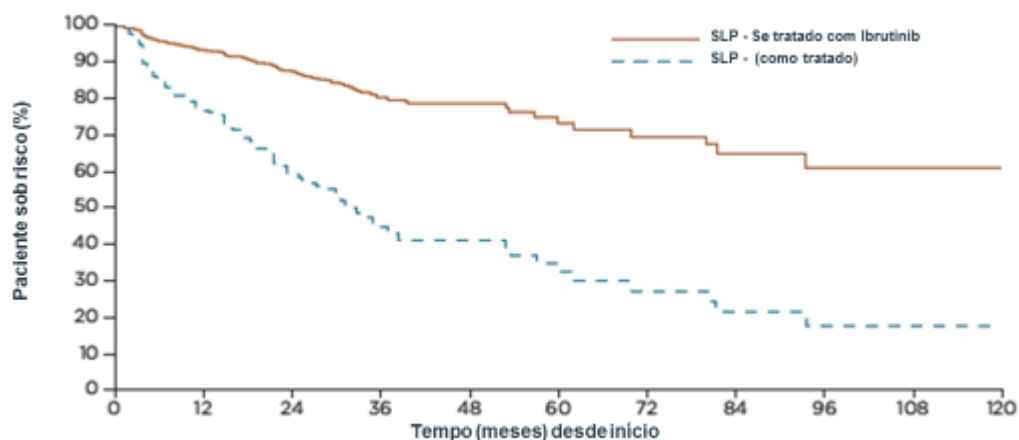
As Figura 38 e Figura 39 mostram as curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, comparando ibrutinibe e demais tratamento a escolha do médico, como FCR, BR e clorambucil, ao quais evidenciam a superioridade de ibrutinibe em relação aos demais tratamentos.

Figura 38. Curva Kaplan-Meier de SLP para ibrutinibe vs. escolha do médico



Fonte: Salles et al (2016)

Figura 39. Curva Kaplan-Meier de SG para ibrutinibe vs escolha do médico



Fonte: Salles et al (2016)

Estes resultados corroboram com os demais dados que evidenciam que ibrutinibe melhora significativamente a SLP e a SG em comparação aos regimes de primeira linha comumente usados no cenário de mundo real para pacientes com LLC.

Doubek et al (2017) (87)

Este estudo buscou comparar a eficácia do tratamento com ibrutinibe em termos de SLP e SG versus regimes de tratamento da prática clínica. Tratou-se de uma análise de comparação indireta de dados do estudo RESONATE-2 com dados de mundo real de duas bases de dados: CLLEAR (*Chronic Lymphocytic Leukemia Registry of the Czech CLL Study Group and the Czech Leukemia Study Group*) e a base de dados de Hospitais Universitários Lyon-Sud. Pacientes com menos de 65 anos e com del (17p) foram excluídos.

A base CLLEAR continha dados dos prontuários médicos eletrônicos de pacientes com LLC entre 2011 a 2016. Dentre os pacientes, 897 estavam em primeira linha, 309 em segunda linha e 128 em linhas subsequentes. Após a exclusão de pacientes com < 65 anos e com del (17p) restaram 418 pacientes em primeira linha.

A base Lyon-Sud continha dados prontuários médicos eletrônicos de pacientes com LLC entre 1990 e 2016. Dentre os pacientes, 210 estavam em primeira linha, 103 em segunda linha

e 58 em linhas subsequentes. Após a exclusão de pacientes < 65 anos e com del (17p) restaram 102 pacientes em primeira linha.

Assim no estudo de Salles et al (2016), as populações estão equilibradas em termos características demográficas e clínicas. Observa-se que esse equilíbrio ocorre não só quando comparado à coorte Lyon-Sud, como também para a coorte CLLEAR, como mostra a Tabela 17.

Tabela 16. Características de baseline

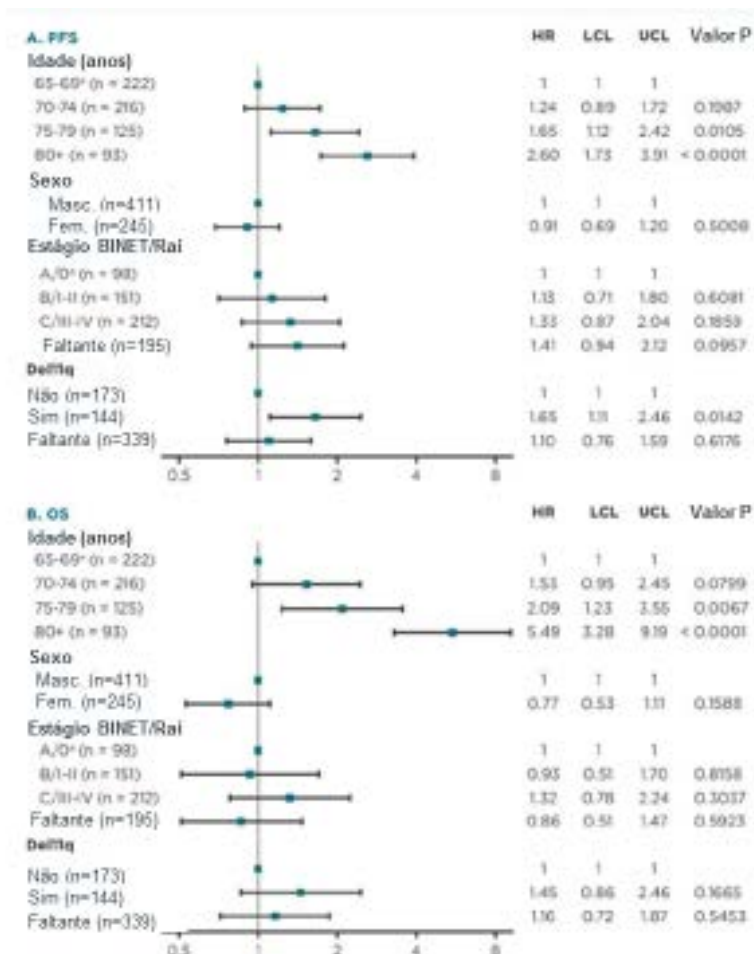
	RESONATE 2 (N= 136)	CLLEAR (N=418)	Lyon-Sud (N=102)	Pooled RW (N=520)
Idade, anos n (%)				
Mediana de idade	73,0	71,0	72,0	71,5
65-69	40 (29,4)	145 (34,7)	37 (36,3)	182 (35,0)
70-74	50 (36,8)	140 (33,5)	26 (25,5)	166 (31,,)
75-79	24 (17,6)	82 (19,6)	19 (18,6)	101 (19,4)
80+	22 (16,2)	51 (12 ,2)	20 (19,6)	71 (13,7)
Sexo n (%)				
Homens	88 (64,7)	262 (62,7)	61 (59,8)	323 (62,1)
Estadiamento BINET/Rai, n (%)				
A/O	26 (19,1)	50 (12,0)	22 (21,6)	72 (13,8)
B/I-II	63 (46,3)	77 (18,4)	11 (10,8)	88 (16,9)
C/III-IV	47 (34,6)	148 (35,4)	17 (16,7)	165 (31,7)
Dado faltante	0(0,0)	143 (34,2)	52 (51,0)	195 (37,5)
ECOG				
0	60 (44,1)	69 (16,5)	11 (10,8)	80 (15 ,4)
1	65 (47,8)	105 (25,1)	17 (16,7)	122 (23,5)
2	11 (8,1)	20 (4,8)	6 (5,9)	26 (5,0)
3	0(0,0)	5 (1,2)	0(0,0)	5 (1,0)
4	0(0,0)	1 (0,2)	0(0,0)	1 (0,2)
Faltante	0(0,0)	218 (52,2)	68 (66,7)	286 (55,0)
Del (11q) n (%)				
Não	107 (78,7)	0(0,0)	66 (64,7)	66 (12,7)

Sim	29 (21,3)	102 (24,4)	13 (12,7)	115 (22,1)
Faltante	0(0,0)	316 (75,6)	23 (22,5)	339 (65,2)

Fonte: Doubek et al (2017)

A mediana de acompanhamento foi de 16,8 meses na base CLLEAR, 37,7 meses na base Lyon-Sud e 28,1 meses no estudo RESONATE. Uma análise multivariada identificou que os fatores idade avançada, sexo masculino, estágio avançado da doença e del (11q) foram fatores de risco independentes para SLP e SG no agrupamento das coortes de mundo real e RESONATE-2, como mostra a Figura 40.

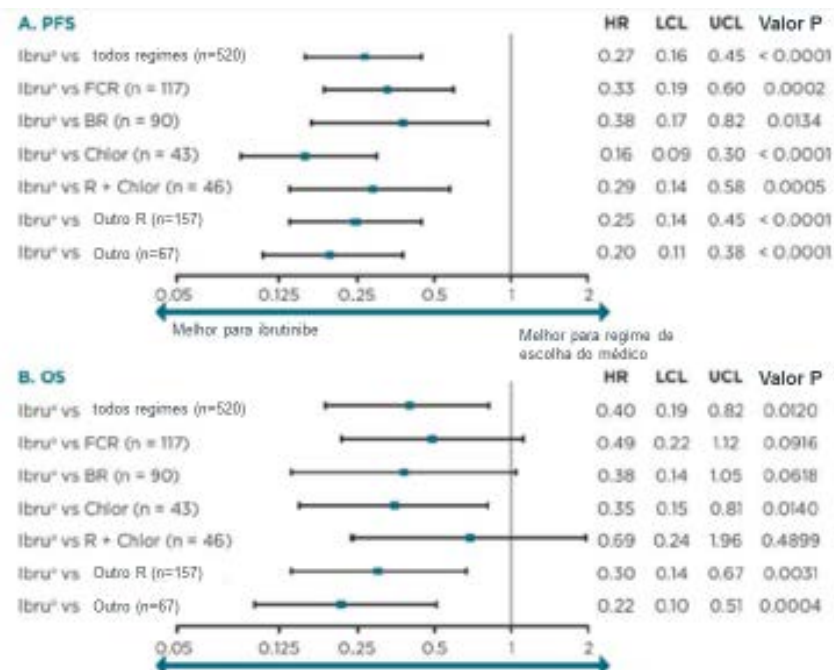
Figura 40. Análise multivariada para fatores de risco independentes em relação a SLP (A) e SG (B)



Fonte: Doubek et al (2017)

Quanto à comparação de ibrutinibe e os regimes mais frequentemente utilizados, foi encontrado que o ibrutinibe foi estatisticamente significante superior a FCR e BR em termos de SLP: HR 0,33 (IC 95% 0,19 – 0,60), $p = 0,0002$ e HR 0,38 (IC 95% 0,17 e 0,82), $p = 0,0134$, respectivamente. Para SG as estimativas de HR para ibrutinibe versus os regimes de mundo real variaram de 0,22 a 0,49 para a maioria dos regimes, com exceção do regime de rituximabe mais clorambucila, onde foi 0,69. No entanto, é importante notar que os intervalos de confiança são muito grandes (0,24-1,96) devido ao pequeno tamanho da amostra, como mostra a Figura 41.

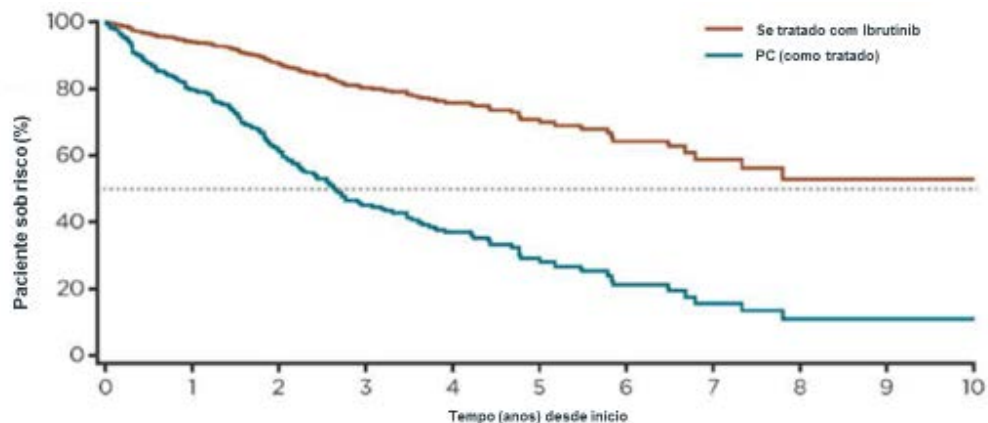
Figura 41. HRs ajustados (IC 95%) para SLP (A) e SG (B)



Fonte: Doubek et al (2017)

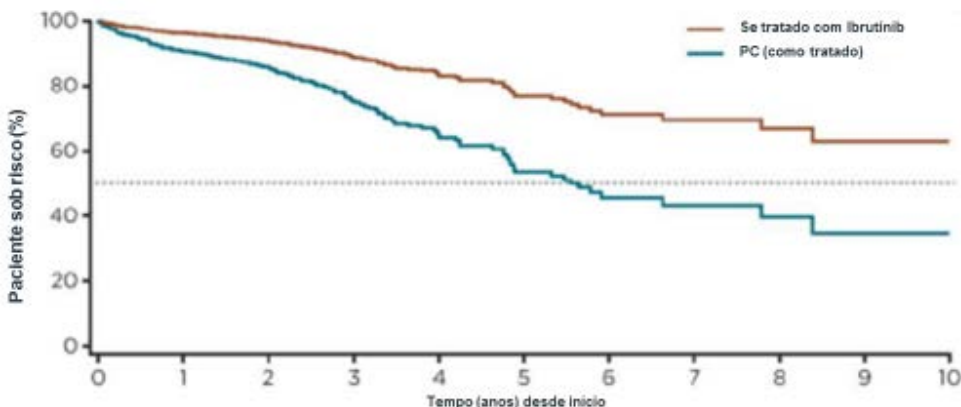
As Figura 42 e Figura 43 representam as curvas de sobrevida estimadas para SLP e SG, respectivamente, para as coortes de mundo real tratadas com ibrutinibe ou regime de escolha do médico, com base no modelo multivariado de Cox. A diferença entre as duas curvas de sobrevida reflete os HRs ajustados.

Figura 42. Curva de SLP estimada para as coortes de mundo real



Fonte: Doubek et al (2017)

Figura 43. Curva de SG estimada para as coortes de mundo real



Fonte: Doubek et al (2017)

Os resultados desse estudo demonstraram que ao comparar o ibrutinibe com os tratamentos mais comumente usados em mundo real, foram observados benefícios estatisticamente significantes para o ibrutinibe em relação a todos os regimes de tratamento em termos de SLP, e para algumas comparações em termos de SG.

Com isso, as evidências de mundo real, asseguram a validade externa dos dados dos estudos, e são um componente para adequar a tomada de decisões às características mais próximas da realidade dos pacientes. Dessa forma, os resultados de mundo real apresentadas por Doubek et al (2017) e Salles et al (2016), comprovam a superioridade de ibrutinibe, quando comparado aos demais tratamentos para o desfecho de sobrevida livre de progressão.

DISCUSSÃO

A partir das evidências apresentadas nesse dossiê foi possível observar que o ibrutinibe é um medicamento eficaz e seguro para o tratamento de primeira linha em pacientes com LLC. O ibrutinibe consegue alcançar um dos maiores desafios da LLC: ser um medicamento que equilibra bom perfil de eficácia e tolerabilidade para as diferentes necessidades das subpopulações dessa doença. As diferentes necessidades estão relacionadas com as características citogenéticas e/ou moleculares anormais, como del (17p), ou mutação TP53, o que representa aproximadamente 8% dos pacientes sintomáticos. Essa população também compreende pacientes com IgVH não mutado, que representa 50% dos pacientes diagnosticados com LLC. Dentro dessa subpopulação os pacientes ainda podem ser fit ou unfit.

Mesmo a população elegível a regimes com quimioimunoterapia possui resultados subótimos com esse tipo de tratamento, além de serem submetidos a uma toxicidade elevada. Os dados encontrados na revisão de literatura mostram que esses pacientes poderiam se beneficiar com maior eficácia do tratamento ibrutinibe, dada a sua superioridade clínica aos regimes de primeira linha comumente utilizados na prática clínica como comprovado no estudo ECOG. Além disso, a menor toxicidade do ibrutinibe e consequente menor taxa de descontinuação deve ser levada em conta como alternativa de tratamento para esses pacientes.

O estudo RESONATE-2 demonstrou que o ibrutinibe apresenta um benefício estatisticamente significativo em relação a clorambucil, em termos de SLP, SG e TRG, bem como parâmetros hematológicos, incluindo contagem de plaquetas e hemoglobina. O perfil de segurança de ibrutinibe foi coerente com o que já havia sido observado nos estudos anteriores ao RESONATE 2, sem a ocorrência de novos eventos adversos e redução de eventos ao longo do tempo. Além disso, a incidência de eventos adversos diminuiu ao longo do tempo, com a exceção de hipertensão, que pode ser facilmente manejada pelo médico. Descontinuação de tratamento ou redução da dose não foram frequentes no braço de ibrutinibe. Após um seguimento de 3 e 4 anos o ibrutinibe continuou apresentando melhoras sustentadas em termos de eficácia e segurança. Também foi demonstrado que as taxas de eventos adversos diminuíram com tempo com o uso de ibrutinibe, sendo bem mais frequentes no primeiro ano de uso do medicamento.

O benefício em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do ibrutinibe e seu perfil de tolerabilidade favorável observado no estudo RESONATE-2 foram corroborados

pelo estudo de O'Brien, que avaliou o ibrutinibe na população recidivada/refratária (n = 101) e primeira linha (n=31) em um seguimento de sete anos. Nesse estudo as medianas de SLP e SG não foram atingidas.

Vale a pena ser destacado que no estudo RESONATE-2 os resultados referentes a SLP foram consistentes na análise de subgrupo com pacientes de alto risco, pacientes com deleção no cromossomo 11q22.3 e IGVH não mutado, com estadiamento RAI III ou IV, pior escore de ECOG, deleção no cromossomo 11q22.3 e IGVH não mutado. Dessa forma, o ibrutinibe representa uma mudança no paradigma dessa doença, sendo uma terapia que consegue superar o impacto prognóstico negativo dessas alterações citogenéticas e moleculares. Apesar da mediana de SG não ter sido atingida, Beauchemin e colaboradores (2016), demonstraram que entre os estudos de LLC há uma correlação significativa entre a mediana de SLP e a mediana de SG, sendo a SLP um desfecho intermediário adequado para SG nesse tipo de câncer (88).

No momento em que o estudo RESONATE-2 foi planejado, a monoterapia com clorambucil era um dos principais tratamentos de primeira linha para pacientes com LLC idosos/*unfit* recomendado pela ESMO e NNC. Entretanto, a partir de dados de comparação indireta foi possível demonstrar que o ibrutinibe também apresenta benefícios clínicos frente a outros comparadores. Na meta-análise em rede realizada por Xu et al (2017) o ibrutinibe teve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento em termos de SLP e SG em uma avaliação que comparou esquemas terapêuticos como FCR, FC, ofatumumabe + clorambucil, rituximabe + clorambucil, bem como monoterapias com bendamustina, fludarabina ou clorambucil. Na população inelegível à fludarabina o ibrutinibe continuou sendo a melhor terapia. Além dos dados de comparação indireta apresentados neste dossiê, temos as recentes publicações de estudos de fase 3 de ibrutinibe vs terapias como FCR (ECOG), Clorambucil + obinutuzumabe (illuminate) e BR (alliance), em todos os estudos ibrutinibe, sendo em combinação com rituximabe ou não, demonstrou superioridade vs as outras terapias comumente oferecidas na prática clínica .

Segundo o exposto, os resultados desses estudos demonstraram a superioridade do ibrutinibe em relação a FCR, BR, obinutuzumabe + clorambucila e rituximabe + clorambucila, inclusive em pacientes mais velhos, com comorbidades e com alterações citogenéticas de mau prognóstico, sendo assim a terapia aprovada com maior eficácia comprovada no Brasil.

Diretrizes de tratamento

ESMO 2017 (89)

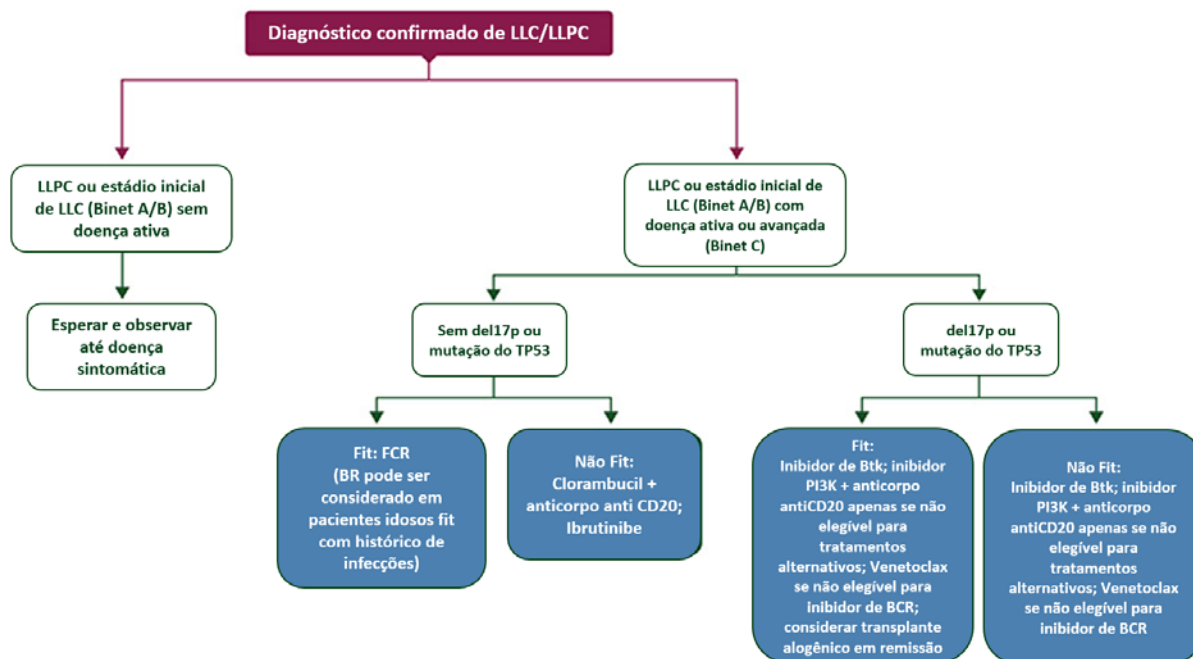
De acordo com a diretriz da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), o tratamento deve ser iniciado apenas em pacientes com doença ativa e sintomática. As condições que definem doença ativa são: sintomas significativos, citopenias não causadas por fenômenos autoimunes e adenomegalia superior a 10cm (massa bulky), esplenomegalia sintomática, tempo de duplicação de linfócitos menor que 6 meses (ou aumento superior a 50% em menos de 2 meses- somente em pacientes com mais de 30mil linfócitos/L), assim como anemia autoimune e/ou trombocitopenia pouco responsivas à terapia convencional. A presença da mutação/deleção no cromossomo 17p ou TP53 sem as condições acima mencionadas não é uma indicação para o início imediato do tratamento (7).

Tratamento de primeira linha: Para a ESMO, em pacientes *fit* sem deleção/mutação TP53, o FCR é a primeira linha de tratamento. Combinações baseadas em outros análogos de purinas, como cladribina ou pentostatina mostraram atividade similar, mas a diretriz ressalta que é incerto se elas podem substituir a fludarabina no esquema FCR. Em pacientes *fit*, mas idosos, o FCR mostrou estar associado a uma taxa mais alta de infecções graves quando comparada à bendamustina mais rituximabe (BR). Portanto, nesse grupo de pacientes, a terapia com BR pode ser considerada, embora produza menor resposta completa quando comparado a FCR.

Em pacientes com comorbidades relevantes, que geralmente são os mais idosos, mas sem deleção / mutação TP53, a diretriz indica a combinação de clorambucil associado a um anticorpo anti-CD20 (rituximabe, ofatumumabe ou obinutuzumabe).

Pacientes com deleção / mutação TP53 têm um mau prognóstico mesmo após terapia com FCR. Portanto, recomenda-se que os pacientes com deleção / mutação TP53 sejam tratados com novos inibidores (ibrutinibe, idelalisib) e rituximabe. Para pacientes *fit* que respondem ao tratamento com o ibrutinibe, idelalisib ou rituximabe a diretriz recomenda a discussão da possibilidade de um transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (90).

Figura 44. Algoritmo de tratamento da ESMO para primeira linha



FCR: Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe; BCR: B-cell receptor (receptor de células B); Btk: Bruton's tyrosine kinase (tirosina quinase de Bruton); BR: Bendamustina + rituximabe; PI3k: Phosphoinositide 3-kinase

Fonte: ESMO 2017

A ESMO ainda recomenda que uma avaliação genética completa seja conduzida quando o paciente com LLC se torne sintomático e comece a requerer tratamento. A diretriz ressalta que alterações genéticas como a mutação no TP53 redirecionam a escolha da terapia. Além disso, fitness (medido pelo CIRS) e comorbidades que o paciente apresente também influenciam a escolha do tratamento.

NCCN 2019 (91)

Primeira Linha

Na última atualização do NCCN, em fevereiro de 2019, ibrutinibe foi incluído como único regime preferencial para pacientes em primeira linha de LLC independente do perfil de risco e único tratamento considerado categoria 1 para essa mesma população.

Segundo o NCCN, o teste para status mutacional deve ser realizado especialmente caso seja considerado tratamento com imunoquimioterapia, uma vez que um

status não mutado indica uma pior resposta a esses esquemas. Ibrutinibe é o único regime preferencial no tratamento de primeira linha em LLC independente de idade ou fatores de risco como del17p/tp53. Além disso, é o único regime considerado categoria 1 de evidência na indicação de primeira linha. A Tabela 17 mostra as recomendações pela diretriz NCCN 2019 no tratamento de leucemia linfocítica crônica.

Tabela 17 - Diretriz NCCN 2019 – Leucemia linfocítica crônica

LCC sem deleção 17p/mutação TP53		
	Regime preferencial	Outras recomendações
Pacientes frágeis com comorbidades significantes (incapazes de tolerar análogos de purina) ou pacientes com idade acima de 65 anos e pacientes mais jovens com comorbidades significantes	Ibrutinibe (categoria 1)	- Bendamustina + anti CD20 (não recomendado para pacientes frágeis); -Clorambucil + anti CD20; -Alta dose de metilprednisolona + rituxumabe; - Ibrutinibe + obinutuzumabe; - Obinutuzumabe; Clorambucil; Rituximabe
Pacientes com idade menor que 65 anos e sem comorbidades significantes	Ibrutinibe (categoria 1)	- Bendamustina + anti CD20; FCR; FR; -Alta dose de metilprednisolona + rituxumabe; - Ibrutinibe + Rituximabe - Pentostatina, ciclofosfamida, rituximabe
LCC com deleção 17p/mutação TP53		
	Regime preferencial	Outras recomendações
LCC com deleção 17p/mutação TP53	Ibrutinibe	-Alemtuzumabe + rituximabe; -Alta dose de metilprednisolona + rituxumabe; - Obinutuzumabe.

Fonte: Adaptado de NCCN 2019

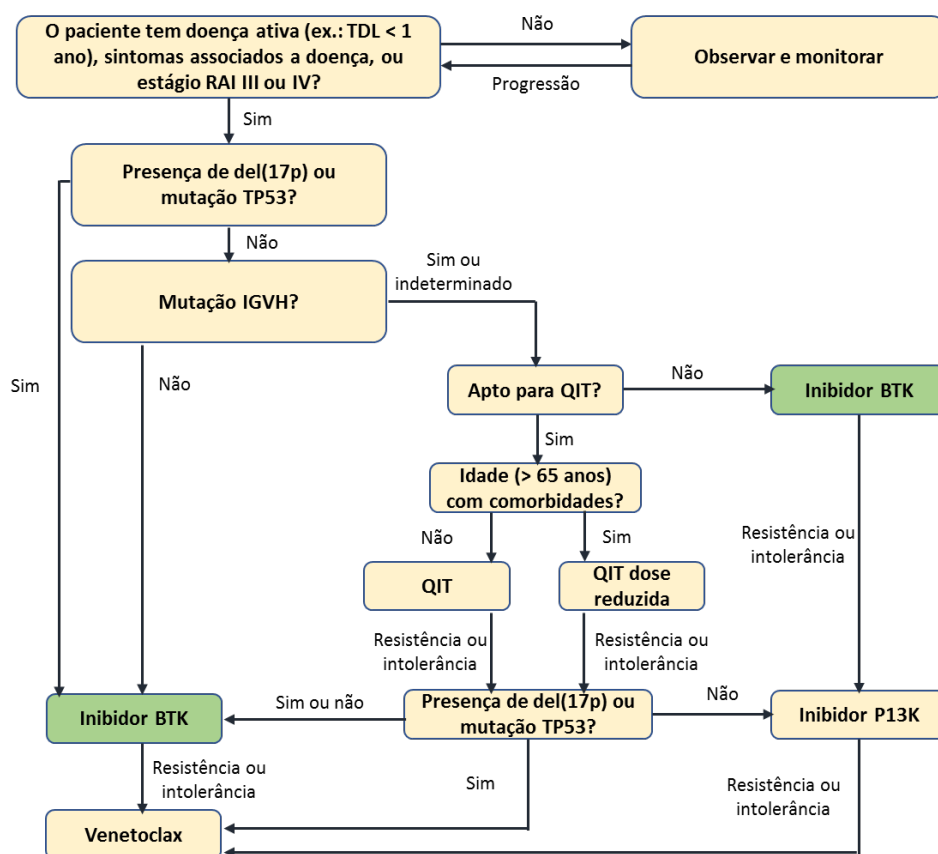
Revisão da divisão de Onco-hematologia da Universidade de San Diego (11)

Recentemente um grupo de especialistas em LLC, realizou uma revisão sobre a doença onde descrevem os principais tratamentos, publicado na revista Nature. Para o tratamento de

primeira linha a indicação do uso de ibrutinibe está condicionado à presença ou não de del(17p), mutação IgVH, possibilidade de receber quimioimunoterapia e idade.

- Pacientes com del (17): utilização de ibrutinibe (inibidor de BTK) independente do status de mutação do IgVh, dada a resposta insatisfatória desses pacientes com quimioterapia;
- Pacientes sem del (17): caso possua IgVH não mutado o paciente é diretamente indicado para o uso de ibrutinibe;
- Em pacientes com IgVH mutado o ibrutinibe é indicado nos casos de pacientes *unfit*,

Figura 45. Algoritmo de tratamento para pacientes com LLC



Mayo Clinic Proceedings (92)

Strati et al (208) realizaram uma revisão para resumir os padrões atuais de diagnóstico, prognóstico e tratamento de pacientes com LLC.

Os autores comentam que a decisão sobre a terapia de primeira linha ideal para pacientes com LLC deve ser baseada em vários fatores, incluindo a aptidão do paciente e características biológicas da doença. Pacientes *fit* são considerados bons candidatos para quimioimunoterapia com FCR. Entretanto, é ressaltado que mielossupressão prolongada, infecções precoces e tardias e segundo câncer ainda continuam sendo as principais preocupações com o uso desse regime. Como uma melhor tolerabilidade foi observada com BR, este deve ser considerado em pacientes mais velhos, nos quais a combinação BR tem eficácia comparável à da FCR.

Em pacientes frágeis é indicado como primeira linha a combinação de clorambucil e um anticorpo monoclonal anti-CD20. Em pacientes muito frágeis, com comorbidades múltiplas, tratamento com anticorpo monoclonal anti-CD20 agente único pode ser considerado, porém são esperadas baixas TRG e SLP.

Em relação ao ibrutinibe, a revisão o indica como uma opção de tratamento para pacientes unfit, não elegíveis à quimioterapia e também para os grupos de pacientes que historicamente apresentam resultados subótimos à quimioterapia como àqueles com deleção/mutação 17p ou TP53.

Recomendações de Agências de ATS

National Institute for Clinical Excellence (NICE) (93)

O NICE recomenda a utilização de ibrutinibe para LLC nas seguintes situações:

- Pacientes que receberam pelo menos um tratamento anterior ou
- Pacientes com del(17p) ou mutação TP53 e nos quais o tratamento com quimioimunoterapia é inviável;

O comitê de avaliação considerou todas as evidências clínicas e de mundo real atualmente disponíveis para ibrutinibe. Dessa forma, o comitê chegou a um consenso de que o ibrutinibe representa um tratamento importante e eficaz na LLC. O comitê considerou que as evidências apresentadas suportam a utilização da tecnologia em ambas as populações descritas anteriormente, além disso, a estratégia de negociação de acesso ao tratamento oferecida pela empresa também foi acatada. Além disso razão custo-efetividade incremental (RCEI) para o ibrutinibe está dentro da faixa normalmente considerada como um uso custo-efetivo para os recursos do *National Health Service (NHS)*.

- CADTH/pCODR (94):

O CADTH, a Agência Canadense de Drogas em Tecnologias Saúde, por meio do Comitê Pan Americano de revisão de Medicamentos Oncológicos, recomendou que ibrutinibe como opção de tratamento em pacientes com LLC que receberam ao menos uma terapia prévia e que sejam considerados inadequados para o tratamento com fludarabina. A recomendação foi embasada no argumento de que quando comparada a clorambucil, ibrutinibe mostra benefício clínico relevante e estatisticamente significativo com melhora da sobrevida livre de progressão, melhora da sobrevida global, melhora a qualidade de vida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apresentadas nesse dossiê demonstraram que o ibrutinibe é uma terapia de primeira linha eficaz e segura em pacientes com LLC em primeira linha de tratamento. Os estudos apresentados apontam para uma melhora de SG e SLP, além de serem consistentes em populações onde as necessidades médicas não atendidas quanto a toxicidade e/ou eficácia ainda são grandes, como a população idosa e/ou com comorbidades e as populações com perfis genéticos e moleculares de alto risco.

No momento em que sabe-se que as características citogenéticas, moleculares, idade e comorbidades influenciam o prognóstico da doença, faz-se necessário individualizar o tratamento para cada tipo de paciente e assim oferecer a opção de maior eficácia para este perfil. Especificamente em LLC, os padrões de tratamento incluídos no rol da ANS atualmente não atendem as necessidades dos pacientes com LLC em 1ª linha de tratamento, os quais já possuem opções mais eficazes/efetivas e seguras não incluídas no rol.

Nos pacientes *unfit*/idosos o ibrutinibe representa um avanço principalmente porque seus resultados demonstram que a superioridade clínica não é associada a uma maior toxicidade. Um ponto extremamente importante em um cenário onde as terapias mais eficazes foram sempre também as mais tóxicas e este paciente se encontrava com uma necessidade não atendida com as terapias disponíveis a ele, com menor eficácia e ainda sim maior toxicidade. Nos pacientes com alto risco genético/molecular, como del17p e IGVH não mutado, o tratamento com ibrutinibe representa uma mudança de paradigma, visto que o benefício clínico é mantido independente dessas alterações citogenéticas, resultado que não é alcançado com os demais tratamentos oferecidos, onde esses marcadores de mau prognóstico levam a desfechos significativamente inferiores.

Além disso, os resultados do ibrutinibe demonstram que sua superioridade frente a outros regimes é sustentada em longo prazo, corroborada em estudos de mundo real e independente de fatores de mau prognóstico e fitness do paciente, sendo a opção atual mais segura e mais eficaz para os pacientes com LLC em primeira linha de tratamento.

Dessa forma, o ibrutinibe atende a uma necessidade não atendida por nenhum outro tratamento disponível na saúde suplementar para pacientes com LLC em primeira linha, e sua eficácia é reconhecida por diretrizes internacionais, sendo indicado como terapia preferencial por diversas diretrizes e incorporado em diversas agências de avaliação de tecnologia internacionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garicochea B. Patogênese da leucemia linfóide crônica Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. Garicochea B Rev bras hematol hemoter. 2005;
2. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig VH Genes Are Associated With a More Aggressive Form of Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 1999 Sep;94(6):1848 LP-1854.
3. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V Gene Mutation Status and CD38 Expression As Novel Prognostic Indicators in Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 1999 Sep;94(6):1840 LP-1847.
4. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Dohner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood. 2014 May;123(21):3247–54.
5. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar;370(12):1101–10.
6. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2007 Dec;25(35):5616–23.
7. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;
8. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2014;
9. Zent CS, Kay NE. Management of patients with chronic lymphocytic leukemia with a high risk of adverse outcome: the Mayo Clinic approach. Leuk Lymphoma. 2011;
10. Van Sanden S, Baculea S, Diels J, Cote S. Comparative Efficacy of Ibrutinib Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. Adv Ther. 2017 Jul;34(7):1650–61.
11. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Dis Prim. 2017 Feb;3:17008.

12. Zhang S, Kipps TJ. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:103–18.
13. Rebora P, Lee M, Czene K, Valsecchi MG, Reilly M. High risks of familial chronic lymphatic leukemia for specific relatives: signposts for genetic discovery? Vol. 26, *Leukemia.* England; 2012. p. 2419–21.
14. Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R, Chiorazzi N, Rai K, Ferrarini M, et al. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest.* 2012;
15. Nascimento RJM. Estudo de citocinas, imunofenotipagem, aberrações cromossômicas e da vitamina D em pacientes com diagnóstico de leucemia linfóide crônica atípica. Tese de Doutorado. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia. 2016. p. 118.
16. Ghia P, Hillmen P, Moreno C, Stilgenbauer S. Outcomes of Standard-of-Care Regimens in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Unmutated Immunoglobulin Heavy Chain Variable Genes. *XVII Int Work Chronic Lymphocytic Leuk.* 2017;
17. Zent CS, Burack WR. Mutations in chronic lymphocytic leukemia and how they affect therapy choice: focus on NOTCH1, SF3B1, and TP53. *ASH Educ Progr B.* 2014 Dec;2014(1):119–24.
18. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 Mutation and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;
19. Vasconcelos Y. Marcadores de prognóstico na leucemia linfocítica crônica . Vol. 27, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia .* scielo ; 2005. p. 253–6.
20. Anna P, Gonzalo B, Blanca E. Genetic Abnormalities in Chronic Lymphocytic Leukemia: Where We Are and Where We Go. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
21. Del Giudice I, Bonina S, Marinelli M, Cafforio L, Raponi S, Boldrini E, et al. BIRC3 disruption and Copy Number Aberrations in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients with 11q Deletion. *Blood.* 2014 Dec;124(21):3295 LP-3295.
22. Piazeria FZ. Análise de expressão de genes da família SETD em leucemia linfocítica crônica. 2015. 127f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade de Brasília, Brasília. 2015. p. 127.
23. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: Results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;

24. Brasil. INCA - Estimativa 2018. 2018. p. 130.
25. Callera F, Brasil AAV, Casali ARDL, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa MDA, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;
26. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, Chen L, Keating MJ, Gribben JG, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2004 Aug;351(9):893–901.
27. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008 Sep;112(5):1923–30.
28. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008.
29. Oscier D, Dearden C, Eren E, et.al. Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol.* 2012;
30. Dronca RS, Jevremovic D, Hanson CA, Rabe KG, Shanafelt TD, Morice WG, et al. CD5-positive chronic B-cell lymphoproliferative disorders: diagnosis and prognosis of a heterogeneous disease entity. *Cytom Part B - Clin Cytom.* 2010;
31. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;
32. Chauffaille M, Sandes A, Gonçalves M. Manejo da LLC na era pós-molecular. *Revista Médica.* 2016.
33. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981;
34. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN PB. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975;

35. Kirkhus L, Jordhoy M, Saltyte Benth J, Rostoft S, Selbaek G, Jensen Hjermstad M, et al. Comparing comorbidity scales: Attending physician score versus the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics. *J Geriatr Oncol*. 2016 Mar;7(2):90–8.
36. Smolej L, Šimkovič M. State of the art paper Practical approach to management of chronic lymphocytic leukemia. *Arch Med Sci*. 2016;12(2):448–56.
37. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun;131(25):2745–60.
38. Janssen Pharmaceuticals Inc [Data on File]. Epidemiology model: Assessment of Target Population - Frontline Chronic lymphocytic leukemia (CLL). 2016.
39. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood*. 2010 Jan;115(2):187 LP-197.
40. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia (CLL): first-line treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2005;285–91.
41. Goede V, Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs Aging*. 2011 Mar;28(3):163–76.
42. Eichhorst B, Hallek M, Goede V. New treatment approaches in CLL: Challenges and opportunities in the elderly. *J Geriatr Oncol*. 2016 Sep;7(5):375–82.
43. Strati P, Jain N, O'Brien S. Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2018 May;93(5):651–64.
44. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Semin Oncol*. 2006;
45. Garnica M, Nucci M. Epidemiologia, tratamento e profilaxia das infecções na leucemia linfóide crônica . Vol. 27, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* . scielo ; 2005. p. 290–300.
46. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* [Internet]. 2014 Jun;99(6):1095–100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24584349>

47. Zent CS. Improving quality of life in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1247–8.
48. van den Broek EC, Oerlemans S, Nijziel MR, Posthuma EFM, Coebergh JWW, van de Poll-Franse L V. Impact of active surveillance, chlorambucil, and other therapy on health-related quality of life in patients with CLL/SLL in the Netherlands. *Ann Hematol*. 2015;94(1):45–56.
49. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EFM, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res*. 2015;24(12):2895–906.
50. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1289–98.
51. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). GLOBOCAN. (2017). "Leukemia - Estimated mortality (World). 2017;
52. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D MC and PD. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan>. 2008.
53. Strati P, Chaffee K, Achenbach S, Schwager SM, Call TG, Kay NE, et al. Disease Progression and Complications Are the Main Cause of Death in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Independent of Age and Comorbidities at Diagnosis. *Blood*. 2015 Dec;126(23):5265 LP-5265.
54. Ahn IE, Farber CM, Davids MS, Grinblatt DL, Kay NE, Lamanna N, et al. Early progression of disease as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2017 Nov;1(25):2433–43.
55. Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyögg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;
56. Stephens JM, Gramegna P, Laskin B, Botteman MF, Pashos CL. Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review. *Am J Ther*. 2005;12(5):460–6.

57. Monberg MJ, Shukla A, Le H V, Lin T, Bonifacio G. Economic Cost of Adverse Events Per Course of Therapy with Commonly Used First-Line Regimens for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Value Heal.* 2014 May;17(3):A79.
58. Paloni EDMP, Ferreira CN, Asano E, Santana CFSD, Pereira ML. Direct Medical Costs (DMC) of Treating Chronic Lymphoid Leukemia (CLL) Patients in the Private Health Care System in Brazil: Results from a 12-Month Retrospective Analysis of an Administrative Database. *Value Heal.* 2013;16(7):A684–5.
59. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164–74.
60. Fink A-M, Busch R, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, et al. Chemoimmunotherapy With Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Bendamustine and Rituximab (BR) In Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) With Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of a Planned . Eichhorst B, editor. *Blood.* 2013 Nov;122(21):526 LP-526.
61. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic L. *Blood.* 2014 Dec;124(21):19 LP-19.
62. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet.* 2015 May;385(9980):1873–83.
63. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2009 Oct;114(16):3382–91.
64. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol.* 2012 Oct;159(1):67–77.
65. W.G. W, A.D. Z, L.I. G, J.S. A, R.H. A, C.B. A, et al. NCCN guidelines® insights chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 1.2017:

Featured updates to the NCCN guidelines. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2017;15(3):293–311.

66. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016 Jan;127(3):303–9.
67. Fink AM, Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Pflug N, Eichhorst B, et al. Prediction of poor outcome in CLL patients following first-line treatment with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *Leukemia*. 2013 Jun;27:1949.
68. Dohner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood*. 1995 Mar;85(6):1580–9.
69. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, Neuberg DS, Reed JC, Kitada S, et al. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007 Mar;25(7):799–804.
70. Zenz T, Krober A, Scherer K, Habe S, Buhler A, Benner A, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood*. 2008 Oct;112(8):3322–9.
71. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Ferrajoli A, Burger J, Faderl S, et al. Outcomes of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. *Haematologica*. 2014 Aug;99(8):1350–5.
72. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006 Feb;107(3):885–91.
73. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007 Mar;25(7):793–8.
74. Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: Distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1643–50.

75. Herishanu Y, Goldschmidt N, Bairey O, Ruchlemer R, Fineman R, Rahimi-Levene N, et al. Efficacy and safety of front-line therapy with fludarabine-cyclophosphamide-rituximab regimen for chronic lymphocytic leukemia outside clinical trials: the Israeli CLL Study Group experience. *Haematologica*. 2015 May;100(5):662–9.
76. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(25):2425–37. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607315228>
77. Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, Baculea S, Cote S, Sanden S van, et al. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2018 May;7(5):421–41.
78. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910–9.
79. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;
80. Byrd. Up to 7 Years of Follow-Up of Single-Agent Ibrutinib in the Phase 1b/2 PCYC-1102 Trial of First-Line and Relapsed/Refractory Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. In San Diego, CA.: 60th ASH Annual Meeting & Exposition; 2018. p. Poster presented at the 60th ASH Annual Meeting.
81. Tedeschi A, CJ O, Robak T, PM B, Bairey O, Hillmen P, et al. Prolonged improvement in patient-reported outcomes (PROs) and well-being in older patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib (Ibr): 3-Year Follow-up of the RESONATE-2 Study. 2017;130(Supplement 1) (no pagination).
82. Robak T, Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Owen CJ, Bairey O, et al. Single-Agent Ibrutinib Vs Chemoimmunotherapy Regimens for Treatment-Naïve Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Cross-Trial Comparison. *Blood*. 2017 Dec;130(Suppl 1):1750 LP-1750.
83. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR)

Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). Blood [Internet]. 2018 Nov 21;132(Suppl 1):LBA-4 LP-LBA-4. Available from: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/LBA-4.abstract

84. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med [Internet]. 2018 Dec;379(26):2517–28. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L625745931>
85. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib + Obinutuzumab Versus Chlorambucil + Obinutuzumab As First-Line Treatment in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): Results from Phase 3 iLLUMINATE. Blood [Internet]. 2018 Nov 21;132(Suppl 1):691 LP-691. Available from: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/691.abstract
86. G.A. S, L. B, E. B, C. S, H. G, J. D, et al. Single-agent ibrutinib vs standard of care for patients with relapsed/refractory (R/R) and treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL): an adjusted comparison of RESONATE™ and RESONATE-2™ with the French Lyon-Sud databa. Blood. 2016;128(22) (no pagination).
87. Doubek M, Bachy E, Spacek M, Baseggio L. Single-Agent Ibrutinib Versus Real-World Treatment for Patients With Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): An Adjusted Historical Comparison of RESONATE-2™ With the CLLEAR and Lyon-Sud Databases. In: European Hematology Association. 2017.
88. Beauchemin C, Johnston JB, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia : a literature-based analysis. Curr Oncol. 2015;22(3):148–56.
89. ESMO. eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. eUpdate – Treatment Recommendations. 2017.
90. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, Van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: Stem cell transplantation or novel agents? Blood. 2014.
91. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2019.
92. Zent CS, Kay NE. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia

(CLL). Best Pract Res Clin Haematol. 2010 Mar;23(1):47–59.

93. Mikudina B, Goodall M, Adler AI. NICE guidance on ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia in the presence of 17p deletion or TP53 mutation. Lancet Oncol [Internet]. 2017;18(3):289–90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517300621>
94. CADTH. Pan Canadian Oncology Drug Review - pCODR Expert Review Committee. 2106.
95. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014.
96. Surveillance, Epidemiology and ERP (SEER). Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Statistics Facts [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 25]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
97. Chiatton C, Gomez-Almaguer D, Pavlovsky C, Tuna-Aguilar E, Basquiera AL, Palmer L, et al. Results from Hemato-Oncology Latin America Observational Registry (HOLA) Providing Real World Outcomes for the Treatment of Patients with CLL. Am Soc Hematology; 2016.

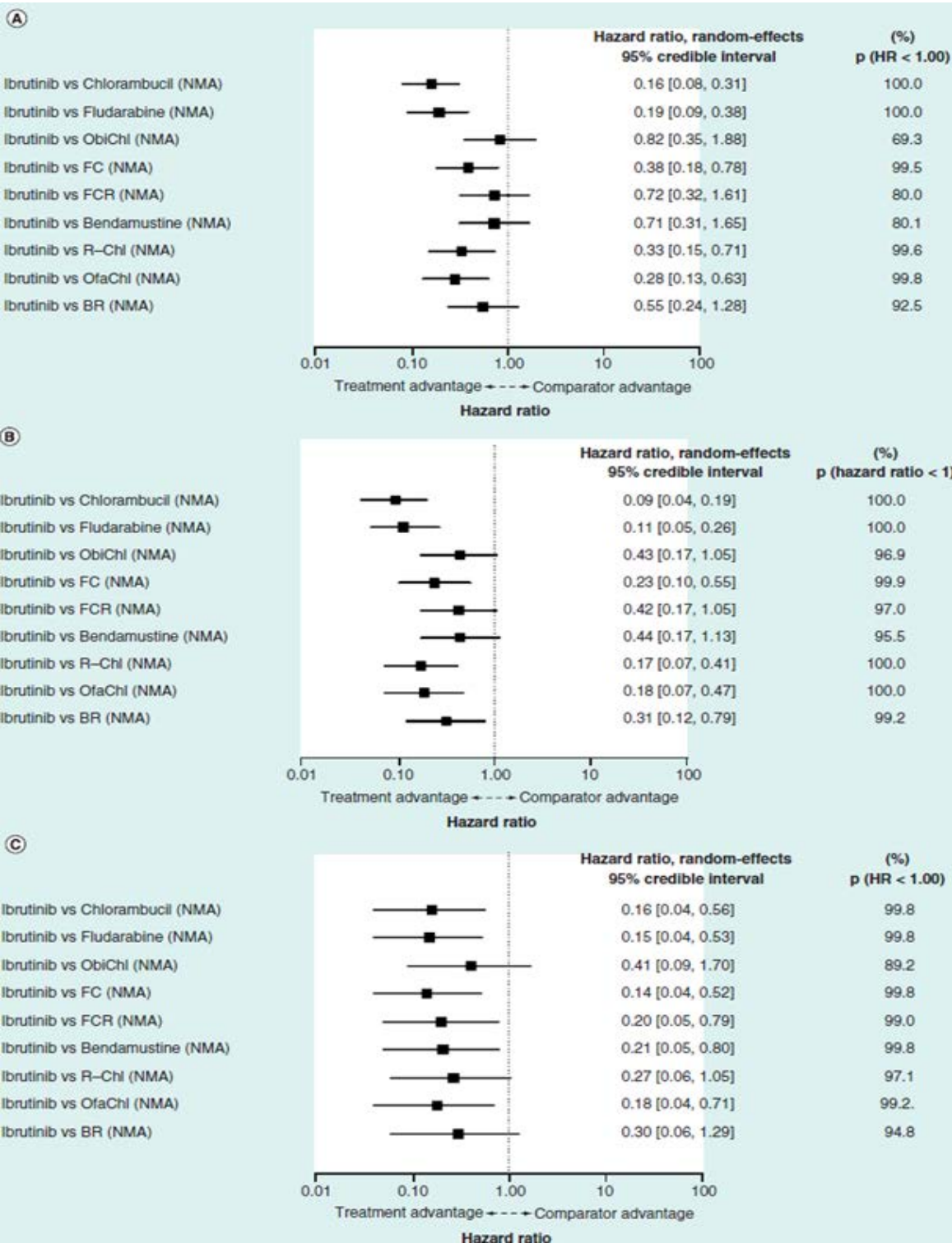
ANEXO I

Tabela 18. Estudos excluídos após leitura na íntegra

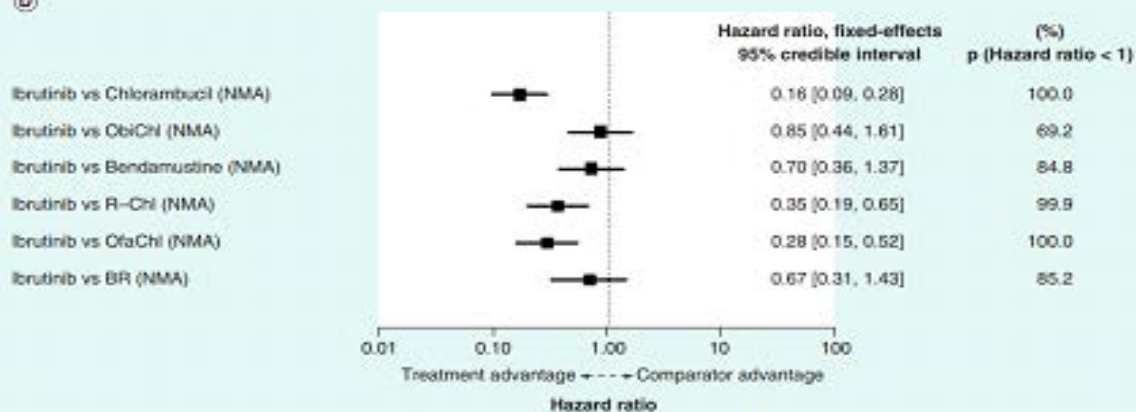
Autor/ano	Título	Revista	Motivo de exclusão
Ladyzynski	A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia	Cancer Treat Rev	Não inclui ibrutinibe
Stadler	A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Evaluate the Comparative Efficacy of Interventions for Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia	Adv Ther	Não inclui ibrutinibe

ANEXO II

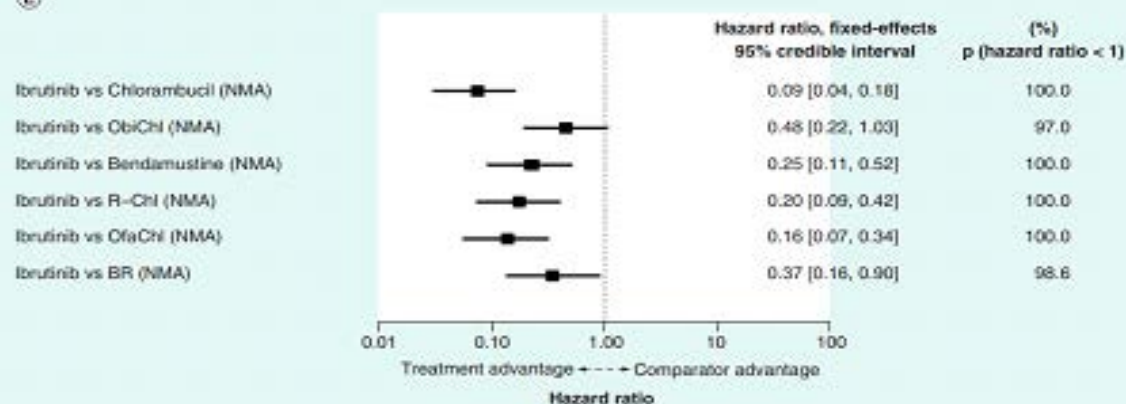
Figura 46. SLP e SG para a primeira linha de tratamento de LLC



(D)



(E)



(F)

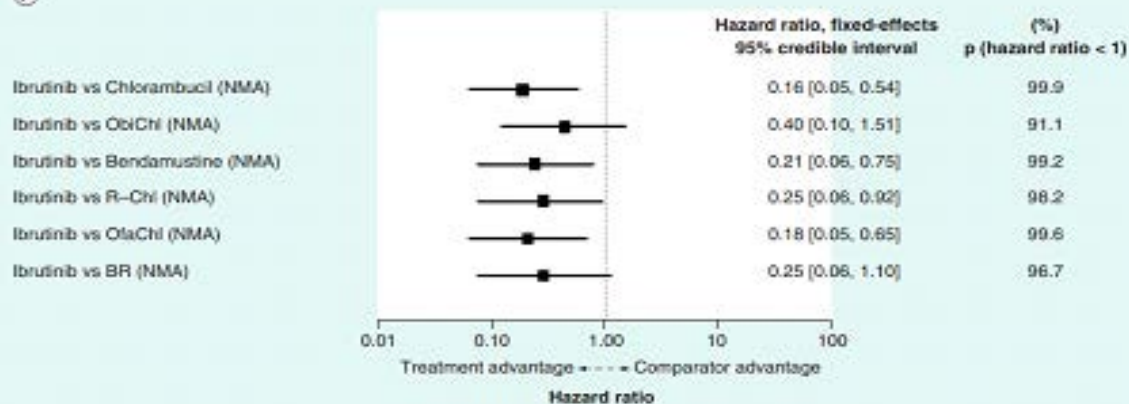


Figura 47. Probabilidade de ser o melhor tratamento na meta-análise em rede

