



Imbruvica® (ibrutinibe) como primeira linha de tratamento da leucemia linfocítica crônica

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
SUMÁRIO EXECUTIVO.....	8
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	9
1.1 Visão geral da doença.....	9
1.2 Epidemiologia	9
1.3 Apresentação clínica.....	10
1.4 Classificação e estadiamento clínico	11
1.5 Diagnóstico e prognóstico	13
1.6 Impacto da doença	15
1.7 Abordagem terapêutica.....	17
1.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais.....	17
1.7.2 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais	19
1.7.3 Limitações com o tratamento atual.....	20
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	23
2.1 Posologia e modo de administração.....	23
2.2 Mecanismo de ação.....	24
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	25
3.1 Questão do estudo	25
3.1.1 Intervenção.....	25
3.1.2 População	25
3.1.3 Comparação.....	25
3.2 Estratégia de busca.....	26
3.2.1 Fontes de dados.....	26
3.2.2 Vocabulário controlado	26
3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos	30

3.4	Critérios de qualidade.....	30
3.4.1	Avaliação crítica	31
3.4.2	Qualidade da evidência	31
3.5	Resultados da busca realizada.....	32
3.5.1	Seleção dos artigos	32
3.5.2	Descrição dos estudos selecionados.....	34
3.5.3	Análise da qualidade da evidência.....	50
3.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.	51
3.6	Outras evidências científicas	55
4.	AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	66
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
6.	REFERÊNCIAS	68
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	80
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	81
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	82
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	84

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCR	Receptor de célula B
B2M	β 2-microglobulina
BR	Bendamustina + rituximabe
BTK	Tirosina quinase de Bruton
CDR	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CIRS	Escala de Avaliação de Doenças Cumulativas
Clb	Clorambucil
ClbG	Clorambucil+obinutuzumabe
CLL-IPI	<i>International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukaemia</i>
DRM	Doença residual mínima
EA	Evento adverso
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>
FCR	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Hb	Hemoglobina
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IG	Ibrutinibe+obinutuzumabe
IGHV	Região variável da cadeia pesada de imunoglobulina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LLPC	Linfoma linfocítico de pequenas células
MAIC	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PF	Preço de fábrica

PS	<i>Performance status</i>
RC	Resposta completa
RCi	Resposta completa com recuperação hematopoiética incompleta
RP	Resposta parcial
RP-L	Resposta parcial com linfocitose
RPn	Resposta parcial nodular
RR	Risco relativo
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TCTH	Transplante de células tronco hematopoéticas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas da leucemia linfocítica crônica. (14,16,17).....	11
Tabela 2. Classificação pelos sistemas Binet e Rai. Adaptado de ESMO, 2015, Rodrigues, 2016 e NCCN,2019. (7,18,19)	12
Tabela 3. Pontuação de fatores adversos para pacientes com LLC - <i>International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL-IPI)</i> . <i>The International CLL-IPI working group</i> . (21) ...	12
Tabela 4. Impacto da deleção (17p) e mutações TP53 e IGHV no prognóstico de pacientes com LLC. <i>The International CLL-IPI working group</i> , 2016. (21).....	15
Tabela 5. Recomendações para o tratamento de primeira linha da LLC. NCCN, 2019. (67)	18
Tabela 6. Recomendações sobre indicação para o tratamento da LLC. Hallek, 2018. (68)	19
Tabela 7. Recomendações para o tratamento da LLC. Rodrigues, 2016. (7)	19
Tabela 8. Terapias antineoplásicas orais incluídas no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS, 2018. (70)	20
Tabela 9. Questão estruturada no formato PICO.	25
Tabela 10. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	27
Tabela 11. Estratégias de busca.....	29
Tabela 12. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ..	33
Tabela 13. Eventos adversos. Burger, 2015. (74)	40
Tabela 14. Comparação entre ensaios da SLP, e SG para ibrutinibe e obinutuzumabe + clorambucil (abordagem Bayesiana). Van Sanden, 2017. (84)	49
Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência.	50
Tabela 16. Estudos incluídos para análise.	51
Tabela 17. Frequência dos eventos adversos de grau ≥ 3 durante o estudo. Tedeschi, 2017. (66)	62
Tabela 18. Conclusões sobre a qualidade da evidência de ibrutinibe nas agências do Canadá e Reino Unido. (94,95).....	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (83)	32
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos.....	33
Figura 3. Análise de SLP. Burger, 2015. (74)	35
Figura 4. Análise de subgrupo da SLP. Burger, 2015. (74)	36
Figura 5. Análise de SG. Burger, 2015. (74)	37
Figura 6. Resposta global. Burger, 2015. (74).....	38
Figura 7. Variáveis hematológicas ao longo do tempo (A) Nível médio de hemoglobina e (B)Contagem média de plaquetas. Burger, 2015. (74)	39
Figura 8. Análise de SLP. Burger, 2018. (86)	45
Figura 9. Análise de SLP. Mato, 2017. (93)	64

SUMÁRIO EXECUTIVO

Sumário Executivo	
<p>Título/pergunta: Imbruvica® (ibrutinibe) é eficaz e seguro como primeira linha de tratamento de leucemia linfocítica crônica?</p>	
<p>Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra</p>	
<p>Breve justificativa para a recomendação: Imbruvica® (ibrutinibe) é um potente inibidor da tirosina quinase de Bruton, indicado para o tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC). De acordo com as evidências científicas avaliadas, o uso de ibrutinibe em primeira linha de tratamento da LLC apresentou aumento significativo da SLP, SG, taxa de resposta e melhora das variáveis hematológicas quando comparado ao clorambucil. A superioridade do ibrutinibe foi mantida para os desfechos de eficácia após seguimento de quatro anos. Além disso, pacientes tratados com ibrutinibe também apresentaram melhores desfechos de qualidade de vida que seu comparador. Ibrutinibe também apresentou perfil de segurança tolerável.</p>	
<p>População-alvo: Pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica, em primeira linha de tratamento.</p>	
<p>Tecnologia: Imbruvica® (ibrutinibe).</p>	
<p>Comparadores: Sem restrição de comparadores.</p>	
<p>Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida até junho de 2018 nas bases de dados: <i>The Cochrane Library</i>, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.</p>	
<p>Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos um ECR de fase III e seus seguimentos de três e quatro anos (RESONATE-2), e uma comparação indireta. Em comparação ao clorambucil, o tratamento com ibrutinibe apresentou resultados de sobrevida livre de progressão, risco de progressão da doença ou morte e sobrevida global significativamente melhores. Além disso, a superioridade do ibrutinibe frente ao comparador se manteve tanto na análise de subgrupo quanto no seguimento de quatro anos. Na comparação indireta, a sobrevida livre de progressão para o ibrutinibe foi superior ao obinutuzumabe+clorambucil em todos os cenários analisados. O ibrutinibe mostrou-se um medicamento com perfil de segurança tolerável, sendo fadiga, náusea e tosse os principais EAs reportados pelos pacientes.</p>	
<p>Qualidade da evidência:</p>	
Sobrevida global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de melhora em variáveis hematológicas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Visão geral da doença

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é definida como doença linfoproliferativa que possui como característica a proliferação e acúmulo de células B monoclonais no sangue, linfonodos, medula óssea e baço. (1,2)

Estima-se que a incidência mundial de LLC seja entre <1 e 5,5 casos por 100.000 habitantes, o que a caracteriza como uma doença rara. (2,3) Em estudo conduzido no Brasil, no Vale do Paraíba, a prevalência detectada foi de 2,4 casos por 100.000 habitantes. (4)

A LLC é mais comum em idosos, com incidências significativamente maiores nos pacientes com 65 anos de idade ou mais. (5–8)

A etiologia da LLC ainda é desconhecida, mas acredita-se que fatores genéticos e ambientais tenham uma importante participação no desenvolvimento da doença. A maioria dos pacientes é assintomática e a doença é detectada pelo aumento do número de linfócitos no sangue em hemograma de rotina. Quando presentes, os sintomas são pouco específicos, como febre e fadiga. (2,7)

Apesar dos avanços terapêuticos, a LLC ainda configura uma doença incurável, com risco de morte.

1.2 Epidemiologia

Globalmente, a LLC é mais frequente em países ocidentais. A incidência mundial estimada varia de <1 a 5,5 casos por 100.000 habitantes. (2,3) 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. (9)

A LLC é mais comum em idosos, brancos/caucasianos e homens. (2,7,10) Estudo realizado nos Estados Unidos reportou que a incidência de LLC aumenta com a idade, com incidência em

maiores de 65 anos de 20,6 casos por 100.000 habitantes, enquanto a incidência em menores de 65 anos é de 1,3 casos por 100.000 habitantes. (5) No mesmo país, a idade mediana de diagnóstico da LLC é de 71 anos. (8) Quanto à raça, estudo americano mostrou que a incidência ajustada pela idade foi de 3,7 e 2,5 casos por 100.000 habitantes para brancos e negros, respectivamente. (3) Em relação ao sexo, estima-se que a razão homem: mulher seja entre 1,5-2,0:1. (2)

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estima 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres para cada ano entre 2018 e 2019. (11) Este instituto não apresenta dados específicos para LLC. Entretanto, estudo realizado no Vale do Paraíba, estado de São Paulo, detectou prevalência de 2,4 casos por 100.000 habitantes, com uma incidência semestral de 0,4 casos por 100.000 habitantes. (4)

A definição de doença rara pode mudar de acordo com o país, variando de 10 a 80 pessoas acometidas por 100.000 habitantes. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, é definida como uma prevalência abaixo de 65 por 100.000 habitantes, ou 1,3 pessoa por 2.000 habitantes. (12) No Brasil, a mesma prevalência da Organização Mundial de Saúde é adotada pelo Ministério da Saúde para a definição de doenças raras. (13) Desta forma, a LLC se enquadra como uma doença rara tanto por critérios de definição internacionais, quanto pelos nacionais.

1.3 Apresentação clínica

Estima-se que até 74% dos pacientes com LLC não apresentem sintomas no momento do diagnóstico e só são diagnosticados quando um hemograma de rotina revela uma linfocitose absoluta. (14,15)

Em pacientes sintomáticos ao diagnóstico, há uma ampla variedade de características de apresentação e anormalidades físicas e laboratoriais (Tabela 1). (14,16,17) A avaliação clínica deve questionar sobre história familiar de malignidade linfoide e determinar se os sintomas B (febre, perda de peso, sudorese noturna), letargia profunda e citopenias estão relacionados à LLC, além de definir o estágio clínico. As alterações clínicas observadas em pacientes com LLC contribuem para a carga global da doença. (14,16,17)

Tabela 1. Características clínicas da leucemia linfocítica crônica. (14,16,17)

Sintomas não específicos
Fraqueza, fadiga
Desconforto abdominal
Sudorese noturna, febre
Sinais clínicos
Linfadenopatia
Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia)
Equimoses
Edema e rubor das articulações
Sintomas que podem ocorrer com doença avançada
Perda de peso
Infecções recorrentes
Sangramento secundário a trombocitopenia
Anemia sintomática

1.4 Classificação e estadiamento clínico

O estadiamento da LLC é utilizado para correlacionar achados clínicos com a estimativa do tempo de sobrevida em um esforço para tornar o tratamento da doença mais eficiente. (3) Atualmente, há dois tipos de sistemas de estadiamento clínico mais utilizados: Rai e Binet. (2,3,18) Estes sistemas são simples, baratos e baseados em exame físico e exames laboratoriais padrões. (2,18)

O sistema Rai (Tabela 2) é mais utilizado nos Estados Unidos, enquanto que o Binet é mais utilizado na Europa, apesar de ambos serem indicados pela European Society for Medical Oncology (ESMO). (3,18,19) No Brasil, o Grupo Brasileiro de LLC também recomenda esses sistemas. (7)

Tabela 2. Classificação pelos sistemas Binet e Rai. Adaptado de ESMO, 2015, Rodrigues, 2016 e NCCN,2018. (7,18,19)

Estágio	Definição	Risco	Sobrevida mediana
<i>Sistema Binet</i>			
A	Hb \geq 10,0 g/dl, trombócitos $\geq 100 \times 10^9/l$, <3 regiões de linfonodos acometidos	Baixo	>10 anos
B	Hb \geq 10,0 g/dl, trombócitos $\geq 100 \times 10^9/l$, ≥ 3 regiões de linfonodos acometidos	Intermediário	>8 anos
C	Hb < 10,0 g/dl, trombócitos < $100 \times 10^9/l$	Alto	6,5 anos
<i>Sistema Rai</i>			
0	Linfocitose $>15 \times 10^9/l$	Baixo	>10 anos
I	Linfocitose e linfadenopatia	Intermediário	>8 anos
II	Linfocitose e hepatomegalia e/ou esplenomegalia com/sem linfadenopatia	Intermediário	
III	Linfocitose e Hb < 11,0 g/dl com/sem linfadenopatia/organomegalia	Alto	6,5 anos
IV	Linfocitose e trombócitos < $100 \times 10^9/l$ com/sem linfadenopatia/organomegalia	Alto	

Hb: hemoglobina.

O curso da LLC é heterogêneo, com variações clínicas, laboratoriais, moleculares e genéticas. Os sistemas de estadiamento Rai e Binet são os mais estabelecidos e focam em aspectos clínicos. Juntamente com os aspectos clínicos, variáveis moleculares e genéticas também são de interesse para o prognóstico de pacientes com LLC. (20)

O *International CLL-IPI Working Group* propõe um escore de prognóstico baseado em aspectos genéticos, moleculares e clínicos (Tabela 3). A partir da pontuação, os pacientes são classificados em risco baixo (0-1 pontos), intermediário (2-3 pontos), alto (4-6 pontos) ou muito alto (7-10 pontos). (21)

Tabela 3. Pontuação de fatores adversos para pacientes com LLC - *International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukaemia* (CLL-IPI). *The International CLL-IPI working group*. (21)

Variável	Definição	Pontuação*
TP53	Presença de deleção ou mutação	4
IGHV	Não mutado	2
B2M	>3,5mg/L	2
Estadiamento clínico	Rai I–VI ou Binet B–C	1
Idade	>65 anos	1

* Maiores pontuações indicam pior prognóstico.

B2M: β_2 -microglobulina; LLC: Leucemia linfocítica crônica; IGHV: região variável da cadeia pesada das imunoglobulinas.

1.5 Diagnóstico e prognóstico

O Grupo Brasileiro de LLC recomenda que o diagnóstico seja realizado através de contagem completa do sangue e contagem diferencial das células sanguíneas brancas, avaliação morfológica de esfregaço de sangue e imunofenotipagem do sangue periférico. Não são recomendados para o diagnóstico de LLC biópsia e aspiração da medula óssea, nem exames de imagem como ultrassonografia e ressonância magnética. (7)

Tais procedimentos são recomendados pois o diagnóstico de LLC é caracterizado pela presença de pelo menos 5×10^9 /L linfócitos B monoclonais no sangue periférico por mais de três meses com a imunofenotipagem do sangue periférico típica (CD5+ / CD23+). (7)

Globalmente, estima-se que o prognóstico de pacientes com LLC é dependente de variáveis paciente-relacionadas (idade, sexo, comorbidades, performance status [PS]), doença-relacionadas (estágio da doença, citogenética, falência medular, imunodeficiência, transformação linfomatosa, biomarcadores) e tratamento-relacionadas (tipo de tratamento, resposta, toxicidade, doença residual mínima [DRM]). (17)

O Grupo Brasileiro de LLC também recomenda o uso dos sistemas de estadiamento Rai e Binet para avaliar o prognóstico da doença, conforme sinalizado na Tabela 2. São fatores prognósticos desfavoráveis o sexo masculino, contagem inicial de células brancas sanguíneas superior a 35×10^9 /L, tempo de duplicação dos linfócitos menor que seis meses, padrão histológico difuso na

infiltração da medula óssea e elevados níveis de beta-2 microglobulina, lactato desidrogenase, timidina sérica e CD23 sérico ao diagnóstico.

Outros fatores prognósticos relevantes que vão além de fatores clínicos são os aspectos genéticos e moleculares. Atualmente há sistemas preditores de prognóstico que consideram tais aspectos que apresentam maior relevância no curso da doença. Um bom exemplo de um desses instrumentos é o CLL-IPI (Tabela 3). (21)

Entre os marcadores séricos identificados com impacto no prognóstico da doença, destacam-se: timidina quinase, β 2-microglobulina [B2M], e marcadores genéticos, como o status mutacional da cadeia pesada da região variável da imunoglobulina (*Immunoglobulin heavy chain variable region* - IGHV) e anormalidades citogenéticas detectadas por FISH (por exemplo, del (17p), del (11q), expressão de CD38 e expressão de ZAP70). (22) Os resultados do tratamento na LLC são fortemente impactados por várias dessas características moleculares. Em particular, a deleção do braço curto (p) do cromossomo 17 (del [17p]) e/ou a mutação do TP53 foram identificadas como um dos fatores de pior prognóstico para LLC, com menor tempo para progressão da doença, menor tempo de resposta ou falta de resposta à terapia e menor tempo de sobrevida global. (23,24)

A IGHV também tem um papel importante no prognóstico da LLC, já que a presença de mutação nesta cadeia está associada a um curso clínico indolente enquanto que a ausência da mutação está relacionada com uma doença mais agressiva e progressiva. (7) Além disso, a presença de mutação da IGHV é um dos parâmetros considerados para definição do tratamento da LLC. Um exemplo disso, é a recomendação da quimioterapia apenas para pacientes jovens, elegíveis a fludarabina e que apresentem essa mutação, uma vez que este grupo apresenta bons desfechos com essa abordagem terapêutica. (25)

Na LLC, aproximadamente 50% dos pacientes têm a hipermutação somática em seu gene IGHV. (26)

A deleção (17p) ocorre em menos de 10% do total de pacientes com LLC em primeira linha, entretanto é considerada um fator prognóstico negativo pois está presente em 30%-50% dos pacientes que se tornaram refratários ao tratamento com quimioterapia ou que apresentam recidiva da doença após o tratamento. De todos os pacientes que apresentam deleção do 17p,

80% também apresentam mutação TP53. Historicamente, estes pacientes apresentam menores SG, SLP e taxa de resposta ao tratamento. (27,28)

A Tabela 4 apresenta o impacto da presença de deleção (17p) e mutações TP53 e IGHV no prognóstico de pacientes com LLC.

Tabela 4. Impacto da deleção (17p) e mutações TP53 e IGHV no prognóstico de pacientes com LLC. *The International CLL-IPI working group, 2016.* (21)

	N	Sobrevida global mediana (meses [IC95%])	Sobrevida global em 5 anos (IC95%)	Sobrevida global em 10 anos (IC95%)
Cartiótipo normal	826	125,5 (Não avaliado)	75,6% (72,5–78,6)	52,7% (48,1–57,3)
Deleção (17p)	191	30,9 (27,3–36,6)	23,9% (17,2–30,6)	14,9% (8,6–21,2)
TP53				
Mutado	69	57,2 (45,2–66,5)	43,5% (31,5–55,4)	21,8% (9,7–34,0)
Não mutado	1557	86,3 (82,9–90,4)	68,0% (65,2–70,4)	29,7% (25,5–33,8)
IGHV				
Mutado	947	Não alcançado	82,8% (80,3–85,3)	65,1% (60,7–69,5)
Não mutado	1432	77,3 (75,1–82,2)	64,2% (61,6–66,8)	24,0% (20,1–27,9)

IGHV: região variável da cadeia pesada das imunoglobulinas.

1.6 Impacto da doença

A prevalência estimada de LLC varia de 1 a 5 em 10.000 habitantes na União Europeia e é categorizada como uma doença rara nos Estados Unidos. No entanto, subgrupos de pacientes elegíveis para tratamento de primeira linha representam uma população ainda menor. (16,18,24,29,30) A doença afeta desproporcionalmente os mais idosos, sendo mais de 70% dos novos diagnósticos realizados com 65 anos de idade ou mais. (30–34) Pacientes idosos têm, em geral, menor tolerância à quimioterapia devido à presença de comorbidades como doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doenças malignas secundárias. (18,35,36)

Aproximadamente metade dos pacientes com LLC não apresentam todos os critérios do *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) para o tratamento e são observados por longos períodos sem qualquer tratamento ativo. Esta doença permanece incurável, com taxas de sobrevida que declinam com a idade. A metade dos pacientes que recebe tratamento vivencia desfechos relacionados à terapia e impactos clínicos variados de acordo com idade e forma física, presença ou ausência de anormalidades citogenéticas ou mutações e duração da resposta em terapias anteriores. (25,37–46)

O tratamento em primeira linha da LLC é dividido de acordo com as características dos pacientes:

- Pacientes *fit*: possuem função renal normal (*clearance* de creatinina >70mL/min) e nenhuma ou poucas comorbidades (Escore da Escala de Avaliação de Doenças Cumulativas [CIRS] ≤6);
- Pacientes *unfit*: possuem função renal comprometida (*clearance* de creatinina <70mL/min e/ou alta carga de comorbidades (CIRS>6) – esta categoria engloba a maioria dos pacientes dada a elevada idade mediana ao diagnóstico;
- Pacientes de alto risco: possuem deleção (17p), mutação TP53, e/ou IGHV não mutado. (2,47)

Estudos clínicos que avaliaram terapia de primeira linha relatam SG mediana de até 9 anos em pacientes com LLC sem anormalidades citogenéticas, enquanto que em pacientes com deleção 17p / mutação TP53 a sobrevida mediana é de 2 a 3 anos. (48–51) As taxas de sobrevida reduzem drasticamente com a idade. (52,53)

Pacientes com LLC sintomática têm piores estimativas de qualidade de vida quando comparados à população saudável e/ou pacientes assintomáticos, relatando menores escores na maioria das escalas de funcionalidade bem como aumento de fadiga, principal fator que impacta na qualidade de vida de indivíduos com a doença. (54,55) O bem-estar emocional dos pacientes com LLC também tem mostrado ser significativamente menor do que o da população geral e do que de pacientes com outros tipos de câncer. (56) Pacientes com mais de 70 anos demonstram escores significativamente menores para função física, domínio geral de funcionalidade e escore global de qualidade de vida quando comparados aos mais jovens. (54) Outros fatores que parecem impactar na qualidade de vida dos pacientes com LLC, além da idade avançada, são a presença de comorbidades, a resposta da doença ao tratamento e a ocorrência de eventos

adversos. (57,58) Destaca-se que dados de longo prazo sobre o impacto do tratamento na qualidade de vida são relevantes para entender os impactos holísticos dos tratamentos nos pacientes, especialmente quando se considera a natureza crônica da LLC. (59)

Além do impacto humanístico, a LLC gera um importante impacto econômico para os pacientes e suas famílias, além dos sistemas de saúde e da sociedade. (60–62) Watson *et al* (2008) reportaram que pacientes com LLC na União Europeia necessitam de tratamento e atenção médica, o que impõe um custo importante aos países membros. (63) Em estudo conduzido na Alemanha, os custos médicos diretos anuais foram de EUR 9.331 em pacientes com LLC, comparados com EUR 4.533 no grupo controle (p -valor<0,001). As maiores proporções dos custos diretos médicos em pacientes com LLC foram formadas pelos custos relacionados à hospitalização (EUR 3.453) e medicamentos (EUR 2.699) – principalmente agentes quimioterápicos, medicamentos citostáticos e medicamentos anti-infecciosos para uso sistêmico. Quando considerada a prevalência de LLC na Alemanha, os autores estimam um impacto econômico total de EUR 201,1 milhões por ano nos fundos de doença do país. (64) Em outro estudo conduzido por Varker *et al* (2014), os custos mensais por paciente foram em média de USD 15.907 (DP: 19.893) e USD 18.506 (DP: 36.977) com os tratamentos de primeira e segunda linhas, respectivamente. (65)

Em estudo com pacientes com LLC/LLCP previamente não tratados, pacientes tratados com ibrutinibe vivenciaram aumento crescente da qualidade de vida, enquanto os pacientes tratados com clorambucil apresentaram piora. (66)

1.7 Abordagem terapêutica

A indicação para o tratamento de LLC considera a presença de sintomas enquanto a escolha terapêutica leva em consideração a presença de comorbidades e condição física, risco citogenético e situação do tratamento (primeira linha ou segunda linha; responsivo ou não responsivo ao último tratamento). (7,18)

1.7.1 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais

O NCCN divide as linhas de tratamento de acordo com presença de comorbidades, idade (≥ 65 anos) e presença de deleção (17p) ou mutação TP53.

Na última atualização do NCCN, em fevereiro de 2019, ibrutinibe foi incluído como único regime preferencial e categoria 1 de evidência para pacientes em primeira linha de LLC independente do perfil de risco, idade e comorbidades presentes. Portanto, seu uso se dá independente de idade ou fatores de risco como del17p/TP53. As estratégias indicadas para primeira linha de tratamento estão descritas na Tabela 5. (67)

Ainda segundo o NCCN, o teste para *status* mutacional deve ser realizado especialmente caso seja considerado tratamento com imunoquimioterapia, uma vez que um *status* do IGHV não mutado indica uma pior resposta a esses esquemas. (67)

Tabela 5. Recomendações para o tratamento de primeira linha da LLC. NCCN, 2019. (67)

Deleção 17p/TP53	Tipo de paciente	Tratamento	
Ausente	Frágil com comorbidade significativa OU ≥65 anos ou mais jovens com comorbidades significativas	<ul style="list-style-type: none"> Regimes preferenciais: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ibrutinibe (categoria 1) 	<ul style="list-style-type: none"> Outros regimes recomendados: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bendamustina (70 mg/m² no ciclo 1 com escalonamento para 90 mg/m² se tolerado) + anticorpo anti-CD20 (não recomendado para pacientes frágeis) ○ Clorambucil + anticorpo anti-CD20 ○ Metilprednisolona em alta dose +rituximabe ○ Ibrutinibe + obinutuzumabe ○ Obinutuzumabe ○ Clorambucil ○ Rituximabe
	<65 anos e sem comorbidades significativas	<ul style="list-style-type: none"> Regimes preferenciais: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ibrutinibe (categoria 1) 	<ul style="list-style-type: none"> Outros regimes recomendados: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bendamustina + anticorpo anti-CD20 ○ FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe) ○ FR (fludarabina, rituximabe) ○ Metilprednisolona em alta dose +rituximabe ○ Ibrutinibe + obinutuzumabe ○ PCR (pentostatina, ciclofosfamida, rituximabe)
Presente	Todos	<ul style="list-style-type: none"> Regimes preferenciais: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ibrutinibe 	<ul style="list-style-type: none"> Outros regimes recomendados: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alemtuzumabe ± rituximabe ○ Metilprednisolona em alta dose +rituximabe ○ Obinutuzumabe

Ainda no cenário internacional, o iwCLL indica os seguintes critérios para definir o início do tratamento da LLC (Tabela 6).

Tabela 6. Recomendações sobre indicação para o tratamento da LLC. Hallek, 2018. (68)

	Prática clínica
Tratar Rai 0	Não*
Tratar Binet A	Não*
Tratar Binet B ou Rai I ou II	Possível*
Tratar Binet C ou Rai III ou IV	Sim
Tratar doença ativa/progressiva	Sim
Tratar sem doença ativa ou progressiva	Não
*Tratamento indicado se a doença estiver ativa.	

1.7.2 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais

O Grupo Brasileiro de LLC indica que não há evidência de benefício clínico do tratamento da LLC ao diagnóstico caso o paciente seja assintomático e indica o uso da recomendação do iwCLL para definir o início do tratamento. Essa recomendação avalia seis critérios que auxiliam na definição do início do tratamento. Além de características clínicas, a atividade e progressão da doença são levados em conta **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Tais critérios foram escritos acima na Tabela 6.

Os tratamentos recomendados pelo Grupo Brasileiro de LLC estão listados na Tabela 7 e variam de acordo com a forma física do paciente (pacientes “*go go*” são aqueles em boa forma física com *clearance* de creatinina normal e baixo escore CIRS, enquanto que pacientes “*slow go*” são aqueles com condições físicas prejudicadas). (7,16) Um detalhe importante sobre a diretriz desse grupo é que apesar de haver recomendações de medicamentos ainda não registrados no Brasil, indicando que este documento foi baseado no cenário internacional e em todas as terapias disponíveis neste mercado e que poderiam potencialmente chegar ao Brasil, o mesmo foi publicado em 2016 e já há indicações aprovadas no país que não estão contempladas nessa diretriz, indicando uma necessidade de atualização da mesma. (22,69)

Tabela 7. Recomendações para o tratamento da LLC. Rodrigues, 2016. (7)

Linha de tratamento	Tipo de paciente	Tratamento
---------------------	------------------	------------

Primeira linha de tratamento	Pacientes “Go go”	<ul style="list-style-type: none"> • 1ª escolha: fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) <ul style="list-style-type: none"> ○ Alternativa: bendabustina e rituximabe (BR) • Se paciente tiver deleção (17p) ou TP53: ibrutinibe e considerar TCTH alogênico <ul style="list-style-type: none"> ○ Alternativa: idelalisibe¹+rituximabe, venetoclax, alemtuzumabe¹ com ou sem metilprednisolona em alta dose, rituximabe com ou sem metilprednisolona em alta dose
	Pacientes “Slow go”	<ul style="list-style-type: none"> • 1ª escolha: anticorpo anti-CD20 (obinutuzumabe, ofatumumabe ou rituximabe) + clorambucil <ul style="list-style-type: none"> ○ Alternativa: FCR em doses mais baixas, BR • Se paciente tiver deleção (17p) ou TP53: ibrutinibe <ul style="list-style-type: none"> ○ Alternativa: idelalisibe¹+rituximabe, venetoclax, alemtuzumabe¹ com ou sem metilprednisolona em alta dose, rituximabe com ou sem metilprednisolona em alta dose

TCTH: Transplante de células-tronco hematopoiéticas. ¹Medicamentos não aprovados no Brasil.

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) contempla alguns medicamentos para o tratamento da LLC no seu rol (Tabela 8). Entretanto, o tratamento com ibrutinibe é restrito a pacientes com deleção (17p), a partir da segunda linha de tratamento. (70)

Tabela 8. Terapias antineoplásicas orais inclusas no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS, 2018. (70)

Substância	Localização	Indicação
Clorambucila	LLC	Sem especificação de fase da doença
Fludarabina	LLC	Tumores de células B
Ibrutinibe	LLC	Pacientes que apresentam LLC com deleção de 17p, que receberam no mínimo um tratamento anterior

LLC: Leucemia linfocítica crônica.

1.7.3 Limitações com o tratamento atual

Apesar dos tratamentos disponíveis no Brasil, ainda são necessárias opções terapêuticas que forneçam boa eficácia e tolerabilidade aos pacientes com LLC, principalmente aqueles idosos e com comorbidades. A escolha da primeira linha de tratamento envolve uma avaliação em termos de eficácia e toxicidade, e depende da expectativa de vida e objetivos do tratamento para cada paciente. (71)

Pacientes idosos e/ou com condição física ruim são historicamente tratados com clorambucil como primeira linha de tratamento, dado seu perfil de toxicidade relativamente aceitável e sobrevida equivalente às alternativas mais agressivas. Além disso, a associação deste medicamento com anticorpos anti-CD20 pode aumentar a eficácia relativa do tratamento, porém, algumas combinações podem ser menos toleráveis. (18,19,72–75) Apesar dessas possibilidades terapêuticas, esta população ainda recebe tratamento subótimo – levando em consideração a baixa tolerabilidade o que faz com que muitos pacientes não completem o número de ciclos previsto (76), as elevadas taxas de reação infusional e mesmo nos que completam o protocolo, a baixa eficácia frente a terapias alvo mais modernas, como o ibrutinibe. (71,74,77) Por isso, há uma necessidade não atendida acerca de terapias de primeira linha eficazes e com boa tolerabilidade para atender a este grupo de pacientes. (78)

Já naqueles pacientes mais novos e com boa condição física, a quimioimunoterapia pode ser considerada como primeira linha de tratamento padrão nos pacientes que não possuam fatores de mau prognóstico como a deleção 17p e o status não mutado da IGHV. (15,19)

De fato, um importante avanço no tratamento dos pacientes com LLC seria uma terapia capaz de tratar de forma eficaz todos os pacientes, independente da idade, comorbidades, presença ou ausência de mutação de IGHV e presença de deleção (17p) e/ou mutação TP53.

Evidencia-se, portanto, a necessidade de atualização dos *guidelines* nacionais, que se encontram desatualizados em comparação aos internacionais. No cenário internacional, há recomendações para ampliação do uso de inibidores do receptor de células B (exemplo: ibrutinibe), em grupos de pacientes com LLC com diversas características e linhas de tratamento. (22,69)

No Brasil, entretanto, de acordo com a ANS, apenas pacientes a partir segunda linha de tratamento e com deleção (17p) têm o direito assegurado de receberem tratamento com

ibrutinibe, porém, conforme exposto acima, muitos outros pacientes com necessidades ainda não atendidas por terapias disponíveis, podem se beneficiar com esta tecnologia. (79)

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Imbruvica® (ibrutinibe) é um potente inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), de uso oral. (80) Este medicamento foi aprovado em 2013 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes adultos com LLC, em critério de aceleração da aprovação como *breakthrough therapy*. (81) Em julho de 2014, foi emitido pela *European Medicines Agency* (EMA) parecer positivo sobre o uso de Imbruvica® (ibrutinibe) em pacientes com LLC recidivado ou refratário ao tratamento e, em maio de 2016, foi aprovado como primeira linha. (82)

Em 27 de julho de 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou ibrutinibe para o tratamento de pacientes que apresentam LLC/LLPC que receberam no mínimo um tratamento anterior. Posteriormente, em 04 de julho de 2016, a agência brasileira aprovou nova indicação de ibrutinibe, para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe. Além disso, ibrutinibe também tem indicação para tratamento de pacientes com macroglobulinemia de Waldenström; para tratamento de pacientes com linfoma de zona marginal, recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e que requerem terapia sistêmica; e para tratamento de pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro crônica que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica. Em janeiro de 2018, a indicação de primeira linha de tratamento para LLC foi aprovada. (80)

Imbruvica® (ibrutinibe) possui a conveniência de ser administrado por via oral uma vez ao dia, à mesma hora, todos os dias. (80)

2.1 Posologia e modo de administração

Imbruvica® (ibrutinibe) é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC). (80)

A dose recomendada de Imbruvica® (ibrutinibe) para LLC/LLPC é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente. (80)

2.2 Mecanismo de ação

Imbruvica® (ibrutinibe) é uma pequena molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). Imbruvica® (ibrutinibe) forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína (Cys-481) no sítio ativo da BTK, levando a inibição prolongada da atividade enzimática da BTK. A BTK, um membro da família Tec quinase, é uma importante molécula de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de quimiocina. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B como a LLC, incluindo LCM, linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e leucemia linfocítica crônica de células B. O papel central da BTK na sinalização pelos receptores de superfície de células B resulta na ativação de vias necessárias para circulação de células B, quimiotaxia e adesão. Portanto, com a inibição da BTK Imbruvica® (ibrutinibe) inibe a proliferação e a sobrevivência de células B malignas, bem como a migração celular e a adesão ao substrato, o que leva a morte celular. (80)

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de ibrutinibe como primeira linha de tratamento de leucemia linfocítica crônica.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 9).

Tabela 9. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica, em primeira linha de tratamento.
I - Intervenção	Ibrutinibe
C – Comparação	Não definidos
O – Desfechos	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. .

Pergunta: O uso de ibrutinibe como primeira linha de tratamento de leucemia linfocítica crônica é eficaz e seguro, quando comparado a qualquer outro comparador?

3.1.1 Intervenção

Ibrutinibe como primeira linha de tratamento de leucemia linfocítica crônica.

3.1.2 População

Pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica em primeira linha de tratamento e que não são elegíveis à fludarabina.

3.1.3 Comparação

Sem restrição de comparadores.

3.2 Estratégia de busca

3.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que avaliaram ibrutinibe no tratamento de primeira linha da LLC. As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

3.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 10). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 11).

Tabela 10. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	((“Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell”[Mesh] OR “Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B Cell” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Well-Differentiated” OR “Lymphoma, Lymphoplasmacytoid, CLL” OR “Lymphoma, Small Lymphocytic” OR “Lymphocytic Lymphoma, Small” OR “Lymphocytic Lymphomas, Small” OR “Lymphomas, Small Lymphocytic” OR “Small Lymphocytic Lymphoma” OR “Small Lymphocytic Lymphomas” OR “Lymphoma, Small Lymphocytic, Plasmacytoid” OR “Lymphoma, Small-Cell” OR “Lymphoma, Small Cell” OR “Lymphomas, Small-Cell” OR “Small-Cell Lymphomas” OR “Lymphoplasmacytoid Lymphoma, CLL” OR “CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma” OR “CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas” OR “Lymphoma, CLL Lymphoplasmacytoid” OR “Lymphomas, CLL Lymphoplasmacytoid” OR “Lymphoplasmacytoid Lymphomas, CLL” OR “Small-Cell Lymphoma” OR “Small Cell Lymphoma” OR “Lymphoblastic Leukemia, Chronic” OR “Chronic Lymphoblastic Leukemia” OR “Chronic Lymphoblastic Leukemias” OR “Leukemias, Chronic Lymphoblastic” OR “Lymphoblastic Leukemias, Chronic” OR “Lymphocytic Leukemia, Chronic” OR “Lymphocytic Leukemia, Chronic, B Cell” OR “Lymphocytic Leukemia, Chronic, B-Cell” OR “Lymphocytic Lymphoma” OR “Lymphocytic Lymphomas” OR “Lymphomas, Lymphocytic” OR “Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well-Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphoma, Well Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphoma, Well-Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphomas, Well-Differentiated” OR “Lymphoma, Well-Differentiated Lymphocytic” OR “Lymphomas, Well-Differentiated Lymphocytic” OR “Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma” OR “Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas” OR “Lymphoma, Lymphocytic” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well Differentiated” OR “B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “B-Cell Leukemia, Chronic” OR “B Cell Leukemia, Chronic” OR “B-Cell Leukemias, Chronic” OR “Chronic B-Cell Leukemia” OR “Chronic B-Cell Leukemias” OR “Leukemia, Chronic B-Cell” OR “Leukemias, Chronic	(“PCI 32765”[Supplementary Concept] OR “PCI32765” OR “PCI-32765” OR “ibrutinib” OR “imbruvica”)	(((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (“Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh]) OR (“random allocation”[Mesh]) OR (“double-blind method”[Mesh]) OR (“single-blind method”[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR (“clinical trials as topic”[Mesh]) OR (“Controlled Clinical Trials as Topic”[Mesh]) OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])))

	B-Cell" OR "B-Cell Malignancy, Low-Grade" OR "B-Lymphocytic Leukemia, Chronic" OR "B Lymphocytic Leukemia, Chronic" OR "B-Lymphocytic Leukemias, Chronic" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemias" OR "Leukemia, Chronic B-Lymphocytic" OR "Leukemias, Chronic B-Lymphocytic" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemias" OR "Lymphocytic Leukemias, Chronic" OR "Diffuse Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma" OR "Diffuse Well Differentiated Lymphocytic Lymphoma" OR "Disrupted In B-Cell Malignancy" OR 'Leukemia, B Cell, Chronic" OR "Leukemia, B-Cell, Chronic" OR "Leukemia, Chronic Lymphatic" OR "Leukemia, Chronic Lymphocytic" OR "Leukemia, Chronic Lymphocytic, B-Cell" OR "Leukemia, Lymphoblastic, Chronic" OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well-Differentiated" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Well Differentiated")		
LILACS	("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" OR "Leucemia Linfocítica Crônica de Células B" OR "Leucemia Linfocítica Crônica de Células B")	("ibrutinibe" OR "imbruvica")	-
CRD	(Chronic lymphocytic leukemia)	(ibrutinib OR imbruvica)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Chronic lymphocytic leukemia)	(ibrutinib OR imbruvica)	-

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

Tabela 11. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B Cell" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Well-Differentiated" OR "Lymphoma, Lymphoplasmacytoid, CLL" OR "Lymphoma, Small Lymphocytic" OR "Lymphocytic Lymphoma, Small" OR "Lymphocytic Lymphomas, Small" OR "Lymphomas, Small Lymphocytic" OR "Small Lymphocytic Lymphoma" OR "Small Lymphocytic Lymphomas" OR "Lymphoma, Small Lymphocytic, Plasmacytoid" OR "Lymphoma, Small-Cell" OR "Lymphoma, Small Cell" OR "Lymphomas, Small-Cell" OR "Small-Cell Lymphomas" OR "Lymphoplasmacytoid Lymphoma, CLL" OR "CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma" OR "CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas" OR "Lymphoma, CLL Lymphoplasmacytoid" OR "Lymphomas, CLL Lymphoplasmacytoid" OR "Lymphoplasmacytoid Lymphomas, CLL" OR "Small-Cell Lymphoma" OR "Small Cell Lymphoma" OR "Lymphoblastic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Lymphoblastic" OR "Lymphoblastic Leukemias, Chronic" OR "Lymphocytic Leukemia, Chronic" OR "Lymphocytic Leukemia, Chronic, B Cell" OR "Lymphocytic Leukemia, Chronic, B-Cell" OR "Lymphocytic Lymphoma" OR "Lymphocytic Lymphomas" OR "Lymphomas, Lymphocytic" OR "Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well Differentiated" OR "Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well-Differentiated" OR "Lymphocytic Lymphoma, Well Differentiated" OR "Lymphocytic Lymphoma, Well-Differentiated" OR "Lymphomas, Well-Differentiated Lymphocytic" OR "Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma" OR "Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas" OR "Lymphoma, Lymphocytic" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well Differentiated" OR "B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "B-Cell Leukemia, Chronic" OR "B Cell Leukemia, Chronic" OR "B-Cell Leukemias, Chronic" OR "Chronic B-Cell Leukemia" OR "Chronic B-Cell Leukemias" OR "Leukemia, Chronic B-Cell" OR "Leukemias, Chronic B-Cell" OR "B-Cell Malignancy, Low-Grade" OR "B-Lymphocytic Leukemia, Chronic" OR "B Lymphocytic Leukemia, Chronic" OR "B-Lymphocytic Leukemias, Chronic" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemias" OR "Leukemia, Chronic B-Lymphocytic" OR "Leukemias, Chronic B-Lymphocytic" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemias" OR "Lymphocytic Leukemias, Chronic" OR "Diffuse Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma" OR "Diffuse Well Differentiated Lymphocytic Lymphoma" OR "Disrupted In B-Cell Malignancy" OR "Leukemia, B Cell, Chronic" OR "Leukemia, B-Cell, Chronic" OR "Leukemia, Chronic Lymphatic" OR "Leukemia, Chronic Lymphocytic" OR "Leukemia, Chronic Lymphocytic, B-Cell" OR "Leukemia, Lymphoblastic, Chronic" OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well-Differentiated" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Well Differentiated") AND ("PCI 32765"[Supplementary Concept] OR "PCI32765" OR "PCI-32765" OR "ibrutinib" OR "imbruvica") AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))))

Resultados: 440 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" OR "Leucemia Linfocítica Crônica de Células B" OR "Leucemia Linfocítica Crônica de Células B") AND ("ibrutinibe" OR "imbruvica")

Resultado: 0 títulos.

CRD**▪ BUSCA SIMPLES**

(Chronic lymphocytic leukemia) AND (ibrutinib OR imbruvica)

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE**▪ BUSCA SIMPLES**

(Chronic lymphocytic leukemia) AND (ibrutinib OR imbruvica)

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

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

3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs);
- Envolvendo pacientes que apresentam LLC em uso de ibrutinibe como primeira linha de tratamento;
- Comparação direta ou indireta sem restrições de desfechos e comparadores, incluindo avaliações de eficácia e segurança.

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

3.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos

casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

3.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (83), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

3.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (83), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na Figura 1.

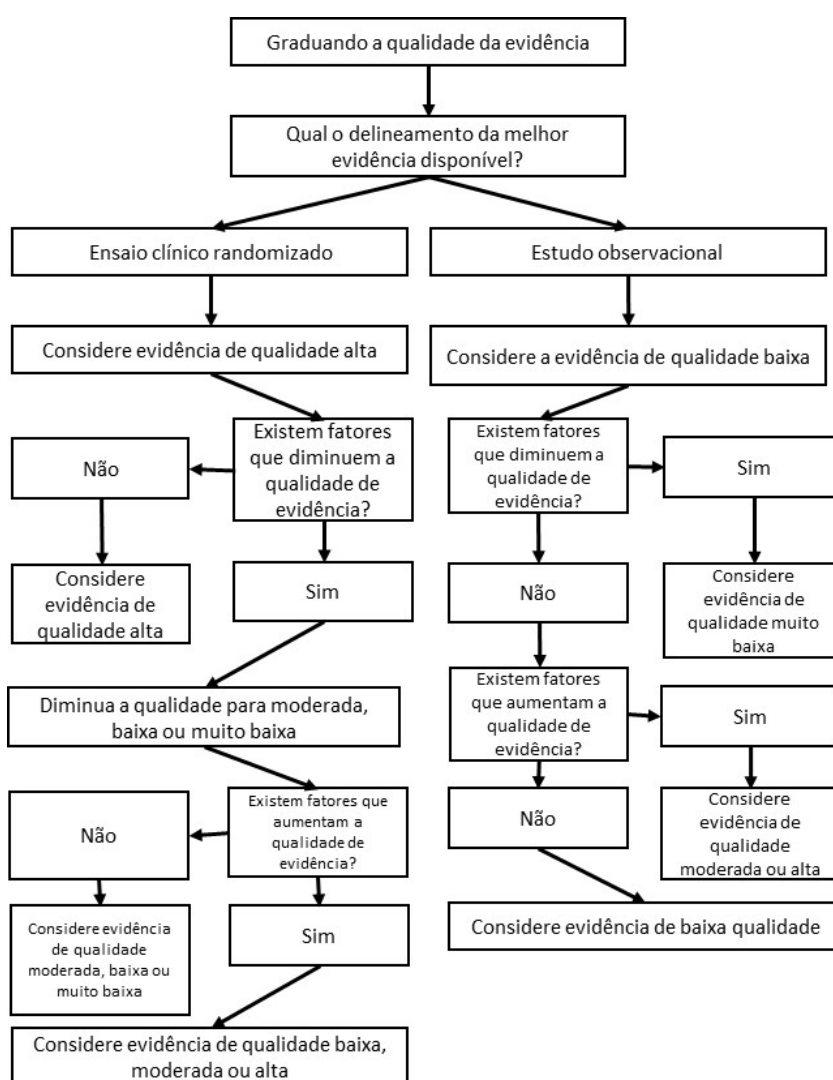


Figura 1. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.
(83)

3.5 Resultados da busca realizada

3.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 405 títulos (incluindo duplicatas) de estudos clínicos foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 29 estudos para leitura na íntegra. Desses, cinco estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 2; Tabela 12).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 16.

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

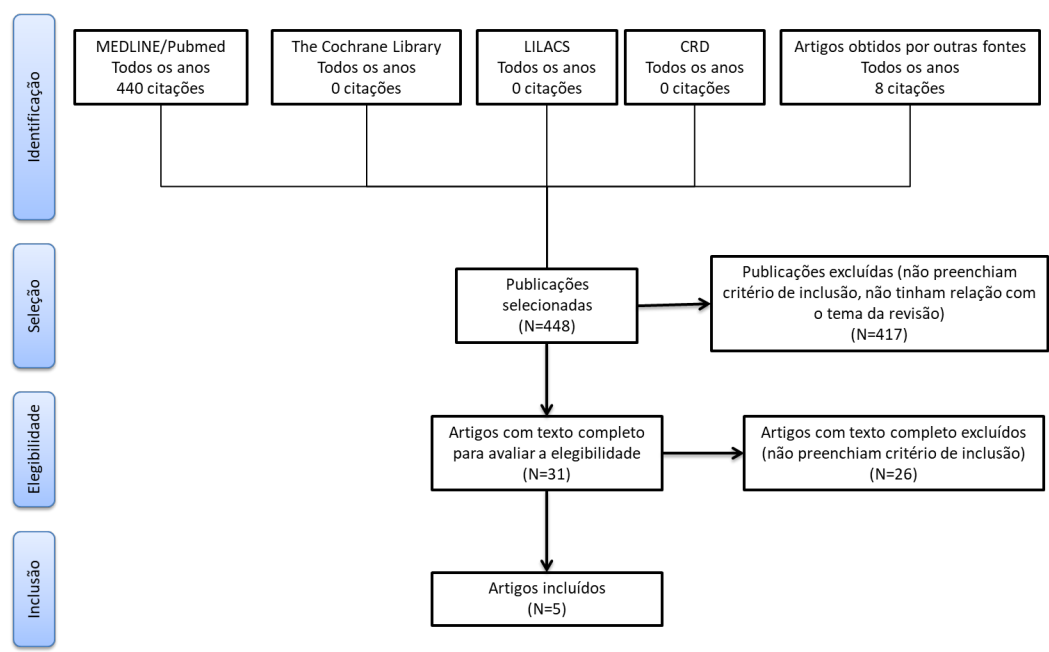


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 12. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Revista	Ano	Referência
---------	---------	-----	------------

Burger et al.	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2015	(74)
Van Sanden et al.	<i>Advances in Therapy</i>	2017	(84)
Barr et al.	<i>Hematologica</i>	2018	(85)
Burger et al.	<i>European Hematology Association</i>	2018	(86)
Woyach et al.	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2018	(87)

3.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Estudo RESONATE-2

Burger 2015 (74)

Burger *et al.*, 2015 (74) realizaram um ECR multicêntrico de fase III, aberto, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de ibrutinibe comparado ao clorambucil.

Foram considerados elegíveis pacientes diagnosticados com LLC, com ≥ 65 anos e previamente não tratados. Pacientes entre 65 e 70 anos deveriam apresentar pelo menos uma comorbidade que impossibilitasse o uso de fludarabina, ciclofosfamida ou rituximabe. Além disso, os pacientes deveriam apresentar escore *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) menor que 2, contagem absoluta de neutrófilos 1000 células/mm³ ou mais, contagem de plaquetas de pelo menos 50.000 células/mm³ e funções renais e hepáticas adequadas. Pacientes com deleção do cromossomo 17p13.1 foram considerados inelegíveis, já que a eficácia de quimioimunoterapia para esse grupo foi demonstrada em estudos prévios (40) como ineficaz e portanto seria antiético incluir esta população para tratamento no braço comparador.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber ibrutinibe até progressão da doença ou ocorrência de eventos adversos inaceitáveis, ou clorambucil até progressão da doença, determinação de falta de eficácia ou ocorrência de eventos adversos inaceitáveis. Ibrutinibe foi administrado em dose de 420mg, uma vez ao dia por via oral. Já a administração do clorambucil foi de 0,5mg/kg de peso do paciente nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, podendo ser aumentada até 0,8mg/kg caso não houvesse eventos adversos inaceitáveis, por até 12 ciclos.

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP), de acordo com avaliação de comitê de revisão independente e segundo critérios iwCLL. Os desfechos secundários principais foram sobrevida global (SG), taxa de resposta global, taxa de melhora sustentada das variáveis hematológicas e segurança.

No total, 269 pacientes foram randomizados, dos quais 136 receberam tratamento com ibrutinibe e 133 receberam tratamento com clorambucil. Os grupos de estudo apresentaram características de base equilibradas.

Segundo avaliação do comitê de revisão independente, ibrutinibe apresentou SLP significativamente maior do que clorambucil (mediana não alcançada para ibrutinibe e de 18,9 meses para clorambucil). O risco relativo de progressão ou morte foi 84% menor no grupo ibrutinibe que no grupo comparador (HR: 0,16 [IC95%: 0,09-0,28]; p-valor<0,001) (Figura 4). As taxas de SLP em 18 meses foram de 90% e 52% para ibrutinibe e clorambucil, respectivamente. A análise de subgrupos de alto risco foi concordante com estes resultados, incluindo pacientes em estágios Rai III ou IV, ECOG piorado, presença de deleção do cromossomo 11q22.3 e IGHV não-mutada. A taxa de SLP em 18 meses para o ibrutinibe foi de 89% nos grupos com e sem mutação da IGHV; enquanto que para o grupo clorambucil esta taxa foi de 47% no grupo com IGHV não-mutada e de 51% no grupo com mutação (Figura 4).

Segundo a avaliação do investigador, a SLP também foi significativamente maior para o grupo em uso de ibrutinibe (mediana não alcançada *versus* 15,0 meses no grupo clorambucil), com risco de progressão ou morte 91% menor que no grupo clorambucil (HR: 0,09 [IC95% 0,04-0,17]; p-valor<0,001) (Figura 3).

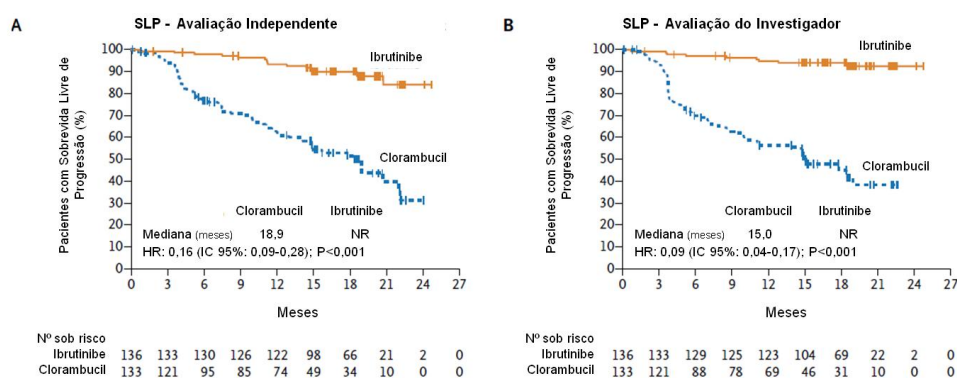


Figura 3. Análise de SLP. Burger, 2015. (74)

SLP: sobrevida livre de progressão; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

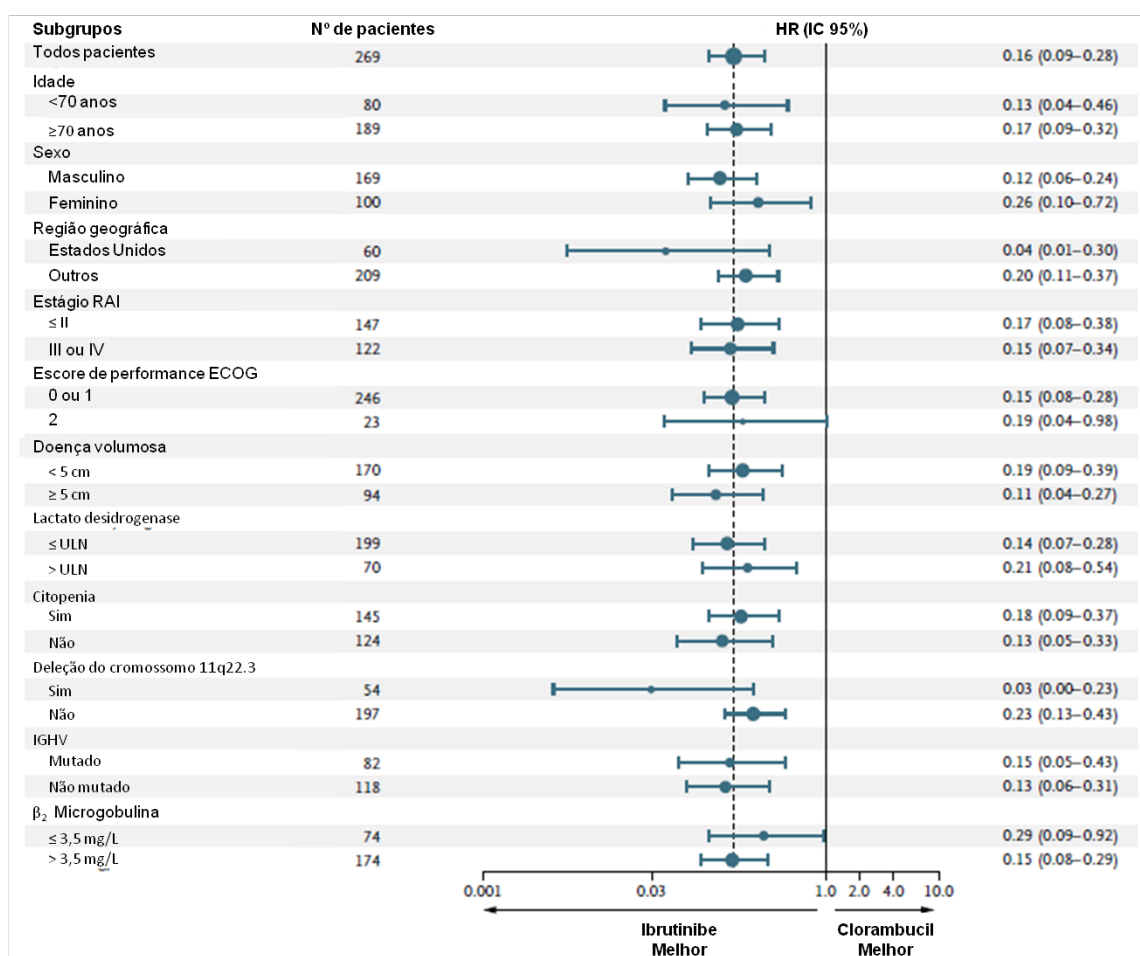


Figura 4. Análise de subgrupo da SLP. Burger, 2015. (74)

IGHV: região variável da cadeia pesada de imunoglobulina; SLP: sobrevida livre de progressão; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

A SG também foi significativamente superior para os pacientes tratados com ibrutinibe *versus* comparador (mediana não alcançada para ambos os grupos). As taxas de SG em 24 meses foram de 98% para ibrutinibe e 85% para clorambucil – risco relativo de óbito 84% menor para o grupo ibrutinibe do que para o comparador (HR: 0,16 [IC95%: 0,05-0,56]; p-valor=0,001) (Figura 5).

Em um seguimento mediano de 18,4 meses, três pacientes do grupo ibrutinibe evoluíram para o óbito (um por infecção com *klebsiella* e dois por causa desconhecida), comparado com 17 do grupo clorambucil (as causas mais frequentes foram progressão da doença e infecção). Destaca-

se que a progressão da doença não foi causa de morte de nenhum dos pacientes tratados com ibrutinibe.

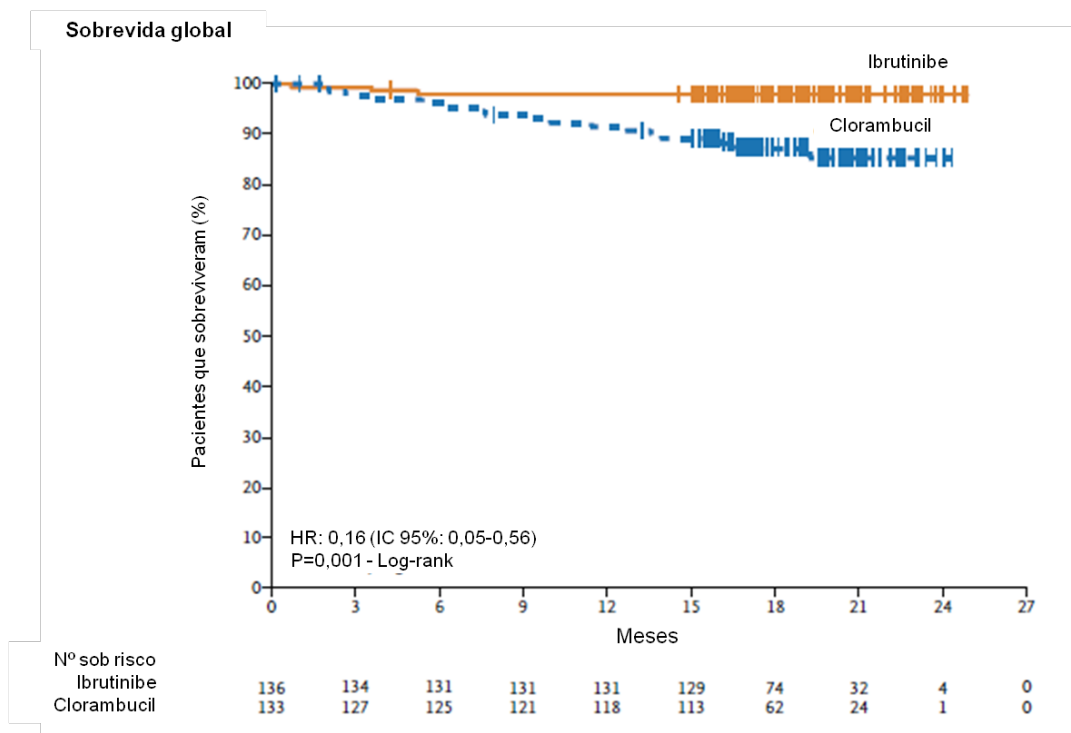


Figura 5. Análise de SG. Burger, 2015. (74)

SG: sobrevida global; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

A taxa de resposta global avaliada pelo comitê independente foi significativamente maior para o grupo ibrutinibe (86%) que para o grupo clorambucil (35%) (Figura 6). A resposta completa ocorreu em 4% e 2% dos pacientes dos grupos ibrutinibe e clorambucil, respectivamente.

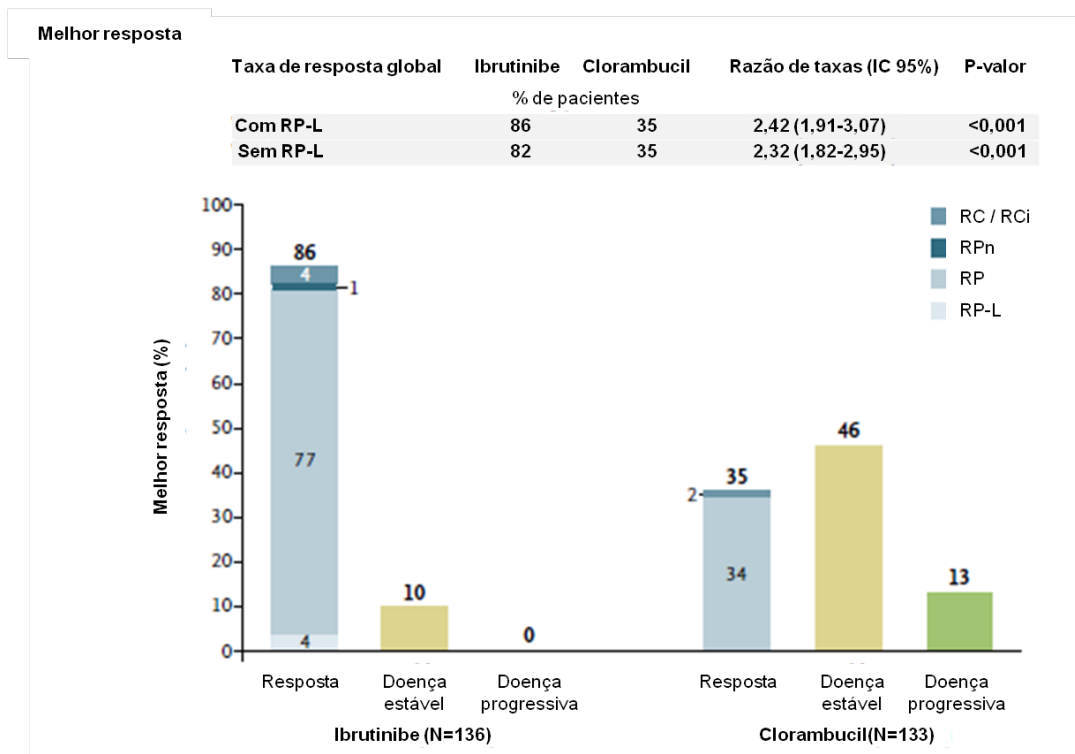


Figura 6. Resposta global. Burger, 2015. (74)

RC: resposta completa. RCi: resposta completa com recuperação hematopoiética incompleta; RP: resposta parcial; RP-L: resposta parcial com linfocitose; RPn: resposta parcial nodular; IC: intervalo de confiança.

As taxas de melhora nas variáveis hematológicas foram significativamente superiores com ibrutinibe *versus* clorambucil (Figura 7). Dentre os pacientes com anemia no período basal, uma proporção significativamente mais alta de pacientes tratados com ibrutinibe apresentou melhora sustentada nos níveis de hemoglobina em comparação aos tratados com clorambucil (84% *versus* 45%; p-valor<0,001). Da mesma forma, dentre pacientes com trombocitopenia no período basal, o grupo ibrutinibe apresentou uma proporção significativamente mais alta de melhora na contagem de plaquetas que o grupo comparador (77% *versus* 43%; p-valor=0,005).

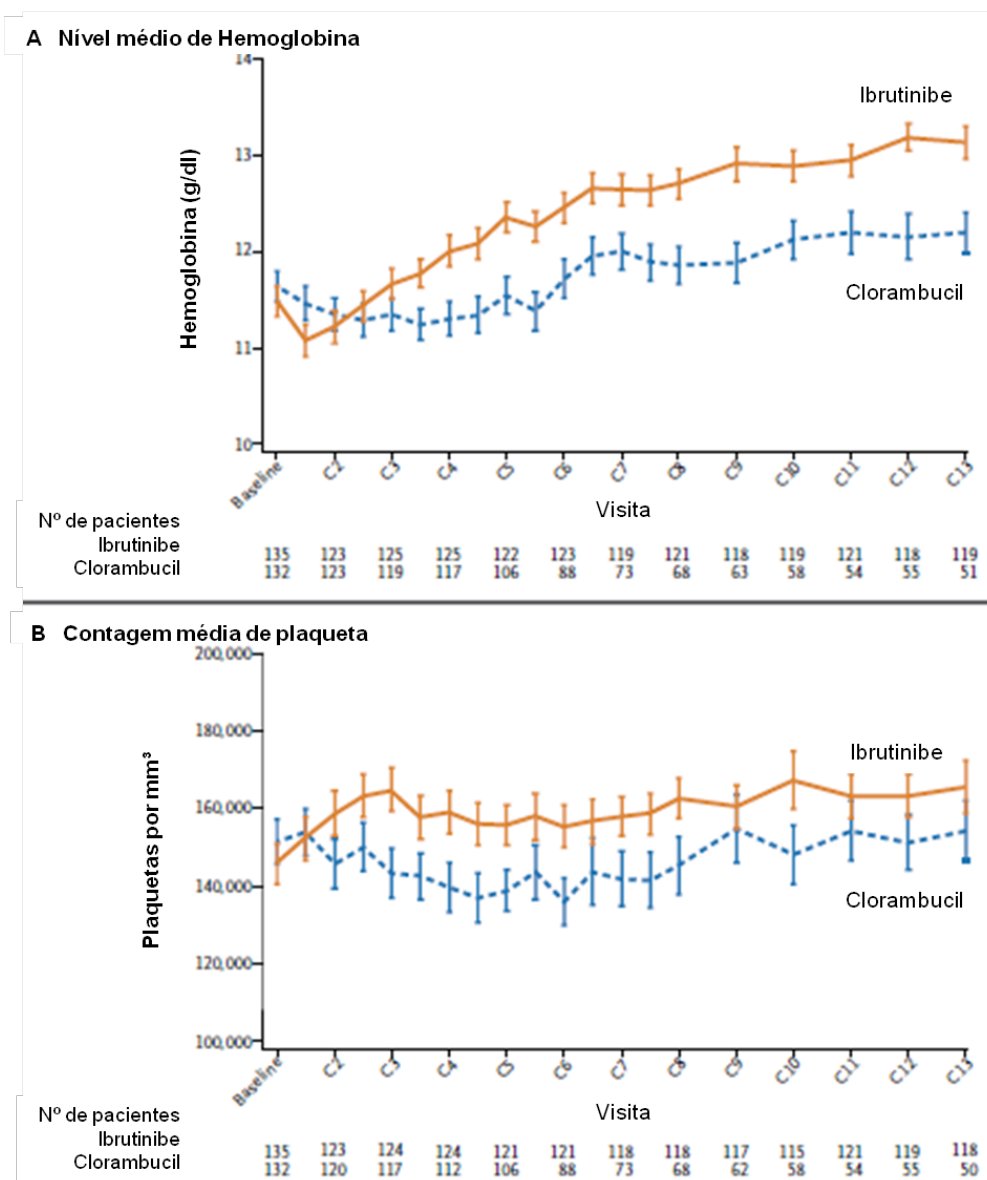


Figura 7. Variáveis hematológicas ao longo do tempo (A) Nível médio de hemoglobina e (B) Contagem média de plaquetas. Burger, 2015. (74)

As medianas de tempo de exposição aos tratamentos do estudo foram 17,4 meses (intervalo 0,7-24,7) no grupo ibrutinibe e 7,1 meses (intervalo 0,5-11,7) no grupo clorambucil. Dentre os pacientes tratados com ibrutinibe, diarreia foi o evento adverso mais frequente (42% dos pacientes, incluindo 4% com grau 3). Outros eventos adversos frequentes neste grupo foram: fadiga, náusea e tosse. Já no grupo clorambucil, náusea, fadiga, neutropenia, anemia e vômito foram os eventos mais frequentes (Tabela 13).

A descontinuação por eventos adversos foi menos frequente no grupo ibrutinibe (9%) *versus* comparador (23%). Hipertensão foi observada em 14% dos pacientes tratados com ibrutinibe, com evento de grau 3 ocorrendo em 4% destes pacientes e nenhum de graus 4 ou 5. Fibrilação atrial ocorreu em oito pacientes do grupo ibrutinibe (6%), sendo seis pacientes com grau 2 e dois com grau 3. Um paciente tratado com clorambucil apresentou fibrilação atrial. Hemorragia maior (definida como qualquer hemorragia séria ou grau 3 ou maior ou hemorragia de sistema nervoso central de qualquer grau) ocorreu em 4% dos pacientes tratados com ibrutinibe (N=6; um com hemorragia de grau 2, quatro com grau 3 e um com grau 4), considerando uma mediana de exposição de 17,4 meses. Já nos pacientes tratados com clorambucil, a frequência de hemorragia maior foi de 2%, em um seguimento mediano de 7,1 meses de exposição.

Tabela 13. Eventos adversos. Burger, 2015. (74)

Variável	Ibrutinibe (N=135)	Clorambucil (N=132)
Duração do tratamento (em meses)		
Mediana	17,4	7,1
Amplitude	0,7 - 24,7	0,5 - 11,7

Variável	Ibrutinibe (N=135)	Clorambucil (N=132)
EAs mais comuns de qualquer grau - nº 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)
EAs de grau ≥3 - nº de pacientes (%) **		
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)
Redução da contagem 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 do trato respiratório superior	3 (2)	2 (2)
Derrame pleural	3 (2)	1 (1)
Celulite	3 (2)	0

Variável	Ibrutinibe (N=135)	Clorambucil (N=132)
Fadiga	1 (1)	7 (5)
Síncope	1 (1)	3 (2)
Anemia hemolítica	0	3 (2)
EAs graves - nº de pacientes (%)**		
Pneumonia	5 (4)	2 (2)
Carcinoma basocelular	5 (4)	0
Hiponatremia	3 (2)	0
Pirexia	1 (1)	5 (4)

* Os eventos listados são eventos adversos de qualquer grau ocorridos em pelo menos 15% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento e para quais a frequência diferiu pelo menos 5% entre os grupos de tratamento.

** Os eventos listados são eventos adversos de grau 3, superiores ou eventos sérios ocorridos em pelo menos 2% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento. Uma morte devido a hepatite tóxica no grupo clorambucil foi considerada pelo investigador por estar possivelmente relacionada com o tratamento do estudo; nenhuma outra morte foi considerada relacionada ao tratamento do estudo pelo investigador.

EA: Evento adverso.

Os autores concluíram que, em comparação com clorambucil, uma quimioterapia padrão para o tratamento de pacientes com LLC/LLCP previamente não tratados, ibrutinibe está associado a um aumento significativo de SLP, SG, maior taxa de resposta e melhora das variáveis hematológicas. Além disso, a amostra era composta de pacientes idosos, muitos deles com doenças coexistentes e, ainda assim, ibrutinibe continuou apresentando padrão de segurança consistente com estudos de fase 2 e estudos em outras indicações. Destaca-se que não houve diferença entre o desfecho de SLP para pacientes com e sem mutação da IGHV tratados com ibrutinibe, o que confere uma eficácia consistente em perfis de pior prognóstico. Já no grupo comparador, os resultados para SLP foram piores sendo ainda pior para o subgrupo de pacientes com IGHV não-mutado.

Seguimento de 3 anos do estudo RESONATE-2

Barr 2018 (85)

Barr *et al.*, 2018 (85) publicaram os resultados da análise de extensão do estudo RESONATE-2 (74) com o objetivo de avaliar desfechos adicionais deste estudo a longo prazo.

Os desfechos avaliados foram: SLP, SG, taxa de resposta, QVRS (mensurada pelo *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* [FACIT-F]) e segurança.

No total, 269 pacientes foram randomizados, dos quais 136 receberam tratamento com ibrutinibe e 133 receberam tratamento com clorambucil. Os grupos de estudo apresentaram características de base equilibradas. A mediana de seguimento para esta análise de extensão foi de 29 meses (máximo de 36 meses), com 107 pacientes (79%) que ainda permaneceram em tratamento com ibrutinibe em primeira linha.

O uso de ibrutinibe levou a aumento significativo da SLP comparado ao clorambucil (ibrutinibe: mediana não alcançada; clorambucil: mediana de 15,0 meses). Em 24 meses, a SLP foi de 89% e 34% para os grupos ibrutinibe e clorambucil, respectivamente. O risco de progressão a doença ou morte foi 88% menor dentre os pacientes tratados com ibrutinibe que dentre os tratados com clorambucil (HR: 0,12 [IC 95%: 0,07-0,20]; p-valor<0,001). Os resultados de SLP foram consistentemente melhores para o ibrutinibe em todos os subgrupos, incluído aqueles considerados de alto risco.

O ibrutinibe continuou apresentando SG melhor que o seu comparador, com SG em 24 meses de 95% e 84% para o ibrutinibe e clorambucil, respectivamente. O risco de morte foi 57% menor dentre os pacientes tratados com ibrutinibe que dentre os tratados com clorambucil (HR: 0,43 [IC 95%: 0,21-0,86]; p-valor=0,0145).

A taxa de resposta global em seguimento máximo de 36 meses foi de 92% para o ibrutinibe, com 7% dos pacientes atingindo resposta completa em 12 meses e 15%, em 24 meses. Pacientes de alto risco apresentaram proporções comparáveis destes desfechos.

Em relação aos sintomas, a maior parte dos pacientes tratados com ibrutinibe vivenciou redução substancial da linfadenopatia e da esplenomegalia, quando comparados aos tratados com clorambucil. O ibrutinibe também reduziu os sintomas relacionados à doença.

Melhoras clinicamente importantes na QVRS foram observadas com maior frequência nos pacientes tratados com ibrutinibe (63%) que nos tratados com clorambucil (53%), entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa (OR: 1,50 [IC 95%: 0,92-2,45]; p-valor=0,1013).

A duração mediana do tratamento com ibrutinibe foi de 28,5 meses (amplitude: 0,7-35,9 meses). Os eventos adversos mais frequentes com o uso de ibrutinibe na extensão foram similares aos da análise primária. Os eventos de grau ≥ 3 foram geralmente observados com maior frequência durante os primeiros 12 meses de tratamento e decresceram ao longo do tempo. As proporções de citopenias de grau ≥ 3 decresceram ao longo do tempo, passando de 8,1%, 5,9% e 2,2% no primeiro ano de tratamento para 0%, 1% e 0% no terceiro ano de tratamento para neutropenia, anemia e trombocitopenia, respectivamente.

As infecções de grau ≥ 3 ocorreram em 23% dos pacientes tratados com ibrutinibe, e foram mais frequentes no primeiro ano de tratamento. Não foram reportados casos de pneumonia pneumocística ou leucoencefalopatia multifocal.

Os eventos adversos sérios que ocorreram após três anos de tratamento com ibrutinibe foram: pneumonia (8%), fibrilação atrial (4%), infecção do trato urinário (4%), carcinoma basal celular (4%), hiponatremia (4%), efusão pleural (3%), hipertensão (2%) e anemia (2%). A proporção de pacientes que necessitou de redução da dose do ibrutinibe foi de 13%, e a de descontinuação do tratamento foi de 12%.

Os autores concluíram que, a longo prazo, o ibrutinibe manteve sua eficácia, sem novos relatos relacionados à sua segurança.

Seguimento de 4 anos do estudo RESONATE-2

Burger 2018 (86)

Burger *et al.*, 2018 (86) apresentaram em congresso a extensão do estudo RESONATE-2 (74) com o objetivo de divulgar os resultados de eficácia e segurança em longo prazo (4 anos) do ibrutinibe. Os critérios de inclusão, randomização e desfechos foram descritos no estudo original (acima).

O tempo mediano de seguimento foi de quatro anos (máximo de 55 meses). Neste período observou-se que o benefício do ibrutinibe sobre clorambucil em relação à SLP se manteve (HR

0,137 [IC95% 0,0900-0,210]; Figura 8). Este benefício também foi mantido nos subgrupos de alto risco (deleção 11q: HR 0,034 [IC95% 0,011-0,110]; IGHV não mutado: HR 0,088 [IC95% 0,046-0,169]). A taxa de SLP em 48 meses para ibrutinibe e clorambucil foi de 74% e 16%, respectivamente. Em 48 meses, os pacientes com deleção 11q apresentaram taxa de SLP de 79% no grupo ibrutinibe e de 0% no grupo clorambucil; os pacientes com IGHV não-mutado apresentaram taxa de SLP 75% no grupo ibrutinibe e de 4% no grupo clorambucil.

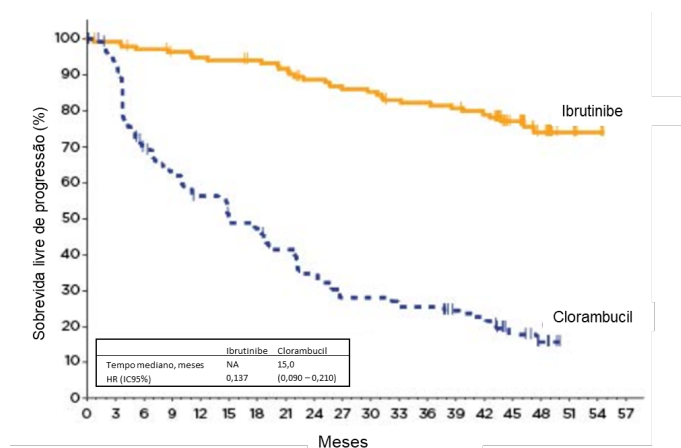


Figura 8. Análise de SLP. Burger, 2018. (86)

SLP: sobrevida livre de progressão; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

A taxa de resposta global foi de 92% para o ibrutinibe com 24% de resposta completa.

Uma proporção estatisticamente significativa de pacientes tratados com ibrutinibe apresentou melhora hematológica sustentada quando comparados aos tratados com clorambucil, tanto para aqueles que apresentavam anemia no início do estudo (ibrutinibe: 90%; clorambucil: 45%; p-valor<0,0001), tanto para aqueles que apresentavam trombocitopenia (ibrutinibe: 86%; clorambucil: 46%; p-valor=0,0012). O ibrutinibe também levou a melhoras importantes ao longo do tempo em relação ao escore FACIT-F quando comparado ao clorambucil (p-valor=0,0014).

Os eventos adversos mais frequentes de grau ≥ 3 no braço do ibrutinibe foram: neutropenia (13%), pneumonia (12%), anemia (7%), hipertensão (7%) e hiponatremia (5%). Porém a cada ano de tratamento a maioria destes eventos adversos diminuíram, chegando a 1% de neutropenia nos anos 3-4 de tratamento. Reduções de dose e descontinuação por eventos adversos foram infrequentes, com 73% dos pacientes recebendo ibrutinibe como tratamento por 3 anos ou mais.

Importante ressaltar que 55% dos pacientes do braço clorambucil fizeram crossover para terapia com ibrutinibe após progressão de doença.

Os autores concluíram que após quatro anos de seguimento, a eficácia do ibrutinibe continuou sendo observada em pacientes com LLC em 1ª linha de tratamento, com 86% de redução do risco de progressão da doença ou morte vs clorambucil. Adicionalmente, foi possível observar um aumento importante da SLP em pacientes com características de alto risco como deleção 11q e IGHV não mutado quando tratados com ibrutinibe, quando comparados aos grupos com essas características tratados com clorambucil.

Estudo Alliance

Woyach 2018 (87)

Woyach *et al.*, 2018 (87) conduziram um ECR, de fase 3, que teve como objetivo avaliar a eficácia de ibrutinibe, como agente único ou em combinação com rituximabe, comparado ao tratamento com bendamustina combinada com rituximabe (BR) como tratamento em primeira linha em pacientes com LLC. Este estudo clínico multicêntrico de fase 3 teve como desfecho primário a SLP e como desfechos secundários SG e segurança.

Os critérios de inclusão no estudo clínico foram ausência de tratamento prévio para LLC e indicação de tratamento conforme critério 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). Para fins desta revisão, apenas os pacientes tratados em ibrutinibe monoterapia e bendamustina combinada com rituximabe serão considerados, uma vez que o uso de ibrutinibe em combinação com outro fármaco não é contemplado pela PICO.

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). As proporções de fatores de pior prognóstico como del17p (6%), del11q (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.

A mediana de seguimento clínico dos pacientes foi de 38 meses. A proporção de pacientes com SLP em dois anos foi de 74% (IC 95%: 66-88%) no grupo BR e de 87% (IC 95%: 81-92%) no grupo ibrutinibe. Adicionalmente, os pacientes tratados com ibrutinibe como agente único apresentou risco de progressão ou morte 61% menor do que o BR (RR: 0,39 [IC 95%: 0,26-0,58]; p-valor<0,001). 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.

As proporções de pacientes com SG em dois anos nos grupos ibrutinibe e BR foram de 90% (IC 95%: 85-94%) e de 95% (IC 95%: 91-95%). Entretanto, a diferença entre tais grupos não foi estatisticamente significativa (p-valor≥0,65).

A frequência de resposta foi menor no grupo BR (81% [IC 95%: 74-87%]) que no grupo ibrutinibe (94% [IC 95%: 89-97%]). Entretanto, frequência de resposta completa foi maior no grupo BR que no grupo ibrutinibe (BR: 26% [IC 95%: 20-33%]; ibrutinibe: 7% [IC 95%: 4-12%]).

Na análise de segurança, os eventos adversos hematológicos grau ≥3 foram mais frequentes no grupo de pacientes que receberam BR quando comparado a ibrutinibe (61% e 41%, p<0,001, respectivamente). A frequência de eventos adversos não hematológicos de grau ≥3 foi menor no grupo BR (63%) que no grupo tratado com ibrutinibe (74%).

Os autores concluíram que ibrutinibe como agente único é capaz de promover SLP prolongada em relação a BR.

METANÁLISES

Van Sanden 2017 (84)

Van Sanden *et al.*, 2017 (84) realizaram uma comparação indireta ajustada por correspondência (*Matching-adjusted indirect comparison – MAIC*) com o objetivo de comparar a eficácia relativa entre ibrutinibe e obinutuzumabe + clorambucil em pacientes previamente não tratados e não elegíveis ao tratamento com fludarabina. Para tal comparação, foram utilizados dados dos

estudos RESONATE-2 e CLL11. A combinação obinutuzumabe + clorambucil está indicada em *guidelines* para pacientes com esse perfil.

O estudo RESONATE-2 comparou a eficácia de ibrutinibe *versus* clorambucil. Já o estudo CLL11 comparou a eficácia da associação obinutuzumabe + clorambucil *versus* clorambucil.

Para a realização da MAIC, foram considerados os seguintes desfechos: SLP e SG. Além da população analisada por intenção de tratamento, foram realizadas comparações utilizando apenas a população do estudo RESONATE-2 que apresentavam os mesmos critérios de inclusão do estudo CLL11. Desta forma, para esta análise, foram excluídos os pacientes do RESONATE-2 com $\text{CIRS} \leq 6$ e *clearance* de creatinina $\geq 70 \text{ mL/min}$, com *clearance* de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$ e pacientes com LLPC. Também foram apresentados dados de acordo com a correspondência de 13 características de base e de acordo com a correspondência de 12 variáveis de base. .

Na comparação indireta (Bayesiana) todas as razões de risco mostraram-se favoráveis a ibrutinibe (Tabela 14) em termos de melhora da SLP e SG.

A avaliação da SLP por comitê de revisão independente na análise de pacientes antes do ajuste por intenção de tratamento sugeriu que ibrutinibe está associado a maior SLP em comparação com obinutuzumabe + clorambucil (HR: 0,85 [IC95%: 0,44-1,63]; $P[\text{HR} < 1]$ 69%). Após aplicação dos critérios de inclusão do CLL11 ao RESONATE-2, o *hazard ratio* (HR) reduziu em 0,5, reforçando a superioridade de ibrutinibe frente ao obinutuzumabe+clorambucil. Isto significa que o tratamento com ibrutinibe teve uma probabilidade ainda maior de apresentar melhor SLP que o comparador. Em concordância, ibrutinibe mostrou melhores resultados que a associação após correspondência das 13 características de base (HR: 0,24 [IC95% 0,04-1,35]; $P[\text{HR} < 1]$ 95%) e correspondência de 12 variáveis de base para análise de sensibilidade (HR: 0,34 [IC95% 0,11-1,12]; $P[\text{HR} < 1]$ 96%).

De forma similar, ibrutinibe mostrou-se superior para o desfecho SLP quando este foi avaliado pelos investigadores em todos os cenários (por intenção de tratar, após aplicação dos critérios de inclusão do CLL11 ao RESONATE-2, com a correspondência de 13 características de base e de acordo com a correspondência de 12 variáveis de base), mostrando que a probabilidade de ibrutinibe apresentar maior benefício de SLP que o comparador variou de 95 a 99%.

Já a SG sugere que o risco de morte nos pacientes tratados com ibrutinibe é menor que aqueles tratados com obinutuzumabe + clorambucil para os quatro cenários, conforme disposto na

Tabela 14. O HR para a população analisada por intenção de tratamento foi de 0,40 (IC95%: 0,10-1,54; $P[HR<1]$ 91%). Ao aplicar os critérios de inclusão do CLL11 ao RESONATE-2, os pacientes tratados apresentaram maior benefício de SG que aqueles tratados com o comparador (HR 0,16 [IC95%: 0,02-1,34]; $P[HR<1]$ 95%). De forma geral, a probabilidade de ibrutinibe ser superior ao comparador para SG variou de 79% a 95%, de acordo com os cenários.

Tabela 14. Comparação entre ensaios da SLP, e SG para ibrutinibe e obinutuzumabe + clorambucil (abordagem Bayesiana). Van Sanden, 2017. (84)

População	HR [IC95%] $P(HR<1)$		
	SLP - Avaliação do comitê de investigadores independentes	SLP - Avaliação do investigador	SG
RESONATE-2 (ITT)	0,85 [0,44 - 1,63] 0,69	0,48 [0,22-1,02] 0,97	0,40 [0,10-1,54] 0,91
RESONATE-2 (após exclusão)*	0,50 [0,22-1,15] 0,95	0,31 [0,12-0,81] 0,99	0,16 [0,02-1,34] 0,95
RESONATE-2 (pareado N=13)	0,24 [0,04-1,35] 0,95	0,12 [0,02-0,97] 0,98	0,21 [0,00-8,89] 0,79
RESONATE-2 (pareado N=12)	0,34 [0,11-1,12] 0,96	0,43 [0,16-1,18] 0,95	0,20 [0,01-5,16] 0,83

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%; $P(HR<1)$: probabilidade de que o hazard ratio seja menor que 1, ou seja, que o ibrutinibe seja melhor que obinutuzumabe + clorambucil.

*Foram excluídos do RESONATE-2 os pacientes que não atendiam aos critérios de inclusão do estudo CLL11.

Os autores concluíram que a MAIC indicou que ibrutinibe proporciona maior SLP e SG do que a associação obinutuzumabe + clorambucil em pacientes previamente não tratados e idosos ou com pior forma física.

Esta metáanálise foi contemplada nos critérios da Revisão Sistemática e foi incluída nesta seção, porém no capítulo 3.6 deste arquivo pode-se encontrar um resumo da recente publicação de **Moreno et al** (89), estudo de fase 3 randomizado que traz a comparação head to head entre Ibruvica + Obinutuzumabe vs Obinutuzumabe + Clorambucil, sendo portanto um dado robusto que corrobora com todos os achados do estudo Van Sanden (84) et al apresentando nesta seção.

3.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 15.

Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Sobrevida global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de melhora em variáveis hematológicas	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

3.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 16. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Estudo RESONATE-2 (74)	Estudo RESONATE-2, seguimento de 3 anos (85)	Estudo RESONATE-2, seguimento de 4 anos (86)	Woyach 2018 (87)	Van Sanden 2017(84)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Austrália, Bélgica, Canadá, China, República Checa, Irlanda, Israel, Itália, Nova Zelândia, Polônia, Rússia, Espanha, Turquia, Ucrânia e Reino Unido	Idem ao estudo conduzido por Burger <i>et al.</i> 2015.	Idem ao estudo conduzido por Burger <i>et al.</i> 2015.	Estados Unidos e Canadá	Não se aplica
Desenho	ECR multicêntrico de fase III, placebo-controlado e aberto.	Idem ao estudo conduzido por Burger <i>et al.</i> 2015.	Idem ao estudo conduzido por Burger <i>et al.</i> 2015.	ECR multicêntrico de fase III	Comparação indireta de tratamentos
População	Pacientes com LLC ou LLPC com ≥65 anos e não tratados	Idem ao estudo conduzido por Burger <i>et al.</i> 2015.	Idem ao estudo conduzido por Burger <i>et al.</i> 2015.	Pacientes com LLC com ≥65 anos e não tratados	Pacientes dos estudos RESONATE-2 e CLL1
Intervenção e comparadores	Ibrutinibe (n=136) <i>versus</i> clorambucil (n=133)	Idem ao estudo conduzido por Burger <i>et al.</i> 2015.	Idem ao estudo conduzido por Burger <i>et al.</i> 2015.	Ibrutinibe (n=182) <i>versus</i> BR (n=183)	Ibrutinibe <i>versus</i> obinutuzumabe + clorambucil
Desfechos	Primário: SLP; Secundários: SG, taxa de resposta global, taxa de melhora em variáveis hematológicas e segurança.	Primário: SLP; Secundários: SG, taxa de resposta global, QVRS e segurança.	Primário: SLP; Secundários: taxa de resposta global, taxa de melhora em variáveis hematológicas e segurança.	Primário: SLP; Secundários: SG e segurança.	SLP e SG
Resultados	<u>Eficácia</u> <u>SLP:</u> <ul style="list-style-type: none"> SLP significativamente superior para ibrutinibe do que para clorambucil (avaliação do comitê de revisão independente: mediana não alcançada para o ibrutinibe e de 18,9 	<u>Eficácia</u> <u>SLP:</u> <ul style="list-style-type: none"> Em 24 meses, a SLP foi de 89% e 34% para os grupos ibrutinibe e clorambucil, respectivamente; 	<u>Eficácia</u> <u>SLP:</u> <ul style="list-style-type: none"> Em tempo mediano de seguimento de 4 anos, a SLP se manteve superior para o grupo ibrutinibe frente ao clorambucil (HR 0,137 [IC95% 0,0900-0,210]); 	<u>Eficácia</u> <u>SLP:</u> <ul style="list-style-type: none"> A proporção de pacientes com SLP em dois anos foi de 74% (IC 95%: 66-88%) no grupo BR e de 	<u>Eficácia</u> <u>SLP:</u> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinibe foi superior a obinutuzumabe + clorambucil em todos os cenários; A probabilidade de ibrutinibe aumentar a SLP frente ao comparador

Autor, data	Estudo RESONATE-2 (74)	Estudo RESONATE-2, seguimento de 3 anos (85)	Estudo RESONATE-2, seguimento de 4 anos (86)	Woyach 2018 (87)	Van Sanden 2017(84)
	<p>meses para o clorambucil; avaliação do investigador: mediana não alcançada no grupo ibrutinibe versus 15,0 meses no grupo clorambucil);</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo ibrutinibe apresentou redução de 84% no risco de progressão da doença ou morte vs. comparador (HR: 0,16 [IC95% 0,09-0,28]; p-valor<0,001); Efeito de ibrutinibe na SLP também foi observado na análise de subgrupo; SLP em 18 meses foi de 89% paraIGHV mutado e não mutado no grupo ibrutinibe e de 47% para IGHV não-mutado e 51% para IGHV mutado no grupo clorambucil. <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo ibrutinibe apresentou risco de morte reduzido em 84% quando comparado ao grupo clorambucil (HR para morte: 0,16 [IC95%: 0,05-0,56]; p-valor=0,001); Taxa de SG em 24 meses foi de 98% no grupo ibrutinibe versus 85% no grupo clorambucil. <p><u>Taxa de resposta global:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Segundo avaliação independente, taxa de reposta global no grupo ibrutinibe (86%) foi superior à do clorambucil (35%). 	<ul style="list-style-type: none"> O risco de progressão a doença ou morte foi 88% menor dentre os pacientes tratados com ibrutinibe que dentre os tratados com clorambucil (HR: 0,12 [IC 95%: 0,07-0,20]; p-valor<0,001). <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Em 24 meses, a SG foi de 95% e 84% para o ibrutinibe e clorambucil, respectivamente; O risco de morte foi 57% menor dentre os pacientes tratados com ibrutinibe que dentre os tratados com clorambucil (HR: 0,43 [IC 95%: 0,21-0,86]; p-valor=0,0145). <p><u>Taxa de resposta global:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A taxa de resposta global em seguimento máximo de 36 meses foi de 92% para o ibrutinibe, com 7% dos pacientes atingindo resposta completa em 12 meses e 15%, em 24 meses. <p><u>QVRS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Melhoras clinicamente importantes na QVRS foram observadas com maior frequência nos pacientes tratados com ibrutinibe (63%) que nos tratados com clorambucil (53%; OR: 1,50 [IC 95%: 0,92-2,45]; p-valor=0,1013). 	<ul style="list-style-type: none"> A SLP também foi superior para o ibrutinibe frente ao clorambucil nos subgrupos de alto risco - deleção 11q: HR 0,034 (IC95% 0,011-0,110); IGHV não mutado: HR 0,088 (IC95% 0,046-0,169); A taxa de SLP em 48 meses foi de 74% e 16% para ibrutinibe e clorambucil, retrospectivamente. <p><u>Taxa de resposta global:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A taxa de resposta global foi de 91% e 37% para ibrutinibe e clorambucil, respectivamente. <p><u>Taxa de melhora em variáveis hematológicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com anemia no início do estudo e que foram tratados com ibrutinibe apresentaram melhora estatisticamente significativa quando comparado aos tratados com clorambucil (ibrutinibe:80%; clorambucil: 24%; p-valor<0,0001); Pacientes com trombocitopenia no início do estudo e que foram tratados com ibrutinibe apresentaram melhora estatisticamente significativa quando comparado aos tratados com clorambucil (ibrutinibe:54%; 	<p>87% (IC 95%: 81-92%) no grupo ibrutinibe;</p> <ul style="list-style-type: none"> O uso de ibrutinibe levou a um risco de progressão ou morte 61% menor do que o BR (RR: 0,39 [IC 95%: 0,26-0,58]; p-valor<0,001). <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> As proporções de pacientes com SG em dois anos nos grupos ibrutinibe e BR foram de 90% (IC 95%: 85-94%) e de 95% (IC 95%: 91-95%; p-valor≥0,65). <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Os eventos adversos hematológicos grau ≥3 foram mais frequentes no grupo de pacientes que receberam BR quando comparado a ibrutinibe (61% e 41%, p<0,001, respectivamente); A frequência de eventos adversos não hematológicos de grau ≥3 foi menor no grupo BR (63%) que no grupo tratado com ibrutinibe (74%). 	<p>variou de 69% (no cenário ITT) a 96% (correspondência de 12 variáveis da <i>baseline</i> para análise de sensibilidade) quando este desfecho foi avaliado por um comitê independente;</p> <ul style="list-style-type: none"> A probabilidade de ibrutinibe aumentar a SLP frente ao comparador variou de 95% (no cenário de após aplicação dos critérios de elegibilidade do CLL-11 ao RESONATE-2) a 99% (correspondência de 12 variáveis da <i>baseline</i> para análise de sensibilidade) quando este desfecho foi avaliado pelos investigadores. <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> O risco de morte em pacientes tratados com ibrutinibe foi menor que em pacientes tratados com obinutuzumabe + clorambucil em todos os cenários; O HR para a população ITT foi de 0,40 (IC95% 0,10-1,54; P[HR<1] 91%); A probabilidade de ibrutinibe ser superior ao comparador para SG variou de 79% (após correspondência com 13 características do período basal) a 95% (no cenário de após aplicação dos critérios de elegibilidade do CLL-11 ao RESONATE-2), de acordo com os cenários simulados.

Autor, data	Estudo RESONATE-2 (74)	Estudo RESONATE-2, seguimento de 3 anos (85)	Estudo RESONATE-2, seguimento de 4 anos (86)	Woyach 2018 (87)	Van Sanden 2017(84)
	<p><u>Taxa de melhora em variáveis hematológicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> As taxas de melhora nas variáveis hematológicas foram significativamente superiores no ibrutinibe vs. clorambucil. <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mediana de tempo de exposição ao tratamento: 17,4 meses (intervalo 0,7-24,7) e 7,1 meses (intervalo 0,5-11,7) para ibrutinibe e clorambucil, respectivamente; EAs mais frequentes para ibrutinibe: fadiga, náusea e tosse. EAs para clorambucil: náusea, fadiga, neutropenia, anemia e vômito; Descontinuação por EA foi menos comum no grupo ibrutinibe (9%) vs. comparador (23%). Ocorrência de fibrilação atrial: ibrutinibe N=8, clorambucil N=1; Ocorrência de hemorragia maior: ibrutinibe 4% (exposição mediana de 17,4 meses), clorambucil 2% (exposição mediana de 7,1 meses). 	<p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Os eventos adversos mais frequentes com o uso de ibrutinibe na extensão foram similares aos da análise primária; As infecções de grau ≥ 3 ocorreram em 23% dos pacientes tratados com ibrutinibe, e foram mais frequentes no primeiro ano de tratamento; Os eventos adversos sérios que ocorreram após três anos de tratamento com ibrutinibe foram: pneumonia (8%), fibrilação atrial (4%), infecção do trato urinário (4%), carcinoma basal celular (4%), hiponatremia (4%), efusão pleural (3%), hipertensão (2%) e anemia (2%). 	<p>clorambucil: 365; p-valor=0,0229).</p> <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EAs de grau ≥ 3, presentes em pelo menos 5% dos pacientes durante o seguimento foram: neutropenia (13%), pneumonia (12%), anemia (7%), hipertensão (7%) e hiponatremia (5%); Fibrilação atrial de grau ≥ 3 e hemorragia maior de grau ≥ 3 ocorreram em 4% e 7% dos pacientes tratados com ibrutinibe, respectivamente. 		
Limitações	Durante a condução do estudo, o uso de clorambucil isolado era o padrão de tratamento para pacientes com LLC idosos, entretanto hoje, sabe-se que a associação deste medicamento com	Idem ao estudo conduzido por Burger <i>et al.</i> 2015.	Idem ao estudo conduzido por Burger <i>et al.</i> 2015.	O estudo foi conduzido em apenas dois países e pode não ser representativo para todas as populações.	Além das limitações inerentes ao método de comparação indireta (apenas desequilíbrios nas características observadas podem ser ajustados, desta forma desequilíbrios em características não observadas são mantidos e podem ser

Autor, data	Estudo RESONATE-2 (74)	Estudo RESONATE-2, seguimento de 3 anos (85)	Estudo RESONATE-2, seguimento de 4 anos (86)	Woyach 2018 (87)	Van Sanden 2017(84)
	anticorpos monoclonais anti-CD20 aumenta a eficácia do tratamento.				considerados confundidores residuais), os estudos comparados apresentaram esquemas e doses de tratamento com clorambucil diferentes, o que sugere que o efeito relativo do tratamento para ibrutinibe <i>versus</i> obinutuzumabe + clorambucil pode estar subestimado.
Nível de evidência/ Grau de recomendação*	1B/A	1B/A	1B/A	1B/A	2A/B

ECR: estudo clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; EAs: eventos adversos; IC: intervalo de confiança; ITT: análise por intenção de tratamento; HR: hazard ratio; IGHV: Região variável da cadeia pesada de imunoglobulina

3.6 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com a pergunta PICO, ou provenientes de mídias não recomendadas. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Shanafelt 2018 (88)

Shanafelt *et al.*, 2018 (88) publicaram em congresso o resumo do estudo ECOG 1912, que 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 SLP e como desfecho secundário a 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, *clearance* de creatinina > 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 ibrutinibe 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-valor<0,00001). A SLP também se mostrou favorável em relação ao tratamento com ibrutinibe nos subgrupos de análise idade, sexo, performance status, estágio 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 ibrutinibe reduz em 83% o risco de morte em relação ao FCR (RR: 0,17 [IC 95%: 0,05-0,54]; p-valor=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 ibrutinibe (72,2% vs 58,5%, p-valor=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 FCR 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 2018 (89)

Moreno *et al.*, 2018 (89) publicaram os resultados do 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 ECR multicêntrico, aberto, de fase 3, teve como desfecho primário a SLP avaliada por um comitê revisor independente e como desfechos secundários 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 , *clearance* de creatinina < 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 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.

Os pacientes dos dois grupos de estudo estavam equilibrados em relação as demais características clínicas e demográficas.

Com uma mediana de seguimento de 31,3 meses, os resultados do estudo mostraram que o regime terapêutico IG apresentou uma redução no RR de progressão ou morte de 77% em relação ao regime clorambucil - obinutuzumabe (RR: 0,23 [IC 95%: 0,15-0,37]; p-valor<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 reduziu 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; RR: 0,15 [IC 95%: 0,087- 0,270]; p-valor<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 (RR: 0,92 [IC 95%: 0,47-1,72]; p-valor=0,81), com SLP em 30 meses de 86% no grupo IG e 85% no grupo ClbG. No entanto, o tratamento com IG reduziu o risco de necessidade de próximo tratamento em 94% em relação a ClbG (RR: 0,06 [IC 95%: 0,02-0,15]; p-valor<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 resposta completa, comparado a 8% no grupo que recebeu ClbG. A maior proporção de pacientes que Pacientes tratados com IC também apresentaram maior frequência de resposta global que os tratados com ClbG no 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 frequência de resposta (90% vs 68%) e resposta completa (14% vs 4%).

Neste estudo, 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%).

Na análise de segurança dos tratamentos, os eventos adversos observados foram consistentes com aqueles esperados para cada um dos fármacos 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). Pacientes que receberam ClbG tiveram uma maior frequência de descontinuação do tratamento com obinutuzumabe devido a reações infusionais em relação aos que receberam IG (6% vs 0%), bem como maior frequência de interrupção de dose de obinutuzumabe 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.

O'Brien 2018 (90)

O'Brien *et al.*, 2018 (90) conduziram um estudo de fase 2, de braço único com ibrutinibe em pacientes com LLC virgens de tratamento e com doença refratária ou recidivada para avaliar eficácia e segurança desse medicamento. Foram incluídos 31 pacientes sem tratamento prévio. Estes pacientes apresentavam idade ≥ 65 anos, e necessitavam de tratamento seguindo critérios do *National Cancer Institute* ou iwCLL.

A SLP estimada em 5 anos nos pacientes virgens de tratamento foi de 92%. Ao final dos cinco anos de seguimento, apenas 3% dos pacientes virgens de tratamento apresentaram progressão da doença.

No mesmo período de seguimento, a taxa de SG foi de 92% para os pacientes virgens de tratamento. A taxa de resposta global, segundo avaliação do investigador, foi de 87% (IC95%: 70,2-96,4%).

Em relação à segurança, após 5 anos de seguimento 45% dos pacientes virgens de tratamento descontinuaram a terapia, principalmente por ocorrência de eventos adversos (19%) e progressão da doença (6%). Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento nestes pacientes foram: fadiga, infecção viral, neoplasia maligna, erupção pruriginosa, lesões na pele e hipertensão (um caso de cada evento). A dose de ibrutinibe foi reduzida por ocorrência de eventos adversos em 13% dos pacientes.

Os autores concluíram que o ibrutinibe mostrou eficácia e perfil de segurança tolerável para o tratamento de pacientes com LLC/LLPC virgens de tratamento, independente de possuir prognósticos de alto risco. Neste estudo, os resultados para pacientes virgens de tratamento foram ainda melhores do que aqueles com doença recidivada ou refratária.

Byrd 2018 (91)

Byrd *et al.*, 2018 (91) publicaram um pôster com os dados do seguimento do estudo citado acima.

Em seguimento de 7 anos, pacientes tratados com ibrutinibe em primeira linha apresentaram mediana de SLP e a SG de 80% e 75%, respectivamente.

Os eventos adversos graves continuaram a diminuir após 7 anos de seguimento do estudo. Além disso, eventos adversos de graus ≥ 3 foram menos comuns para pacientes de primeira linha do que para pacientes em linhas tardias de tratamento (74% vs 89%) apesar de possuir uma mediana maior de exposição ao tratamento (72 meses vs 39 meses).

Ghia 2017 (74)

Ghia *et al.*, 2017 (74) conduziram uma comparação não ajustada entre ibrutinibe e regimes quimioterápicos com fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR) e bendamustina +

rituximabe (BR), utilizados em pacientes com LLC virgens de tratamento nos estudos CLL8, CLL10 e RESONATE-2. O desfecho principal foi a SLP.

A proporção de pacientes com IGHV não mutada foi grande nos três estudos, sendo levemente maior nos estudos CLL8 e CLL10 que no RESONATE-2. A idade mediana dos pacientes do RESONATE-2 foi quase uma década superior à dos outros estudos. Assim, pacientes dos estudos CLL8 e CLL10 eram mais jovens e com menos comorbidades que os pacientes do estudo RESONATE-2. Foram excluídos dos estudos RESONATE-2 e CLL10 aqueles pacientes com deleção 17p.

Apesar do pequeno período de seguimento, ibrutinibe demonstrou SLP similar para pacientes com e sem mutação da IGHV, diferente dos comparadores. Pacientes com IGHV não mutados tratados com ibrutinibe apresentaram maior SLP em 30 meses do que aqueles da mesma subpopulação tratados com FCR ou BR. Já nos pacientes com mutação da IGHV, a SLP foi similar entre as intervenções até 30 meses, o que pode ser justificado pelas características das amostras dos estudos (CLL8 e CLL10: pacientes mais jovens e *fit*; RESONATE-2: pacientes mais idosos e *unfit*). Estimou-se que, em 30 meses, as taxas de SLP para pacientes IGHV não mutados foram de 87%, 64%, 65% e 59% para aqueles tratados com ibrutinibe, FCR (estudo CLL8), FCR (estudo CLL10) e BR (estudo CLL10), respectivamente.

Apesar das diferenças de idade entre os pacientes dos estudos e dos critérios de exclusão, os autores concluíram que ibrutinibe proporciona SLP durável independente da presença de mutação da IGHV. Por outro lado, pacientes tratados com os regimes quimioterápicos tradicionais apresentam pior SLP se não apresentarem a mutação da IGHV frente aqueles com esta mutação.

Robak 2017 (92)

Robak *et al.*, 2017 (92) conduziram uma comparação entre dados do estudo fase III do ibrutinibe RESONATE-2 e dados de estudos de fase III de regimes de quimioimunoterapia para o tratamento de primeira linha da LLC. Os principais desfechos foram SLP, SG e segurança.

A proporção de pacientes com IGHV não mutado foi menor no estudo RESONATE-2 que nos demais. A idade mediana dos pacientes tratados com ibrutinibe no estudo RESONATE-2 e esquemas contendo clorambucil nos estudos CLL11 e COMPLEMENT-1, foi superior à dos

pacientes tratados com bendamustina + rituximabe e fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe. Apenas os estudos CLL8, CLL11 e COMPLEMENT-1 incluíram pacientes com deleção (17p).

Pacientes tratados com ibrutinibe tiveram maior SLP do que aqueles tratados com regimes de quimioimunoterapia (ofatumumabe + clorambucil, rituximabe + clorambucil, obinutuzumabe + clorambucil, bendamustina + rituximabe e fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe). De forma similar, quando o RESONATE-2 foi confrontado com estudos que utilizaram o clorambucil como comparador, ibrutinibe também foi associado a maior SLP, inclusive em pacientes mais velhos e com comorbidades.

Ao contrário dos comparadores, ibrutinibe mostrou resultados similares entre pacientes com IGHV não mutado, mostrando eficácia independente do status mutacional. A análise de subgrupo do RESONATE-2 mostrou que a eficácia de ibrutinibe se manteve independente do estágio da doença, volume de doença (HR: 1,178 [IC95%: 0,494-2,808]), status da mutação IGHV (HR: 1,022 [IC95%: 0,364-2,872]) e presença da deleção 11q (HR: 0,305 [IC95%: 0,071-1,307]). O tratamento em primeira linha com ibrutinibe pode superar o impacto negativo da ausência de mutação IGHV no prognóstico da LLC.

Nos estudos onde a população estudada era mais velha (idade mediana ≥ 69 anos) e em pior forma física e que utilizaram combinações com clorambucil como braço comparador, ibrutinibe pareceu favorecer uma maior SG relativa que obinutuzumabe + clorambucil, rituximabe + clorambucil e ofatumumabe + clorambucil.

A taxa de neutropenia de grau ≥ 3 foi menor para ibrutinibe *versus* quimioimunoterápicos. A taxa de eventos adversos de grau ≥ 3 durante os seis primeiros meses de tratamento com ibrutinibe foi de 48% - incluindo infecções (13%), neutropenia (6%), anemia (6%), e trombocitopenia (1%).

Os autores concluíram que o tratamento com ibrutinibe apresentou maior SLP e, em geral, melhor perfil de segurança do que os regimes de quimioimunoterapia. A SLP em pacientes tratados com ibrutinibe foi superior aos comparadores inclusive em pacientes de alto risco. Adicionalmente o uso de ibrutinibe favoreceu a SG em pacientes em pior forma física (*unfit*).

Tedeschi 2017 (66)

Tedeschi *et al.*, 2017 (66) conduziram um estudo com o objetivo de avaliar os parâmetros de qualidade de vida e outras medidas de bem-estar do paciente após três anos de seguimento do estudo RESONATE-2.

Os sintomas da LLC, inclusive fadiga e sudorese noturna, melhoraram mais frequentemente com o tratamento com ibrutinibe do que com clorambucil. Com o passar do tempo, os pacientes tratados com ibrutinibe mostraram melhora consistente em relação ao período basal para os escores FACIT-Fadiga e escala visual analógica do EQ-5D-3L, enquanto os pacientes tratados com clorambucil apresentaram piora nos escores nos dois instrumentos. Estas diferenças foram estatisticamente significativas (FACIT-Fadiga, p-valor=0,0021; EQ-5D-3L VAS, p-valor=0,0004). Os pacientes originalmente tratados com clorambucil que passaram para o braço ibrutinibe após progressão da doença também experimentaram melhora em tais escores. Esta melhora se manteve ao longo do tempo.

O tratamento com ibrutinibe resultou em SLP significativamente maior (mediana não alcançada para ibrutinibe, *versus* 15,0 meses para clorambucil), com 87% menos risco de progressão da doença ou morte que o comparador (HR: 0,130 [IC95% 0,081-0,208]). Em 30 meses, as taxas de SLP foram de 85% e 28% para ibrutinibe e clorambucil, respectivamente.

Uma proporção maior de pacientes que apresentavam citopenia no período basal apresentou melhora na contagem de hemoglobinas (90% *versus* 45%; p-valor:0,0001) e plaquetas (83% *versus* 46%; p-valor=0,0032) quando tratados com ibrutinibe em relação ao grupo que recebeu clorambucil. Os eventos adversos mais comuns para ibrutinibe foram: diarreia (47%), fadiga (33%) e tosse (30%). Oito eventos adversos de grau ≥ 3 tiveram frequência $>3\%$ no grupo tratado com ibrutinibe durante os três anos de seguimento, conforme apresentado na Tabela 17. Estes eventos tiveram frequência estável ou reduzida ao longo do seguimento.

Tabela 17. Frequência dos eventos adversos de grau ≥ 3 durante o estudo. Tedeschi, 2017. (66)

Evento adverso - N (%)	Clorambucil		Ibrutinibe	
	Durante o Ano 1 (N=132)	Durante o Ano 1 (N=135)	Anos 1 e 2 (N=123)	Anos 2 e 3 (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)
Diarreia	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)

Durante o primeiro ano de tratamento, os pacientes tratados com ibrutinibe, em comparação com aqueles tratados com clorambucil, vivenciaram menos neutropenia (8% e 18%), anemia (6% e 8%) e trombocitopenia (2% e 5%). Os eventos adversos levaram à descontinuação do tratamento em 16% do grupo ibrutinibe em três anos e em 23% do grupo clorambucil em sete meses.

A adesão ao tratamento com ibrutinibe não foi afetada pela idade aumentada, presença de comorbidades e número de medicamentos concomitantes.

Os autores concluíram que, após três anos de seguimento, os desfechos reportados pelos pacientes (segundo escores FACIT-Fadiga e escala visual analógica do EQ-5D-3L) com LLC/LLCP melhoraram com o tempo naqueles tratados com ibrutinibe e pioraram no grupo clorambucil.

Estudos observacionais

Mato 2017 (93)

Mato *et al.*, 2017 (93) conduziram um estudo observacional, retrospectivo, multicêntrico com o objetivo de identificar as taxas e causas da descontinuação, avaliar os desfechos após a

descontinuação e definir qual a melhor estratégia para sequenciar o uso de inibidores da quinase e venetoclax. Foram incluídos pacientes tratados com ibrutinibe, idelalisibe e venetoclax, oriundos de nove centro de estudos americanos e do Registro *Connect CLL*.

Dados clínicos, demográficos e relacionados ao tratamento e à descontinuação do tratamento foram coletados em bases de dados institucionais, prontuários e prontuários eletrônicos. O desfecho primário do estudo foi a SLP. Foram considerados desfechos secundários a SG, a taxa de resposta global e as razões para descontinuação. Entretanto, apenas os desfechos de SLP e taxa de resposta global foram descritos de acordo com a linha de tratamento. Como esta revisão contempla apenas o uso de ibrutinibe em primeira linha, somente estes dados serão descritos abaixo.

Ao todo, foram incluídos 94 pacientes em tratamento com inibidor de quinase em primeira linha: 80 tratados com ibrutinibe e 14 tratados com idelalisibe. A taxa de resposta global foi de 71% nos pacientes tratados com ibrutinibe (N=80) e de 85% (N=14) em pacientes tratados com idelalisibe. Pacientes tratados com ibrutinibe vivenciaram SLP significativamente melhor que aqueles tratados com idelalisibe (HR 2,8 [IC95% 1,3 – 6,3]; p-valor=0,01) - Figura 9.

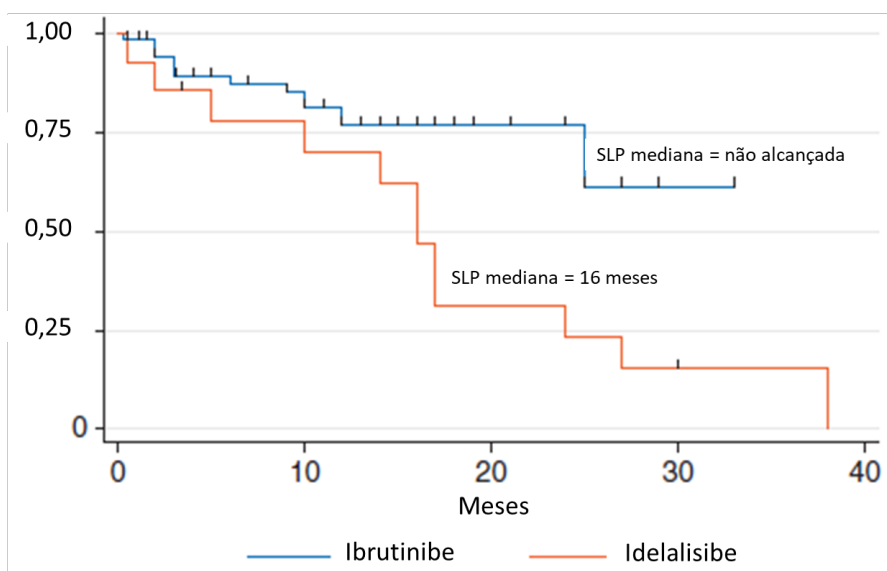


Figura 9. Análise de SLP. Mato, 2017. (93)



SLP: Sobrevida livre de progressão.

Os autores concluíram que o ibrutinibe parece ser superior ao idelalisibe, outro inibidor de quinase, ainda não aprovado no Brasil. Entretanto, este dado suporta a superioridade do ibrutinibe dentre os medicamentos da sua classe.

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

As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde de diferentes países avaliaram ibrutinibe para o tratamento da LLC em primeira linha. A Tabela 18 resume as conclusões sobre a qualidade da evidência de ibrutinibe nas agências do Canadá e Reino Unido. Nos dois países, a conclusão sobre a eficácia do ibrutinibe foi positiva, assim como sua indicação para incorporação. (94,95)

Tabela 18. Conclusões sobre a qualidade da evidência de ibrutinibe nas agências do Canadá e Reino Unido. (94,95)

	 Reino Unido	 Canadá
Agência	NICE	CADTH/pCODR
Conclusão quanto à eficácia da tecnologia	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 para o ibrutinibe está dentro da faixa normalmente considerada como um uso custo-efetivo para os recursos do <i>National Health Service</i> .	O pERC concluiu que o ibrutinibe apresentou benefício clínico frente a clorambucil, com melhora clinicamente importante e estatisticamente significativa na SLP, na SG e QVRS, com perfil de toxicidade moderado, mas gerenciável.
Status de ibrutinibe	Incorporado	Incorporado
Indicação	Pacientes com LLC que receberam pelo menos um tratamento anterior ou todos os pacientes com LLC com del(17p) ou mutação TP53 e nos quais o tratamento com quimioimunoterapia é inviável.	Pacientes com LLC não tratados previamente e que são inelegíveis ao tratamento com fludarabina.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LLC é uma doença rara, com um subgrupo de pacientes elegíveis ao tratamento em primeira linha ainda menor. (16,18,24,29,30) Isso ocorre, pois, os pacientes não atendem aos critérios necessários para iniciar o tratamento e passam por longos períodos sem tratamento ativo. Os pacientes que recebem tratamento, passam por desfechos relacionados a ela, além de impactos clínicos diversos. (25,37–46)

Pacientes idosos e/ou com condição física ruim são tratados com clorambucil, que apresenta menor toxicidade e sobrevida similar aos tratamentos mais agressivos. Entretanto, mesmo com esta opção terapêutica, estes pacientes ainda recebem tratamento subótimo dada a baixa tolerabilidade, altas taxas de reação infusional e baixa eficácia frente aos novos medicamentos como ibrutinibe. (18,19,71–75,77) Outro grupo de pacientes com prognóstico ruim são aqueles que apresentam deleção (17p) e mutação TP53 ou IGHV não mutado. Uma proporção importante destes pacientes irá se tornar recidivo ou refratário ao tratamento com quimioterapia. (7,25,27,28) Por este motivo, evitar o tratamento com quimioterapia em primeira linha seria fundamental para evitar a piora destes pacientes. Desta forma, estes pacientes formam um grupo com uma necessidade não atendida de medicamentos de primeira linha eficazes, com perfil de segurança toleráveis.

O ibrutinibe é uma alternativa terapêutica adequada para esta população, com eficácia sustentada em pacientes com LLC/LLCP virgens de tratamento. A eficácia de ibrutinibe se mantém independente da presença de mutação IGHV, sendo uma boa opção para pacientes com IGHV não mutado. Além de melhores desfechos reportados pelo paciente relacionados a qualidade de vida que seus comparadores. Adicionalmente, o perfil de segurança de ibrutinibe é tolerável e a incidência de eventos adversos é decrescente com o tempo de uso do medicamento. (66,74,85,86,90,91)

No cenário do sistema suplementar de saúde, a ANS garante acesso ao ibrutinibe apenas a partir de segunda linha de tratamento em pacientes com deleção (17p). (70) Entretanto, outros pacientes poderiam se beneficiar do tratamento com este medicamento em primeira linha, conforme exposto acima. Desta forma, o ibrutinibe mostra-se como um importante tratamento em primeira linha para pacientes com LLC.

6. REFERÊNCIAS

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017;92(9):946–65.
2. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. Elsevier Ireland Ltd; 2016 Aug;104:169–82.
3. Redaelli A, Laskin B, Stephens J, Botteman M, Pashos C. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004 Jul;13(3):279–87.
4. Callera F, Brasil AAV, Casali AR de L, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa M de A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):120–5.
5. Redaelli A, LASKIN BLL, Stephens JMM, Botteman MFF, Pashos CLL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004 Jul;13(3):279–87.
6. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. Elsevier Ireland Ltd; 2016;104:169–82.
7. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLC de, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(4):346–57.
8. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul;66(4):271–89.
9. 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>
10. Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, Pashos CL. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003;3(5):695–710.
11. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018. 130

p.

12. Aronson JK. Rare diseases and orphan drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(3):243–5.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Doenças Raras [Internet]. [cited 2018 Jun 25]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/doencas-raras>
14. Shanshal M, Haddad RY. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Disease-a-Month.* Elsevier Inc.; 2012;58(4):153–67.
15. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(CII).
16. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-cappio F, Dighiero G, Dohner 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 Jun 15;111(12):5446–56.
17. Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;159(5):541–64.
18. 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;26(Suppl. 5):v78–84.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell Lymphomas [Internet]. 2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
20. Shanafelt TD, Geyer SM, Kay NE. Prognosis at diagnosis : integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL Prognosis at diagnosis : integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. 2012;103(4):1202–10.
21. The International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd; 2016;17(6):779–90.

22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. Version 5.2018. 2018;1–87.
23. 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 Dec 28;343(26):1910–6.
24. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4473–9.
25. Byrd JC, Brown JR, O’Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):213–23.
26. Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, Sellars B, Valetto A, Allen SL, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia B Cells Express Restricted Sets of Mutated and Unmutated Antigen Receptors. 1998;102(22):1515–25.
27. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *Jama*. 2014 Dec 3;312(21):2265–76.
28. Zenz T, Kröber A, Scherer K, Häbe S, Bühler 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 15;112(8):3322–9.
29. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
30. EUCAN. Leukaemia - Estimated incidence, mortality & prevalence for both sexes, 2012. 2012.
31. EUCAN. Non-Hodgkin lymphoma - Estimated incidence, mortality & prevalence for both sexes, 2012. 2012.
32. 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 Nov 11;116(19):3724–34.

33. Hematology. SA of. National blood cancer registry - CLL report. [Internet]. 2014 [cited 2007 May 20]. Available from: <http://www.sfhem.se/rapporter-blodcancerregistret>
34. NORDCAN. Cancer stat fact sheets - Denmark [Internet]. 2014. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=208>
35. NORDCAN. Cancer stat fact sheets - Norway [Internet]. 2015. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=578>
36. NORDCAN. Cancer stat fact sheets - Iceland [Internet]. 2015. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=430&country=352>.
37. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jan;49(1):49–56.
38. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009 Jan;50(2):171–8.
39. Ferrajoli A. Treatment of Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*. 2010 Dec 1;2010(1):82–9.
40. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink a. M, 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;376:1164–74.
41. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2010 Dec 1;2010(1):481–8.
42. Brown JR. The Treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*. 2011 Dec 1;2011(1):110–8.
43. Goede V, Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs Aging*. 2011 Mar 1;28(3):163–76.
44. Leblond V. Use of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukaemia Patients with Co-morbidities. *Eur Oncol Haematol*. 2012;8(1):52–7.
45. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol*. 2007;139(2):255–64.

46. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(3):293–311.
47. Martinelli S, Cuneo A, Formigaro L, Cavallari M, Lista E, Quaglia FM, et al. Identifying High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia: A Pathogenesis-Oriented Appraisal of Prognostic and Predictive Factors in Patients Treated with Chemotherapy with or without Immunotherapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016047.
48. NORDCAN. Chronic lymphatic leukaemia, Both sexes, Prevalence (end of 2013), age 0-85 [Internet]. 2014. Available from: http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/table12.asp?cancer=430&period=2013&sex=0&stat=2&age_from=1&age_to=18&sort=0®istry=1&submit=Execute
49. Pulte D, Redaniel MT, Bird J, Jeffreys M. Survival for patients with chronic leukemias in the US and Britain: Age-related disparities and changes in the early 21st century. *Eur J Haematol*. 2015 Jun;94(6):540–5.
50. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4916–21.
51. Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, Zent CS, Jelinek DF, Reinalda MS, et al. Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2010 Oct 15;116(20):4777–87.
52. McGreivy J. Pharmacocyclics I. Clinical Study Report. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. Protocol PCYC-1102-CA; Ibrutinib (PCI-32765). 2013.
53. NORDCAN. Chronic lymphatic leukaemia, Females, Incidence (end of 2013), age 65-85+ [Internet]. 2014. Available from: http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/table2.asp?cancer=430&period=2013&sex=2&type=0&age_from=14&age_to=18&sort=0®istry=1&submit=Execute
54. 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 Apr 16;125(16):2497–506.

55. Pharmacyclics. Study PCYC-1112-CA Efficacy and Safety Yearly Update #1: Imbruvica® (ibrutinib). 2016.
56. Pharmacyclics. Clinical Study Report-Primary Analysis: An Open-label, Single-arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 2014.
57. 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 Jul;53(7):1289–98.
58. Klepin HD, Rizzieri D, Palumbo A, Magarotto V, Eichhorst B. Individualizing treatment decisions for older adults with hematologic malignancies. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Meet*. 2013;33:208–19.
59. Zent CS. Improving quality of life in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jul 13;53(7):1247–8.
60. Chanan-Khan AAA, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Pylypenko H, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): First results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2015 Jun 20;33(18_suppl):LBA7005-LBA7005.
61. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):200–11.
62. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p Deletion in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Apr;27(2):289–301.
63. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol*. 2008 Oct;81(4):253–8.
64. Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyogg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):32.

65. Varker H, Song X, Meyer N, Gregory S, Pinilla-Ibarz J, Ramsey S. Treatment patterns, mortality, and costs of care in unfit patients (pts) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). In: 2014 ASCO Annual Meeting. Chicago; 2014.
66. Tedeschi A, Owen CJ, Robak T, Barr PM, 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. In: 59th American Society of Hematology Annual Meeting. Atlanta; 2017.
67. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 3.2019. 2019. p. 85.
68. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner 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 Jun 15;111(12):5446–56.
69. Cortes JE, De Souza CA, Ayala M, Lopez JL, Bullorsky E, Shah S, et al. Switching to nilotinib versus imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with suboptimal response to imatinib (LASOR): a randomised, open-label trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(12):e581–91.
70. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Parecer Técnico nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018. Brasília; 2018.
71. Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2013 Dec 1;2013(1):158–67.
72. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M, ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(Suppl. 6):vi50-vi54.
73. 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;370(12):1101–10.

74. 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*. 2015 Dec 17;373(25):2425–37.
75. 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;385(9980):1873–83.
76. Woyach JA. FCR holds up to the test of time: CLL8 follow-up. *Blood*. 2016;127(2):172–3.
77. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28(suppl_4):iv100-iv118.
78. D. Shanafelt T, Mehra M, Chang S, Sengupta N, A. Wildgust M. Factors influencing treatment initiation in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): evaluation of clinical characteristics in > 27,500 newly-diagnosed patients. *Br J Haematol*. 2015 Apr 1;69.
79. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde: anexo II. Proposta de Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde. Brasília: ANS; 2018.
80. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Imbruvica (ibrutinibe) [Bula]. São Paulo; 2018. p. 40.
81. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information - Imbruvica.
82. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation) - Imbruvica. 2014.
83. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
84. 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 1;34(7):1650–61.

85. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: Extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103(9):1502–10.
86. Burger J, Barr P, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for first-line treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): a 4-year experience from the RESONATE-2 study. In: European Hematology Association. 2018.
87. 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*. 2018 Dec 27;379(26):2517–28.
88. 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 . *Blood*. 2018 Nov 21;132(Suppl 1):LBA-4 LP-LBA-4.
89. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):43–56.
90. 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 Apr 26;131(17):1910–9.
91. Byrd JC, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. 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: ASH Annual Meeting. 2018. p. 3133.
92. 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. In: 59th American Society of

Hematology Annual Meeting. Atlanta; 2017.

93. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal Sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia: Results from a Multi-Center Study of 683 Patients. *Ann Oncol*. 2017 Jan 27;mdx031.
94. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. 2017. p. 32.
95. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE - FINAL RECOMENDATION -Ibrutinib. 2016. p. 17.
96. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
97. Puła A, Stawiski K, Braun M, Iskierka-Jażdżewska E, Robak T. Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Leuk Lymphoma*. 2018 May;59(5):1084–94.
98. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med*. 2018;7(4):1043–55.
99. Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, Baculea S, Côté 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.
100. Andrasiak I, Rybka J, Knopinska-Posluszny W, Wrobel T. Efficacy and Safety of Bendamustine and Ibrutinib in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Indirect Comparison. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(5):268–73.
101. Barr PM, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, et al. Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. *Blood*. 2017;129(19):2612–5.
102. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of

atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10):1796–805.

103. Ghia P, Hillmen P, Moreno C, Stilgenbauer S, Webb T, Londhe A, et al. Outcomes of Standard-of-Care Regimens in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Unmutated Immunoglobulin Heavy Chain Variable Genes. In: XVII International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. New York; 2017.
104. Hansson L, Askild A, Diels J, Eketorp-Sylvan S, Repits J, Søltoft F, et al. Ibrutinib versus previous standard of care: an adjusted comparison in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Hematol*. 2017 Oct 31;96(10):1681–91.
105. Kipps TJ, Fraser G, Coutre SE, Brown JR, Barrientos JC, Barr PM, et al. Integrated analysis: outcomes of ibrutinib-treated patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia (CLL/SLL) with high-risk prognostic factors. *Hematol Oncol*. 2017 Jun;35:109–11.
106. Sorensen S, Wildgust M, Sengupta N, Trambitas C, Diels J, van Sanden S, et al. Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Ther*. Elsevier; 2017;39(1):178–189.e5.
107. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(1):31–37.e13.
108. Vidal L, Gurion R, Ram R, Raanani P, Bairey O, Robak T, et al. Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(9):2047–57.
109. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre MÈ, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol*. 2015 Jun;22(3):e148-56.
110. Jain P, Kantarjian H, Alattar ML, Jabbour E, Sasaki K, Gonzalez GN, et al. Long-term molecular and cytogenetic response and survival outcomes with imatinib 400 mg , imatinib 800 mg , dasatinib , and nilotinib in patients with chronic-phase chronic myeloid

leukaemia : retrospective analysis of patient data from fi ve. *Lancet Haematol.* 2015;2(3):e118–28.

111. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol.* 2015 Apr;1(1):80–7.
112. Molica S. The clinical safety of ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Oct;14(10):1621–9.
113. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 1;31(1):88–94.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

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

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

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (83)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Estudo RESONATE-2 (74)	Estudo Alliance (87)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim	() Sim
	(X) Não	(X) Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	() Sim	() Sim
	(X) Não	(X) Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não

Parâmetros	Estudo RESONATE-2 (74)	Estudo Alliance (87)
forma padronizada, validada e confiável?	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Grupo ibrutinibe: 3,6% Grupo clorambucil: 14,3%	Grupo ibrutinibe: 2,2% Grupo bendamustina + rituximabe: 3,8%
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	() Sim () Não	() Sim () Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	(X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

ND: não disponível; Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (96)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Byrd <i>et al.</i> ,	2018	(91)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (83)
2. O'Brien <i>et al.</i> ,	2018	(90)	Estudo de fase II. Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
3. Puła <i>et al.</i> ,	2018	(97)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
4. Huang <i>et al.</i> ,	2018	(98)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
5. Xu <i>et al.</i> ,	2018	(99)	Estudo de fase II. Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
6. Andrasiak <i>et al.</i> ,	2017	(100)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
7. Barr <i>et al.</i> ,	2017	(101)	Ausência de comparador.
8. Brown <i>et al.</i> ,	2017	(102)	Os dados reportados não são exclusivos para LLC.
9. Ghia <i>et al.</i> ,	2017	(103)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (83)
10. Hansson <i>et al.</i> ,	2017	(104)	Os dados reportados não são exclusivos para ensaios clínicos.
11. Kipps <i>et al.</i> ,	2017	(105)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (83)
12. Sorensen <i>et al.</i> ,	2017	(106)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
13. Robak <i>et al.</i> ,	2017	(92)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (83)
14. Tedeschi <i>et al.</i> ,	2017	(66)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (83)

15. Yun <i>et al.</i> ,	2017	(107)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
16. Moreno <i>et al.</i> ,	2019	(89)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
17. Chanan-Khan <i>et al.</i> ,	2016	(61)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
18. Shanafelt <i>et al.</i> ,	2018	(88)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (83)
19. Vidal <i>et al.</i> ,	2016	(108)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
20. Beauchemin <i>et al.</i> ,	2015	(109)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
21. Jain <i>et al.</i> ,	2015	(110)	Ausência de comparador.
22. Maddocks <i>et al.</i> ,	2015	(111)	Ausência de comparador.
23. Molica <i>et al.</i> ,	2015	(112)	Revisão narrativa.
24. Byrd <i>et al.</i> ,	2015	(25)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO.
25. Advani <i>et al.</i> ,	2013	(113)	Estudo de fase I.
26. Mato <i>et al.</i> ,	2017	(93)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.

DECLARAÇÃO DE ÉTICA E TRANSPARÊNCIA

EM CONFORMIDADE COM A RESOLUÇÃO ANS 439/2018, QUE DISPÕE SOBRE O PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO PERIÓDICA DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE, NO ÂMBITO DA ANS;

A ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR, (doravante denominada ABHH) é uma associação civil, sem fins lucrativos que representa os profissionais ligados à hematologia, hemoterapia e terapia celular no Brasil. Filiada à AMB constitui o departamento médico das especialidades citadas acima, norteando seus interesses frente aos governos, órgãos de fomento à pesquisa e órgãos reguladores das práticas médicas no país.

A ABHH torna público com a devida transparência a sua participação no processo de atualização de Incorporação de Novas Tecnologias ao ROL da ANS (Agência Nacional de Saúde).

A ABHH solicitou a todos os comitês técnicos-científicos o encaminhamento (através do preenchimento de formulário específico de Incorporação de Novas Tecnologias) de demandas não atendidas em cada área de atuação dos comitês. Foram recebidas 70 demandas e analisadas pelo comitê de acesso à medicamentos, o qual elencou 9 possibilidades de submissão, baseado em critérios técnicos especializados, avaliando todas as evidências que apoiem a incorporação.

O ciclo de atualização do Rol se inicia com ato de deliberação da Diretoria Colegiada da ANS, que define um cronograma, fixando prazo para apresentação das propostas de atualização, mediante o preenchimento do formulário eletrônico FormRol (ferramenta exclusiva de submissão de propostas de avaliação de tecnologias pela sociedade civil). Por fim, cabe à ANS realizar a análise técnica das propostas elegíveis, isto é, as que cumprirem todos os requisitos de informação dispostos no art. 9 da RN 439/2018. Após a etapa de análise técnica, as propostas serão submetidas à Consulta Pública, subsidiando as decisões sobre as atualizações do ROL.

Considerando as barreiras técnicas e financeiras enfrentadas pelas sociedades médicas de especialidade para a confecção do material exigido na Resolução 439/2018 para instrução do FormRol, a ABHH assim como outras sociedades de especialidade, 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 um grupo de especialistas membros dos comitês da ABHH para que aprovem, reprovem ou aprovem com ressalvas o conteúdo contido em cada documentação. A ABHH se reserva o direito de não submeter propostas que não atendam aos critérios técnicos, científicos e éticos da entidade.

A ABHH não recebeu nenhum pagamento, recurso, vantagem ou benefício a qualquer título que seja em razão de nenhuma submissão à inclusão do ROL.

São Paulo, 23 de abril de 2019.



Dante Langhi Jr:
Diretor Presidente da ABHH