

**Dossie ANS - ibrutinibe (Imbruvica®) no tratamento de
leucemia linfocítica crônica (LLC) em pacientes sem
tratamento prévio**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA	8
3. CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA, PROGNÓSTICO E INDICAÇÃO DE TRATAMENTO	9
4. DIRETRIZES INTERNACIONAIS E NACIONAIS NO TRATAMENTO DA LLC 1L	11
5. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS	17
6. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	20
7. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS DA TECNOLOGIA E COMPARAÇÃO COM OUTRAS DISPONÍVEIS NA SAÚDE SUPLEMENTAR	24
REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS CLINICOS	24
7.1. Objetivo	24
7.2. Metodologia	24
7.2.1. Pergunta	24
7.2.2. Critérios de inclusão e exclusão	25
7.2.3. Base de dados e estratégia de busca	25
7.2.4. Análise de referências obtidas na busca de estudos	26
7.2.5. Extração de dados	27
7.2.6. Análise dos resultados estudados	27
7.3. Resultados	28
7.3.1. RESONATE – 2 Burger et al. 2015(5)	29
7.3.2. RESONATE - 2 Burger et al. 2018 (18)	34
7.3.3. RESONATE - 2 Tedeschi et al. 2018 (46)	36
7.3.4. Alliance Study - Woyach et al. 2018(37)	38
7.3.5. Revisão Sistemática e Metanálise - Xu et al. 2018(45)	43
8. REVISÃO DE DADOS DE MUNDO REAL	48
8.1. Objetivo	48
8.2. Metodologia	48
8.2.1. Pergunta	48
8.2.2. Critérios de inclusão e exclusão	48
8.2.3. Base de dados e estratégia de busca	49
8.2.4. Análise das publicações incluídas	50
8.3. Resultados	51
8.3.1. Mato et al. 2018 (49)	52
8.3.2. Jain et al. 2017(51)	53
8.3.3. Doubek et al. 2018 (52)	53
9. Aprovações por agências regulatórias e agências internacional de avaliação de tecnologia em saúde (ATS)	58
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
11. REFERÊNCIAS	60

LISTA DE ABREVIações

1L	Primeira linha de tratamento
2L	Segunda linha de tratamento
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
BR	Bendamustina + rituximabe
ClbO	Clorambucil + obinutuzumabe
del17p	Deleção 17p
EHA	<i>European Hematology Association</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FCR	Fludarabina + ciclosporina + rituximabe
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IgVH	<i>Immunoglobulin variable region heavy chain</i>
IO	Ibrutinibe + obinutuzumabe
IPI-CLL	Índice prognóstico internacional em leucemia linfocítica crônica
IR	Ibrutinibe + rituximabe
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
LCM	Linfoma de células do manto
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LLPC	Linfoma linfocítico de pequenas células
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PCR	Pentostatina + ciclofosfamida + rituximabe
PD	Progressão de doença
RR	Risco relativo
RS	Revisão Sistemática
RWE	<i>Real world evidence</i>
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão

SUMÁRIO EXECUTIVO

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é o tipo de leucemia mais comum em adultos no ocidente. Nos Estados Unidos foi estimado cerca de 20 mil novos casos em 2017 (6). Trata-se de uma doença heterogênea, e, portanto, a Sobrevida Global dos pacientes varia conforme alguns fatores de risco, como a presença da del17p e a mutação do IGVH (Imunoglobulin Heavy Variable Chain), variando de 3,5% a 79% de pacientes vivos em 10 anos (26).

As imunoquimioterapias são uma opção de tratamento da LLC, no entanto, estão associados com maior toxicidade e também menor benefício principalmente para pacientes alto risco se comparado a terapias alvo. Com um mecanismo de ação diferenciado, as terapias alvo são mais precisas e direcionadas diretamente para vias que acredita-se que estejam relacionadas a vias cancerígenas. Potencialmente esse método proporciona maior benefício clínico além de menor toxicidade para o paciente (2).

O ibrutinibe (Imbruvica®) é considerado uma opção de terapia altamente potente, seletiva e inovadora para o tratamento de pacientes com LLC (2). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou o uso de ibrutinibe (Imbruvica®) para a indicação de LLC em primeira linha de tratamento (3). A *National Comprehensive Cancer Network* (4) recomenda ibrutinibe (Imbruvica®) como único regime preferencial e único categoria 1A para pacientes com LLC em primeira linha de tratamento. (4, 17).

O estudo clínico randomizado, multicêntrico, fase III, RESONATE 2 demonstrou a segurança e eficácia de ibrutinibe (Imbruvica®) *versus* clorambucil. Ibrutinibe (Imbruvica®) mostrou uma redução estatisticamente significativa de 86% no risco de morte ou progressão da doença *versus* clorambucil. A taxa de sobrevida global em 24 meses foi de 98% com ibrutinibe (Imbruvica®) *versus* 85% no grupo clorambucil, considerado um aumento significativo e em um seguimento de 48 meses a superioridade na sobrevida global se confirmou com 86% de sobrevida global no braço ibrutinibe vs 76% no braço clorambucil (5, 18).

Esse documento tem como objetivo fornecer evidências que suportem a incorporação de ibrutinibe (Imbruvica®) na indicação LLC 1L no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

1. INTRODUÇÃO

Leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia de linfócitos B maduros e a mais comum leucemia em adultos do ocidente. Nos Estados Unidos, houve uma estimativa de 20.720 casos novos de LLC e 3930 mortes relacionadas a doença em 2019 (6). O risco de desenvolver LLC aumenta com a idade sendo de 72 anos a mediana no diagnóstico (1).

Dados oficiais de incidência e letalidade da LLC no Brasil não estão disponíveis. Segundo um estudo brasileiro, realizado no Vale do Paraíba, a prevalência é de 2,4 casos por 100.000 habitantes (7). O registro brasileiro de LLC em publicação de 2017 analisou retrospectivamente 1.903 casos e identificou a idade média ao diagnóstico de 66 anos, com leve predominância do sexo masculino de 56% (taxa masculino/feminino=1,56/1). Além disso, o sexo masculino foi associado com a doença mais avançada (no sistema de estadiamento Binet B/C, masculino *versus* feminino: 41% *versus* 33%, $p=0,001$) (8). Estão disponíveis estimativas americanas de incidência do SEER, que descrevem 4,7 por 100.000 habitantes (6).

A apresentação clínica ao diagnóstico é extremamente variável. Aproximadamente 60% dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico e não necessitarão de tratamento, são diagnosticados geralmente pela suspeita depois de um hemograma de rotina. Quando sintomáticos, os pacientes podem apresentar desde sintomas vagos de fadiga ou sudorese até linfonodomegalias, que ocorrem em 80% dos casos, esplenomegalia em até 50% e hepatomegalia, sendo esse o menos comum. Anemia e trombocitopenia podem ser observadas em até 15-30% dos pacientes e geralmente é resultado de infiltração medular ou fenômeno autoimune (9).

O prognóstico em LLC foi inicialmente avaliado através de estadiamentos clínicos (conhecidos como classificação de Rai e Binet) que basicamente medem o nível de massa tumoral. Tais sistemas, por terem sido desenvolvidos antes da descoberta de características genéticas e moleculares da LLC, não podem ser utilizados de forma isolada para estimar o risco de progressão em pacientes com doença em estágios precoces assim como também não podem prever resposta a terapia. Por outro lado, marcadores genéticos e moleculares se mostraram úteis em estimar risco individual de progressão em LLC e, conseqüentemente, a estabelecer uma terapia personalizada. Esses fatores já foram incorporados nos índices prognósticos mais atuais e podem ser que mudem novamente com o uso de novas terapias.(11).

Estes fatores incluem anormalidades citogenéticas detectadas por hibridização *in situ* por fluorescência (12), tais como del (13q), del (17p), trissomia 12 e del (11q) e o *status* mutacional

da região variável da cadeia pesada da imunoglobulina (IgVH) detectado por análise de reação em cadeia polimerase seguido de sequenciamento. Pacientes com IgVH Mutado, geralmente tem um curso clínico mais indolente do que os com IgVH não mutado que tipicamente apresentam doença mais agressiva (13, 14).

Baseados nestes fatores de prognóstico foi identificado um grupo de pacientes de alto risco pela presença de IgVH não mutado del (11q) ou del (17p) e que caracteristicamente tem um curto espaço de tempo do diagnóstico ao início de terapia e resposta inferior aos tratamentos baseados em imunoquimioterapia, representando um desafio para a prática clínica (13, 14).

Além disto, a maioria dos pacientes com LLC que necessitam de tratamento são idosos com comorbidades e por conseguinte não suscetíveis ao tratamento padrão com alguns protocolos de imunoquimioterapia devido a altas doses de quimioterapia e a alta toxicidade que elas apresentam, sendo muitas vezes inaceitável para este perfil de paciente (65). Alguns destes pacientes podem ser tratados com protocolos de imunoquimioterapia com doses reduzidas porém essa medida pode ser menos benéfica a estes pacientes do que ter uma opção de tratamento mais tolerável e que permita um tratamento completo (65).

Somente nos últimos anos terapias alvo como ibrutinibe (Imbruvica®), um inibidor oral covalente da enzima brutonquinase, foi incluído como opção no tratamento de primeira linha para todos os pacientes com LLC. Agências regulatórias do governo americano FDA e europeu ESMO além de *guidelines* NCCN, por exemplo, passaram a recomendar ibrutinibe (Imbruvica®) como uma das opções terapêuticas para pacientes com LLC sem tratamento (12, 16). Na última atualização do NCCN, em fevereiro de 2019, ibrutinibe foi incluído como único regime preferencial para pacientes em primeira linha de LLC independente do perfil de risco e único tratamento considerado categoria 1 para essa mesma população. (17)

A aprovação de ibrutinibe (Imbruvica®) neste cenário advém dos resultados de estudos clínicos em especial o RESONATE2. Neste estudo fase III foi comparado o ibrutinibe (Imbruvica®) *versus* clorambucil em pacientes ≥ 65 anos sem tratamento prévio e teve como resultado superiores taxa de resposta global (86 vs. 35%) (5), SLP (74% vs 16% - com a mediana em 4 anos (não alcançada vs. 19 meses) e SG estimada em 4 anos (86 vs 76%) para o braço ibrutinibe (Imbruvica®) (5) (18).

Conforme supracitado, pacientes com del 17p ou mutação do TP53 apresentam resistência a imunoquimioterapia com SLP após tratamento com FCR inferior a 12 meses (19). Felizmente a terapia alvo agora fornece uma opção terapêutica efetiva para esta população de alto risco. Em um estudo fase II foram avaliados 51 pacientes com LLC, tanto sem tratamento prévio (35 pacientes) quanto com doença refratária (16 pacientes), com del 17p ou TP53 mutado que receberam ibrutinibe (Imbruvica®) em monoterapia. Foi alcançada impressionante taxa de resposta global (97%

sem tratamento prévio e 80% na doença refratária) com uma SLP estimada em 24 meses de 82% em todos os pacientes(20). Por conta destes resultados, NCCN e outros *guidelines* recomendam ibrutinibe (Imbruvica®) como terapia padrão para LLC com del 17p ou TP53 mutado em primeira linha independente da idade e presença de comorbidades.

Trazendo estes dados para a realidade brasileira podemos sim extrapolar que ibrutinibe (Imbruvica®) deve ser considerado uma terapia eficaz e segura para todos os pacientes com LLC que necessitem iniciar tratamento como também nos pacientes de alto risco (del 17p, TP53 mutado e IgVH não mutado) no qual a imunoquimioterapia não é eficaz. Neste dossiê, traremos dados de evidência clínica e de mundo real que corroborem a inclusão de ibrutinibe (Imbruvica®) no rol da ANS para estas indicações.

2. DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA

A classificação de neoplasias hematológicas da Organização Mundial da Saúde em sua recente revisão de 2018 descreve a LLC como uma neoplasia de linfócitos B, apenas indistinguível do linfoma linfocítico de pequenas células pela sua manifestação leucêmica (21).

O diagnóstico de LLC requer a presença de $> 5 \times 10^9/L$ de linfócitos B no sangue periférico, sustentada por pelo menos 3 meses. A clonalidade desses linfócitos precisa ser confirmada pela restrição de cadeia leve usando citometria de fluxo. Análise morfológica do esfregaço de sangue periférico mostram linfócitos pequenos maduros com citoplasma escasso e núcleo com cromatina condensada sem nucléolo evidente. Manchas de Gumprecht ou restos celulares estão frequentemente presentes. Uma pequena porcentagem de prólinfócitos pode ser detectada, mas porcentagem $>55\%$ sugere leucemia prolinfocítica (11).

Linfócitos da LLC co-expressam o antígeno CD5 e os antígenos de células B - CD19, CD20 e CD23. Os níveis de imunoglobulina de superfície, CD20 e CD79b são caracteristicamente mais baixos comparados aos encontrados em células B normais. Além disso, cada clone apresenta restrição de cadeia leve de imunoglobulina κ ou λ . A positividade de CD5 pode ser vista em outras neoplasias linfoides como Linfoma do Manto, mas recentes esforços por uma padronização de um painel de CD19, CD5, CD23, κ e λ são suficientes para estabelecer diagnóstico. Em casos duvidosos, marcadores como CD43, Cd79b, CD81, CD200, CD10, ROR1 podem ajudar a refinar o diagnóstico (22).

Outros testes que avaliam alterações genético-moleculares como o cariótipo convencional, hibridização *in situ* (12), mutações de gene como o TP53, NOTCH1, SF3B1 e o *status* IgVH não são essenciais ao diagnóstico de LLC, mas ajudam a prever o prognóstico e a resposta a determinados tratamentos, além de acessar a massa tumoral. A indicação de tratamento não depende dos resultados destes testes e sim quando o paciente apresenta doença avançada ou em nítida progressão.

Por outro lado, é importante observar que uma vez que o paciente apresente critérios para iniciar tratamento, a recomendação recente do iwCLL de 2018 e do NCCN de 2019 orienta que testes para detecção da presença de 17p/TP53 mutado e *status* IgVH devem ser realizados antes de se iniciar o tratamento com o objetivo de individualizar a terapia (4, 11). Segundo o NCCN, o teste para *status* mutacional deve ser realizado especialmente caso seja considerado tratamento com imunoterapia, uma vez que um *status* não mutado indica uma pior resposta a esses esquemas (4, 11).

3. CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA, PROGNÓSTICO E INDICAÇÃO DE TRATAMENTO

Os dois sistemas de estadiamento clínico (Rai e Binet) foram introduzidos na década de 70 e ainda são largamente utilizados (23, 24). O Rai foi modificado para reduzir o número de grupos prognósticos de 5 para 3 (25). Estes dois sistemas são simples, baratos e podem ser prontamente aplicados na prática clínica pois são baseados apenas no exame físico e hemograma sem a necessidade de exames de imagem.

O estadiamento de Rai modificado define como risco baixo os pacientes que tem apenas linfocitose (anteriormente Rai 0). Pacientes com linfocitose associada à linfonodomegalia ou hepatoesplenomegalia são definidos como risco intermediário (anteriormente Rai 1 e 2). Risco alto incluem os pacientes com anemia (Hb<11,0g/dl) ou plaquetopenia (<100X10⁹/L) relacionada à LLC (anteriormente Rai 3 e 4, respectivamente). O sistema Binet é baseado no número de áreas linfóides acometidas incluindo hepatoesplenomegalia e presença de anemia/plaquetopenia (Binet A: <3 áreas linfóides; Binet B: >3 áreas linfóides; Binet C: Hb<10g/dl e/ou PLT<100X10⁹/L) (24, 25).

Na prática, estadiamento Rai ou Binet estratificam os pacientes de acordo com o risco de doença e carga tumoral; contudo, há um grande número de biomarcadores que podem fornecer informação prognóstica adicional, incluindo prever se determinada terapia será eficaz ou não. Os biomarcadores prognósticos mais relevantes e que devem ser solicitados sempre antes do paciente

iniciar o tratamento são o status mutacional IgVH, b2-microglobulina sérica e a presença de del (17p) e/ou mutação do gene TP53 (11).

Na medida em que o estadiamento Rai ou Binet e os biomarcadores podem apresentar prognóstico discrepante no mesmo paciente (por exemplo, Rai baixo risco / Binet A, típico de doença indolente mas que apresentem IgVH não mutado, o que confere um mau prognóstico), muitas tentativas foram estudadas para integrá-los num *score* combinado. O mais relevante deles é o índice prognóstico internacional em LLC (IPI-LLC) que avaliou 28 marcadores em mais de 4000 pacientes previamente não tratados recebendo quimioterapia/imunoquimioterapia de estudos clínicos ao redor do mundo e validados em duas coortes independentes de pacientes (Clinica Mayo e Grupo Escandinavo)(26).

Cinco fatores foram associados de forma independente com curta sobrevida global: idade >65 anos, estadiamento Rai intermediário ou alto /Binet B ou C, status IgVH não mutado, B2-microglobulina >3.5mg/L e presença de del (17p) e/ou mutação de TP53. Foram identificados quatro grupos de risco (baixo, intermediário, alto e muito alto) com diferentes SG em 5 anos (93%, 79%, 63% e 23%, respectivamente) permitindo identificar um grupo de muito bom prognóstico (IPI-LLC baixo) de um grupo de baixa resposta a quimioterapia (IPI-LLC muito alto) e sobrevida muito curta. Uma das limitações deste *score* é que não incluiu pacientes tratados com terapias alvo e, deste modo, precisam ser validados em estudos clínicos prospectivos(26).

Na prática clínica, pacientes com doença assintomática e estágio precoce (Rai baixo, Binet A) devem ser monitorados sem terapia a menos que apresentem evidências de progressão ou sintomas relacionados à LLC. Vários estudos têm mostrado que tratar pacientes assintomáticos em estágio precoce não resulta em benefício da sobrevida (27, 28). Nos estágios intermediários (Rai intermediário e Binet B) sem sinais de doença ativa também devem ser monitorados sem terapia.

Nos estágios avançados (Rai alto e Binet C) já existe benefício do início de tratamento assim como nos estágios baixo/intermediário, desde que esteja bem documentada a doença ativa. Neste caso, pelo menos um dos critérios abaixo precisam estar presentes: (11)

1. Evidência de falência medular progressiva manifestada pelo desenvolvimento de, ou piora de anemia ou plaquetopenia;
2. Esplenomegalia Massiva (≥ 6 cm abaixo do rebordo costal esquerdo) ou progressiva e sintomática;
3. Linfonodomegalia massiva (≥ 10 cm no maior diâmetro) ou com aumento progressivo e doloroso;
4. Linfocitose progressiva com um aumento de $\geq 50\%$ no período de 2-3 meses ou um tempo de duplicação linfocitária ≤ 6 meses. Paciente com linfocitose $< 30 \times 10^9/L$ ao

diagnóstico pode requerer um período maior de observação para comprovação de tempo de duplicação linfocitária. Causas secundárias de linfocitose como infecção e uso de esteróides devem ser excluídas;

5. Complicações autoimunes incluindo anemia ou plaquetopenia pouco responsiva a corticosesteróides;
6. Envolvimento extranodal sintomático ou funcional como por exemplo pele, rim, pulmão ou coluna vertebral.
7. Sintomas relacionados a doença tais como perda ponderal não intencional $\geq 10\%$ em 6 meses; fadiga significativa; febre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ por mais de 2 semanas sem evidência de infecção; sudorese noturna ≥ 1 mês por mais de 2 semanas sem evidência de infecção;

4. DIRETRIZES INTERNACIONAIS E NACIONAIS NO TRATAMENTO DE LLC 1L

O tratamento atual de LLC 1L com indicação de tratamento tem a sua escolha baseada nas características dos pacientes (idade e comorbidades) em conjunto com características biológicas da doença (citogenética, FISH, *status* IgVH e mutação TP53). As opções disponíveis incluem FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe), BR (bendamustina, rituximabe), clorambucil mais um anti-CD20 e ibrutinibe (Imbruvica®) em monoterapia(1).

Até 2018, nos pacientes jovens (idade < 65 anos) e fisicamente aptos sem del 17p ou TP53 mutado, imunoquimoterapia deveria ser considerada. FCR é o regime mais comumente usado por ter sido considerado superior a FC no estudo clínico CLL8 que demonstrou uma superior taxa resposta global (90 vs. 80%), resposta completa (44 vs. 22%), SLP mediana (52 vs. 33 meses) e também uma SG superior estatisticamente significativa (HR:0,67)(19) . A toxicidade vista com FCR foi relevante com neutropenia ocorrendo em 34% dos pacientes, infecções em 29% e risco aumentado de segunda neoplasia variando de 13 - 28% incluindo leucemia aguda, síndrome mielodisplásica, tumores sólidos e transformação para Síndrome de Richter (15). A incidência de segunda neoplasia é a segunda maior causa de morte em pacientes em tratamento com FCR (18,4% dos casos de morte), ficando atrás apenas das mortes por progressão de doença. O desenvolvimento de síndrome

de Richter aparece como terceira maior causa de morte sendo responsável por 15,4% dos óbitos em pacientes que usaram FCR (29).

Outro protocolo frequentemente usado nessa população é a combinação de bendamustina com rituximabe (BR). Esse protocolo foi avaliado no estudo clínico CLL10 que comparou BR vs. FCR como imunoquimioterapia de primeira linha em pacientes fisicamente aptos sem deleção do 17p. BR foi menos tóxico que FCR e apresentou taxas inferiores de citopenias e infecção. Não houve diferença na SG contudo o braço FCR obteve significante superior SLP mediana comparado ao braço BR (55 vs. 42 meses)(30).

Ibrutinibe (Imbruvica®) é considerado uma opção livre de quimioterapia para esta população. No estudo fase 1/2 (PCYC-1102/1103) foram recrutados 31 pacientes para tratamento de 1L e 101 pacientes com doença refratária recaída, e atualmente é o maior seguimento de pacientes em tratamento com ibrutinibe(Imbruvica®). Na sua última atualização com uma mediana de seguimento clínico de 67 meses, foi observado uma taxa de resposta de 89% para todos os pacientes, com respostas completas substancialmente maiores nos pacientes em tratamento em primeira linha (32%) em relação aos recaídos e refratários (10%). Foram observadas taxas duráveis de SLP e SG estimadas em 7 anos de 80% e 75% para pacientes em primeira linha de tratamento e 32% e 52% para a população recaída/refratária respectivamente (31). Quanto a segurança, 55% dos pacientes do grupo de tratamento 1L permaneciam em uso de ibrutinibe (Imbruvica®) , 6% descontinuaram devido a progressão e 23% por evento adverso. Estes estudos clínicos corroboram a eficácia e segurança a longo prazo com ibrutinibe (Imbruvica®) (33). Quando analisamos os grupos de alto risco citogenético, independente da idade e presença de comorbidades, os pacientes com del 17p ou TP53 mutado tem SLP inferior a 12 meses e curta SG quando tratados em 1L com imunoquimioterapia tais como FCR ou BR e, por conseguinte, estas terapias não são recomendadas para estes pacientes de alto risco (15, 30). Apesar de uma incidência menor destas alterações biológicas neste grupo de pacientes quando comparados a doença refratária (5-10% vs > 50%, respectivamente) é um aspecto relevante a ser considerado no tratamento de LLC 1L (34).

Importante ressaltar que a presença de del 17p e TP53 mutado deixou de ser preditor de baixa resposta quando utilizadas terapias livres de quimioterapia. Um estudo fase II com pacientes previamente não tratados que receberam ibrutinibe (Imbruvica®) apresentaram taxa de resposta global de 97% com SG estimada em 2 anos de 84%. Estas taxas de resposta até então não vistas e os excelentes resultados na sobrevida recomendam ibrutinibe (Imbruvica®) como a terapia de escolha neste grupo de pacientes (20).

Nos grupos de alto risco molecular também é recomendado uma terapia individualizada (4). Estudos tem demonstrado que pacientes jovens com IgVH mutado e portanto, de bom prognóstico

que receberam FCR em 1L apresentaram longa sobrevida (15, 29). O grupo de MD Anderson Cancer Center reportou uma SLP em 12 anos de 54% evidenciando um plateau que sugere remissões bastante prolongadas o que não foi visto no grupo IgVH não mutado com SLP em 12 anos de apenas 8%(29). Por outro lado, terapia alvo como ibrutinibe (Imbruvica®) melhorou a SLP e SG de forma similar entre os grupos IgVH mutados e não mutados indicando ser capaz de melhorar a baixa eficácia da imunoquimioterapia em pacientes tratados com IgVH não mutado (5).

Em dezembro de 2018, três importantes trabalhos de fase III foram apresentados no ASH (Congresso da Sociedade Americana de hematologia) todos comparando head-to-head o uso de ibrutinibe(Imbruvica®) em monoterapia e/ou em combinação com anti-CD20 vs protocolos atualmente usados como padrão na prática clínica. Um deles estudou exatamente essa população mais jovem na qual o FCR era considerado o tratamento padrão até o momento.

O estudo ECOG 1912 comparou o uso de ibrutinibe(Imbruvica®) combinado a rituximabe (IR) *versus* FCR na população com idade menor ou igual a 70 anos, sem comorbidades e com capacidade de tolerar a imunoquimioterapia. Nesse trabalho foram excluídos os pacientes com deleção 17p. Com uma mediana de seguimento de 33,6 meses, os resultados mostraram que o tratamento com IR mostrou uma SLP mais prolongada em relação ao FCR, apresentando uma redução de 65% no risco relativo (RR) de progressão ou morte (RR:0,35, IC 95%: 0,22-0,56; $P<0,00001$). Em relação a SG, o tratamento em 1L com IR também mostrou benefício estatisticamente significativo em relação ao FCR, reduzindo em 83% o risco de morte (RR: 0,17, IC 95% :0,05-0,54; $P = 0,0003$) (35)

Movendo a discussão para pacientes idosos (idade ≥ 65 anos), fisicamente inaptos, ou jovens com significantes comorbidades sem del 17p/TP53 mutado, a imunoquimioterapia BR poderia ser uma opção apesar de que a redução da dose de bendamustina deve ser considerada (30). Uma outra opção de imunoquimioterapia nestes pacientes seria o uso de clorambucil mais um anti-CD20 (rituximabe e obinutuzumabe) baseados nos resultados do estudo clínico CLL11 que incluíram uma coorte com um CIRS score > 6 e clearance de creatinina <70 (mas pelo menos 30 mL por minuto). O grupo que recebeu obinutuzumabe mais clorambucil teve uma taxa de resposta completa de 22,3% com uma SLP mediana de 27 meses ambas superiores tanto a clorambucil sozinho quanto a clorambucil mais rituximabe e resultando também numa maior SG comparado ao clorambucil (HR:0,41) (36).

Ibrutinibe (Imbruvica®) é uma opção também nesta população de pacientes incluindo os considerados frágeis. O estudo clínico RESONATE - 2 comparou ibrutinibe (Imbruvica®) ao clorambucil em pacientes idosos (≥ 65 anos) e com comorbidades (31% com CIRS score >6) sem a presença de del 17p e mostrou depois de um seguimento mediano de 48 meses que a SLP mediana

não foi alcançada no grupo ibrutinibe (Imbruvica®); comparado a 18,9 meses no grupo clorambucil, promovendo 86% de redução do risco de progressão ou morte em relação ao braço comparador. Ibrutinibe (Imbruvica®) também melhorou significativamente a SG em 48 meses (86 vs 76%, respectivamente) mesmo com 55% dos pacientes tendo feito crossover do braço clorambucil para o braço ibrutinibe (Imbruvica®) após progressão com o primeiro esquema (5, 18).

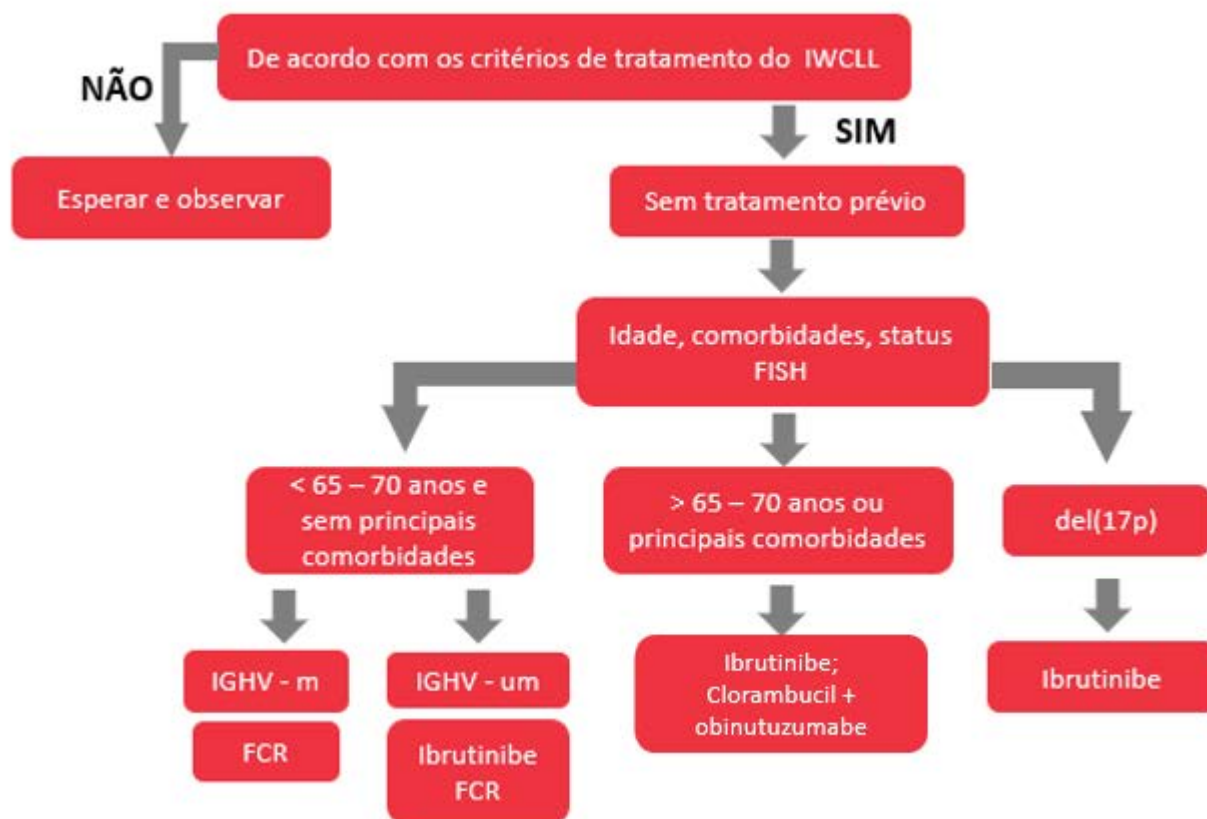
Dois ensaios clínicos multicêntricos de fase III foram apresentados no ASH 2018 comparando diretamente ibrutinibe(Imbruvica®) com os dois protocolos descritos acima(BR e ClbO).

O primeiro, estudo do grupo cooperativo Alliance, teve o objetivo de comparar ibrutinibe(Imbruvica®) como agente único vs ibrutinibe(Imbruvica®) em combinação com rituximabe *versus* BR, incluiu pacientes ≥ 65 anos e teve como desfecho primário a SLP. Com uma mediana de seguimento de 38 meses, ibrutinibe(Imbruvica®) com agente único promoveu uma redução do risco relativo de progressão ou morte de 61% em relação ao braço BR e a adição de rituximabe a monoterapia com ibrutinibe(Imbruvica®) não promoveu diferença na SLP (37).

Já no segundo, estudo iLLUMINATE, foram incluídos pacientes ≥ 65 anos ou ≤ 65 anos mas que apresentassem pelo menos uma comorbidade que configurasse inelegibilidade a protocolos com fludarabina, sendo essas CIRS >6 , CrCl <70 ml/min, Del17p ou mutação TP53. O objetivo foi avaliar a eficácia do regime ibrutinibe(Imbruvica®) em combinação com obinutuzumabe (IO) em relação ao protocolo atualmente utilizado de clorambucil e obinutuzumabe (ClbO) e o desfecho primário também foi a SLP. Com uma mediana de seguimento dos pacientes de 31,3 meses, os resultados do estudo mostraram que o regime terapêutico que combina ibrutinibe(Imbruvica®) e obinutuzumabe apresentou uma redução no RR de progressão ou morte de 77% em relação ao regime clorambucil - obinutuzumabe (IO vs ClbO: RR 0,23, 95% CI: 0,15-0,37, $p<0,001$). Em 30 meses, a SLP do grupo em tratamento com IO foi de 79% (mediana não alcançada) em relação a 31% no grupo que recebeu ClbO (mediana de 19 meses) (38)

A figura 1 mostra o fluxograma atualizado do tratamento de LLC 1L pela *American Society Hematology* na mesma conferência em que foram apresentados esses novos ensaios clínicos em dezembro 2018 (39).

Figura 1. Fluxograma tratamento de LLC 1L - Adaptado de *Education Program Hematology* 2018.



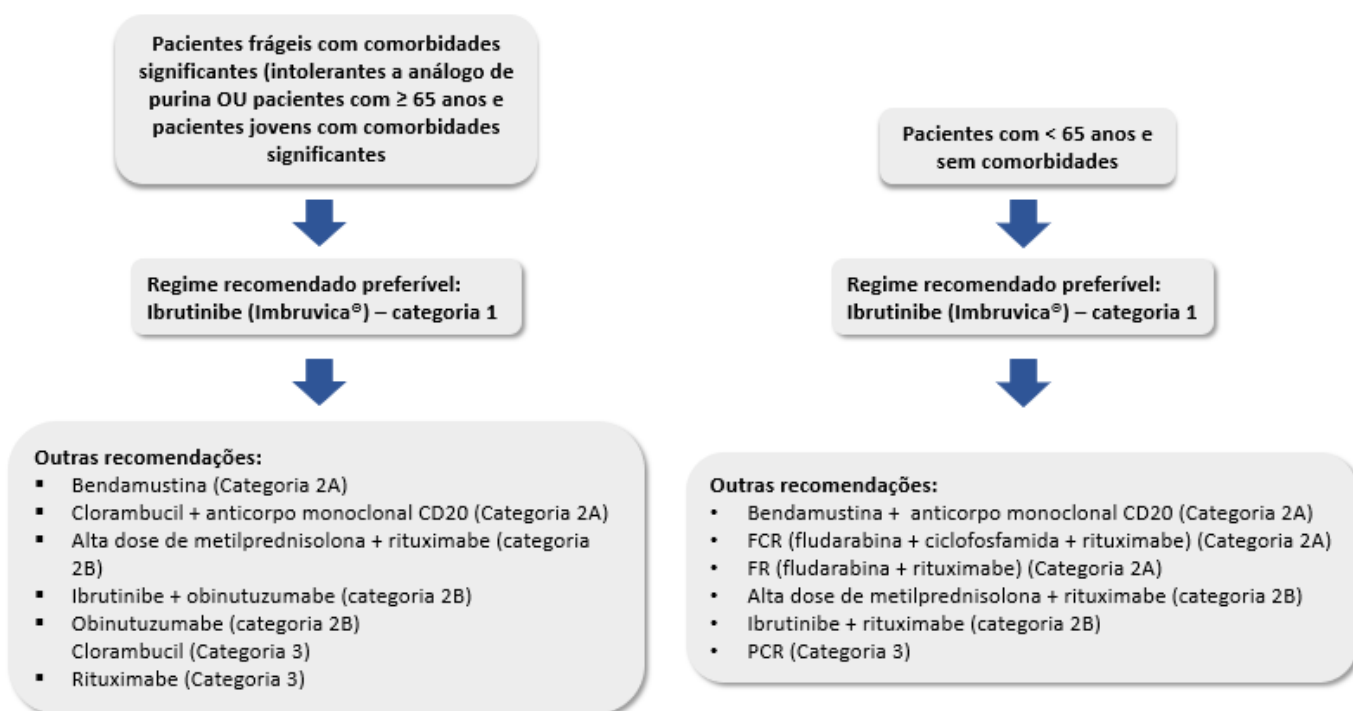
IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; FCR: fludarabina, clorambucil e rituximabe; IGHV – m: IGHV mutado; IGHV – um: IGHV unmutated (IGHV não mutado)

Agências regulatórias internacionais se baseiam nos estudos clínicos fase III randomizados e também fase II com resultados considerados relevantes para construção de suas recomendações de tratamento. No caso do tratamento de neoplasias hematológicas temos entre as mais reconhecidas a americana *National Comprehensive Cancer Network* - NCCN e a europeia ESMO(12, 16).

O *guideline* de 2019 do NCCN, mais recentemente atualizado, recomenda a pesquisa da presença del 17p/mutação do TP53 antes do início de qualquer tratamento assim como a pesquisa do status mutacional caso esteja se considerando tratamento com imunoquimioterapia (4).

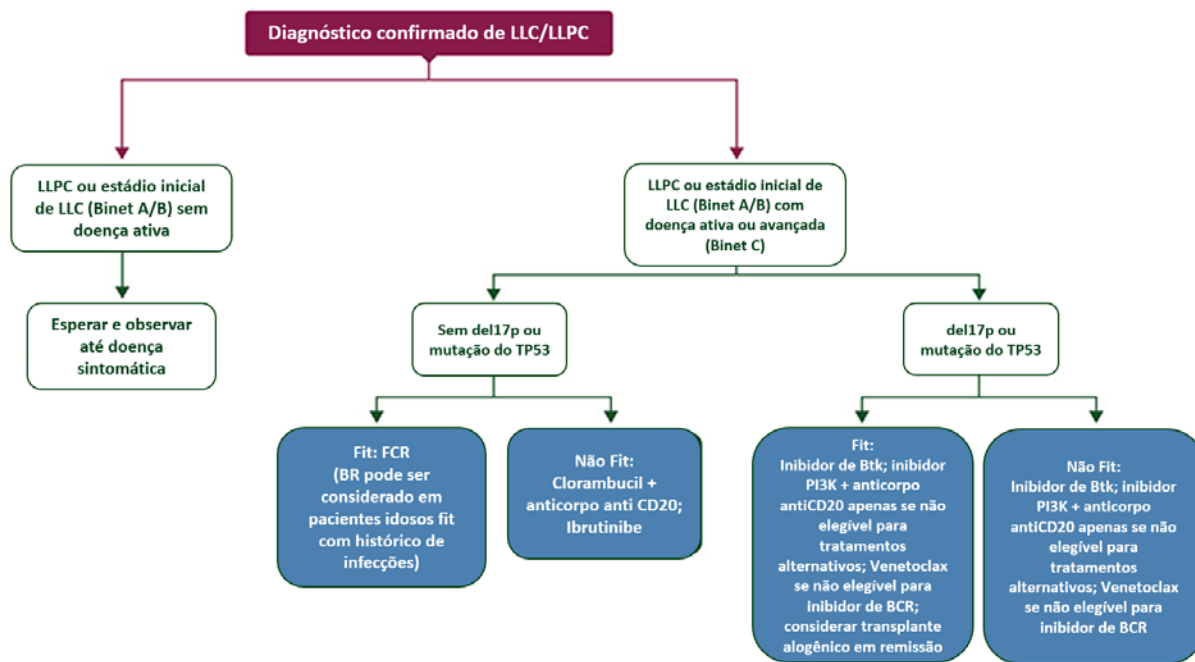
Segundo esse *guideline*, ibrutinibe(Imbruvica®) é o único regime preferencial no tratamento de LLC 1L independente de idade ou fatores de risco. Além disso, é o único regime considerado categoria 1 nessa indicação na primeira linha. Os fluxogramas atualizados do NCCN são apresentados na figura 2 (4).

Figura 2. Tratamentos recomendados para pacientes com LLC 1L – adaptado de NCCN, 2019 (4).



O último *guideline* da European Society for Medical Oncology (ESMO) que teve uma atualização online em 2017, também recomenda a pesquisa da presença de del 17p antes do início do tratamento e seguem recomendações semelhantes ao NCCN antigo conforme algoritmo da figura 3. Uma recomendação adicional da ESMO foi propor transplante alogênico para pacientes fisicamente aptos com del 17p em remissão (Figura 3).

Figura 3. Fluxograma de tratamento de LLC 1L - Adaptado de eUpdate ESMO 2017 (16).



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

As recomendações do grupo brasileiro de LLC, com a última atualização em 2016, tem para pacientes fisicamente aptos em 1ª linha sem del 17p/TP53 mutado FCR como primeira opção e para pacientes com del 17p independente da idade e do *fitness* a sugestão é de ibrutinibe (Imbruvica®) com ponte para transplante alogênico nos fisicamente aptos e com doador compatível (9).

Vale ressaltar que não há tratamento curativo para a doença até o presente momento e portanto devemos pensar nas consequências a longo prazo dos tratamentos. Dos pacientes que iniciaram ibrutinibe(Imbruvica®) em primeira linha um percentual menor desenvolveu síndrome de Richter quando comparado ao encontrado nos que foram tratados com quimioimunoterapia (o que acarreta uma baixa sobrevida com um evidente acúmulo de fatores genéticos de maus prognósticos).

5. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

O cenário do tratamento de LLC 1L mudou drasticamente nos últimos anos e o papel da imunoquimioterapia tem declinado significativamente no manejo dos pacientes. O melhor entendimento da biologia desta doença, em especial o mecanismo de ativação do receptor do linfócito B (BCR), trouxe importantes avanços como a possibilidade de tratamentos livres de quimioterapia (40).

Os resultados de longo prazo nos pacientes jovens fisicamente aptos com IgVH mutado e sem del 17p/mutação do TP53 tratados com FCR foram encorajadores, inclusive sendo visto um plateau na sobrevida em 10 anos com remissões duradouras. Contudo, este grupo representa um terço dos pacientes jovens fisicamente aptos e apenas 8-10% do total de pacientes com indicação de tratamento. Ou seja, a imunoquimioterapia não contempla a grande maioria dos pacientes com LLC que necessitam de tratamento (39).

Um importante aspecto a ser considerado no uso de FCR seria sua toxicidade a curto e longo prazo. No estudo CLL8, um quarto dos pacientes foram incapazes de completar os 6 ciclos de tratamento por citopenia ou infecção sendo mais comum nos idosos (idade > 65 anos) e com disfunção renal (19). Essa situação é comum na prática clínica e na medida em que se reduz a dose cumulativa de quimioterápicos perde-se em eficácia.

Vários estudos investigaram modificações do protocolo FCR para redução de toxicidade tais como FCR em baixas doses (FCR lite), doses intensificadas de rituximabe, substituição de fludarabina por pentostatina ou adição de alantuzumabe, contudo nenhuma delas foi superior ao protocolo FCR padrão. Em termos de toxicidade crônica tivemos um risco aumentado de segunda neoplasia variando de 13 a 20% incluindo a transformação para Síndrome de Richter cujo prognóstico é extremamente reservado. Vale ressaltar que a neoplasia secundária foi a segunda causa principal de morte em pacientes que usaram FCR, atrás apenas de morte por progressão da doença. Devemos pontuar que as toxicidades supracitadas estão presentes inclusive naquele grupo de pacientes com os melhores resultados de eficácia com FCR (por exemplo, IgVH mutado)(1).

Pacientes com del (17p) respondem pobremente a imunoquimioterapia em primeira linha com uma SLP mediana inferior a um ano. Rossi et. al. utilizou del (17p), del (11q) e status IgVH para categorizar pacientes que receberam FCR em primeira linha em três subgrupos de prognóstico. Pacientes com del (17p), independente de co-ocorrência de del (11q) e IgVH não mutado tiveram a pior SLP mediana e a pior SG, seguido de pacientes com del (11q) e/ou IgVH não mutado (sem del 17p) e seguido dos pacientes sem nenhum destes marcadores de mau prognóstico. Conclui-se que imunoquimioterapia é eficaz em pacientes de baixo risco, que possuem IGVH mutado sem del17p ou del11q, nos outros subgrupos o desfecho é pior (66).

Mesmo com várias opções de tratamento de LLC 1L podemos verificar necessidades não atendidas com o uso de imunoquimioterapia seja pela toxicidade aguda e crônica, pela baixa eficácia

em subgrupos de alto risco como del 17p, TP53 mutado e IgVH não mutado e pela baixa eficácia quando comparada a terapia com drogas alvo como os inibidores de BTK. O preciso mecanismo de sua ineficácia não é completamente conhecido porém, o receptor de linfócitos B (BCR) expresso pelas células da LLC resultam em mecanismos de sinalização e proliferação celular incapazes de serem bloqueados apenas com imunoquimioterapia (1). Neste cenário, terapias alvos foram testadas em estudos clínicos e serão apresentadas neste dossiê como uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de LLC 1L.

Além disto, a prevalência de LLC aumenta com a idade, dados internacionais reforçam que a incidência é crescente com o avançar da idade, relatando taxas de 20,6 novos casos para pacientes acima de 65 anos e 1,3 novos casos para menores de 65 anos (69). Uma vez que a maioria dos pacientes com diagnóstico de LLC estão assintomáticos em estágios precoces e portanto sem indicação imediata de tratamento, a idade média para a primeira terapia é ainda mais alta (53).

Apesar de ser considerada uma doença indolente, LLC tem sobrevida mais curta em pacientes idosos que morrem mais por conta de sua neoplasia do que de outras causas. Melhorar a expectativa de vida destes pacientes preservando a qualidade de vida com remissões mais prolongadas deve ser o objetivo do tratamento. Atingir esta meta é ainda mais desafiadora, uma vez que a população idosa com LLC vem sendo sub-representada em muitos estudos clínicos devido a critérios de exclusão restritivos, especialmente quanto a presença de comorbidades e função renal alterada(54, 55).

Infelizmente os avanços na terapia de LLC 1L com FCR ficaram restritos aos pacientes fisicamente aptos. Por outro lado, estamos diante de uma doença típica de idosos que apresentam uma ou mais comorbidades e consequentemente com limitações para o uso desta terapia padrão FCR e/ou transplante alogênico. Novas terapias precisam ser avaliadas nestes pacientes fisicamente inaptos objetivando tratamentos que alcancem boas taxas de remissão com redução do risco de morte e progressão apresentando toxicidade aceitável. (15).

Apesar do melhor entendimento relacionado aos marcadores prognósticos, a idade ainda merece especial atenção. Mais importante do que a idade cronológica é sua relação com as condições físicas (ECOG) e comorbidades dos pacientes. Mais de 80% dos pacientes com LLC tem pelo menos uma comorbidade tais como doença cardíaca, pulmonar, renal ou diabetes e quase 50% tem uma comorbidade importante refletindo na sua qualidade de vida. Escalas como a CIRS (*cumulative illness rating scale*) e a taxa de filtração glomerular podem ser utilizadas para determinar se o paciente é fisicamente apto (fit) ou inapto (unfit) do qual se buscará tratamentos mais eficazes e também toleráveis naquela população. (11, 54)

Avaliando os fatores prognósticos baseados na massa tumoral como os estadiamentos Rai e Binet tiveram igual significado tanto nos pacientes jovens quanto nos idosos. Por outro lado, alterações genéticas moleculares tais como del (17p), TP53 mutado, IgVH não mutado assim como presença simultânea destes fatores de mau prognóstico podem ser mais frequentes nos idosos(56). Consequentemente o achado de LLC de alto risco é mais comum nos pacientes idosos como uma espécie de evolução clonal sendo importante avaliação de novas terapias que possam ser efetivas numa doença de perfil desfavorável em que a idade e/ou comorbidades contraindicam o transplante alogênico.

Dessa forma, fica claro que a LLC trata-se de uma doença heterogênea e o seu tratamento deve considerar diversos fatores como a presença de comorbidades e condição física, risco citogenético como a presença de del17p e IGVH não mutado e as terapias disponíveis. Fatores estes que demonstram a presença de uma necessidade não atendida para diversos perfis de pacientes em tratamento de LLC em 1 linha, pois hoje não possuem uma terapia eficaz e segura disponível.

6. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Com o objetivo de otimizar os resultados do tratamento de LLC novas terapias alvo tem sido desenvolvidas. Diferentemente do mecanismo de ação de quimioterapias citotóxicas, que atacam todas as células que se dividem rapidamente, as terapias alvo são precisas e direcionadas diretamente para vias que acredita-se que estejam relacionadas com o crescimento de células cancerígenas. Essa forma de tratamento permite uma atividade antitumoral mais específica, consequentemente evitando as células normais e promovendo a diminuição da toxicidade que ocorre tradicionalmente na quimioterapia convencional como alopecia, desconforto gastrointestinal e mielossupressão (2).

O ibrutinibe (Imbruvica®) é considerado uma opção de terapia altamente potente, seletiva e inovadora para o tratamento de pacientes com LLC (2).

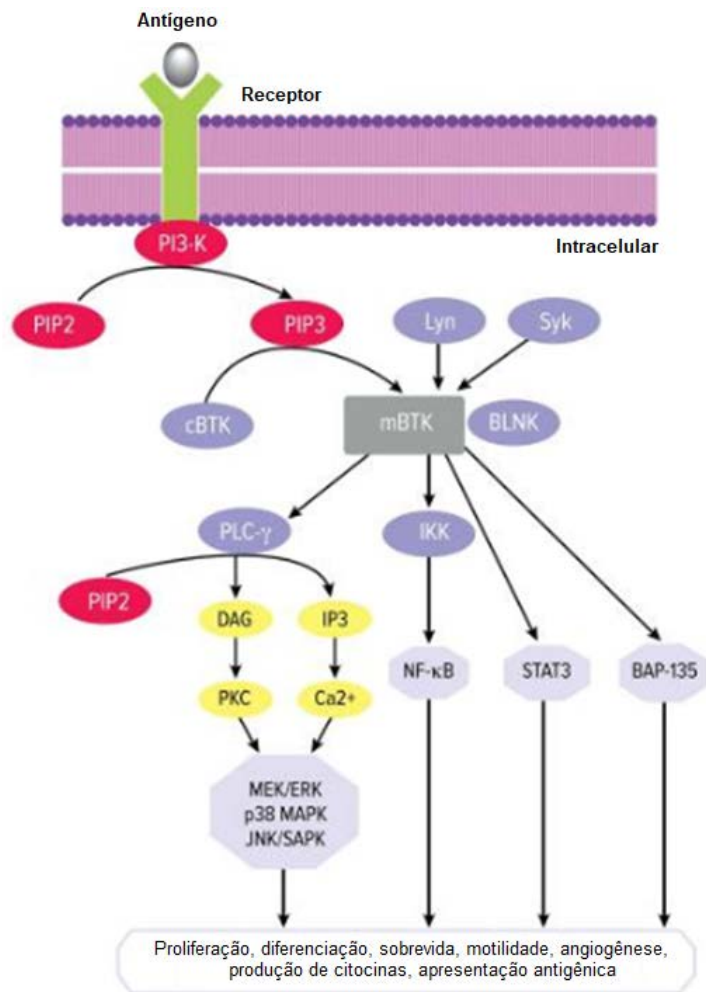
Os dados a seguir foram retirados da bula do medicamento de ibrutinibe (Imbruvica®) (3).

Mecanismo de Ação

O ibrutinibe (Imbruvica®) é uma molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). O ibrutinibe (Imbruvica®) forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína (Cys-481) no sítio ativo da BTK, levando a inibição prolongada da atividade enzimática da BTK. A BTK, um

membro da família Tec quinase, é uma importante molécula de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de citocina. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B, incluindo linfoma de células do manto (LCM), linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e LLC de células B. O papel central da BTK na sinalização pelos receptores de superfície de células B resulta na ativação de vias necessárias para circulação de células B, quimiotaxia e adesão, figura 4. Estudos pré-clínicos demonstraram que ibrutinibe (Imbruvica®) inibe a proliferação e a sobrevivência de células B malignas in vivo, bem como a migração celular e a adesão ao substrato in vitro. De acordo com o estudo PCYC-1102-CA o tempo mediano para a resposta inicial ao ibrutinibe (Imbruvica®) foi de 1,8 meses, variando de 1,4 meses a 12,2 meses.

Figura 4. Via de sinalização da BTK– Adaptado de Parmar,2014 (2).



A tabela 1 mostra as principais características da terapia.

Tabela 1. Características de ibrutinibe (Imbruvica®) .

Parâmetro	Característica
Tipo	Medicamento antineoplásico
Nome do princípio ativo	Ibrutinibe
Nome comercial	Imbruvica®
Apresentação	Cápsulas gelatinosas duras com 140 mg de ibrutinibe em frasco com 90 ou 120 cápsulas.
Forma de administração	Oral
População	Uso adulto
Composição	Cada cápsula gelatinosa dura contém 140 mg de ibrutinibe. Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, gelatina e dióxido de titânio.

Indicação

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

Posologia e modo de administração

A dose recomendada de ibrutinibe (Imbruvica®) 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.

Propriedades Farmacocinéticas

O ibrutinibe (Imbruvica®) é rapidamente absorvido após a administração oral, com T_{máx} mediano de 1 a 2 horas. A biodisponibilidade absoluta em condições de jejum (n = 8) foi 2,9% (IC de 90% = 2,1 – 3,9) e duplicou quando combinado com uma refeição. A farmacocinética de ibrutinibe (Imbruvica®) não difere significativamente em pacientes que apresentam diferentes malignidades de células B. A exposição ao ibrutinibe (Imbruvica®) aumenta com doses até 840 mg. A ASC no estado de equilíbrio observada em pacientes com 560 mg é (média ± desvio) 953 ± 705 ng·h/mL e em

pacientes com 420 mg com LLC/LLPC é 732 ± 521 ng·h/mL (680 ± 517 ng·h/mL em um subconjunto de pacientes R/R).

Em relação a distribuição de ibrutinibe (Imbruvica®), a ligação reversível de ibrutinibe (Imbruvica®) às proteínas plasmáticas humanas in vitro foi de 97,3%, sem dependência da concentração na variação de 50 a 1000 ng/mL. O volume de distribuição (Vd) foi 683 L e o volume de distribuição aparente em estado de equilíbrio ($V_{d,ss}/F$) é de aproximadamente 10000 L.

7. DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS DA TECNOLOGIA E COMPARAÇÃO COM OUTRAS DISPONÍVEIS NA SAÚDE SUPLEMENTAR:

Com objetivo de avaliar a eficácia do ibrutinibe (Imbruvica®), realizamos uma revisão sistemática da literatura.

REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS CLINICOS

7.1. Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do ibrutinibe (Imbruvica®) para o tratamento em monoterapia da leucemia linfocítica crônica previamente não tratados com doença ativa.

7.2. Metodologia

7.2.1. Pergunta

Qual é a eficácia e segurança da monoterapia com ibrutinibe (Imbruvica®) em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas (LLCP) previamente não tratados com doença ativa, quando comparada com placebo ou outras alternativas para esta indicação?

Tabela 2. Pergunta de partida para a revisão sistemática.

P	Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas (LLCP) previamente não tratados com doença ativa
I	Ibrutinibe monoterapia
C	Placebo ou alternativa ativa utilizada nesta indicação;
O	Eficácia: - Desfecho primário: SLP - Desfecho secundário: OS - Segurança

7.2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Para a avaliação da eficácia de uma tecnologia de saúde, as melhores evidências são obtidas por meio de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados seguidas de ensaios clínicos randomizados controlados, segundo a classificação do nível de evidência científica da *Oxford University* (41). Os critérios de inclusão aplicados para a seleção das publicações, foram os seguintes:

- ❖ Estudo clínico randomizado;
- ❖ Indicação: leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas (SLL) previamente não tratados com doença ativa em pacientes idosos fisicamente inaptos;
- ❖ Estudos em humanos;
- ❖ Estudos de eficácia e/ou segurança;
- ❖ Estudos que avaliam o tratamento com ibrutinibe monoterapia;

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

- ❖ Publicações menores que não agregavam dados novos relativamente a publicações anteriores;
- ❖ Estudo não randomizado ou de braço único;
- ❖ Estudo avaliando o ibrutinibe exclusivamente em terapia de combinação;
- ❖ Estudo não apresentando resultados de eficácia.

7.2.3. Base de dados e estratégia de busca

Foi realizada uma revisão da literatura e uma busca ampla em bases de dados computadorizada como o LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde),

CENTRAL (*The Cochrane Library*), Pubmed/MEDLINE e BVS (Biblioteca virtual em Saúde) por estudos clínicos randomizados publicados até a data da pesquisa 07/01/2019.

Após pesquisa de várias palavras-chave para cada base de publicações, foi selecionado a estratégia de busca apresentada na tabela 3.

Tabela 3. Revisão sistemática - estratégia de busca.

Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed/MEDLINE	("PCI 32765" OR "PCI 32765"[All Fields] OR "ibrutinib"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])
Cochrane Library	"Ibrutinib" em título, abstract e palavras-chave
LILACS	"Ibrutinib" em título, abstract e palavras-chave
BVS	tw:((tw:(ibrutinib)) AND (tw:(randomiz*))) AND (instance:"regional")

Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa manual por *abstracts* e pôsteres nas bases de publicação do *Blood Journal* da ASH, (*American Society of Hematology*, sociedade americana de hematologia), assim como do *Haematological Journal* da EHA (*European Hematology Association* (sociedade europeia de hematologia) e da base de publicações dos congressos da ASH e EHA.

As referências bibliográficas dos artigos relevantes foram revisadas. Todos os artigos listados que puderam preencher os critérios de inclusão foram obtidos para análise. Foram considerados como artigos relevantes os estudos randomizados selecionados como de potencial interesse sobre o ibrutinibe.

7.2.4. Análise de referências obtidas na busca de estudos

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

lido pelo pesquisador, que avaliou se este preenchia ou não os critérios de inclusão. Todos os artigos que preencheram os critérios de inclusão foram separados para que seus dados fossem extraídos.

7.2.5. Extração de dados

Para cada artigo incluído foi realizada uma análise cuidadosa e uma leitura atenta, com vista à extração de dados. O nome do primeiro autor e o ano da publicação foram usados como identificadores do estudo. Todos os dados foram extraídos diretamente dos artigos publicados.

7.2.6. Análise dos resultados estudados

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

Desfechos clínicos

- ❖ O desfecho primário foi SLP de acordo com o critério do *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) (42).
- ❖ Os desfechos secundários foram a duração da SG e taxa de resposta.

Características metodológicas

- ❖ Desenho do estudo e risco de viés (43);
- ❖ Número de pacientes;
- ❖ Desfecho primário;
- ❖ Comparadores.

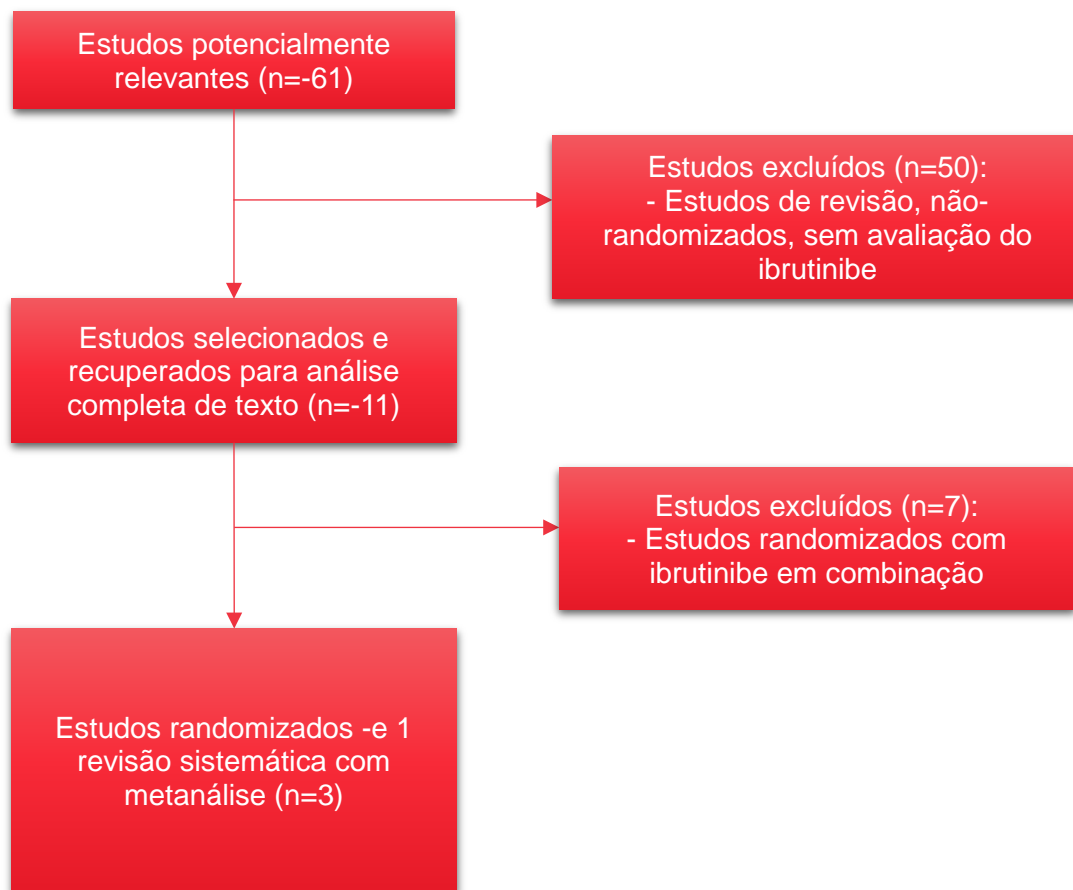
Características dos pacientes

- ❖ Tratamentos concomitantes;
- ❖ Linha de tratamento.

7.3. Resultados

O diagrama da figura 5 representa o fluxo para identificação dos estudos incluídos, como recomendado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (44)

Figura 5. Fluxo para identificação dos estudos.



Na primeira busca, foram obtidos 60 estudos. Destes, dez foram pré-selecionados para leitura e análise na íntegra.

Os estudos randomizados e multicêntricos RESONATE - 2(5), Alliance(37) e a análise de 3 anos de acompanhamento do RESONATE - 2 e uma Revisão Sistemática com Metanálise de Xu et. al.(45) preencheram os critérios de inclusão para esta análise.

7.3.1. RESONATE – 2 Burger et al. 2015(5)

Desenho do estudo

O estudo de pesquisa clínica RESONATE - 2 foi um estudo clínico randomizado, aberto, fase III, que incluiu pacientes com LLC ou LLPC que apresentavam idade igual ou superior a 65 anos, com doença ativa, sem terapia prévia e ausência de del (17p) (5, 18).

No total, 269 pacientes de centros dos Estados Unidos e da Europa foram recrutados e randomizados para receberem ibrutinibe (Imbruvica®) (420 mg uma vez ao dia) ou clorambucil por até 12 ciclos (0,5mg/kg nos dia 1 e dia 15 a cada 28 dias, que foi aumentado até o máximo de 0,8mg/kg se toxicidade aceitável).

Os desfechos para os quais o estudo foi desenhado basearam-se nos critérios do *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)* (42). Assim, o desfecho primário avaliado no estudo foi a SLP (SLP) e os desfechos secundários foram a SG (25), taxa de resposta, resposta de parâmetros hematológicos e segurança.

Embora o RESONATE - 2 tenha sido um estudo aberto, um comitê de análise independente, com cegamento para a alocação dos pacientes à randomização e para contagem dos linfócitos dos pacientes, analisou os resultados de progressão e taxas de resposta.

Aproximadamente 4 meses após a randomização do último paciente e com os resultados promissores do estudo o comitê de direção, juntamente com os investigadores, autoridades competentes e supervisionado pelo comitê de análise independente, determinaram a alteração do protocolo do estudo, de forma que os pacientes no grupo em tratamento com clorambucil que progredissem pudessem entrar no grupo de tratamento com ibrutinibe (Imbruvica®). Este *cross-over* foi considerado na análise dos resultados do estudo, considerando dados censurados e não censurados.

Tabela 4. Descrição do estudo que avaliou ibrutinibe (Imbruvica®) de Burger et al. 2015 (5)

Tipo de estudo	Pacientes	Intervenção	N (ITT)	Desfecho primário
Randomizado, fase III, multicêntrico	Com LLC ou LLPC idade igual ou superior a 65 anos sem terapia prévia e ausência del (17p)	Ibrutinibe Clorambucil	135 132	SLP

Assim, de acordo com o desenho do estudo e com base no *Cochrane Collaboration Handbook* (43), é possível caracterizar o risco de viés do estudo, tabela 5.

Tabela 5. RESONATE - 2 - Risco de Viés.

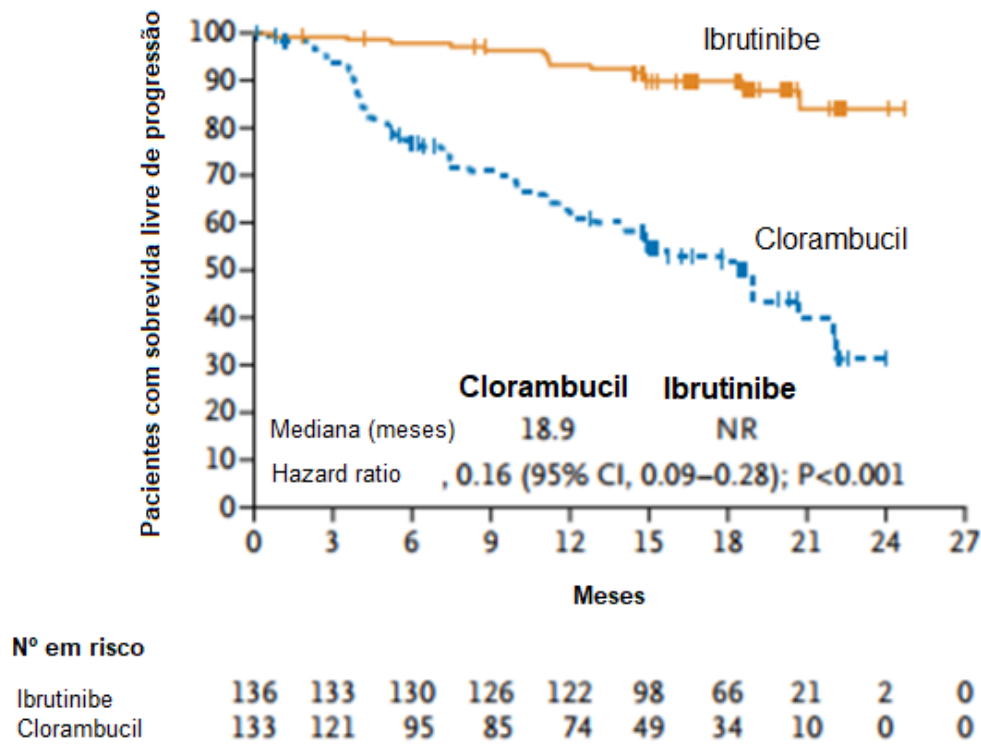
Parâmetro	Risco de viés	Justificativa e observação
Geração da sequência	Viés de seleção baixo	Os pacientes foram distribuídos pelos grupos de tratamento a partir de uma sequência gerada aleatoriamente, ou seja, randomizada. A randomização diminui o risco de viés de seleção.
<i>Allocation concealment, ocultação da sequência randomizada</i>	Viés de seleção não claro	O método de atribuição da sequência randomizada aos participantes do estudo não é descrito na publicação, pelo que não fica claro se os investigadores responsáveis pela atribuição da sequência randomizada aos participantes poderiam ter ciência da mesma, aumentando o risco de seleção.
<i>Cegamento dos participantes, investigadores e avaliadores de resultados</i>	Viés de <i>performance</i> baixo	<p>Embora o estudo tenha sido aberto, os resultados de progressão e resposta foram analisados por um comitê de análise independente e cega.</p> <p>Desta forma, o desenho do estudo previne o risco de viés para a avaliação dos resultados.</p>
Dados de desfechos incompletos	Baixo	A descontinuação do tratamento foi inferior no braço ibrutinibe (Imbruvica®) em relação ao braço clorambucil. O <i>cross-over</i> para o grupo de ibrutinibe (Imbruvica®) dos pacientes descontinuados de clorambucil por progressão de doença foi contemplado em análises adicionais dos resultados de SLP e OS, com dados censurados e não censurados.
Relato seletivo dos dados	Baixo	Todos os desfechos primários e secundários planejados foram relatados: SLP, OS, taxa de resposta e dados de segurança.

Outro tipo de viés	Baixo	O estudo parece livre de outro tipo de viés
---------------------------	-------	---

Resultados

Em uma mediana de seguimento de 18,4 meses, o ibrutinibe (Imbruvica®) em comparação com o clorambucil demonstrou superioridade em relação à SLP (não atingida versus 18,9 meses, respectivamente) (Figura 6). O hazard ratio (HR) para progressão ou morte no grupo ibrutinibe (Imbruvica®) foi de 0,16 (IC 95%: 0,09-0,28; $p<0,001$), representando uma redução de 84% no risco de progressão ou morte no grupo ibrutinibe (Imbruvica®) em comparação com o grupo do clorambucil (5).

Figura 6. SLP – clorambucil versus ibrutinibe (Imbruvica®) de acordo com a avaliação do comitê independente.



Da mesma forma, o ibrutinibe (Imbruvica®) prolongou significativamente a taxa de SG (HR 0,16; IC 95%: 0,09-0,56; $p=0,001$), com redução absoluta do risco de morte em 84% com uma

SG de 98% no grupo ibrutinibe (Imbruvica®) *versus* 85% no grupo clorambucil (Figura 7). A avaliação de taxa global de resposta demonstrou benefício significativo para os pacientes tratados com ibrutinibe (Imbruvica®), em que houve uma resposta global de 86%, comparado com 35% no grupo clorambucil

Figura 7. Sobrevida dos pacientes – clorambucil *versus* ibrutinibe (Imbruvica®).

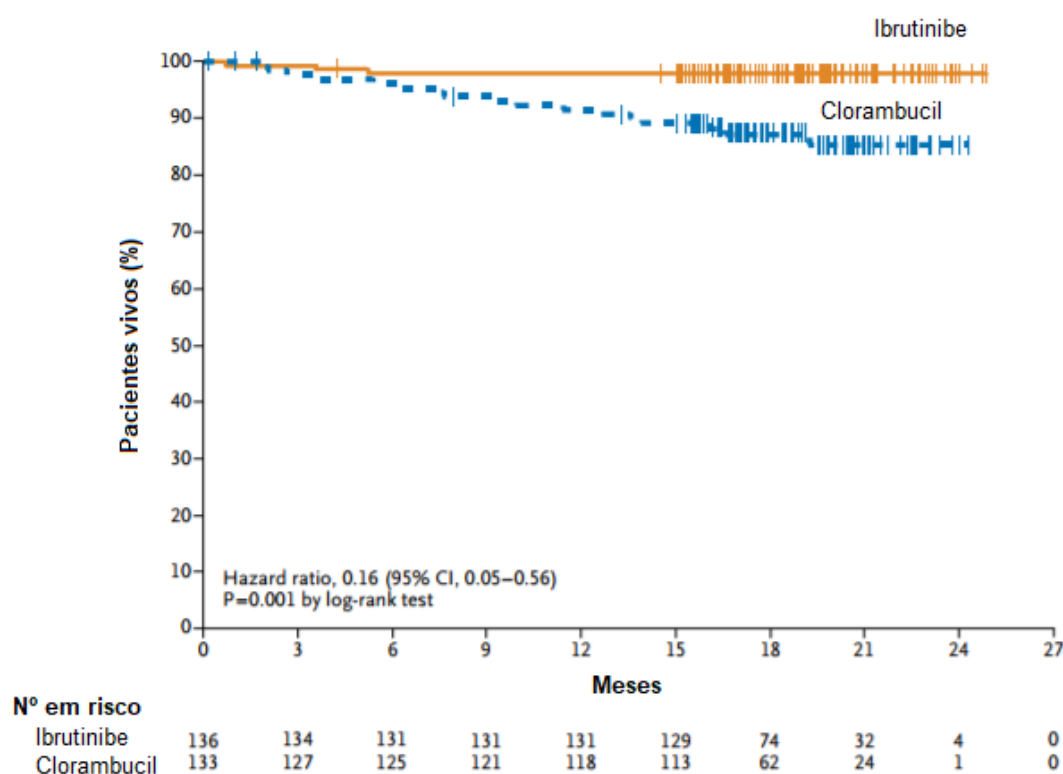


Tabela 6. Resultados de eficácia do estudo de Burger et al 2015 (5)

Intervenção	SLP mediana	SG	Taxa de resposta global
Ibrutinibe			
18,4 m de FUP	Não atingida	98%	86%
48 m	Não atingida	86%	92%
Clorambucil			
18,4 m de FUP	15 meses	85%	35%
48m	15 meses	76%	—

Em relação aos eventos adversos devemos ressaltar que os pacientes do grupo ibrutinibe (Imbruvica®) tiveram maior exposição ao tratamento do que os pacientes do grupo clorambucil

(mediana de duração de 17,4 meses *versus* 7,1 meses). No geral, a mesma porcentagem (52%) de pacientes no grupo ibrutinibe (Imbruvica®) e no grupo clorambucil tiveram pelo menos um evento adverso de grau ≥ 3 . Descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu menos frequentemente no grupo ibrutinibe (Imbruvica®) que no grupo clorambucil (9 vs. 23% dos pacientes).

7.3.2. RESONATE - 2 Burger et al. 2018 (18)

O abstract publicado em junho de 2018 por Burger *et al.* no congresso European Hematology Association (EHA) também apresenta resultados atualizados do estudo RESONATE - 2.

Nesta atualização, para período mediano de seguimento de 48 meses, a SLP (SLP) do ibrutinibe (Imbruvica®) continuava sendo significativamente superior ao clorambucil, sendo que ainda não foi atingida a mediana de SLP para o ibrutinibe (Imbruvica®) (não atingida *versus* 15 meses, respectivamente). Assim, o *hazard ratio* para progressão ou morte no grupo com ibrutinibe (Imbruvica®) foi de 0,137 (IC 95%: 0,090 – 0,210, $p < 0,0001$), ou seja, ibrutinibe (Imbruvica®) promove 86% de redução no risco de progressão ou morte (figura 8). Não houve diferenças na SLP entre os grupos IGVH mutado e não mutado que foram tratados com ibrutinibe mas entre os tratados com clorambucil a SLP nos pacientes IGVH não mutados foi inferior aos IGVH mutados. O tratamento com ibrutinibe promoveu uma redução no risco de progressão ou morte de 84% e 91% nos pacientes com IGVH mutados e não mutados respectivamente vs clorambucil. Quando analisado os subgrupos com e sem del11q, outro fator de mau prognóstico na LLC, houve uma tendência de melhora na SLP nos pacientes tratados com ibrutinibe e com del11q, levando a uma redução do risco de progressão ou morte vs clorambucil de 97% na população com del11q e 81% na população sem del11q, esta última historicamente de melhor prognóstico. (figuras 9 e 10) (18)

Figura 8. Resultado do estudo RESONATE – 2: Sobrevida livre de progressão.

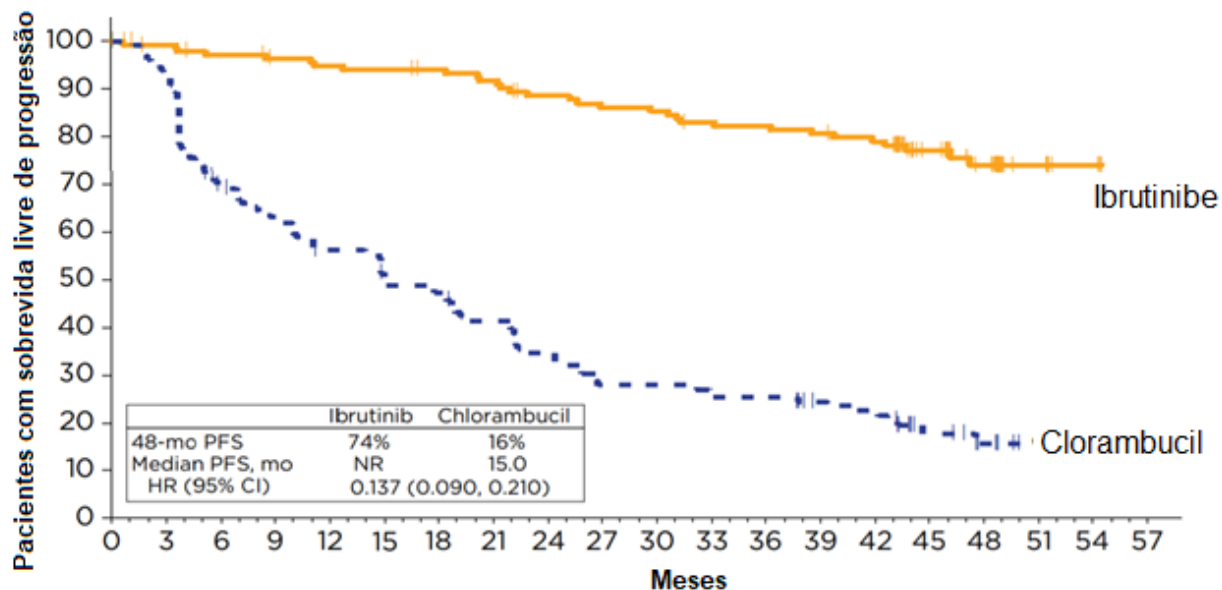


Figura 9. Resultado do estudo RESONATE – 2: Sobrevida livre de progressão.

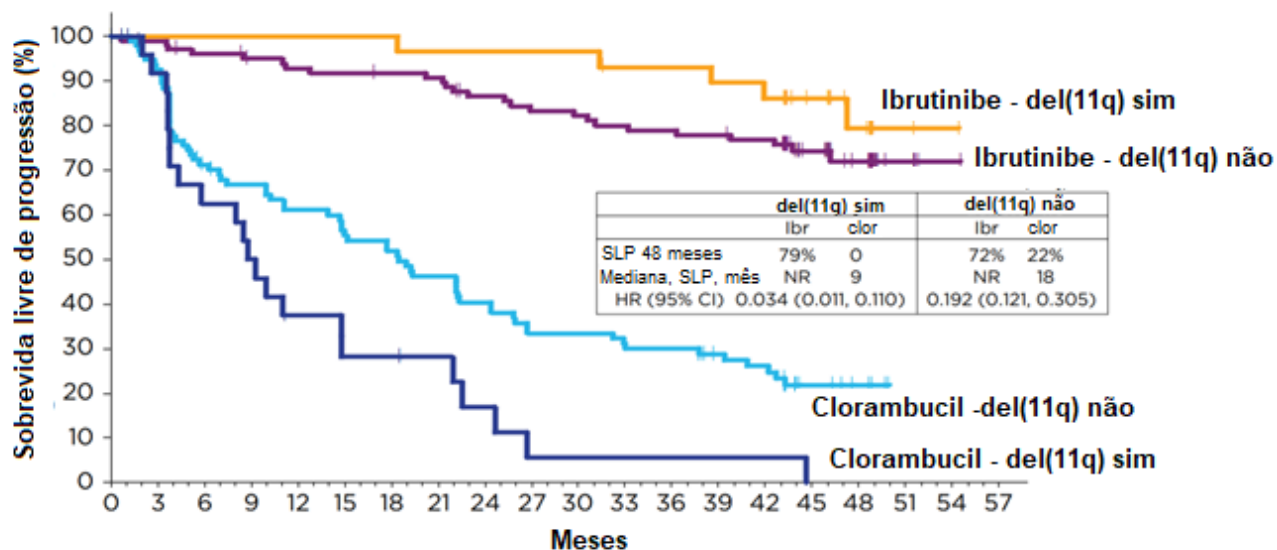
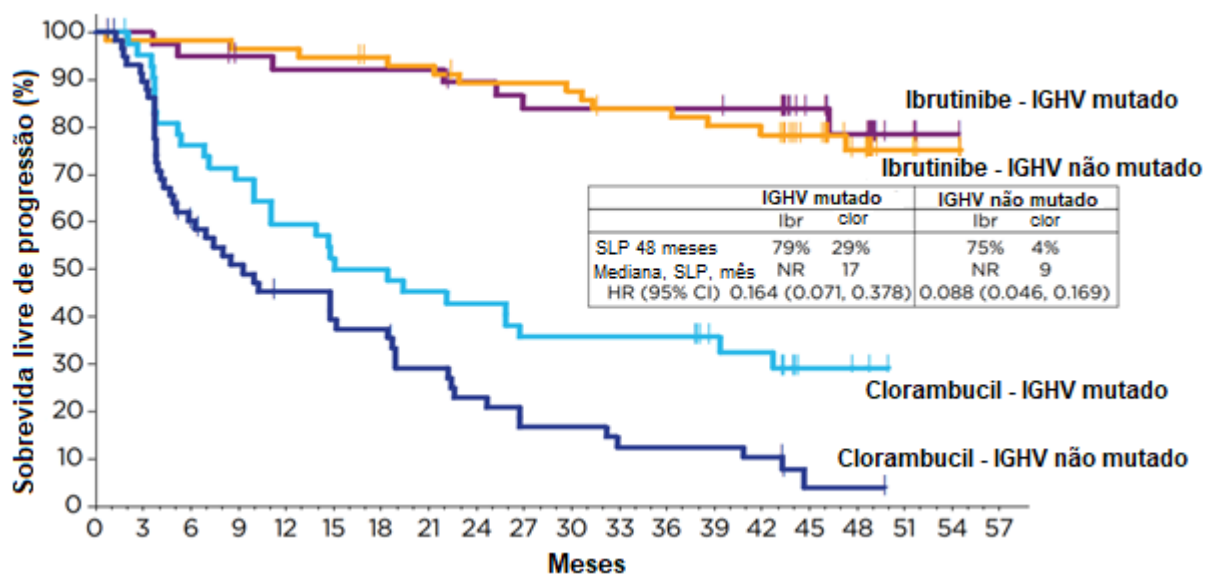


Figura 10. Resultado do estudo RESONATE – 2: Sobrevida livre de progressão.



Nesta atualização dos resultados do estudo RESONATE-2, a taxa de resposta global (92%) e remissão completa (27%) com ibrutinibe foram superiores aos de Burger et. al. do seguimento de 18,4 meses independente da presença ou ausência del 11q e do *status* IgVH. A SG superior no grupo ibrutinibe (Imbruvica®) *versus* clorambucil também foi mantida neste seguimento de 48 meses mesmo com 55% dos pacientes do braço clorambucil tendo feito *crossover*. Em 4 anos, a taxa de SG foi de 86% com ibrutinibe vs 76% com clorambucil(18).

Quanto aos resultados atualizados sobre eventos adversos, o tempo de tratamento mediano com ibrutinibe foi de 47 meses, com 65% dos pacientes ainda em tratamento num acompanhamento de 48 meses. Burger *et al.* 2017 relatam que os resultados de frequência de eventos adversos são consistentes com os resultados da análise interina por Burger *et al.* 2015 e com uma progressiva redução da toxicidade com o tempo de exposição ao ibrutinibe (Imbruvica®) (frequência de EA em >3 anos é inferior aos EA em 2-3 anos, que é inferior a 1-2 anos e, por conseguinte, inferior a <1 ano) (5).

O *abstract* publicado em junho de 2018 por Tedeschi *et al.* no congresso *American Society Hematology* (ASH) apresenta os resultados atualizados do estudo RESONATE - 2 referente a qualidade de vida e melhora dos parâmetros hematológicos.

Num seguimento de 35,7 meses para ibrutinibe (Imbruvica®) e 34,4 meses para clorambucil, 99 pacientes (73%) dos pacientes continuavam no braço ibrutinibe (Imbruvica®) e 64 pacientes (48%) do braço clorambucil realizaram o *crossover* para ibrutinibe (Imbruvica®) depois de progressão.

Sintomas de doença incluindo fadiga e sudorese noturna melhoraram mais frequentemente no braço ibrutinibe (Imbruvica®) e com o seguimento ibrutinibe (Imbruvica®) melhorou consistentemente a escala de fadiga enquanto houve piora no braço clorambucil. (figura 11 e 12).

Figura 11. Melhora dos sintomas relacionados a LLC do RESONATE-2.

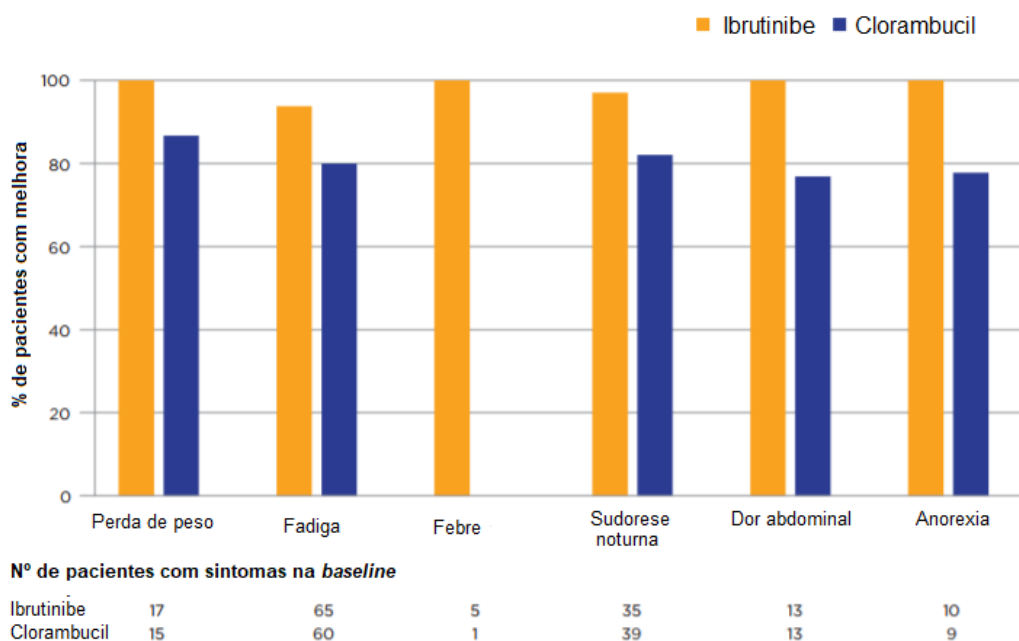
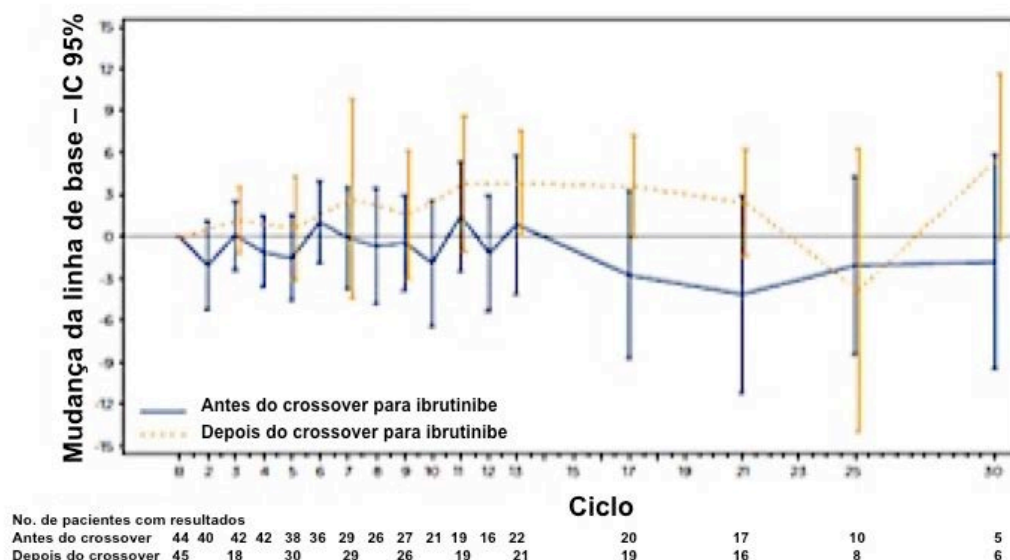


Figura 12. Escala de fadiga do RESONATE-2.



Em relação aos parâmetros hematológicos houve uma melhora sustentada significativa nos níveis de hemoglobina em pacientes com anemia e da contagem plaquetária dos pacientes com plaquetopenia no braço ibrutinibe (Imbruvica®) *versus* braço clorambucil (90% vs. 45%, $p < 0,0001$; 83% vs. 46%, $p = 0,0032$; respectivamente).

7.3.4. Alliance Study - Woyach et al. 2018(37)

Desenho do estudo

O estudo Alliance foi um estudo clínico randomizado, aberto, fase III, que incluiu pacientes com LLC que apresentavam idade igual ou superior a 65 anos, com doença ativa, sem terapia prévia.

No total, 547 pacientes de 219 centros dos Estados Unidos e Canadá foram recrutados e randomizados a um dos seguintes grupos de tratamento em uma base 1:1:1 bendamustina (90mg/m² nos dias 1 e 2 de cada ciclo) mais rituximabe (375mg/m² no dia 1 do ciclo 1 seguido de 500mg/m² no D1 dos demais ciclos) num total de 6 ciclos a cada 28 dias, ibrutinibe (Imbruvica®) na dose de 420mg/dia e ibrutinibe na mesma dose de monoterapia mais rituximabe (375 mg/m² por 4 semanas iniciando no D1 do ciclo 2 de ibrutinibe e depois em cada D1 do ciclo 3 ao 6

Os desfechos para os quais o estudo foi desenhado basearam-se nos critérios do *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) (42). Assim, o desfecho primário avaliado no estudo foi a SLP (SLP) e o desfecho secundário foi SG (25). A avaliação de resposta foi monitorada com tomografia computadorizada e exame físico.

Embora o Alliance tenha sido um estudo aberto, um comitê de análise independente, com cegamento para a alocação dos pacientes à randomização e para contagem dos linfócitos dos pacientes, analisou os resultados de progressão e taxas de resposta. Pacientes designados para o grupo bendamustina mais rituximabe que apresentaram progressão de doença tiveram o *crossover* permitido para o grupo ibrutinibe (Imbruvica®) monoterapia dentro de um ano depois da progressão.

Tabela 7. Descrição do estudo que avaliou regimes de ibrutinibe (Imbruvica®) vs. Imunoquimioterapia - Woyasch et al. 2018

Tipo de estudo	Pacientes	Intervenção	N (ITT)	Desfecho primário
Randomizado, fase III, multicêntrico	Com LLC e doença ativa sem terapia prévia com idade maior ou igual a 65 anos	bendamustina	176	SLP
		+rituximabe	180	
		ibrutinibe	181	
		+rituximabe		

Assim, de acordo com o desenho do estudo e com base no *Cochrane Collaboration Handbook* (43), é possível caracterizar o risco de viés do estudo, tabela 8.

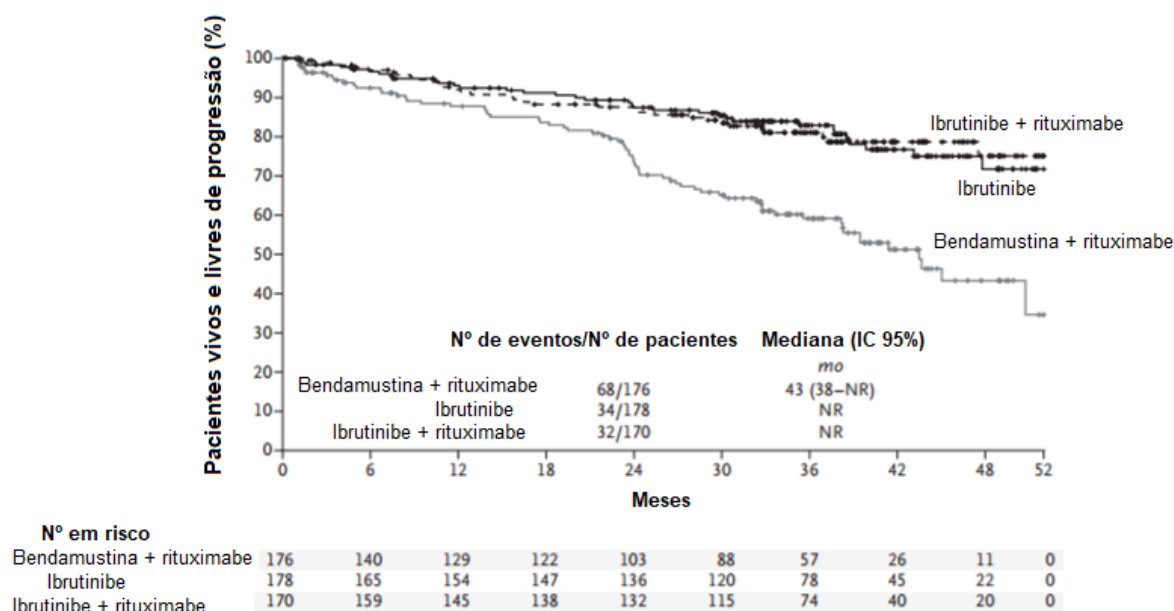
Tabela 8. Alliance - Risco de Viés.

Parâmetro	Risco de viés	Justificativa e observação
Geração da sequência	Viés de seleção baixo	Os pacientes foram distribuídos pelos grupos de tratamento com a partir de uma sequência gerada aleatoriamente, ou seja, randomizada. A randomização diminui o risco de viés de seleção.
<i>Allocation concealment, ocultação da sequência randomizada</i>	Viés de seleção não claro	O método de atribuição da sequência randomizada aos participantes do estudo não é descrito na publicação, aumentando o risco de viés de seleção.
<i>Cegamento dos participantes, investigadores e avaliadores de resultados</i>	Viés de performance baixo	<p>O estudo era aberto, e assim, embora os participantes e os investigadores tivessem conhecimento da alocação dos pacientes ao tratamento, os resultados de progressão e resposta foram analisados por um comitê de análise central independente e cego.</p> <p>Desta forma, o desenho do estudo previne o risco de viés para a avaliação dos resultados.</p>
Dados de desfechos incompletos	Alto	Dados não descritos.
Relato seletivo dos dados	Baixo	Todos os desfechos primários e secundários planejados foram relatados: SLP, SG, além de taxa de resposta e dados de segurança.
Outro tipo de viés	Baixo	O estudo parece livre de outro tipo de viés

Resultados

Em uma mediana de seguimento de 38 meses, a mediana da SLP foi somente alcançada com bendamustina mais rituximabe. A SLP estimada em 2 anos foi inferior no grupo bendamustina mais rituximabe comparada a ibrutinibe (Imbruvica®) e ibrutinibe (Imbruvica®) mais rituximabe (74% vs 87% e 88%, respectivamente). O hazard ratio (HR) para progressão ou morte foi 0,39 (IC 95%: 0,26-0,58; $p < 0,001$) na comparação ibrutinibe (Imbruvica®) com bendamustina mais rituximabe e 0,38 (IC 95%: 0,25-0,59; $p < 0,001$) na comparação ibrutinibe (Imbruvica®) mais rituximabe com bendamustina mais rituximabe. Não houve diferença entre o grupo ibrutinibe (Imbruvica®) mais rituximabe e ibrutinibe (Imbruvica®) em monoterapia (HR:1,00 (IC 95%: 0,62-1,62; $p = 0,049$)) (Figura 13).

Figura 133. Resultados de pacientes vivos e livres de progressão.



Na avaliação de SG, considerando o tempo de seguimento ocorreu um total de 66 mortes. A porcentagem estimada da SG em 2 anos foi de 95% com bendamustina mais rituximabe, 90% com ibrutinibe (Imbruvica®) e 94% com ibrutinibe (Imbruvica®) mais rituximabe não havendo diferença significativa entre os três grupos de tratamento ($p \geq 0,65$). A taxa global de resposta foi inferior com bendamustina mais rituximabe comparados aos regimes contendo ibrutinibe (Imbruvica®) (81% vs 93% e 94%, respectivamente). Contudo a taxa de remissão completa foi superior com bendamustina

mais rituximabe comparados aos regimes contendo ibrutinibe (Imbruvica®) (26% vs 7% e 12%, respectivamente).

Tabela 9. Resultados de eficácia do estudo de Alliance.

Intervenção	SLP mediana	Taxa de resposta global
Bendamustina + rituximabe	43 meses	81%
Ibrutinibe	Não alcançada	93%
Ibrutinibe + rituximabe	Não alcançada	94%

O tempo de mediano de exposição do ibrutinibe (Imbruvica®) foi de 32 meses, 92% dos pacientes receberam todas as doses planejadas de rituximabe e 67% do grupo bendamustina mais rituximabe receberam os seis ciclos de tratamento. Os eventos adversos hematológicos ≥ 3 foram mais altos com bendamustina mais rituximabe (61%) do que os regimes com ibrutinibe (Imbruvica®) (41% e 39% em cada braço). Fibrilação atrial de qualquer grau foi superior nos regimes contendo ibrutinibe (Imbruvica®) (17% em monoterapia, 14% mais rituximabe vs. 3%) e de hipertensão (29%, 34% e 14%, respectivamente).

7.3.5. Revisão Sistemática e Metanálise - Xu et al. 2018(45)

O artigo publicado em 2018 por Xu *et al.* no periódico *Journal of Comparative Effectiveness Research* apresenta resultados de uma revisão sistemática (RS) com meta-análise comparando as opções terapêuticas para pacientes com LLC 1L.

Os critérios de inclusão foram estudos intervencionais prospectivos, tanto randomizados quanto não randomizados, ou estudos de braço único que investigaram eficácia e segurança de pacientes com LLC ou linfoma linfocítico de pequenas células (neoplasia semelhante a LLC) recebendo terapia de primeira linha.

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

Partindo de 2367 publicações e depois da remoção de 1911 por não atenderem os critérios de inclusão, 456 artigos foram inicialmente recrutados pelo título e resumo sendo deste total 146 retirados para leitura completa do texto. Permaneceram na análise final 15 estudos randomizados de 58 publicações que analisaram eficácia e segurança dos tratamentos tanto na população geral quanto num grupo considerado inelegível a fludarabina. Coletivamente estes estudos randomizados totalizaram mais de 5.300 pacientes que suportam os resultados obtidos nesta meta-análise. O resultados abordados a seguir referem-se aos dados de eficácia e segurança da população em geral.

Treze estudos contribuíram para a análise de sobrevida, e a análise sugere que tratamento com ibrutinibe (Imbruvica®) foi superior aos outros tratamentos pela maior SLP com HR variando de 0,16 ($P[HR<1] = 100\%$; vs. clorambucil) para 0,82 ($P[HR<1] = 69,3\%$; vs. obinutuzumabe em combinação com clorambucil). Similarmente, ibrutinibe (Imbruvica®) mostrou o maior benefício de SG com HRs variando de 0,14 ($P[HR<1] = 99,8\%$; vs. fludarabina mais ciclofosfamida) para 0,41 ($P[HR<1] = 89,2\%$; vs. obinutuzumabe mais clorambucil). No geral, ibrutinibe (Imbruvica®) foi o que apresentou maior probabilidade de ser o melhor tratamento neste meta-análise com SLP de 59,9% e SG de 87,7%.

Três estudos contribuíram para a análise de segurança (RESONATE-2, COMPLEMENT1 e CLL11). Pacientes que receberam ibrutinibe (Imbruvica®) foram os que apresentaram menor descontinuidade de tratamento comparadas a outras terapias com HR variando de 0,10 ($P[HR<1] = 99,8\%$; vs. clorambucil) para 0,35 ($P[HR<1] = 89,9\%$; vs. rituximabe mais clorambucil). Ibrutinibe (Imbruvica®) foi a terapia menos associada com resultados negativos de segurança tendo uma probabilidade de 87,8% de baixo risco para descontinuidade de tratamento e de 60,8% de baixo risco para evento adverso.

7.4. Discussão dos Resultados

Os dados apresentados pelo estudos fase III do RESONATE-2 tanto na análise primária de 2015 e seguimento de 4 anos publicado em 2018, o Alliance com análise final em dezembro 2018 e incluindo uma meta-análise de rede demonstraram a superioridade de ibrutinibe (Imbruvica®) em termos de eficácia e segurança às terapias disponíveis na população com LLC previamente não tratada.

Dados da análise primária do RESONATE-2 (5) demonstraram que ibrutinibe(Imbruvica®) se mostrou superior à clorambucil no tratamento de pacientes com LLC 1L >65 anos em termos de SLP, SG e taxa de resposta. Se por um lado, imunoquimioterapia está associada a expansão de subclones de mau prognóstico como del (17p), del (11q) entre outros, este mesmo estudo demonstrou a eficácia de ibrutinibe (Imbruvica®) em termos de SLP no grupo de alto risco com baixa resposta a imunoquimioterapia incluindo del (11q) e IgVH não mutado.

Ibrutinibe (Imbruvica®) se mostrou seguro no estudo supracitado mesmo com um tempo de exposição 2,5 vezes superior a clorambucil no primeiro acompanhamento publicado do estudo. Eventos adversos de interesse especial no braço ibrutinibe (Imbruvica®) foram hemorragia grave em 4% dos pacientes sem nenhum evento fatal, fibrilação atrial em 6% em sua maioria grau 2 (6/8) observado num período de até 1,5 anos do uso de ibrutinibe (Imbruvica®) . Descontinuidade precoce devido a evento adverso foi duas vezes mais frequente com clorambucil do que com ibrutinibe (Imbruvica®).

A análise final deste estudo randomizado com 4 anos de seguimento da análise primária confirmaram a superioridade de ibrutinibe(Imbruvica®) sobre clorambucil em termos de SLP, SG e taxa de resposta. Além disso os eventos adversos do grupo ibrutinibe (Imbruvica®) se reduzem com o tempo em especial após um ano de tratamento.

Outro dado relevante do seguimento do RESONATE-2 se refere a toxicidade hematológica e qualidade de vida que costumam ser impeditivos ao início e continuidade do tratamento particularmente nas terapias baseadas em imunoquimioterapia. Dados de parâmetros hematológicos, imunológicos e de qualidade de vida dos pacientes do estudo RESONATE-2 demonstraram que ibrutinibe (Imbruvica®) levou a uma melhora significativa da função hematológica e diminuição da carga tumoral da doença quando comparado com o grupo clorambucil. Não foi observado redução significativa dos níveis de imunoglobulina. Adicionalmente, o grupo ibrutinibe (Imbruvica®) demonstrou melhora nos desfechos de sobrevida, hematológicos e de PRO (*patient reported outcomes*), demonstrando que ibrutinibe (Imbruvica®) possui eficácia no prolongamento da sobrevida juntamente com a melhora na qualidade de vida.

Desde a aprovação de ibrutinibe (Imbruvica®) pelo FDA em 2016 não havia estudos comparando sua eficácia e segurança *versus* imunoquimioterapia. Os resultados do estudo Alliance(37) demonstraram que o tratamento com ibrutinibe (Imbruvica®) , tanto isolado ou em combinação com rituximabe, foi superior a seis ciclos de imunoquimioterapia com relação a SLP. Por sua vez, não houve diferença na SLP entre os regimes contendo ibrutinibe (Imbruvica®) .

A melhora na SG, um dos desfechos secundários do Alliance, não foi significativa entre os três braços de tratamento porém tal achado pode ser devido a possibilidade de *crossover* e o seguimento relativamente curto do estudo. Apesar deste estudo não ter poder para detectar diferenças de resposta entre subgrupos, regimes contendo ibrutinibe (Imbruvica®) resultaram em mais longa SLP que bendamustina mais rituximabe em todas as alterações citogenéticas incluindo del (11q)/del (17p) e IgVH não mutado. (37).

Em função das muitas opções para o tratamento de LLC 1L e da escassez de estudos clínicos com comparações “*head to head*” análise comparativas com análise estatística bem embasadas e revisões sistemáticas com modelos de meta-análise que busquem diminuir as lacunas para avaliação de eficácia e segurança são extremamente válidas.

O abstract publicado em dezembro de 2017 por Robak *et al.* no congresso *American Society Hematology* (ASH) (65) apresentou resultados de SLP de uma análise comparativa do tratamento de LLC 1L com ibrutinibe (Imbruvica®) no estudo RESONATE 2 com seguimento de 35,7 meses e quatro estudos que utilizaram imunoquimioterapia CLL8, CLL10, CLL11 e COMPLEMENT-1. Os protocolos de imunoquimioterapia para critério de comparação com ibrutinibe (Imbruvica®) foram: fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR) do CLL8 (FCR-CLL8); bendamustina + rituximabe (BR) e FCR do CLL-10 (FCR-CLL-10); obinutuzumabe + clorambucil (G-CIb) e rituximabe + clorambucil (R-CIb) do CLL-11 e ofatumumabe + clorambucil (Ofa-CIb) do COMPLEMENT-1. As comparações foram limitadas pela perda de dados de pacientes dos estudos clínicos com

quimioterapia e diferenças no desenho dos estudos e critérios de elegibilidade assim descritos: pacientes com del (17p) foram excluídos no CLL-10 e no RESONATE-2. , O CLL-8 e CLL-10 recrutaram pacientes com baixa comorbidade (CIRS ≤ 6 and CrCl ≥ 70 mL/min); CLL-11 recrutou pacientes com mais comorbidades (CIRS > 6 ou CrCl < 70 mL/min) e o COMPLEMENT-1 recrutou pacientes que foram considerados inelegíveis a terapia com fludarabina de uma forma subjetiva.

Nesta análise comparativa entre os estudos clínicos a SLP foi superior com ibrutinibe (Imbruvica®) em relação aos protocolos que utilizaram imunoquimioterapia e, quando avaliados pacientes idosos ou com comorbidades (e que portanto não seriam elegíveis ao tratamento com fludarabina) tendo como braço comparador clorambucil, a SLP também foi superior com ibrutinibe (Imbruvica®) *versus* os protocolos R-Clb, O-Clb e G-Clb.

Na análise de subgrupo a SLP foi favorável a ibrutinibe (Imbruvica®) comparado ao protocolo BR ou FCR do CLL-10, particularmente nos pacientes com doença avançada, linfonodos bulky, IgVH não- mutado e del (11q). Em contraste aos tratamentos BR ou FCR, com ibrutinibe (Imbruvica®) não houve diferença na SLP entre o grupo IgVH não-mutado e mutado.

Robak et al 2017 sugere em suas conclusões que muito provavelmente o mecanismo de ação do ibrutinibe (Imbruvica®) bloqueando a cascata de sinalização via receptor de linfócito B (BCR) pode ser particularmente benéfico em pacientes com LLC de alto risco com IgVH não-mutado e del (11q) pois apresentaram SLP inferior quando tratados com FCR e BR.

Na meta-análise de Xu et. al.(45) foram incluídos todos os estudos da análise agrupada de Robak et. al. e chegou-se a mesma conclusão, de que ibrutinibe (Imbruvica®) forneceu superior benefício na sobrevida e segurança comparado com outros tratamentos de pacientes com LLC 1L.

Em relação a toxicidade do tratamento, desde que a imunoquimioterapia está relacionada a toxicidade de longo prazo incluindo risco aumentado de segunda neoplasia chegando a quase 30% em pacientes com FCR, é de extrema relevância a avaliação da segurança a longo prazo dos pacientes em uso de ibrutinibe (Imbruvica®) .

Em publicação de O'Brien et. al., 2018 foi avaliado o *follow-up* de 5 anos dos estudos fase II PCYC-1102 (31 pacientes previamente não tratados idade > 65 anos) e PCYC-1103 (101 pacientes com LLC R/R). Analisando o grupo previamente não tratado, o tempo médio de tratamento foi de 65 meses, com 77% dos pacientes tratados com ibrutinibe (Imbruvica®) ainda em tratamento por mais de 4 anos. Quarenta e cinco por cento destes pacientes descontinuaram o tratamento sendo que a causa mais comum foi toxicidade/intolerância (19%) e progressão de doença (6%). Eventos adversos que levaram a redução de dose foram 13% e depois de aproximadamente 5 anos de seguimento, 55% dos pacientes com LLC previamente não tratados ainda permanecem em uso de ibrutinibe

(Imbruvica®) . Dados atualizados no ASH 2018 num seguimento de 7 anos os resultados supracitados se mantiveram altamente positivos com o uso de ibrutinibe (Imbruvica®) (31).

Por fim, o grupo do *National Institute of Health* (NIH) recentemente reportou o seguimento de 5 anos de pacientes que receberam ibrutinibe (Imbruvica®) em monoterapia na 1L. Foram incluídos 35 pacientes com del (17p) e/ou TP53 mutados e idosos (idade ≥ 65 anos). A SLP estimada em 5 anos dos pacientes com del (17p)/TP53 mutados foi de 74,4% com SG em 5 anos de 85,3%). Estes resultados são muito favoráveis comparados a SLP mediana <12 meses dos pacientes em imunoquimioterapia com del (17p). Nenhum dos pacientes idosos desta coorte do NIH tinham progredido ou morrido neste longo seguimento(47).

8. REVISÃO DE DADOS DE MUNDO REAL

8.1. OBJETIVO

Dados de mundo real são dados obtidos de estudos não intervencionais, exceto pelos dados de estudos clínicos pragmáticos, que não são obtidos em estudos clínicos randomizados convencionais. Evidência de mundo real (RWE – *real world evidence*) é uma análise realizada com os dados de mundo real e que constituem uma base importante para tomadas de decisão por gestores de saúde. Desta forma, faz-se necessário distinguir entre *eficácia* de um determinado produto, definido pelo estudo clínico de desenvolvimento da droga, e a *efetividade* na população que o utilizará na prática real, trazendo a necessidade de tipos e fontes adicionais de dados para os decisores. Dados de mundo real podem ser classificados de acordo com o tipo de desfecho (podem ser de desfecho clínico, econômico ou desfechos relatados pelos pacientes), de acordo com o desenho do estudo em níveis de evidência ou de acordo com o tipo de fonte de dados. Os tipos de fonte de RWE podem ser estudos clínicos pragmáticos, estudos observacionais prospectivos baseados em registros, estudos observacionais retrospectivos a partir de bases de dados, inquéritos em saúde e prontuários eletrônicos. (48)

Com o objetivo de avaliar a efetividade do ibrutinibe (Imbruvica®) como monoterapia na leucemia linfocítica crônica previamente não tratada, foi realizada uma revisão da literatura de dados de mundo real.

8.2. Metodologia

8.2.1. Pergunta

Qual é a efetividade da monoterapia com ibrutinibe (Imbruvica®) em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas (LLCP) previamente não tratada quando comparada com placebo ou outras alternativas para esta indicação, no contexto de mundo real?

8.2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Com base na definição de dados de mundo real pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), foram pesquisadas publicações com dados de efetividade do ibrutinibe (Imbruvica®) como monoterapia na LLC ou LLCP previamente não tratada. Os critérios de inclusão aplicados para a seleção das publicações, foram os seguintes:

- ❖ Tipo de estudo: observacionais prospectivos baseados em registros, estudos observacionais retrospectivos partir de bases de dados, inquéritos em saúde e prontuários eletrônicos.
- ❖ Indicação: leucemia linfocítica crônica (LLC 1L) ou linfoma linfocítico de células pequenas (LLCP) previamente não tratada;
- ❖ Estudos em humanos;
- ❖ Publicações de efetividade e/ou segurança;
- ❖ Publicações que avaliam o tratamento com ibrutinibe (Imbruvica®) monoterapia;

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

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

8.2.3. Base de dados e estratégia de busca

A busca foi realizada em bases de dados computadorizada como o LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), CENTRAL (*The Cochrane Library*), Pubmed/MEDLINE e BVS (Biblioteca virtual em Saúde) por publicações até a data da pesquisa 18/10/18. Realizou-se também buscas nas bases de publicação do *Blood Journal* da ASH, (*American Society of Hematology*, sociedade americana de hematologia), ao *Haematological Journal* e ao *Learning Center* da *European Hematology Association* (sociedade europeia de hematologia) e na base de publicações dos congressos da ASH.

Nas diversas bases de publicações foram utilizadas palavras-chave amplas, entre elas “ibrutinib”; “ibrutinib AND observational”; “ibrutinib AND pragmatic” e “ibrutinib” com aplicação de filtros para *pragmatic trial*, *observational study*, *phase IV*.

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

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

8.2.4. Análise das publicações incluídas

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

Características metodológicas

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

Desfechos clínicos

De acordo com o critério do *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) (42), os seguintes resultados de desfechos foram extraídos:

- ❖ Duração mediana da SLP;
- ❖ Duração da SG (25);
- ❖ Taxa de resposta.
- ❖ Descontinuidade do tratamento

Características dos pacientes

- ❖ Tratamentos concomitantes;
- ❖ Linha de tratamento.

8.3. Resultados

A busca na literatura resultou em 2 artigos e um *abstract* do *European Hematology Association* (EHA). Foram excluídas as publicações baseadas em dados individuais de pacientes participando de estudos clínicos, estudos clínicos não randomizados ou estudos com avaliação de desfechos que não de efetividade ou publicações avaliando outras indicações, como linfoma de célula do manto. No total, as publicações encontradas se referem a três estudos de mundo real do tipo observacional retrospectivo.

8.3.1. Mato et al. 2018 (49)

Mato *et al.* relata um estudo retrospectivo multicêntrico com uma coorte de pacientes com LLC 1L com ibrutinibe (Imbruvica®) em 20 hospitais e centros acadêmicos oncológicos. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e toxicidade dos pacientes excluídos do estudo RESONATE-2, especificamente aqueles com <65 anos e/ou aqueles com del (17p). O desfecho primário foi SLP e os secundários foram taxa de resposta global, RC, SG, toxicidade e razões para descontinuidade assim definidas: toxicidade, progressão de doença (PD), transformação para Síndrome Richter, ponte para transplante alogênico.

Na análise retrospectiva são incluídos 391 pacientes com características basais semelhantes aos do RESONATE-2 sendo que 41% (160) eram pacientes com <65 anos e 30% (110) tinham del (17p). Oito pacientes adicionais tinham TP 53 mutado, sem del (17p), e, além disto, foram identificados 24 pacientes tratados com ibrutinibe (Imbruvica®) que seriam considerados ideais para a terapia padrão FCR baseados na idade e perfil genético molecular (<65 anos, IgVH mutado, sem del (17p)). A dose padrão de ibrutinibe (Imbruvica®) foi de 420 mg para a coorte geral mas pacientes idosos começaram mais frequentemente com doses menores comparados aos pacientes com <65 anos (11,3 vs. 2,5%, $p=0,01$). Não houve diferença de dose inicial ou alteração de dose no grupo com ou sem del (17p).

A idade média da coorte com dose reduzida (DR) foi de 76 anos vs 67 anos para a coorte com dose padrão (DP). A SLP aos 12 meses foi inferior no grupo com DR comparado ao grupo com DP [71% vs. 93% (HR: 3,3; IC 95%: 1,50 – 7,0, $p=0,003$). Um total de 86 pacientes (22%) tiveram interrupção de dose com ≥ 8 dias (duração média = 14 dias) e esta interrupção não refletiu em menor SLP em 12 meses (90% se ≥ 8 dias vs 96% se <8 dias, HR:1,48, IC 95%: 0,48 – 4,6, $p=0,049$). (50)

A taxa de resposta foi similar para todos os pacientes e subgrupos sendo de 81,8% para a coorte total, 85,3% para pacientes com <65 anos e 82,3% para pacientes com del (17p). Num seguimento de 13,8 meses a SLP e SG mediana não foram alcançadas. Em um ano, a SLP e a SG foram 92% e 95%, A SLP foi inferior nos pacientes com del (17p) mas não houve diferenças na SLP quando estratificados por del (11q) e status IgVH.

Com um seguimento mediano de 13,8 meses a taxa de descontinuidade com ibrutinibe (Imbruvica®) foi de 24% na coorte total, 23% nos pacientes com <65 anos e 33% nos pacientes com del (17p), com um tempo médio para descontinuidade de 6,5 meses. Toxicidade/intolerância foi a causa mais comum de descontinuação em todos os grupos. Contudo, a progressão da doença (PD) e transformação para Síndrome Richter explicou a grande proporção de descontinuidade em pacientes com <65 anos e com del (17p).

8.3.2. Jain et al. 2017(51)

Jain *et al.* relata um estudo retrospectivo unicêntrico com uma coorte de pacientes de LLC tratados com ibrutinibe (Imbruvica®) (1L e refratário/recaída) no *M.D Anderson Cancer Center* entre 2010-15. O objetivo do estudo foi avaliar os resultados de longo prazo dos pacientes que descontinuaram ibrutinibe (Imbruvica®). O desfecho primário foi SG e os secundários foram a relação dos motivos de descontinuidade com as taxas SG em pacientes de LLC 1L e nos refratário/recaídos com LLC R/R.

Na análise retrospectiva foram incluídos 90 pacientes que descontinuaram ibrutinibe (Imbruvica®) de um total de 320 que receberam regime com ibrutinibe avaliados com seguimento de 5 anos. No geral, apenas 28% (90/320) dos pacientes descontinuaram ibrutinibe (Imbruvica®) seja em primeira linha (10/68) ou terapia de resgate na LLC R/R (80/252). O tempo médio global para descontinuação de ibrutinibe foi de 15 meses sendo 19 meses para LLC 1L e 14,5 meses para LLC R/R. Razões e tempo médio para descontinuação de ibrutinibe (Imbruvica®) foram: toxicidade (n=29, 32%, 16 meses), miscelânea (transplante, outras neoplasia, sepse; n=28, 31%, 10,4 meses), progressão de doença (n=19, 21%, 22,3 meses), transformação de doença (n=9, 10%, 13,2 meses) e transição para compra particular (n=5; 26 meses).

As razões para descontinuação por subgrupo na LLC 1L (n=10) foram: 6 por toxicidade, 2 por transformação de doença, 1 por morte de causa desconhecida e 1 por transição para compra particular do ibrutinibe (Imbruvica®).

No seguimento médio de 38 meses, 40 pacientes (44%) que descontinuaram ibrutinibe (Imbruvica®) estavam vivos com SG média de 20,6 meses. A sobrevida média foi superior naqueles pacientes que descontinuaram após a 1L vs LLC RR (não alcançada vs. 21 meses). A sobrevida média de pacientes que descontinuaram o tratamento foi de 33 meses por toxicidade/intolerância, 11 meses por miscelânea, 16 meses por progressão de doença e 2,3 meses por transformação de Síndrome Richter ($p<0,0001$). Pacientes com progressão de doença tiveram sobrevida superior àqueles com transformação para Síndrome de Richter ($p<0,0003$).

8.3.3. Doubek et al. 2018 (52)

Doubek *et al* 2017 investigou a eficácia de ibrutinibe na SLP e SG *versus* outros tratamentos utilizados na prática clínica mundo real. A eficácia relativa dos tratamentos foi avaliada por comparação ajustada de dados dos pacientes do estudo clínico RESONATE-2 e pacientes acompanhados retrospectivamente no Hospital Universitário Lyon-Sud e do *Czech CLL Study Group* (CLLEAR) com LLC previamente não tratada.

A análise estatística foi ajustada usando um modelo de regressão Cox proporcional para estimar a HR para ibrutinib *versus* tratamento do mundo real. Idade, sexo, estágio da doença e presença ou ausência de del (11q) foram incluídas como covariáveis. Curvas de SLP e SG derivaram de análise multivariada assumindo os pacientes tratados com Ibrutinibe (Imbruvica®) (Ray e Lyon-Sud) *versus* mundo real Lyon-Sud.

A idade mediana foi de 71,5 anos na coorte agrupada de mundo real e de 73 anos do RESONATE 2 com predominância do sexo masculino (62,1% e 64,7%, respectivamente) em ambos os grupos. Com seguimento mediano de 16,8 meses para o CLLEAR, 35,7 meses para o Lyon-Sud *versus* 28,1 meses para o RESONATE-2 foram identificados idade avançada, sexo masculino, estágio da doença e presença de del (11q) como fatores de risco na análise multivariada para SLP e SG (figura 14).

Figura 144. Fatores de risco independente para SLP e SG usando análise multivariada para coorte Lyon-Sud/CLLEAR e RESONATE-2

Sobrevida livre de progressão				
Idade (anos)	HR	LCL	UCL	Valor de p
65-69 (n=222)	1	1	1	
70-74 (n=216)	1,24	0,89	1,72	0,1987
75-79 (n=125)	1,65	1,12	2,42	0,0105
80+ (n=93)	2,60	1,73	3,91	<0,0001
Sexo				
Homens (n=411)	1	1	1	
Mulheres (n=245)	0,91	0,69	1,20	0,5008
Estágio BINET/Rai				
A/O (n=98)	1	1	1	
B/I-II (n=151)	1,13	0,71	1,80	0,6081
C/III-IV (n=212)	1,33	0,87	2,04	0,1859
Faltante (n=195)	1,41	0,94	2,12	0,0957
Del11q				
Não (n=173)	1	1	1	
Sim	1,65	1,11	2,46	0,0142
Faltante (n=339)	1,10	0,76	1,59	0,6176

Sobrevida global				
Idade (anos)	HR	LCL	UCL	Valor de p
65-69 (n=222)	1	1	1	
70-74 (n=216)	1,53	0,95	2,45	0,0799
75-79 (n=125)	2,09	1,23	3,55	0,0067
80+ (n=93)	5,49	3,28	9,19	<0,0001
Sexo				
Homens (n=411)	1	1	1	
Mulheres (n=245)	0,77	0,53	1,11	0,1588
Estágio BINET/Rai				
A/O (n=98)	1	1	1	
B/I-II (n=151)	0,93	0,51	1,70	0,8158
C/III-IV (n=212)	1,32	0,78	2,24	0,3037
Faltante (n=195)	0,86	0,51	1,47	0,5923
Del11q				
Não (n=173)	1	1	1	
Sim	1,45	0,86	2,46	0,1665
Faltante (n=339)	1,16	0,72	1,87	0,5453

HR: hazard ratio; LCL: lower confidence limit (menor limite de confiança); UCL: upper confidence limit (maior limite de confiança)

Análise das curvas de SLP derivada de regressão Cox multivariada com HR ajustado foram superiores na coorte dos pacientes tratados com Ibrutinibe (Imbruvica®) mundo real grupo Lyon-Sud e CLLEAR *versus* outras terapias padrão com HR 0,33 para FCR e 0,38 para BR. A SG também apresentou superioridade de ibrutinibe (Imbruvica®) com HR variando de 0,22 a 0,49 para a maioria dos regimes exceto rituximabe mais clorambucil que foi de 0,69. Contudo, é importante notar que o intervalo de confiança foi alto (0,24-1,96) devido ao pequeno tamanho da amostra (figura 15 A e B).

Figura 155 A e B. Curvas de sobrevida para LLC dos pacientes tratados com Ibrutinibe (Imbruvica®) (estudo RESONATE-2) versus escolha do médico (Lyon-Sud/CLLEAR).

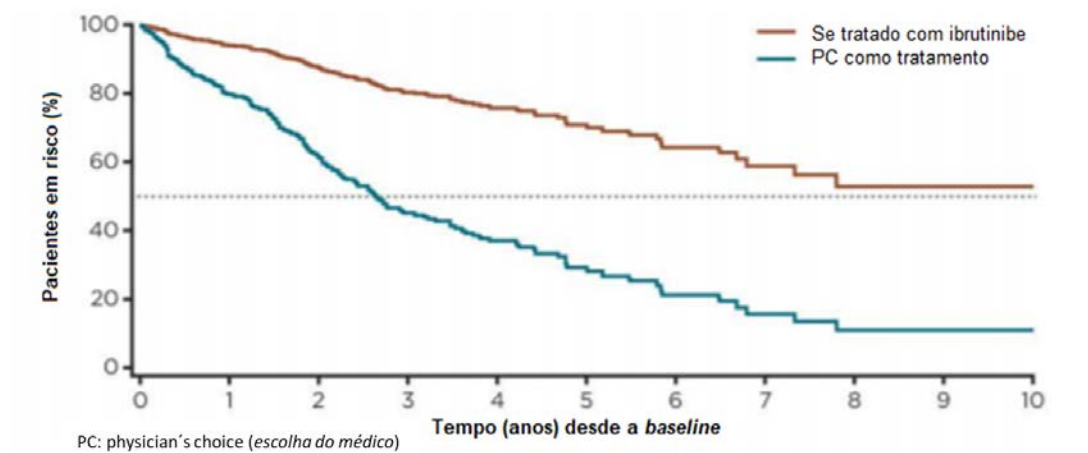


Figura (A) Sobrevida livre de progressão.

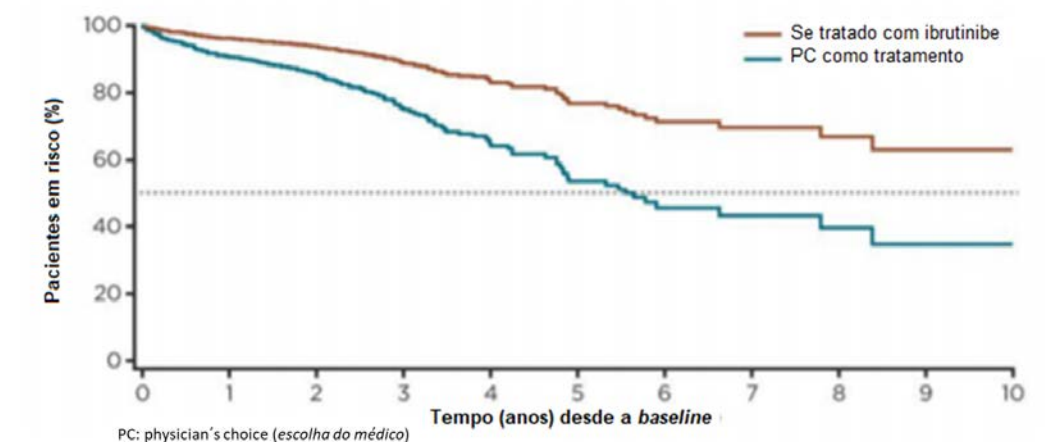


Figura (B) Sobrevida global.

8.4. Discussão dos resultados de mundo real comparados com RESONATE 2

Dentre as publicações de dados de mundo real avaliadas, os estudos multicêntricos publicados por Mato *et al.*, o estudo americano publicado por Jain *et al.* e a comparação histórica ajustada dos tratamentos para LLC 1L de Doubek *et al.* são os que apresentam critérios que podem servir de comparação com o estudo clínico de fase III RESONATE-2. Estes foram estudos observacionais e retrospectivos que se basearam em dados de prontuários, refletindo, portanto, um contexto de vida real e permitindo a comparação dos seus resultados com os dados do estudo clínico RESONATE-2.

Nos dois estudos de mundo real avaliados, a mediana de SLP para os pacientes tratados com ibrutinibe (Imbruvica®) não foi atingida. Na mediana de tempo de seguimento destes estudos (13,8 – 38 meses), 92% dos pacientes do estudo multicêntrico ainda não tinham progredido e 44% dos que haviam progredido no estudo unicêntrico ainda estavam vivos. Este valor é bastante considerável pelo fato que no estudo clínico RESONATE 2, para a mediana de tempo de seguimento semelhante (18,4 meses) a porcentagem de não progressão é semelhante (90% dos pacientes) mostrando que o dado é reprodutível em vida real.

O estudo considerado mais representativo foi o Mato *et al.* 2018, pois incluiu a maior série de pacientes com LLC 1L tratados com ibrutinibe (Imbruvica®) no mundo real. As observações deste estudo tem importantes implicações na prática clínica fornecendo dados para guiar a terapia com ibrutinibe (Imbruvica®) em pacientes de primeira linha. Os dados deste estudo reforçam o uso de ibrutinibe (Imbruvica®) em pacientes com LLC de alto risco incluindo aqueles com del (17p) e que reduções de dose de ibrutinibe (Imbruvica®) no idoso pode refletir em menor SLP sendo importante o rigor na dose durante a prática clínica nos mesmos moldes que ocorrem nos estudos clínicos.

A análise de Doubek *et al.* é muito relevante pois traz uma avaliação até então inexistente, comparação da eficácia de ibrutinibe (Imbruvica®) *versus* outros regimes de tratamento (comparadores) utilizados na prática clínica para o cenário de LLC previamente não tratada. As comparações ajustadas dos resultados braço ibrutinibe (Imbruvica®) do estudo RESONATE-2 e coorte Sud-Lyon/CLLEAR *versus* terapia de escolha individual da mesma coorte reforçaram as evidências de que ibrutinibe melhora a SLP e a SG.

Limitações como grande número de fatores prognósticos a serem ajustados baseados também numa coorte de análise retrospectiva devem ser considerados. Contudo a análise estatística empregada por Doubek *et al.* minimizou os potenciais vieses e deste modo estes resultados podem ajudar na decisão médica da melhor prática clínica em pacientes com LLC previamente não tratados.

9. APROVAÇÕES POR AGÊNCIAS REGULATÓRIAS E AGÊNCIAS INTERNACIONAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE (ATS)

No Brasil, ibrutinibe (Imbruvica®) foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica em primeira linha, sob o número de registro 25351.435416/2014-08, em 15 de janeiro de 2018.

Nos Estados Unidos, ibrutinibe (Imbruvica®) foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento em primeira linha de leucemia linfocítica crônica em março de 2016 (2, 57).

Na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA) também aprovou o ibrutinibe (Imbruvica®) para pacientes com leucemia linfocítica crônica não tratados previamente em maio de 2016 (64).

Em relação a agências de ATS, o NICE recomenda a utilização de ibrutinibe para pacientes com LLC em 1ª linha de tratamento quando estes possuem a del(17p) ou mutação TP53 e nos quais o tratamento com quimioimunoterapia é inviável e em todos os pacientes que receberam um tratamento anterior.

O comitê de avaliação do NICE considerou todas as evidências clínicas e de mundo real atualmente disponíveis para ibrutinibe e pôde chegar 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 1ª linha ou em pacientes já tratados anteriormente, além disso, a razão custo-efetividade incremental (RCEI) para o ibrutinibe está dentro da faixa normalmente considerada como um uso custo-efetivo para os recursos do National Health Service (NHS) (67).

Já no Canadá, o CADTH (Agência Canadense de Drogas em Tecnologias de Saúde), por meio do Comitê Pan Americano de revisão de Medicamentos Oncológicos, recomendou ibrutinibe como opção de tratamento para todos os pacientes com LLC que receberam ao menos uma terapia prévia e para aqueles em primeira linha que sejam considerados inadequados para o tratamento com fludarabina. A recomendação foi embasada no estudo RESONATE 2, pois ibrutinibe em comparação com clorambucil demonstrou benefício clínico relevante e estatisticamente significativo com melhora da sobrevida livre de progressão, melhora da sobrevida global, melhora a qualidade de vida (68).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leucemia linfocítica crônica é uma doença com curso clínico bastante variável. Desde pacientes sem sintomas e sem necessidade de tratamento até pacientes em estadios avançados da doença, pior prognóstico e necessidades imediatas de tratamento (12). Para os pacientes que requerem tratamento existem diferentes opções disponíveis para LLC 1L. A classe de imunoquimioterapia é uma opção mas que no entanto, por vezes está associada com alta toxicidade e baixa eficácia em especial para os subgrupos de alto risco como del 17p, TP53 mutado e IgVH não mutado se comparado a inibidores de BTK. O ibrutinibe (Imbruvica®) faz parte da classe de inibidores de BTK, uma terapia alvo com a característica de ser mais precisa e direcionada a vias cancerígenas, além de ser altamente potente(2).

A segurança e eficácia de ibrutinibe (Imbruvica®) em pacientes com LLC 1L foi demonstrada em diversos estudos randomizados, multicêntricos e de fase III *versus* diversos comparadores utilizados na prática clínica como o clorambucil, BR (bendamustina + rituximabe), FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe) e obinutuzumabe + clorambucil. Todos os estudos demonstraram a superioridade de ibrutinibe *versus* todos os comparadores estudados. No estudo RESONATE 2, houve uma redução estatisticamente significativa de 86% no risco de morte ou progressão da doença no braço de ibrutinibe (Imbruvica®). A sobrevida global também apresentou melhora significativa de 86% no braço ibrutinibe vs 76% no braço clorambucil em 4 anos. Estudos de mundo real como Mato et. al., 2018 suportam os dados de eficácia apresentados no estudo pivotal, pois ao incluir um maior número de pacientes com LLC 1L de mundo real, os resultados ainda foram de acordo com os ensaios clínicos randomizados, e reforçaram também a importância da utilização de ibrutinibe (Imbruvica®) em pacientes idosos, frágeis, com comorbidades e também os benefícios em pacientes fits mas de alto risco como os com del (17p) e com IGVH não mutado (49).

O benefício de ibrutinibe (Imbruvica®) em pacientes com LLC em 1ª linha de tratamento já foi reconhecido e indicado por vários guidelines e revisões internacionais e incorporados pelas agências de ATS internacionais. As evidências apresentadas nesse documento reforçam o benefício da droga para os pacientes com LLC em 1ª linha de tratamento e portanto, mostram a importância da expansão da incorporação no ROL de oncológicos orais para todos os pacientes com LLC.

11.REFERÊNCIAS

1. Boddy CS, Ma S. Frontline Therapy of CLL: Evolving Treatment Paradigm. Current hematologic malignancy reports. 2018;13(2):69-77.
2. Parmar S, Patel K, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib (imbruvica): a novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management. 2014;39(7):483-519.
3. Janssen. Bula do Medicamento - IMBRUVICA® (ibrutinibe). 2018.
4. NCCN. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma 2019 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf].
5. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. The New England journal of medicine. 2015;373(25):2425-37.
6. SEER. Cancer Stat Facts: Leukemia - Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) 2019.
7. Callera F, Brasil AAV, Casali ARdL, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa MdA, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2011;33(2):120-5.
8. Goncalves MV, Rodrigues CA, Lorand Metze IGH, Lacerda MP, de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M, Azevedo A, et al. Chronic lymphocytic leukemia in Brazil: A retrospective analysis of 1903 cases. American journal of hematology. 2017;92(8):E171-e3.
9. Rodrigues CA, Goncalves MV, Ikoma MR, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DL, 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.
10. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment - from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. Nature reviews Clinical oncology. 2018;15(8):510-27.
11. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.

12. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN. 2017;15(3):293-311.
13. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2000;343(26):1910-6.
14. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848-54.
15. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
16. ESMO. eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. eUpdate – Treatment Recommendations. 2017.
17. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bilgrami SF, Bociek G, Brander D, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019. 2019;17(1):12.
18. Burger et al. Ibrutinib for first line treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic leukemia (CLL/SLL): a 4-year experience from the RESONATE-2 study. *European hematology Association (23rd) 23rd Annual Conference*; 2018; Stockholm, Sweden
19. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
20. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):169-76.
21. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
22. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry Part B, Clinical Cytometry*. 2018;94(1):121-8.
23. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.

24. Cheson BD. BOOK REVIEWS. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1988;80(1):65-6.
25. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.
26. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):779-90.
27. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 1998;338(21):1506-14.
28. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(10):861-8.
29. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-9.
30. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):928-42.
31. Byrd. Up to 7 Years of Follow-Up of Single-Agent Ibrutinib in the Phase 1b/2 PCYC-1102 Trial of First-Line and Relapsed/Refractory Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. In San Diego, CA.: 60th ASH Annual Meeting & Exposition; 2018. p. Poster presented at the 60th ASH Annual Meeting.
32. O'Brien SM, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger J, Blum K, et al. Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2016;128(22):233-.
33. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910-9.
34. Bucchieri V, Barreto WG, Fogliatto LM, Capra M, Marchiani M, Rocha V. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: focus on 17p deletion and p53 mutation. *Annals of hematology*. 2018;97(12):2269-78.
35. Tait D, Shanafelt VW, Neil E. Kay, Curtis A. Hanson, Susan M. O'Brien, Jacqueline C Barrientos, Harry P. Erba, Richard M. Stone, Mark R. Litzow, and Martin S. Tallman, editor A Randomized Phase

III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). ASH Annual Meeting; 2018.

36. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1101-10.

37. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *The New England journal of medicine*. 2018;379(26):2517-28.

38. 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. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):43-56.

39. Jain N. Selecting Frontline Therapy for CLL in 2018. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2018;2018(1):242-7.

40. Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood cancer journal*. 2018;8(10):93.

41. Oxford Centre for Evidence-based. Levels of evidence [Internet] 2009 [cited 2015 31/12/2015]. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.

42. 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;111(12):5446-56.

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

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

45. Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, Baculea S, Cote S, Sanden SV, et al. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of comparative effectiveness research*. 2018;7(5):421-41.

46. Tedeschi A. Prolonged Improvement in Patient - Reported Outcomes (PROs) and Well- being in Older Patients with Treatment - Naive Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib: 3 year follow - up of RESONATE 2 Study. Poster 1746. 2017.
47. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood*. 2018;131(21):2357-66.
48. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real - world data for coverage and payment decisions: the ISPOR real - world data task force report. *Value in Health*. 2007;10(5):326-35.
49. Mato AR, Roeker LE, Allan JN, Pagel JM, Brander DM, Hill BT, et al. Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. *Am J Hematol*. 2018;93(11):1394-401.
50. Banerjee R., Christina Howlett, Chaitra Shankar Ujjani, Alan P. Skarbnik, Molly Fanning. Comparable outcomes in CLL patients treated with reduced-dose ibrutinib: Results from a multi-center study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(7529, poster).
51. Jain P, Thompson PA, Keating M, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. *Cancer*. 2017;123(12):2268-73.
52. Doubek M. Single - Agent Ibrutinib versus Real - World Treatment for Patients with Treatment Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: An Adjusted Historical Comparison of RESONATE 2 with the CCLEAR and Lyon - Sud Databases. E 1024. 2018.
53. 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;116(20):4777-87.
54. 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. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(1):49-56.
55. Hamaker ME, Stauder R, van Munster BC. Exclusion of older patients from ongoing clinical trials for hematological malignancies: an evaluation of the National Institutes of Health Clinical Trial Registry. *The oncologist*. 2014;19(10):1069-75.
56. Truger MS, Jeromin S, Weissmann S, Dicker F, Kern W, Schnittger S, et al. Accumulation of adverse prognostic markers worsens prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2015;168(1):153-6.

57. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, Lin TS, Geyer S, Kolitz J, et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(4):440-7.
58. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4378-84.
59. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(4):975-80.
60. Herishanu Y, Goldschmidt N, Bairey O, Ruchlemer R, Fineman R, Rahimi-Levene N, et al. Efficacy and safety of front-line therapy with fludarabine-cyclophosphamide-rituximab regimen for chronic lymphocytic leukemia outside clinical trials: the Israeli CLL Study Group experience. *Haematologica*. 2015;100(5):662-9.
61. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(12):1236-41.
62. Foa R, Del Giudice I, Cuneo A, Del Poeta G, Ciolli S, Di Raimondo F, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol*. 2014;89(5):480-6.
63. 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.
64. EMA. An overview of Imbruvica and why it is authorised in the EU 2019 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>].
65. Robak T, Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Owen CJ, Bairey O, et al. Single-Agent Ibrutinib Vs Chemoimmunotherapy Regimens for Treatment-Naïve Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Cross-Trial Comparison. *Blood*. 2017 Dec;130(Suppl 1):1750 LP-1750.
- key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:158-67. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.158. Review.

66. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015 Oct 15;126(16):1921-4. doi: 10.1182/blood-2015-05-647925. Epub 2015 Aug 14.
67. Mikudina B, Goodall M, Adler AI. NICE guidance on ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia in the presence of 17p deletion or TP53 mutation. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(3):289–90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517300621>
68. CADTH. Pan Canadian Oncology Drug Review - pCODR Expert Review Committee. 2106.
69. Yamamoto M, Figueiredo VLP. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2005;27(4):229-232.