

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

**VENCLEXTA® (VENETOCLAX) EM COMBINAÇÃO COM RITUXIMABE NO
TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA, EM PACIENTES QUE
TENHAM RECEBIDO PELO MENOS UMA TERAPIA PRÉVIA**

Elaborado pela AbbVie, formulário de Propostas de Atualização Periódica do Rol (2019-2020) de Venclexta® (venetoclax) em combinação com rituximabe, submetido à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

**Uso de Venclexta® (venetoclax) em
combinação com rituximabe para o
tratamento da leucemia linfocítica crônica em
pacientes que tenham recebido pelo menos
uma terapia prévia**

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e
informações econômicas

Abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	5
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE QUADROS	9
RESUMO EXECUTIVO	10
DECLARAÇÃO DE ÉTICA E TRANSPARÊNCIA DA ABHH.....	12
1. CONTEXTO	13
1.1 Objetivo do parecer	13
1.2 Proposta de inclusão da Diretriz de utilização	13
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	14
2.1. Visão geral da doença	14
2.2. Epidemiologia.....	15
2.3. Apresentação clínica	15
2.4. Estadiamento e classificação de risco	16
2.5. Diagnóstico e prognóstico	17
2.6. Impacto da doença.....	19
2.7. Principais desfechos mensurados na LLC.....	20
2.8. Diretrizes de tratamento.....	20
2.9. Tratamentos disponíveis no sistema de saúde suplementar.....	25
2.10. Desfechos alcançados com os tratamentos atuais	26
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	29
3.1. Posologia e modo de administração – venetoclax em combinação com rituximabe em pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia	30
3.2. Mecanismo de ação	32
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	33
4.1 Questão do estudo	33
4.2 Estratégia de busca	34
4.2.1 Fontes de dados	34

4.2.2	Vocabulário controlado	34
4.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	42
4.4	Critérios de qualidade	43
4.4.1	Avaliação crítica	43
4.4.2	Qualidade da evidência.....	43
4.5	Resultados da busca realizada	44
4.5.1	Seleção dos artigos	44
4.5.2	Descrição dos estudos selecionados	45
4.5.3	Análise da qualidade da evidência.....	59
4.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído. 60	
4.6	Outras evidências científicas	62
5.	ANÁLISE POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE 64	
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
7.	REFERÊNCIAS	67
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	74
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	75
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	76
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	78

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
B2M	β2-microglobulina
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma protein 2</i>
BCRi	Inibidor de receptor de célula B
BR	Bendamustina + rituximabe
CDR	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CR	Resposta completa
CRI	Resposta completa com recuperação hematológica incompleta
DRM	Doença residual mínima
EC	Ensaios clínicos
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FC	Fludarabina + ciclofosfamida
FCR	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Fludarabina + rituximabe
HB	Hemoglobina
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços
IGHV	Região variável da cadeia pesada de imunoglobulina
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LLPC	Linfoma linfocítico de pequenas células
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PCR	Pentostatina + ciclofosfamida + rituximabe
PF	Preço fábrica
PS	<i>Performance status</i>
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida livre de evento

- SLP** Sobrevida livre de progressão
- SLT** Síndrome de lise tumoral
- SSS** Sistema de saúde suplementar
- TCTH** Transplante de células tronco hematopoéticas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Recomendações para o tratamento da LLC. NCCN, 2018. (20)	211
Tabela 2. Principais desfechos de estudos que avaliaram o tratamento para LLC. (40–44)...	277
Tabela 3. Escalonamento de dose durante o primeiro mês de tratamento. (46).....	300
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.	333
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	355
Tabela 6. Estratégias de busca.	400
Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ..	455
Tabela 8. Eventos adversos. Seymour, 2018. (44)	522
Tabela 9. Eventos adversos. Kater, 2019. (51)	58
Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.....	59
Tabela 11. Estudo incluído para análise.....	60
Tabela 12. Avaliações por agências de avaliação de tecnologia em saúde. (52,55–57)	655

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sinais e sintomas da LLC. Adaptado de Shanshal, 2012, Hallek,2008 e Oscier,2012. (8,16,18)	166
Figura 2. Embalagens de Venclexta® (venetoclax).....	311
Figura 3. Mecanismo de ação do venetoclax. Adaptado de Mihalyova (2018).(49).....	322
Figura 4. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (50)	444
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos.	455
Figura 6. Estimativas Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão. Seymour, 2018. (44).....	477
Figura 7. Análise de subgrupos para sobrevida livre de progressão. Seymour, 2018. (44)	488
Figura 8. Estimativas Kaplan-Meier para sobrevida global. Seymour, 2018. (44)	49
Figura 9. Proporção de pacientes com doença residual mínima ao longo do tempo. Seymour, 2018. (44)	500
Figura 10. Sobrevida Livre de Progressão na avaliação do investigador pelo status de DRM no sangue periférico, ao final da terapia combinada. Seymour, 2018. (44).....	511
Figura 11. Medidas de doença residual mínima ao longo do tempo. Kater, 2019. (51).....	555
Figura 12. Progressão da doença de acordo com doença residual mínima no sangue periférico. Kater, 2019. (51).....	577

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sistemas de estadiamento Binet e Rai. Adaptado de ESMO,2015, Rodrigues, 2016 e NCCN,2018. (4,19,20).....	177
Quadro 2. Recomendações do Grupo Brasileiro de LLC para o tratamento da doença. Rodrigues, 2016.(4)	244

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo		
1. PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO		
Título/pergunta: O uso de venetoclax em combinação com rituximabe no tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) em pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado a qualquer outro comparador?		
Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra		
Breve justificativa para a recomendação: O Venclexta® (venetoclax) é o primeiro medicamento oral, inibidor específico da BCL-2 molécula essencial no bloqueio da apoptose, indicado em combinação com rituximabe para tratamento de pacientes com LLC que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia. De acordo com as evidências científicas avaliadas, o tratamento com venetoclax + rituximabe levou a benefício significativo sobre o prolongamento da sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com a combinação bendamustina + rituximabe, com perfil de segurança tolerável, com duração fixa e possibilidade de interrupção de tratamento.		
Proposta de Diretriz de Utilização – DUT		
DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER		
SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Venetoclax	Leucemia Linfocítica Crônica	Em combinação com rituximabe, para pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia
População-alvo: Pacientes adultos com LLC que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia		
Tecnologia: Venclexta® (venetoclax) em combinação com rituximabe		
Comparador: Sem restrição de comparador.		
Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida até fevereiro de 2019 nas bases de dados: <i>The Cochrane Library</i> , MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> . Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.		
Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Para a avaliação clínica, foram incluídos dois artigos completos, que concluíram que o uso de venetoclax + rituximabe levou a aumento significativo da SLP (71,4%) quando comparado à combinação bendamustina + rituximabe. O uso de venetoclax + rituximabe também levou a resultados superiores ao seu comparador para os desfechos de taxa de resposta global (92,3%) e taxa de resposta completa ou com recuperação incompleta da medula (8,2%), sobrevida global (87,9%), doença residual mínima (64%), sobrevida livre de evento (84,9%) em longo prazo. O perfil de segurança do venetoclax + rituximabe foi tolerável.		
A SBOC avaliou a presente revisão sistemática segundo sua política de transparência e endossa a submissão de venetoclax em combinação com rituximabe para o ROL da ANS, pela ABHH.		

Qualidade da evidência:

Sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão avaliada por comitê de revisão independente	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão em pacientes com deleção (17p)	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta global e taxa de resposta completa	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Doença residual mínima	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de evento	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até tratamento seguinte	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

2. Avaliação Econômica

Tipo de estudo: Análise de custo-minimização e impacto orçamentário.

Intervenção: Venetoclax + rituximabe.

Comparador: Ibrutinibe.

População-alvo: Pacientes adultos com LLC que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia

Defecho: Custo incremental

Horizonte temporal: 24 meses (cenário base): dividido em 1º e 2º ano de tratamento, e 56 meses (cenário alternativo).

Perspectiva: Sistema Suplementar de Saúde.

Tipo de custos: Custo de aquisição de medicamentos.

Resultados da análise de custo-minimização: Os resultados da análise de custo-minimização sugerem uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 7,7 mil, no primeiro ano de tratamento, e R\$ 40,5 mil no segundo ano de tratamento por paciente.

Análise de sensibilidade: A análise de sensibilidade aplicou um desconto de 10% em relação ao preço fábrica dos medicamentos avaliados. A aplicação de um desconto de 10% ao custo de ibrutinibe proporcionou um custo incremental de aproximadamente R\$ 39 mil no primeiro ano de tratamento, decorrente da adição de rituximabe ao tratamento com venetoclax. Porém, nos anos subsequentes a economia de recursos, vista no cenário base, seria mantida. Os demais parâmetros não afetaram de maneira significativa os resultados, ou seja, a combinação de venetoclax + rituximabe proporcionou economia de recursos em todos os cenários avaliados.

Resultados da análise de impacto orçamentário: Os resultados da análise de impacto orçamentário sugerem uma economia potencial de aproximadamente R\$ 772 mil no primeiro ano, e uma economia acumulada de R\$ 238 milhões em 5 anos, geradas principalmente pela dose fixa com possibilidade de interrupção de tratamento com venetoclax + rituximabe. O valor proveniente desta economia seria capaz de financiar aproximadamente 260 novos pacientes. Em cenário alternativo, com horizonte de tempo de 56 meses, de acordo com avaliação do NICE (54), a razão de economia atingida foi de que para cada 10 pacientes tratados com ibrutinibe seria possível tratar aproximadamente 24 pacientes com venetoclax + rituximabe.

DECLARAÇÃO DE ÉTICA E TRANSPARÊNCIA DA ABHH



DECLARAÇÃO DE ÉTICA E TRANSPARÊNCIA

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

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

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

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

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

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

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

São Paulo, 23 de abril de 2019.

Dante Langhi Jr:
Diretor Presidente da ABHH

1. CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Venclexta® (venetoclax) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Leucemia Linfocítica Crônica (LLC):
--

Tratamento em combinação com rituximabe de pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia
--

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de Venclexta® (venetoclax) em combinação com rituximabe no tratamento da LLC em pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia.

1.2 Proposta de inclusão da Diretriz de utilização

Venclexta® (venetoclax) em associação com rituximabe:

Cobertura obrigatória no tratamento de leucemia linfocítica crônica em pacientes que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Visão geral da doença

A LLC é uma doença linfoproliferativa caracterizada pelo acúmulo e proliferação de células B monoclonais no sangue, linfonodos, medula óssea e baço. (1,2) Mais frequente em idosos e considerada uma doença rara pelo número de casos, a LLC apresenta incidência mundial entre <1 e 5,5 casos por 100.000 habitantes, sendo maior entre os pacientes do sexo masculino e com 65 anos de idade ou mais. (2–6) No Brasil, estimou-se uma prevalência de 2,4 casos por 100.000 habitantes em estudo realizado no Vale do Paraíba. (7)

Ao diagnóstico, até 60% dos pacientes podem ser assintomáticos, enquanto o restante pode apresentar diversas alterações, muitas vezes inespecíficas como fadiga e fraqueza, ou mais específicas como linfadenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, citopenias por mecanismos autoimunes (anemia e plaquetopenia autoimune) e sintomas constitucionais como febre, perda de peso e sudorese noturna. (4,8) O prognóstico de LLC é variado, com alguns pacientes apresentando uma sobrevida prolongada sendo a doença muito indolente, enquanto em outros pacientes, a doença apresenta um curso mais agressivo e prognóstico muito ruim. (8,9)

Além disso, os pacientes com LLC reportam uma qualidade de vida inferior à população geral em índices como função social, emocional, cognitiva e física, estes medidos através de um questionário de qualidade de vida validado clinicamente (EORTC QLQ-C30). (10)

Os pacientes com LLC considerados de ultra-alto risco (“Ultra High Risk CLL”), cerca de 10% a 15% dos casos, como definido por Stilgenbauer e Zenz, são os pacientes que apresentam alterações genéticas de mau prognóstico, o que lhes confere uma sobrevida inferior a 2-3 anos. Dentre essas alterações genéticas, destacam-se alterações moleculares/mutações do gene TP53 e deleções do braço curto do cromossomo 17, no qual está localizado o gene TP53. (11)

2.2. Epidemiologia

Estima-se uma incidência mundial de LLC de <1 a 5,5 casos por 100.000 habitantes, sendo mais frequente em países ocidentais. (2,3) Os Estados Unidos são o país com maior frequência de novos casos de LLC, com incidência de 4,7 casos por 100.000 habitantes e projeções em torno de 4.510 mortes para 2018. (12)

A LLC atinge principalmente homens, idosos e brancos/caucasianos. (2,4,13) Há uma predisposição maior para o sexo masculino, com razão homem:mulher de 1,5-2:1. (2) Quanto à idade, nos Estados Unidos, a incidência de LLC chegou a 20,6 casos por 100.000 pessoas dentre os maiores de 65 anos, sendo de 1,3 casos por 100.000 pessoas no grupo menor de 65 anos, e sinalizando um aumento da incidência da doença com a idade. (3) A mediana de idade no momento do diagnóstico de LLC neste país foi de 71 anos. (5) Em relação à raça, as incidências ajustadas pela idade foram de 3,7 e 2,5 casos por 100.000 habitantes para brancos e negros, respectivamente, em estudo conduzido nos Estados Unidos. (6)

No Brasil, apesar de não existirem dados específicos para LLC, o Instituto Nacional do Câncer prevê para cada ano entre 2018 e 2019, 5.940 casos novos de leucemias gerais em homens e 4.860 em mulheres. (14) Já em estudo conduzido no estado de São Paulo, a incidência de LLC foi de 0,4 casos por 100.000 habitantes e a prevalência de 2,4 casos por 100.000 habitantes. (7) Considerando que uma doença rara pode ser definida como aquela com prevalência entre 10 a 80 casos por 100.000 habitantes e que no Brasil, assim como para Organização Mundial da Saúde, uma doença rara tem prevalência inferior a 65 casos por 100.000 habitantes, ou 1,3 pessoas por 2.000 habitantes (15), a LLC pode ser classificada como doença rara de acordo com critérios nacionais e internacionais.

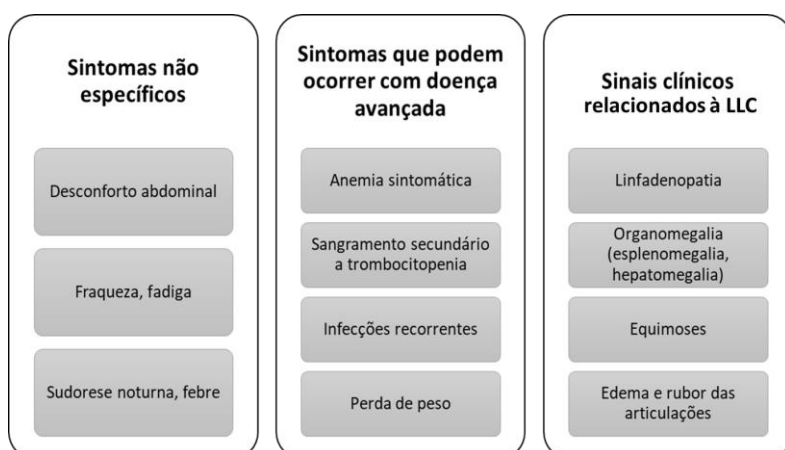
2.3. Apresentação clínica

A maioria dos pacientes (cerca de 60%) não apresenta sintomas de LLC, sendo diagnosticados durante exames laboratoriais de rotina que revelam aumento da linfocitose pela presença de células anormais da doença. (4,8,16,17)

A Figura 1 apresenta as características clínicas e laboratoriais presentes quando os pacientes possuem sintomas no momento do diagnóstico.

Figura 1. Sinais e sintomas da LLC. Adaptado de Shanshal, 2012, Hallek, 2008 e Oscier, 2012. (8,16,18)

O histórico familiar de LCC deve ser investigado durante avaliação clínica. Outras informações a serem coletadas nesta ocasião são presença de sintomas B (sudorese noturna, febre, perda de peso), citopenias e fadiga. O estágio clínico também deve ser definido durante a avaliação clínica, estando relacionado à carga da doença. (8,16,18)



2.4. Estadiamento e classificação de risco

Dada a heterogeneidade da apresentação clínica da LLC, foi necessário o desenvolvimento de parâmetros clínicos e citogenéticos para tornar possível a classificação dos pacientes em diferentes estágios de apresentação clínica e estratificar o risco prognóstico. O estadiamento da doença permite estabelecer uma correlação com expectativa de sobrevida, além de ajudar a orientar a abordagem terapêutica. (6)

Os sistemas Rai e Binet são os dois tipos de estadiamento da LLC utilizados na atualidade (4), sendo recomendados internacionalmente pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO)

e pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), e no Brasil pelo Grupo Brasileiro de LLC. (4,19,20) Ambos são baseados em avaliações física e laboratoriais padrões, e por isso são considerados simples e baratos. (2,6,19)

Quadro 1. Sistemas de estadiamento Binet e Rai. Adaptado de ESMO,2015, Rodrigues, 2016 e NCCN,2018. (4,19,20)

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

Hb: hemoglobina.

2.5. Diagnóstico e prognóstico

No Brasil, o Grupo Brasileiro de LLC publicou uma série de recomendações relacionadas ao diagnóstico e tratamento desta doença. Este documento recomenda a realização de alguns exames laboratoriais para o diagnóstico da LLC e descarta a necessidade de biópsia, aspiração da medula óssea e exames de imagem como exames de rotina. A LLC é caracterizada pela

presença de no mínimo $5 \times 10^9/L$ linfócitos B monoclonais CD5+/CD23+ no sangue periférico por período superior a três meses, sendo a imunofenotipagem do sangue periférico adequada e suficiente para esse diagnóstico. Os exames laboratoriais recomendados são: avaliação morfológica de esfregaço de sangue, imunofenotipagem do sangue periférico, hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos. (4)

Conforme mencionado anteriormente, esse consenso recomenda que a avaliação do prognóstico da LLC deve ser feita pelos sistemas de estadiamento Rai e Binet. (4) Tal documento também evidência que os principais fatores prognósticos desfavoráveis são: tempo de duplicação dos linfócitos menor que seis meses, padrão histológico difuso na infiltração da medula óssea, elevados níveis de beta-2 microglobulina e lactato desidrogenase, positividade do CD23 sérico ao diagnóstico, contagem inicial de células brancas sanguíneas superior a $35 \times 10^9/L$ e sexo masculino. (4)

Além destes, a ausência de mutação da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (*Immunoglobulin heavy chain variable region* - IGHV) está associada a doença com pior prognóstico, apresentando sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) em longo prazo piores que aqueles pacientes com tal mutação. (4,21) A proporção de pacientes com mutação no gene IGHV é de cerca de 50%, mostrando que metade dos pacientes com LLC tem um prognóstico desfavorável. (22)

A literatura internacional indica que, além do estadiamento, outros fatores prognósticos da LLC podem ser (18):

- doença-relacionados: citogenética, falência medular, imunodeficiência, transformação linfomatoso, biomarcadores;
- paciente-relacionados: idade, sexo, comorbidades, performance status [PS];
- tratamento-relacionados: tipo de tratamento, resposta, toxicidade, doença residual mínima [DRM].

Dentre a ampla gama de alterações genéticas e moleculares que podem ser encontradas nos pacientes com LLC destacam-se, devido à sua importância clínica, as alterações do TP53 e do cromossomo 17. O gene TP53 é um supressor tumoral que desempenha papel de extrema importância na manutenção da integridade da célula e indução de morte celular programada,

sendo fator central na patogênese do câncer. (23) A deleção do braço curto (p) do cromossomo 17 (del [17p]) que leva a perda de TP53 é um dos principais marcadores genéticos da LLC. Esta deleção é apontada como um dos fatores de pior prognóstico mais relevantes para LLC. Pacientes com tal deleção possuem menor tempo para progressão da doença, menor sobrevida, maior frequência de recorrência ou recidiva e menor tempo de resposta. (24–26)

2.6. Impacto da doença

A LLC ainda é uma doença incurável e de curso heterogêneo, principalmente devido às variações biológicas e moleculares que levam a diferentes respostas ao tratamento, com impacto na sobrevida do paciente. (27)

Apesar do recente avanço do conhecimento dos aspectos biológicos da LLC, a doença permanece incurável, evoluindo com múltiplas recidivas e necessidade de retratamento. A evolução da terapia ao longo dos últimos anos permitiu um ganho de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, mas não eliminou a toxicidade conhecida com a quimioimunoterapia. Devido à sua gravidade, a LLC tem forte influência na qualidade de vida dos pacientes.

A literatura aponta que a LLC possui maior impacto sobre os aspectos emocionais da qualidade de vida, principalmente no bem-estar emocional dos pacientes. (28,29) Os principais fatores que parecem afetar a qualidade de vida de pacientes com LLC são resposta ao tratamento, ocorrência de eventos adversos, idade e comorbidades. (30,31) A gravidade da doença e o tratamento são apontados como preditores da qualidade de vida. (32) Desta forma, entende-se que o paciente com LLC é normalmente de idade avançada, com comorbidades inerentes à faixa etária, e a partir do diagnóstico da leucemia passa a conviver com tratamentos recorrentes, possibilidade de hospitalização e toxicidade cumulativa decorrentes dos mesmos.

2.7. Principais desfechos mensurados na LLC

Os principais desfechos para LLC são: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e doença residual mínima (DRM). (35–37)

A SG é um desfecho amplamente utilizado e historicamente considerado como padrão ouro em ensaios clínicos para medicamentos voltados para o tratamento do câncer por ser uma medida objetiva, de relevância clínica e de fácil interpretação. Sua definição se dá pelo tempo a partir da randomização até a ocorrência de morte por qualquer causa. (36)

A SLP é definida pelo tempo a partir da randomização até progressão objetiva do tumor ou morte. É um desfecho comumente utilizado em ensaios clínicos e, como inclui a morte, pode ser correlacionado com a SG. (35,36)

A DRM é uma medida objetiva do status da LLC. Sua definição se dá pelo número de linfócitos doentes que permanecem no sangue periférico ou na medula óssea após o tratamento. Definições atuais indicam que uma DRM negativa equivale à detecção quantitativa de menos de 1 célula de LLC em 10.000 linfócitos ($<10^{-4}$). De acordo com dados internacionais, pacientes que alcançam doença residual mínima indetectável apresentam maior SLP. Por isso, a DRM não-detectável deve estar presente para garantir a qualidade da remissão clínica. (37)

2.8. Diretrizes de tratamento

No cenário internacional, o NCCN¹ tece recomendações de tratamento considerando a idade, presença de deleção (17p) ou mutação TP53 e comorbidades. (20) As estratégias de tratamento recomendadas pelo NCCN estão descritas na Tabela 1.

¹ O NCCN é uma aliança sem fins lucrativos de centros de tratamento e pesquisa do câncer nos Estados Unidos. Dentre outras ações, desenvolvem recomendações de tratamento e diagnóstico para diversos tipos de câncer. (63)

Tabela 1. Recomendações para o tratamento da LLC. NCCN, 2018. (20)

Deleção (17p)/TP53	Tipo de paciente	Primeira linha de tratamento	Segunda linha de tratamento
Ausente	Frágil com comorbidade significativa	<ul style="list-style-type: none"> Regimes de preferência: <ul style="list-style-type: none"> Clorambucil + obinutuzumabe (categoria 1 de evidência) Ibrutinibe (categoria 1 de evidência) Clorambucil + ofatumumabe Clorambucil + rituximabe Outros regimes recomendados: <ul style="list-style-type: none"> Rituximabe + metilprednisolona em alta dose Obinutuzumabe Clorambucil Rituximabe 	<ul style="list-style-type: none"> Regimes de preferência: <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinibe (categoria 1 de evidência) Idelalisibe + rituximabe (categoria 1 de evidência) Venetoclax + rituximabe (categoria 1 de evidência) Outros regimes recomendados: <ul style="list-style-type: none"> Acalabrutinibe Alemtuzumabe ± rituximabe Clorambucil + rituximabe FCR dose reduzida Metilprednisolona em alta dose Idelalisibe Lenalidomida ± rituximabe Obinutuzumabe Ofatumumabe PCR dose reduzida Venetoclax Rituximabe dose densa Bendamustina (70 mg/m² no ciclo 1 com escalonamento para 90 mg/m² se tolerado), rituximabe ± ibrutinibe ou idelalisibe
	≥65 anos ou mais jovens com comorbidades significativas	<ul style="list-style-type: none"> Regimes de preferência: <ul style="list-style-type: none"> Clorambucil + obinutuzumabe (categoria 1 de evidência) Ibrutinibe (categoria 1 de evidência) Bendamustina (70 mg/m² no ciclo 1 com escalonamento para 90 mg/m² se tolerado) ± anticorpo anti-CD20 Clorambucil + ofatumumabe Clorambucil + rituximabe Outros regimes recomendados: <ul style="list-style-type: none"> Rituximabe + metilprednisolona em alta dose Obinutuzumabe Clorambucil Rituximabe 	
	<65 anos sem comorbidades	<ul style="list-style-type: none"> Regimes de preferência: <ul style="list-style-type: none"> FCR (categoria 1 de evidência) Bendamustina (70 mg/m² no ciclo 1 com escalonamento para 90 mg/m² se tolerado) ± 	<ul style="list-style-type: none"> Regimes de preferência: <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinibe (categoria 1 de evidência) Idelalisibe + rituximabe (categoria 1 de evidência) Venetoclax + rituximabe (categoria 1 de evidência)

		anticorpo anti-CD20 ○ Ibrutinibe • Outros regimes recomendados: ○ FR ○ Rituximabe + metilprednisolona em alta dose ○ PCR	• Outros regimes recomendados: ○ Acalabrutinibe ○ Alemtuzumabe ± rituximabe ○ Bendamustina + rituximabe ○ FC + ofatumumabe ○ FCR ○ Metilprednisolona em alta dose + rituximabe ○ Idelalisibe ○ Lenalidomida ± rituximabe ○ Obinutuzumabe ○ Ofatumumabe ○ PCR ○ Venetoclax ○ Bendamustina, rituximabe + ibrutinibe Bendamustina, rituximabe + idelalisibe
Presente	Todos	• Regimes de preferência: ○ Ibrutinibe • Outros regimes recomendados: ○ Alemtuzumabe ± rituximabe ○ Rituximabe + metilprednisolona em alta dose ○ Obinutuzumabe	• Regimes de preferência: ○ Ibrutinibe (categoria 1 de evidência) ○ Venetoclax + rituximabe (categoria 1 de evidência) ○ Idelalisibe + rituximabe ○ Venetoclax • Outros regimes recomendados: ○ Acalabrutinibe ○ Alemtuzumabe ± rituximabe ○ Metilprednisolona em alta dose + rituximabe ○ Idelalisibe ○ Lenalidomida ± rituximabe

PCR: pentostatina, ciclofosfamida, rituximabe; FCR: fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe; FR: fludarabina, rituximabe; FC: fludarabina, ciclofosfamida.

De acordo com as recomendações do Grupo Brasileiro de LLC, não há evidência de benefício clínico no tratamento de todos os pacientes ao diagnóstico. (4,8).

Uma forma simplificada e bastante utilizada de avaliar a conduta terapêutica dos pacientes é descrita abaixo:

- *Go Go* ou hígido - indicativo de terapia mais intensa para pacientes menos idosos e em boa condição física (fit), com objetivo de prolongar a sobrevida;

- *Slow Go* ou não hígido - pacientes mais idosos (>70 anos) ou que apresentam condição física comprometida (unfit). Utiliza um tratamento menos intenso com o objetivo de melhorar a qualidade de vida, com controle da doença e seus sintomas, mesmo que sem obter RC ou ganho em sobrevida;
- *No Go* - é recomendada em pacientes frágeis (frail), com comorbidades graves, ora descompensadas, com baixa expectativa de vida estimada, com indicação de tratamento de suporte (ex.: transfusão) e cuidados paliativos. (38)

Quadro 2. Recomendações do Grupo Brasileiro de LLC para o tratamento da doença.
Rodrigues, 2016.(4)

Primeira linha de tratamento	
Pacientes “Go go” ou hígidos	<ul style="list-style-type: none"> • 1ª escolha: fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) <ul style="list-style-type: none"> ○ Alternativa: bendamustina¹ e rituximabe (BR) • Se paciente tiver deleção (17p) ou TP53: ibrutinibe e considerar TCTH alogênico <ul style="list-style-type: none"> ○ Alternativa: idelalisibe¹+rituximabe, venetoclax¹, alemtuzumabe¹ com ou sem metilprednisolona em alta dose, rituximabe com ou sem metilprednisolona em alta dose
Pacientes “Slow go” ou não-hígidos	<ul style="list-style-type: none"> • 1ª escolha: anticorpo anti-CD20 (obinutuzumabe, ofatumumabe ou rituximabe) + clorambucil <ul style="list-style-type: none"> ○ Alternativa: FCR em doses mais baixas, BR • Se paciente tiver deleção (17p) ou TP53: ibrutinibe <ul style="list-style-type: none"> ○ Alternativa: idelalisibe¹+rituximabe, venetoclax, alemtuzumabe¹ com ou sem metilprednisolona em alta dose, rituximabe com ou sem metilprednisolona em alta dose
Pacientes refratários à primeira linha de tratamento	
Progressão após 24 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Repetir a primeira linha (adicionar anticorpo anti-CD-20 se não houver sido usado na primeira linha)
Progressão dentro 24 meses – Pacientes “Go go” ou hígidos	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinibe <ul style="list-style-type: none"> ○ Alternativa: venetoclax, alemtuzumabe¹ com ou sem metilprednisolona em alta dose, rituximabe com ou sem metilprednisolona em alta dose, TCTH alogênico, bendamustina+rituximabe
Progressão dentro 24 meses – Pacientes “Slow go” ou não hígidos	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinibe <ul style="list-style-type: none"> ○ Alternativa: idelalisibe¹+rituximabe, alemtuzumabe¹ com ou sem metilprednisolona em alta dose, rituximabe com ou sem metilprednisolona em alta dose, bendamustina+rituximabe, FCR em doses mais baixas.

¹Medicamento sem registro para essa indicação no Brasil. TCTH: Transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Destaca-se que esta recomendação **do Grupo Brasileiro de LLC** data de 2016 e não se encontra atualizada, não contemplando assim combinações como venetoclax + rituximabe, por exemplo. Adicionalmente, ela ainda considera medicamentos que não possuem registro para o tratamento da LLC no Brasil como idelalisibe e alemtuzumabe; medicamento com baixa taxa de SLP como ofatumumabe, e apresenta como opções medicamentos não indicados em bula para o uso em pacientes recidivados/refratários, como é o caso da bendamustina e o

obinutuzumabe.

A recomendação de repetição da primeira linha de tratamento para pacientes que progrediram após os 24 meses implica na utilização de quimioimunoterapia, que sabidamente apresenta um alto perfil de toxicidade, mesmo em baixas doses, e perda de eficácia em pacientes recidivados/refratários. (40)

A combinação venetoclax + rituximabe já é indicada para o tratamento em segunda linha de pacientes com LLC, independente de deleção (17p), de idade do paciente e de presença de comorbidades, segundo NCCN. (20) Esta indicação está alinhada com a solicitação do presente documento.

2.9. Tratamentos disponíveis no sistema de saúde suplementar

Os medicamentos que possuem cobertura pelos planos de saúde no Brasil são listados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) em seu rol de procedimentos. (39) Especificamente para LLC, os medicamentos contemplados nesta lista são os descritos abaixo, de acordo com via de administração.

- Medicamentos injetáveis, de cobertura obrigatória:
 - Fludarabina
 - Bendamustina
 - Rituximabe
 - Ciclofosfamida
 - Obinutuzumabe
 - Ofatumumabe
- Medicamentos orais, de cobertura obrigatória:
 - Clorambucila
 - Fludarabina
 - Ibrutinibe

2.10. Desfechos alcançados com os tratamentos atuais

A Tabela 2 resume comparativamente os principais desfechos, informações sobre indicação em bula e posicionamento em guidelines dos tratamentos atualmente contemplados na Saúde Suplementar. (40–45)

Tabela 2. Principais desfechos de estudos que avaliaram o tratamento para LLC recidivada ou refratária. (40–45)

Esquema	Classe	Bula	Guideline (Terapia de escolha)		Desfecho SLP mediana		Desfecho SG mediana		Desfecho (fim do tratamento) DRM(-)	
			NCCN	Local	com del(17p)	sem del(17p)	com del(17p)	sem del(17p)	com del(17p)	sem del(17p)
Venetoclax + rituximabe	Pequenas moléculas	Sim	Sim	Recidiva precoce, paciente <i>fit</i> e <i>unfit</i> ¹	Não atingida (follow-up 3 anos: 64%)	Não atingida (follow-up 3 anos: 71,4%)	Não atingida (follow-up 3 anos: 87,9%)		64%	
Ibrutinibe	Pequenas moléculas	Sim	Sim	Recidiva precoce, paciente <i>fit</i> e <i>unfit</i>	31,7 meses	Não atingida (follow-up 3 anos: 59%)	Não atingida (follow-up 3 anos: 74%)		Não mensurada	
Fludarabina + ciclofosfamida +rituximabe	Quimio- imunoterapia	Sim	Não	Restrito recidiva >24m e paciente <i>fit</i>	Sem indicação	27 meses	Sem Indicação	Não atingida	Sem Indicação	Não Conclusiva ²
Bendamustina + rituximabe	Quimio- imunoterapia	Não	Não	Restrito recidiva >24m e paciente <i>unfit</i>	Sem indicação	13,9 meses	Sem Indicação	Não atingida (follow-up 3 anos: 72,9%)	Sem Indicação	6,20%
Ofatumumabe	Anti CD-20	Sim	Não	Restrito recidiva >24m e paciente <i>unfit</i>	Sem indicação	5,7 meses	Sem Indicação	13,7 meses	Sem Indicação	Não Mensurada
Obinutuzumab e+clorambucil	Anti CD-20	Não	Não	Restrito recidiva >24m e paciente <i>unfit</i>	Não estudado		Não estudado		Não estudado	

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; DRM(-): doença residual mínima indetectável; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.

¹ Venetoclax+rituximabe está incluído na recomendações do Grupo Brasileiro de Estudos em LLC na condição de terapia alternativa, uma vez que a última versão do documento é de 2016 e o registro regulatório desta combinação é de abril de 2019.

² A análise de DRM no estudo foi realizada em apenas 16 pacientes (6,5%) de um total de 276 pacientes tratados com FCR.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

O Venclexta® (venetoclax) é o primeiro medicamento oral, inibidor específico da BCL-2, molécula essencial no bloqueio da apoptose. Em pacientes com LLC, e em outras neoplasias hematológicas, ocorre uma hiperexpressão do BCL-2, o que favorece a transformação maligna dos linfócitos através do bloqueio da apoptose. Venetoclax mimetiza moléculas do tipo BH3, que são os antagonistas fisiológicos do BCL-2, levando ao restabelecimento do equilíbrio entre apoptose e anti-apoptose dentro das células leucêmicas. (47)

A superexpressão da BCL-2 tem sido demonstrada em várias doenças malignas hematológicas e tumores sólidos, e tem sido implicada como um fator de resistência para determinados agentes terapêuticos. Venclexta® (venetoclax) se liga diretamente ao canal de ligação-BH3 da BCL-2 induzindo diretamente a morte celular programada. (48)

Venclexta® (venetoclax) está aprovado pelas principais agências do mundo (FDA e EMA), que reconheceram a necessidade não atendida para alguns perfis de pacientes. (48–50) No Brasil, a ANVISA aprovou o registro do Venclexta® (venetoclax) para o tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em pacientes adultos:

- **em combinação com rituximabe, que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia. (48)**
- em monoterapia, presença de deleção 17p e/ou mutações no TP53 e que receberam tratamento prévio com inibidor de receptor de célula B (BCRi), ou que a critério médico, não sejam elegíveis ao inibidor de receptor de célula B;
- em monoterapia, na ausência de deleção 17p e/ou mutações no TP53 e que receberam tratamento prévio com imuno-quimioterapia e inibidor de receptor de célula B.

Cabe salientar que apenas a primeira indicação, de uso combinado de Venclexta® (venetoclax) + rituximabe, é objeto desta proposta de incorporação no rol de procedimentos da ANS.

3.1. Posologia e modo de administração – venetoclax em combinação com rituximabe em pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia

Venclexta® (venetoclax), quando utilizado em combinação com rituximabe, deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, durante 2 anos a partir do dia 1 do ciclo 1, desde que não seja observada a progressão da doença ou toxicidade inaceitável ao paciente. O paciente deve ser instruído para a administração dos comprimidos deste medicamento com água e durante as refeições, preferencialmente sempre no mesmo horário do dia. Venclexta® (venetoclax) deve ser ingerido inteiro, não podendo ser mastigado, esmagado ou partido antes da ingestão. (48)

A dose inicial de Venclexta® (venetoclax) comprimidos revestidos é de 20 mg (dois comprimidos de 10 mg), uma vez ao dia, por sete dias (Semana 1). A dose de Venclexta® (venetoclax) deve ser administrada de acordo com o escalonamento de dose semanal durante o primeiro mês de tratamento até uma dose diária recomendada de manutenção de 400 mg (quatro comprimidos de 100 mg) a partir da Semana 5, conforme apresentado na Tabela 3. O escalonamento de dose em cinco semanas, no primeiro mês de tratamento foi desenvolvido para reduzir gradualmente a carga tumoral (diminuição do volume) e o risco da síndrome de lise tumoral (SLT). (48)

Tabela 3. Escalonamento de dose durante o primeiro mês de tratamento. (48)

Semana	Dose Diária de Venclexta® (venetoclax)
1	20 mg (02 comprimidos de 10 mg)
2	50 mg (01 comprimidos de 50 mg)
3	100 mg (01 comprimidos de 100 mg)
4	200 mg (02 comprimidos de 100 mg)
A partir da Semana 5	400mg (04 comprimidos de 100 mg)

A apresentação do tratamento para o primeiro mês com venetoclax foi desenvolvida para facilitar o entendimento do paciente sobre o esquema do escalonamento de dose, garantindo a segurança do uso da medicação. Venetoclax foi dividido em embalagens de cores diferentes e com sistema de segurança com objetivo de garantir que o paciente siga corretamente a sequência de escalonamento de dose semanal (Figura 2).

Caixa do kit de iniciação (escalonamento)



Caixas semanais que compõem o kit de iniciação



Frasco de manutenção



Caixas avulsas



Figura 2. Embalagens de Venclexta® (venetoclax).

A administração de rituximabe deve começar após o paciente completar o escalonamento da dose com Venclexta® (venetoclax) (Tabela 3) e ter recebido dose de 400mg deste medicamento por 7 dias (semana 5). A administração de Venclexta® (venetoclax) 400mg, uma vez ao dia, deve continuar até 24 meses a partir do ciclo 1, dia 1 de rituximabe. (48)

3.2. Mecanismo de ação

Venclexta® (venetoclax) é um inibidor da BCL-2 altamente potente e seletivo. Seu alvo específico é o domínio BH3 da BCL-2. (48,51) A superexpressão da BCL-2 tem sido demonstrada em várias doenças hematológicas malignas e tumores sólidos e é apontada como um fator de resistência para alguns agentes terapêuticos. Venclexta® (venetoclax) se liga diretamente ao canal de ligação-BH3 da BCL-2, deslocando a proteína pró-apoptótica da família BH3 (exemplo: BIM), para iniciar a permeabilização da membrana mitocondrial externa, a ativação de caspase e a morte celular programada. Em estudos não clínicos, venetoclax demonstrou atividade citotóxica em uma grande variedade de células B e outras doenças malignas hematológicas. (48)

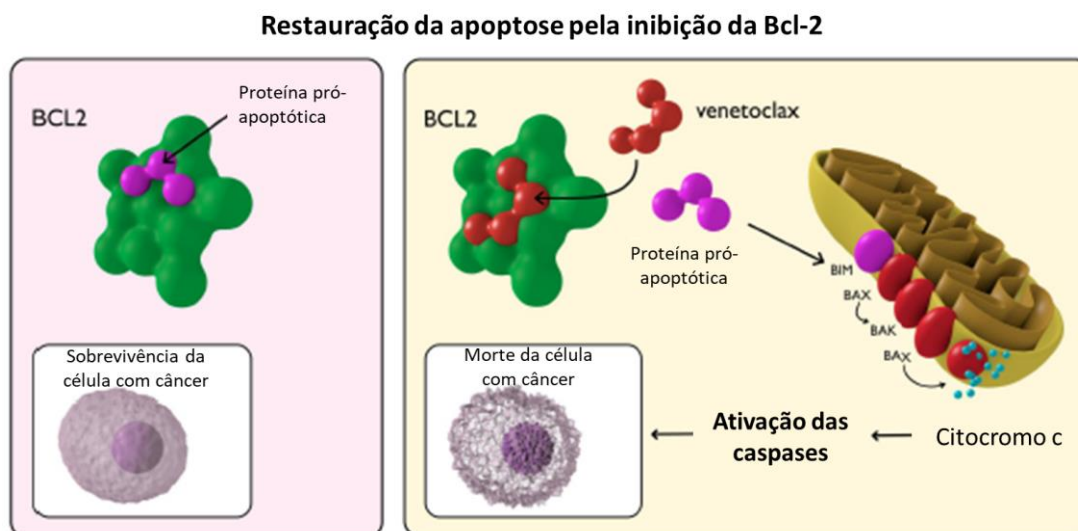


Figura 3. Mecanismo de ação do venetoclax. Adaptado de Mihalyova (2018).(51)

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de venetoclax em combinação com rituximabe no tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia.

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

A SBOC avaliou a presente revisão sistemática segundo sua política de transparência e endossa a submissão de venetoclax em combinação com rituximabe para o ROL da ANS, pela ABHH.

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos que apresentam leucemia linfocítica crônica que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia
I - Intervenção	Venetoclax em combinação com rituximabe
C – Comparação	Sem restrição
O – Desfechos	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso de venetoclax em combinação com rituximabe no tratamento de leucemia linfocítica crônica em pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado a qualquer outro comparador?

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas que avaliaram venetoclax em combinação com rituximabe no tratamento da LLC em pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia. As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 6).

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
PUBMED	(“Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell”[Mesh] OR “Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B Cell” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Well-Differentiated” OR “Lymphoma, Lymphoplasmacytoid, CLL” OR “Lymphoma, Small Lymphocytic” OR “Lymphocytic Lymphoma, Small” OR “Lymphocytic Lymphomas, Small” OR “Lymphomas, Small Lymphocytic” OR “Small Lymphocytic Lymphoma” OR “Small Lymphocytic Lymphomas” OR “Lymphoma, Small Lymphocytic, Plasmacytoid” OR “Lymphoma, Small-Cell” OR “Lymphoma, Small Cell” OR “Lymphomas, Small-Cell” OR “Small-Cell Lymphomas” OR “Lymphoplasmacytoid Lymphoma, CLL” OR “CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma” OR “CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas” OR “Lymphoma, CLL Lymphoplasmacytoid” OR “Lymphomas, CLL Lymphoplasmacytoid” OR “Lymphoplasmacytoid Lymphomas, CLL” OR “Small-Cell Lymphoma” OR “Small Cell Lymphoma” OR “Lymphoblastic Leukemia, Chronic” OR “Chronic Lymphoblastic Leukemia” OR “Chronic Lymphoblastic Leukemias” OR	(“venetoclax” [Supplementary Concept] OR “4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide” OR “benzamide, 4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl)-1-piperazinyl)-n-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2h-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-” OR “GDC-0199” OR “RG-7601” OR “RG7601” OR “ABT-199” OR “venclaxta”)	(((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (“Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh]) OR (“random allocation”[Mesh]) OR (“double-blind method”[Mesh]) OR (“single-blind method”[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR (“clinical trials as topic”[Mesh]) OR (“Controlled Clinical Trials as Topic”[Mesh]) OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])))	(((Economics) OR (“costs and cost analysis”) OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR (“deductibles and coinsurance”) OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp “fees and charges”) OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))

"Leukemias, Chronic Lymphoblastic"
 OR "Lymphoblastic Leukemias,
 Chronic" OR "Lymphocytic Leukemia,
 Chronic" OR "Lymphocytic Leukemia,
 Chronic, B Cell" OR "Lymphocytic
 Leukemia, Chronic, B-Cell" OR
 "Lymphocytic Lymphoma" OR
 "Lymphocytic Lymphomas" OR
 "Lymphomas, Lymphocytic" OR
 "Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well
 Differentiated" OR "Lymphocytic
 Lymphoma, Diffuse, Well-
 Differentiated" OR "Lymphocytic
 Lymphoma, Well Differentiated" OR
 "Lymphocytic Lymphoma, Well-
 Differentiated" OR "Lymphocytic
 Lymphomas, Well-Differentiated" OR
 "Lymphoma, Well-Differentiated
 Lymphocytic" OR "Lymphomas, Well-
 Differentiated Lymphocytic" OR "Well-
 Differentiated Lymphocytic
 Lymphoma" OR "Well-Differentiated
 Lymphocytic Lymphomas" OR
 "Lymphoma, Lymphocytic" OR
 "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse,
 Well Differentiated" OR "B-Cell Chronic
 Lymphocytic Leukemia" OR "B Cell
 Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "B-
 Cell Leukemia, Chronic" OR "B Cell
 Leukemia, Chronic" OR "B-Cell
 Leukemias, Chronic" OR "Chronic B-Cell
 Leukemia" OR "Chronic B-Cell
 Leukemias" OR "Leukemia, Chronic B-
 Cell" OR "Leukemias, Chronic B-Cell"
 OR "B-Cell Malignancy, Low-Grade" OR

"B-Lymphocytic Leukemia, Chronic" OR
 "B Lymphocytic Leukemia, Chronic" OR
 "B-Lymphocytic Leukemias, Chronic"
 OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemia"
 OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemias"
 OR "Leukemia, Chronic B-Lymphocytic"
 OR "Leukemias, Chronic B-
 Lymphocytic" OR "Chronic Lymphocytic
 Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic
 Leukemias" OR "Lymphocytic
 Leukemias, Chronic" OR "Diffuse Well-
 Differentiated Lymphocytic
 Lymphoma" OR "Diffuse Well
 Differentiated Lymphocytic
 Lymphoma" OR "Disrupted In B-Cell
 Malignancy" OR "Leukemia, B Cell,
 Chronic" OR "Leukemia, B-Cell,
 Chronic" OR "Leukemia, Chronic
 Lymphatic" OR "Leukemia, Chronic
 Lymphocytic" OR "Leukemia, Chronic
 Lymphocytic, B-Cell" OR "Leukemia,
 Lymphoblastic, Chronic" OR "Leukemia,
 Lymphocytic, Chronic" OR "Lymphoma,
 Lymphocytic, Diffuse, Well-
 Differentiated" OR "Lymphoma,
 Lymphocytic, Well Differentiated")

LILACS

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

("venetoclax" OR "venclexta")

-

(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e
 Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Custo" OR "Custos e
 Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise
 Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis
 Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost
 Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad"
 OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR
 "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR

"Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control"
OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR
"Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR
"Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings"
OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de
Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR
"Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease
Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga
das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à
Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o
Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado
de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro
de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis
e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles
and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro
OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR
"Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR
mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención
en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR
"Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR
"Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR
"Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços"
OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR
mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR
"Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de
Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón"
OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR
"Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos
Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud"
OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de
Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR
mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR
"Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR
"Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la
Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración"

CONFIDENCIAL

					Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
CRD	(Chronic lymphocytic leukemia)	(venetoclax OR venclexta)	-		
BIBLIOTECA COCHRANE	(Chronic lymphocytic leukemia)	(venetoclax OR venclexta)	-	-	

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

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

(((((“Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell”[Mesh] OR “Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B Cell” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Well-Differentiated” OR “Lymphoma, Lymphoplasmacytoid, CLL” OR “Lymphoma, Small Lymphocytic” OR “Lymphocytic Lymphoma, Small” OR “Lymphocytic Lymphomas, Small” OR “Lymphomas, Small Lymphocytic” OR “Small Lymphocytic Lymphoma” OR “Small Lymphocytic Lymphomas” OR “Lymphoma, Small Lymphocytic, Plasmacytoid” OR “Lymphoma, Small-Cell” OR “Lymphoma, Small Cell” OR “Lymphomas, Small-Cell” OR “Small-Cell Lymphomas” OR “Lymphoplasmacytoid Lymphoma, CLL” OR “CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma” OR “CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas” OR “Lymphoma, CLL Lymphoplasmacytoid” OR “Lymphomas, CLL Lymphoplasmacytoid” OR “Lymphoplasmacytoid Lymphomas, CLL” OR “Small-Cell Lymphoma” OR “Small Cell Lymphoma” OR “Lymphoblastic Leukemia, Chronic” OR “Chronic Lymphoblastic Leukemia” OR “Chronic Lymphoblastic Leukemias” OR “Leukemias, Chronic Lymphoblastic” OR “Lymphoblastic Leukemias, Chronic” OR “Lymphocytic Leukemia, Chronic” OR “Lymphocytic Leukemia, Chronic, B Cell” OR “Lymphocytic Leukemia, Chronic, B-Cell” OR “Lymphocytic Lymphoma” OR “Lymphocytic Lymphomas” OR “Lymphomas, Lymphocytic” OR “Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well-Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphoma, Well Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphoma, Well-Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphomas, Well-Differentiated” OR “Lymphoma, Well-Differentiated Lymphocytic” OR “Lymphomas, Well-Differentiated Lymphocytic” OR “Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma” OR “Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas” OR “Lymphoma, Lymphocytic” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well Differentiated” OR “B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “B-Cell Leukemia, Chronic” OR “B Cell Leukemia, Chronic” OR “B-Cell Leukemias, Chronic” OR “Chronic B-Cell Leukemia” OR “Chronic B-Cell Leukemias” OR “Leukemia, Chronic B-Cell” OR “Leukemias, Chronic B-Cell” OR “B-Cell Malignancy, Low-Grade” OR “B-Lymphocytic Leukemia, Chronic” OR “B Lymphocytic Leukemia, Chronic” OR “B-Lymphocytic Leukemias, Chronic” OR “Chronic B-Lymphocytic Leukemia” OR “Chronic B-Lymphocytic Leukemias” OR “Leukemia, Chronic B-Lymphocytic” OR “Leukemias, Chronic B-Lymphocytic” OR “Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “Chronic Lymphocytic Leukemias” OR “Lymphocytic Leukemias, Chronic” OR “Diffuse Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma” OR “Diffuse Well Differentiated Lymphocytic Lymphoma” OR “Disrupted In B-Cell Malignancy” OR “Leukemia, B Cell, Chronic” OR “Leukemia, B-Cell, Chronic” OR “Leukemia, Chronic Lymphatic” OR “Leukemia, Chronic Lymphocytic” OR “Leukemia, Chronic Lymphocytic, B-Cell” OR “Leukemia, Lymphoblastic, Chronic” OR “Leukemia, Lymphocytic, Chronic” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well-Differentiated” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Well Differentiated”)))) AND (((“venetoclax” [Supplementary Concept] OR “4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide” OR “benzamide, 4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl)-1-piperazinyl)-n-((3-nitro-4-((tetrahydro-2h-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-” OR “GDC-0199” OR “RG-7601” OR “RG7601” OR “ABT-199” OR “venclexta”)))) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (“Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh]) OR (“random allocation”[Mesh]) OR (“double-blind method”[Mesh]) OR (“single-blind method”[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR (“clinical trials as topic”[Mesh]) OR (“Controlled Clinical Trials as Topic”[Mesh]) OR (“clinical trial”[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp] OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))))

Resultados: 171 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

(((((“Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell”[Mesh] OR “Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B Cell” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Well-Differentiated” OR “Lymphoma, Lymphoplasmacytoid, CLL” OR “Lymphoma, Small Lymphocytic” OR “Lymphocytic Lymphoma, Small” OR “Lymphocytic Lymphomas, Small” OR “Lymphomas, Small Lymphocytic” OR “Small Lymphocytic Lymphoma” OR “Small Lymphocytic Lymphomas” OR “Lymphoma, Small Lymphocytic, Plasmacytoid” OR “Lymphoma, Small-Cell” OR “Lymphoma, Small Cell” OR “Lymphomas, Small-Cell” OR “Small-Cell

Lymphomas" OR "Lymphoplasmacytoid Lymphoma, CLL" OR "CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma" OR "CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas" OR "Lymphoma, CLL Lymphoplasmacytoid" OR "Lymphomas, CLL Lymphoplasmacytoid" OR "Lymphoplasmacytoid Lymphomas, CLL" OR "Small-Cell Lymphoma" OR "Small Cell Lymphoma" OR "Lymphoblastic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemias" OR "Leukemias, Chronic Lymphoblastic" OR "Lymphoblastic Leukemias, Chronic" OR "Lymphocytic Leukemia, Chronic" OR "Lymphocytic Leukemia, Chronic, B Cell" OR "Lymphocytic Leukemia, Chronic, B-Cell" OR "Lymphocytic Lymphoma" OR "Lymphocytic Lymphomas" OR "Lymphomas, Lymphocytic" OR "Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well Differentiated" OR "Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well-Differentiated" OR "Lymphocytic Lymphoma, Well Differentiated" OR "Lymphocytic Lymphoma, Well-Differentiated" OR "Lymphocytic Lymphomas, Well-Differentiated" OR "Lymphoma, Well-Differentiated Lymphocytic" OR "Lymphomas, Well-Differentiated Lymphocytic" OR "Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma" OR "Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas" OR "Lymphoma, Lymphocytic" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well Differentiated" OR "B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "B-Cell Leukemia, Chronic" OR "B Cell Leukemia, Chronic" OR "B-Cell Leukemias, Chronic" OR "Chronic B-Cell Leukemia" OR "Chronic B-Cell Leukemias" OR "Leukemia, Chronic B-Cell" OR "Leukemias, Chronic B-Cell" OR "B-Cell Malignancy, Low-Grade" OR "B-Lymphocytic Leukemia, Chronic" OR "B Lymphocytic Leukemia, Chronic" OR "B-Lymphocytic Leukemias, Chronic" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemias" OR "Leukemia, Chronic B-Lymphocytic" OR "Leukemias, Chronic B-Lymphocytic" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemias" OR "Lymphocytic Leukemias, Chronic" OR "Diffuse Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma" OR "Diffuse Well Differentiated Lymphocytic Lymphoma" OR "Disrupted In B-Cell Malignancy" OR "Leukemia, B Cell, Chronic" OR "Leukemia, B-Cell, Chronic" OR "Leukemia, Chronic Lymphatic" OR "Leukemia, Chronic Lymphocytic" OR "Leukemia, Chronic Lymphocytic, B-Cell" OR "Leukemia, Lymphoblastic, Chronic" OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well-Differentiated" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Well Differentiated" AND ("venetoclax" [Supplementary Concept] OR "4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide" OR "benzamide, 4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl)-1-piperazinyl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2h-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-" OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199" OR "venclexta")) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$.mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$.mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$.mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))))

Resultados: 5 títulos.

LILACS

BUSCA SIMPLES

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

Resultado: 0 títulos.

BUSCA ECONÔMICA

("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" OR "Leucemia Linfocítica Crônica de Células B" OR "Leucemia Linfocítica Crônica de Células B") AND ("venetoclax" OR "venclexta") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Custo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da

Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controlle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Chronic lymphocytic leukemia) AND (venetoclax OR venclexta)

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

(Chronic lymphocytic leukemia) AND (venetoclax OR venclexta)

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

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

RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com LLC que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia, em uso de venetoclax em combinação com rituximabe;

- Comparação direta ou indireta sem restrições de desfechos e comparadores, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

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

4.4 Critérios de qualidade

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

4.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (52), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (52), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

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

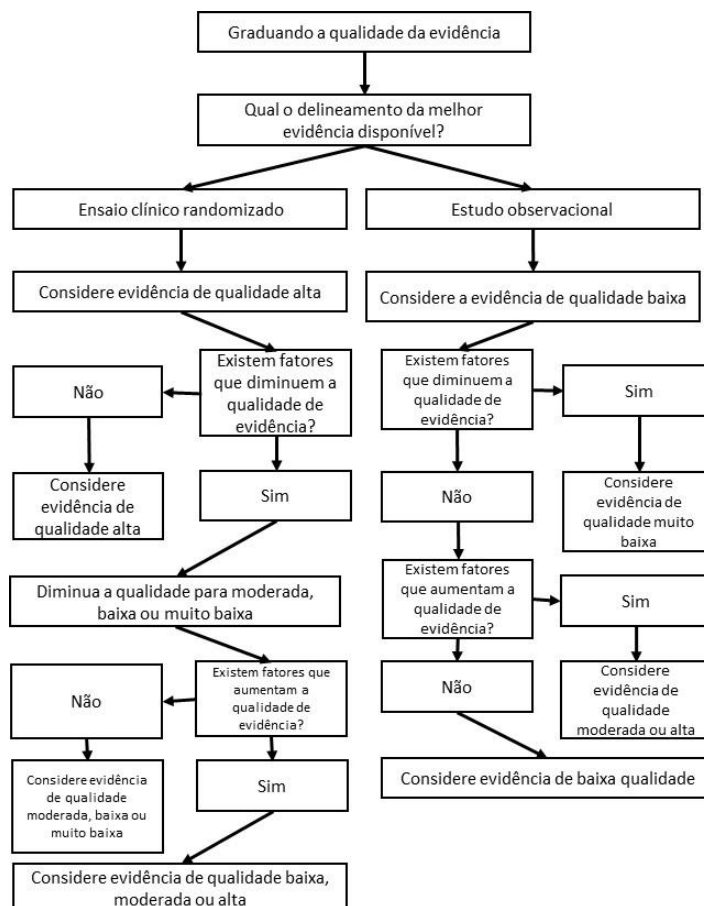


Figura 4. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (52)

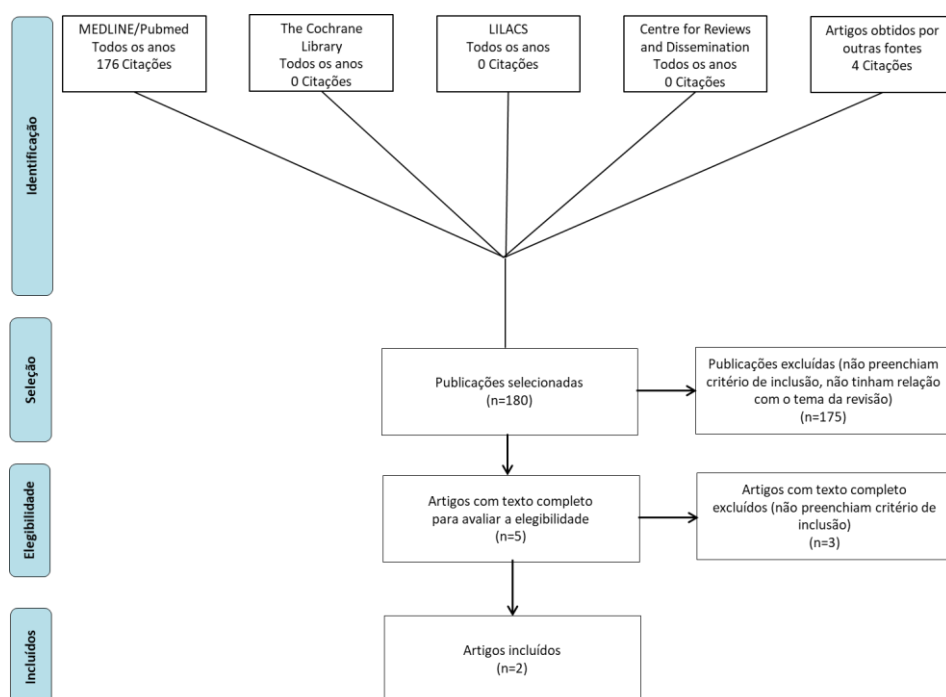
4.5 Resultados da busca realizada

4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 180 títulos (incluindo duplicatas) de estudos clínicos foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram cinco estudos para leitura na íntegra. Desses, dois estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 5; Tabela 7).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 11.

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



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

Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos.

Tabela 7. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Seymour <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2018	(53)
Kater <i>et al.</i>	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2019	(44)

4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

ESTUDO MURANO

Seymour 2018 (53)

Seymour *et al.*, 2018 (53) realizaram um ECR multicêntrico, de fase III, aberto, com o objetivo de avaliar o benefício do venetoclax em combinação com rituximabe frente a combinação bendamustina em combinação com rituximabe em pacientes com LLC recidivada ou refratária.

Foram considerados elegíveis pacientes adultos (≥ 18 anos), com diagnóstico de LLC recidivada ou refratária e que necessitavam de tratamento, que receberam de um a três tratamentos prévios (incluindo pelo menos um regime contendo quimioterapia), com escore *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 1, funções renal, hepática e da medula óssea adequadas. Adicionalmente, foram elegíveis ao estudo pacientes previamente tratados com bendamustina se a duração da resposta tivesse sido maior ou igual 24 meses. Pacientes com transformação da LLC em linfoma não-Hodgkin agressivo (síndrome de Richter) ou com envolvimento do sistema nervoso central na LLC e pacientes que foram submetidos a transplante autólogo (TCTH) foram excluídos.

Os pacientes foram randomizados na razão de 1:1 para receber os medicamentos do estudo. A randomização foi estratificada considerando ausência ou presença de deleção (17p), capacidade de resposta a terapia prévia, e região geográfica. Para os pacientes randomizados para o grupo da intervenção, o venetoclax foi administrado em um cronograma de 5 semanas com aumento gradual (escalonamento) na dose de 20mg por dia até 400mg por dia. Após completar período de escalonamento da dose do venetoclax, o rituximabe foi administrado em um esquema de tratamento de ciclos de 28 dias (dose inicial intravenosa de 375 mg por metro quadrado de área da superfície corporal [dia 1 do ciclo 1] e, a partir daí, 500mg por metro quadrado de área da superfície corporal [dia 1 dos ciclos 2 até o 6]). A administração do venetoclax se manteve durante dois anos, incluindo os 6 ciclos de rituximabe, a menos que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. No braço comparador, a bendamustina foi administrada por via intravenosa em dose de 70 mg por metro quadrado nos dias 1 e 2 de cada ciclo de 28 dias do rituximabe durante 6 ciclos, de acordo com o cronograma acima.

O estudo MURANO apresentou a combinação de BR como comparador por se tratar do padrão de tratamento internacional durante o desenho do estudo, em 2013. (54,55)

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador. Os desfechos secundários incluíram a SLP avaliada por comitê de revisão independente, SLP em pacientes com deleção (17p), taxa de resposta global e taxa de resposta completa, sobrevida global (SG), taxa de *clearance* da doença residual mínima, sobrevida livre de evento (SLE) e tempo até tratamento seguinte para LLC.

Foram incluídos 389 pacientes (194 no grupo venetoclax+rituximabe, e 195 no grupo bendamustina+rituximabe). As características clínicas e sociodemográficas foram similares entre os grupos.

Na data da análise primária, 78 pacientes (40,2%) do grupo venetoclax+rituximabe ainda estavam recebendo venetoclax em monoterapia. No grupo bendamustina+rituximabe, 154 pacientes (79,0%) completaram todos os seis ciclos de tratamento. A exposição ao rituximabe foi similar nos dois grupos, com ambos recebendo este medicamento por uma mediana de seis ciclos.

A SLP avaliada pelos investigadores foi maior para os pacientes tratados com venetoclax+rituximabe (mediana não alcançada) que para aqueles tratados com bendamustina+rituximabe (mediana de 17 meses), considerando um tempo mediano de seguimento de 23,8 meses (intervalo: 0,0-37,4). A combinação venetoclax+rituximabe apresentou maior taxa de SLP em dois anos, segundo avaliação do investigador (84,9% [IC95% 79,1-90,6]), que o seu comparador (36,3% [IC95% 28,5-44,0]). Assim, o risco relativo de progressão da doença ou morte foi 83% menor para o grupo venetoclax+rituximabe que para o grupo bendamustina+rituximabe (HR: 0,17 [IC95% 0,11-0,25]; p-valor<0,001) (Figura 6). Estes resultados apresentaram magnitude similar aos da avaliação da SLP por comitê independente.

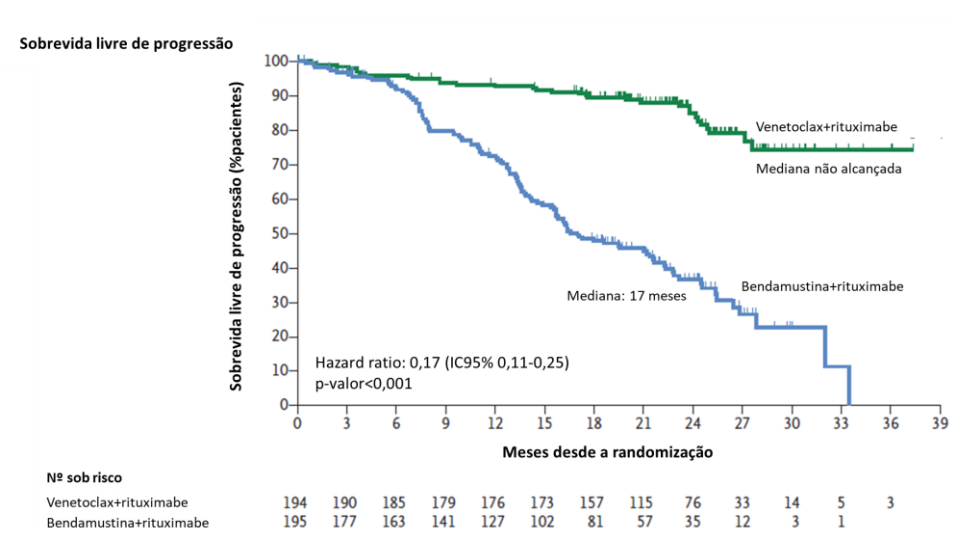
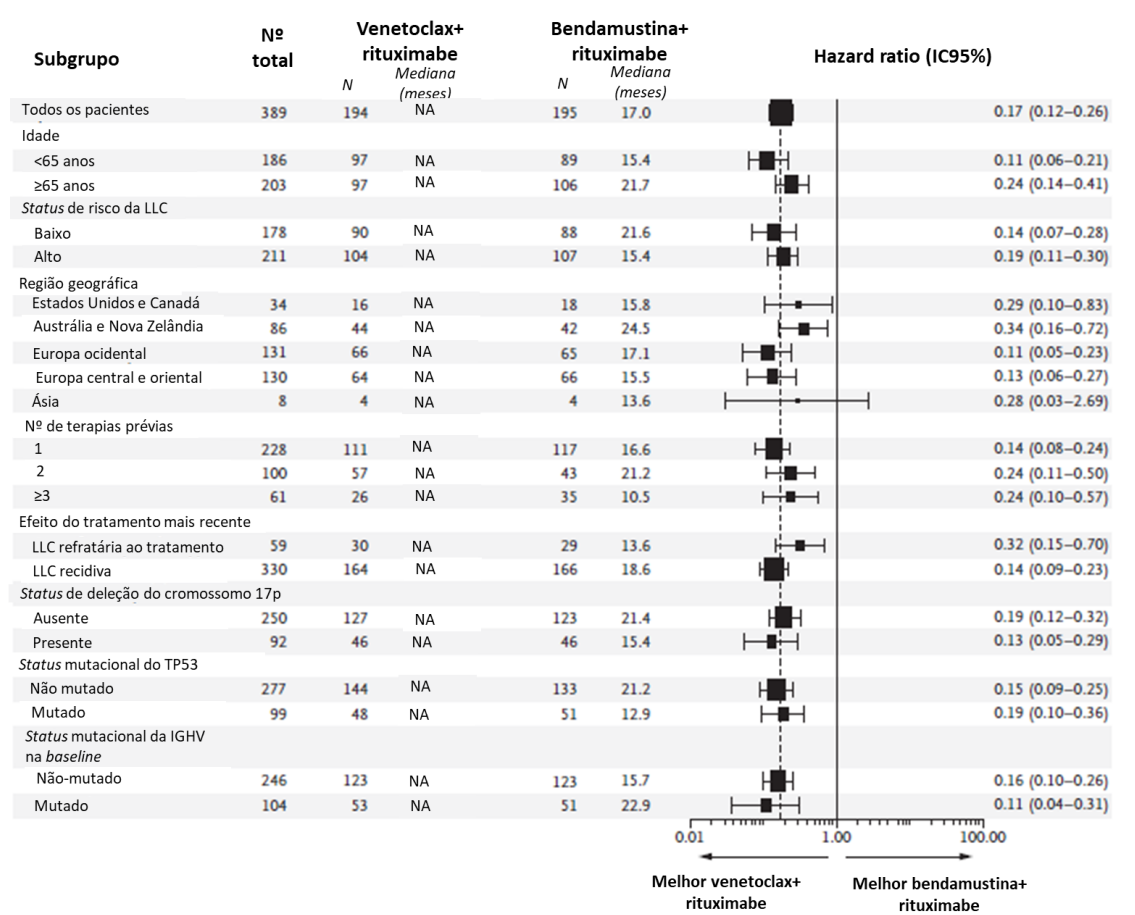


Figura 6. Estimativas Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão. Seymour, 2018.
(53)Concordante com a amostra total, a taxa de SLP em dois anos foi maior para os pacientes

tratados com venetoclax+rituximabe em todos os subgrupos avaliados, incluindo pacientes com deleção 17p, que para aqueles tratados com o seu comparador. Dentre os pacientes com deleção 17p o risco relativo de progressão ou morte foi 87% menor nos pacientes tratados com venetoclax+rituximabe (81,5%) que nos tratados com bendamustina+rituximabe (27,8%) – HR: 0,13 (IC95% 0,05-0,29). Já dentre os pacientes sem deleção 17p, este risco foi 81% menor nos tratados com venetoclax+rituximabe (85,9%) que nos tratados com bendamustina+rituximabe (41,0%) – HR: 0,19 (IC95% 0,12-0,32).

A análise de subgrupo mostrou benefícios similares a favor do venetoclax+rituximabe, exceto para o subgrupo de pacientes da Ásia, que não apresentou significância estatística. Isto pode ser justificado pelo pequeno tamanho amostral deste subgrupo (Figura 7).



NA: Não alcançado.

Figura 7. Análise de subgrupos para sobrevida livre de progressão. Seymour, 2018. (53)

A SG foi maior no grupo venetoclax+rituximabe que no seu comparador (91,9% e 86,6%, respectivamente, em dois anos). O risco relativo de morte foi 52% menor para os pacientes tratados com venetoclax+rituximabe que para aqueles tratados com bendamustina+rituximabe (HR: 0,48 [IC95% 0,25-0,90]) (Figura 8).

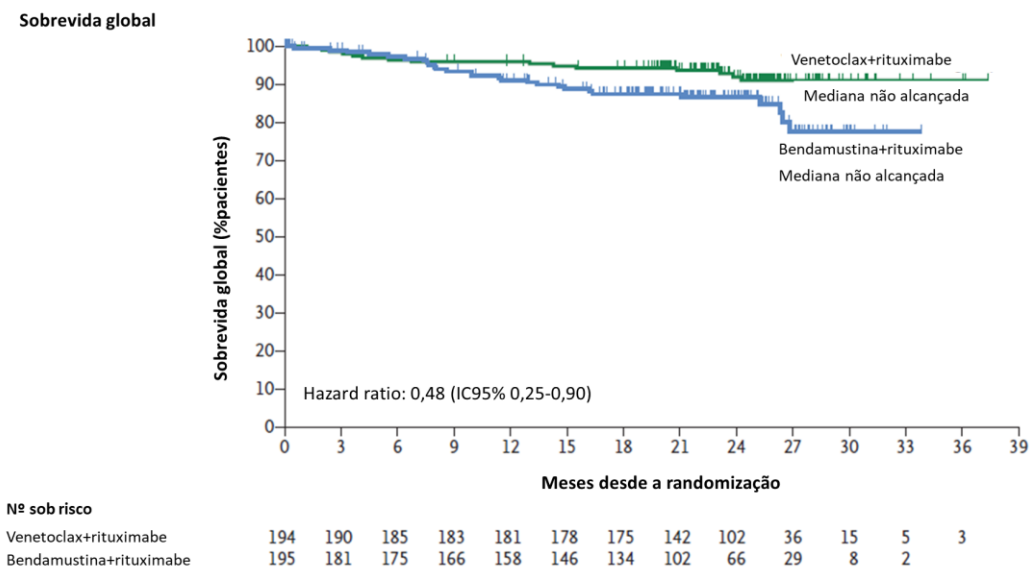


Figura 8. Estimativas Kaplan-Meier para sobrevida global. Seymour, 2018. (53)

A proporção de pacientes com reposta completa (CR) ou resposta completa com recuperação hematológica incompleta (CRi) não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (venetoclax+rituximabe: 8,2%; bendamustina+rituximabe: 3,6%; p-valor=0,08). A taxa de resposta global foi superior para venetoclax+rituximabe tanto na análise pelo comitê de revisão independente (venetoclax+rituximabe: 92,3%; bendamustina+rituximabe: 72,3%), quanto na avaliação pelo investigador (venetoclax + rituximabe: 93,3%; bendamustina+rituximabe: 67,7%).

O nível de resposta profunda, mensurado pela taxa de *clearance* da doença residual mínima, excedeu àquelas atingidas anteriormente, uma vez que foi superior no grupo venetoclax+rituximabe aos nove meses (venetoclax + rituximabe: 62,4%; bendamustina+rituximabe: 13,3%) e durante qualquer período do estudo

(venetoclax+rituximabe: 83,5%; bendamustina + rituximabe: 23,1%) de acordo com amostras de sangue periférico. A alta taxa de *clearance* da doença residual mínima no grupo venetoclax + rituximabe se manteve ao longo do estudo (Figura 9). Estes resultados indicam que uma proporção maior de pacientes tratados com venetoclax + rituximabe apresentam DRM negativa/não detectável em comparação com o tratamento bendamustina + rituximabe.

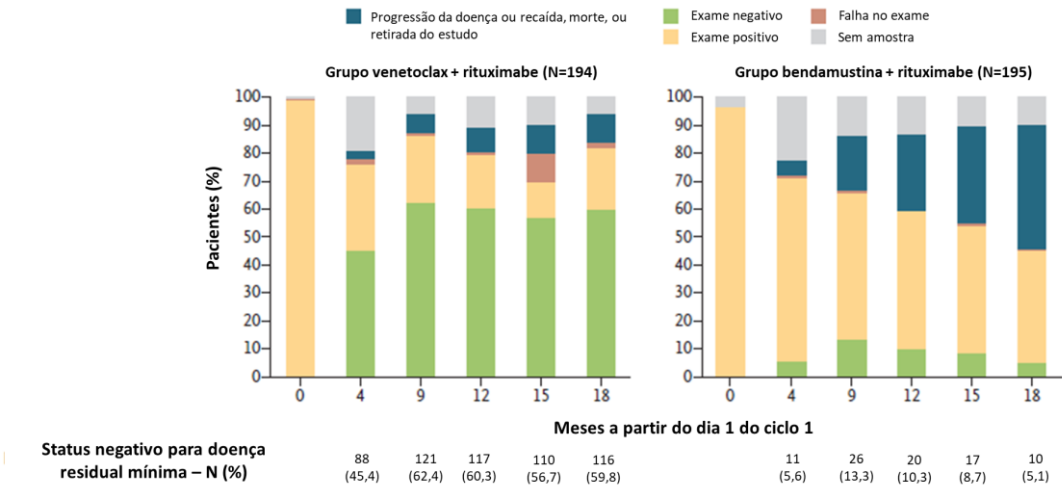
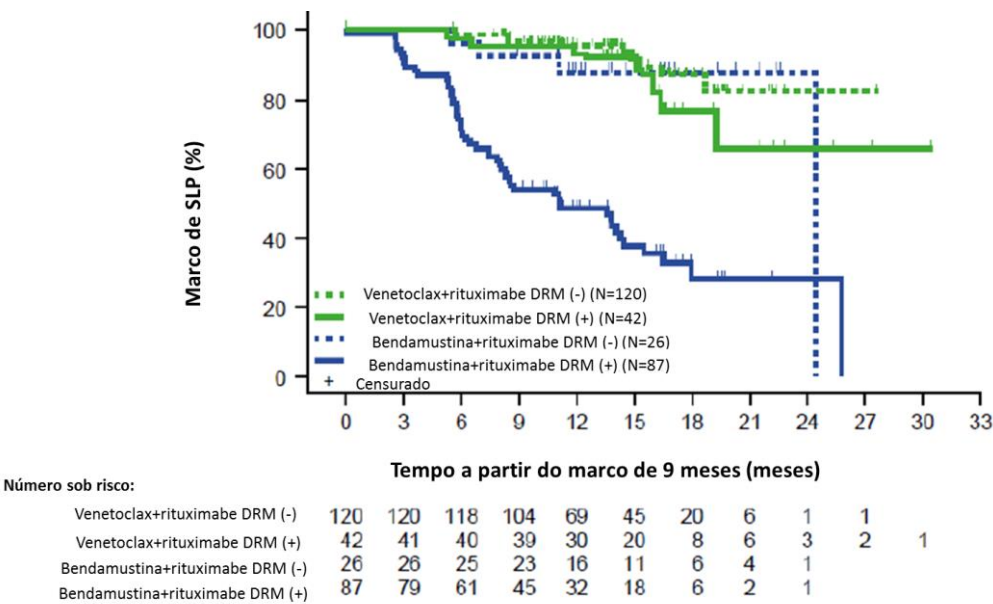


Figura 9. Proporção de pacientes com doença residual mínima ao longo do tempo. Seymour, 2018. (53)

Como demonstrado no gráfico abaixo, o status de DRM indetectável foi preditivo de sobrevida livre de progressão para a combinação de venetoclax + rituximabe.



DRM: doença residual mínima; SLP: sobrevida livre de progressão. DRM(-): doença indetectável. DRM(+): doença detectável

Figura 10. Sobrevida Livre de Progressão na avaliação do investigador pelo status de DRM no sangue periférico, ao final da terapia combinada. Seymour, 2018. (53)

A SLE (Sobrevida Livre de Evento) também foi maior para o venetoclax+rituximabe (84,9%) em comparação com a bendamustina + rituximabe (34,8%) em dois anos. Isso representa um risco relativo 83% menor de progressão da doença, morte ou início de novo tratamento para LLC no grupo intervenção do que no comparador (HR: 0,17 [IC95% 0,11-0,25]). Adicionalmente, em dois anos, a proporção de pacientes que não tinham progredido para o tratamento seguinte para LLC foi maior no grupo venetoclax+rituximabe (90,0%) que no grupo bendamustina + rituximabe (52,1%) (HR: 0,19 [IC 95% 0,12-0,31]).

Em relação a segurança, venetoclax+rituximabe apresentou perfil manejável em pacientes com LLC refratária/recidivada. Os pacientes tratados com venetoclax+rituximabe tiveram exposição mediana ao venetoclax de 22,1 meses (amplitude: 0,1-27,9). No total, 99,2% dos pacientes tiveram pelo menos um evento adverso, sendo 194 (100,0%) pacientes tratados com venetoclax+rituximabe e 185 (98,84%) pacientes tratados com bendamustina+rituximabe. O evento adverso de qualquer grau mais comum nos dois grupos foi a neutropenia, reportada por 60,8% dos pacientes no grupo venetoclax+rituximabe e 44,1% dos pacientes no grupo bendamustina+rituximabe.

Os eventos adversos de grau 3 ou 4 foram reportados por 82,0% e 70,2% dos pacientes nos grupos venetoclax+rituximabe e bendamustina+rituximabe, respectivamente. A neutropenia foi o evento adverso de grau 3 ou 4 mais frequente nos dois grupos avaliados, com maior incidência dentre os tratados com venetoclax+rituximabe (57,7%) que dentre aqueles tratados com bendamustina+rituximabe (38,8%). Por outro lado, a incidência de neutropenia febril, e infecções de grau 3 ou 4 foi menor no grupo venetoclax+rituximabe que no seu comparador.

A síndrome da lise tumoral de grau 3 ou 4 foi reportada por 6 pacientes (3,1%) do grupo venetoclax+rituximabe e por 2 pacientes (1,1%) do grupo bendamustina+rituximabe. Os episódios de síndrome da lise tumoral clínica foram reportados pelo investigador em um paciente de cada grupo e todos os outros casos desta síndrome foram baseados em achados

laboratoriais. A proporção de infecções e infestações foi menor no grupo venetoclax+rituximabe (17,5%) que no seu comparador (21,8%).

A transformação de Richter foi confirmada em 6 pacientes tratados com venetoclax+rituximabe e em 5 tratados com bendamustina+rituximabe. Os eventos adversos que resultaram em morte ocorreram em 5,2% e 5,9% dos pacientes nos grupos venetoclax+rituximabe e bendamustina+rituximabe, respectivamente.

A Tabela 8 apresenta os resultados de segurança do estudo.

Tabela 8. Eventos adversos. Seymour, 2018. (53)

Evento	Venetoclax+rituximabe (N=194)	Bendamustina+rituximabe (N=188)
Eventos adversos grau 3 ou 4 – N(%)	159 (82,0)	132 (70,2)
Nº total de eventos	335	255
Eventos adversos de grau 3 ou 4 com pelo menos 2% de diferença na incidência entre os grupos -N(%)	130 (67,0)	104 (55,3)
Neutropenia ¹	112 (57,7)	73 (38,8)
Infecções e infestações	34 (17,5)	41 (21,8)
Anemia	21 (10,8)	26 (13,8)
Trombocitopenia	11 (5,7)	19 (10,1)
Neutropenia febril	7 (3,6)	18 (9,6)
Pneumonia	10 (5,2)	15 (8,0)
Reação relacionada a infusão	3 (1,5)	10 (5,3)
Síndrome da lise tumoral	6 (3,1)	2 (1,1)
Hipotensão	0	5 (2,7)
Hiperglicemia	4 (2,1)	0
Hipogamaglobulinemia	4 (2,1)	0
Eventos adversos graves com pelo menos 2% de diferença na incidência entre os grupos - N(%)	90 (46,4)	81 (43,1)

Pneumonia	16 (8,2) ²	15 (8,0)
Neutropenia febril	7 (3,6)	16 (8,5)
Pirexia	5 (2,6)	13 (6,9)
Anemia	3 (1,5)	5 (2,7)
Reação relacionada a infusão	1 (0,5)	6 (3,2)
Sepse	1 (0,5)	4 (2,1)
Síndrome da lise tumoral	4 (2,1)	1 (0,5)
Hipotensão	0	5 (2,7)
Evento adverso fatal – N(%)	10 (5,2) ²	11 (5,9)

¹ Uma alta porcentagem de novos eventos de neutropenia ocorreu durante o período de combinação, que no período de venetoclax em monoterapia (54,1% *versus* 11,1%). A interrupção do tratamento por neutropenia de grau 3 ou 4, segundo orientações do protocolo, ocorreu em 43,3% dos pacientes tratados com venetoclax+rituximabe. No total, 47,9% e 43,3% dos pacientes nos grupos venetoclax+rituximabe e bendamustina+rituximabe receberam fator de crescimento, respectivamente.

² Dois eventos adversos graves de pneumonia que resultaram em morte ocorreram em pacientes que apresentaram progressão da doença e transformação de Richter confirmada.

Os autores concluíram que a combinação venetoclax + rituximabe apresentou importante aumento na SLP em comparação com a terapia padrão bendamustina + rituximabe. Adicionalmente, venetoclax+rituximabe foi superior ao seu comparador para as análises dos desfechos secundários e apresentou perfil de segurança tolerável.

Kater 2019 (44)

Kater *et al.*, 2019 (44) apresentaram os resultados da análise de seguimento dos desfechos clínicos e impacto da DRM em pacientes do estudo MURANO (follow-up de 36 meses). Foram considerados os dados dos pacientes com LLC deste estudo que completaram as duas fases de tratamento em análise (em combinação e em monoterapia). A metodologia aplicada neste estudo foi descrita acima. (53) Os desfechos primários para esta análise foram: SLP avaliada pelo investigador, status da DRM segundo avaliação do sangue periférico entre 2-3 meses após fim da terapia combinada e a cada 3-6 meses após fim da terapia combinada. Outros desfechos incluíram resposta clínica (SG, RC, RP) e segurança.

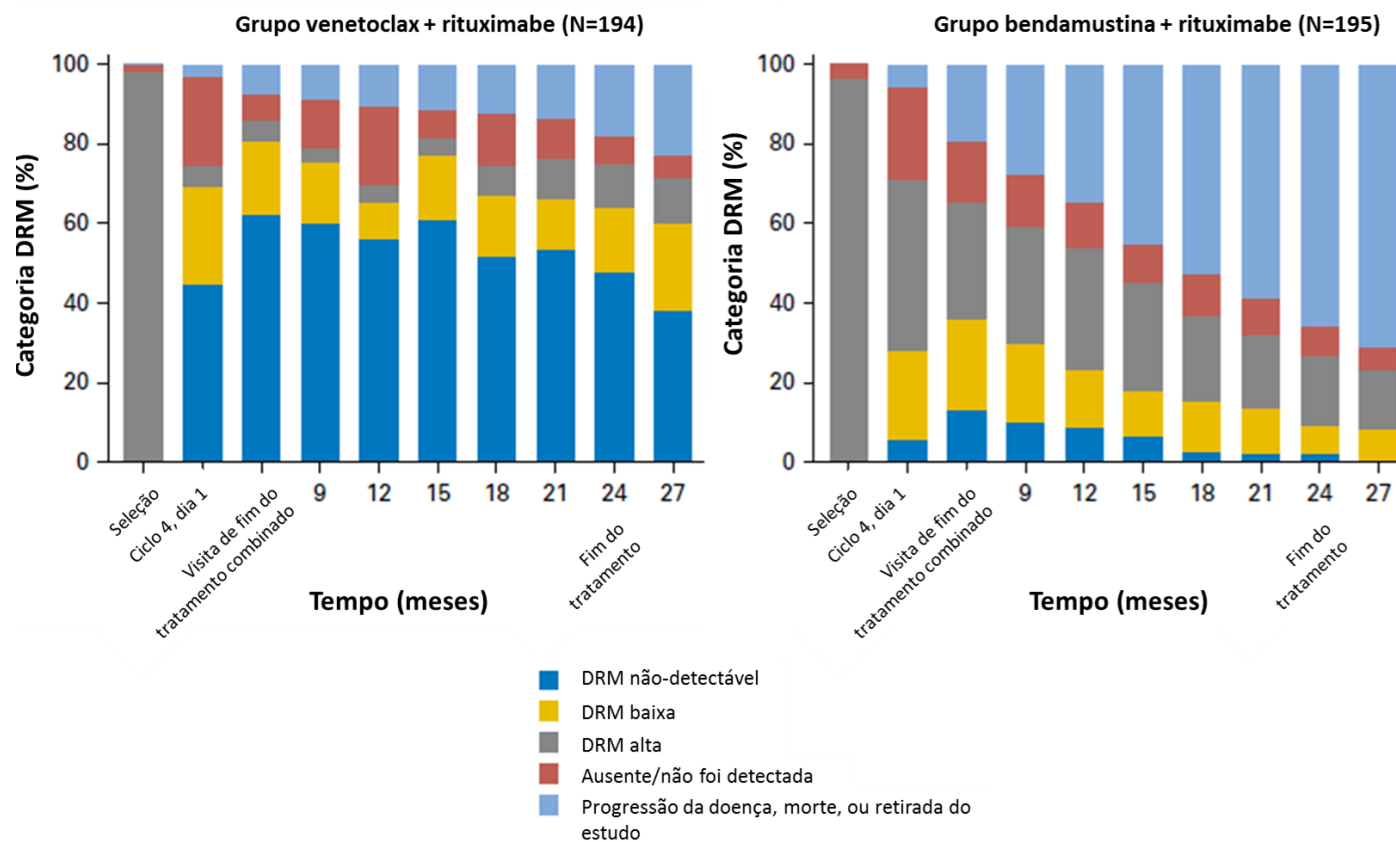
Foram incluídos 389 pacientes (194 no grupo venetoclax+rituximabe e 195 no grupo bendamustina+rituximabe). As características clínicas e sociodemográficas foram similares entre os grupos. Esta análise foi realizada com dados da data de corte de 8 de maio de 2018, quando todos os pacientes já estavam sem tratamento. No grupo venetoclax + rituximabe, 174 (90%) dos pacientes completaram a fase de combinação do tratamento e 130 (67%) completaram os dois anos de tratamento com venetoclax sem progressão a doença. Os 130 pacientes que terminaram os dois anos com venetoclax foram acompanhados por uma mediana de 9,9 meses. Destes, 83 pacientes apresentavam DRM indetectável, sendo que apenas 02 pacientes (1,5%) progrediram.

Outro dado de interesse clínico neste estudo foi a análise de tempo para próxima terapia. Dos 194 pacientes incluídos no estudo, no braço venetoclax + rituximabe, apenas 27 pacientes (13,9%) necessitaram terapia subsequente.

Em um seguimento mediano de 36 meses o venetoclax+rituximabe mostrou melhores resultados que bendamustina+rituximabe para os desfechos SLP (HR: 0,16 [IC95% 0,12-0,23]; p-valor<0,001) e SG (HR: 0,50 [IC95% 0,30-0,85]; p-valor=0,0093; estimativa em três anos: 87,9% *versus* 79,5%, respectivamente). As estimativas de SLP em três anos foram de 71,4% (IC95% 64,8-78,1%) para venetoclax + rituximabe e de 15,2% (IC95% 9,1-21,4%) para bendamustina + rituximabe.

Dos 130 pacientes que completaram o tratamento de dois anos com o venetoclax sem progressão da doença, as estimativas de SLP em 6 e 12 meses foram de 92% (IC95% 87,3-96,8%) e de 87% (IC95% 81,1-93,8%), respectivamente.

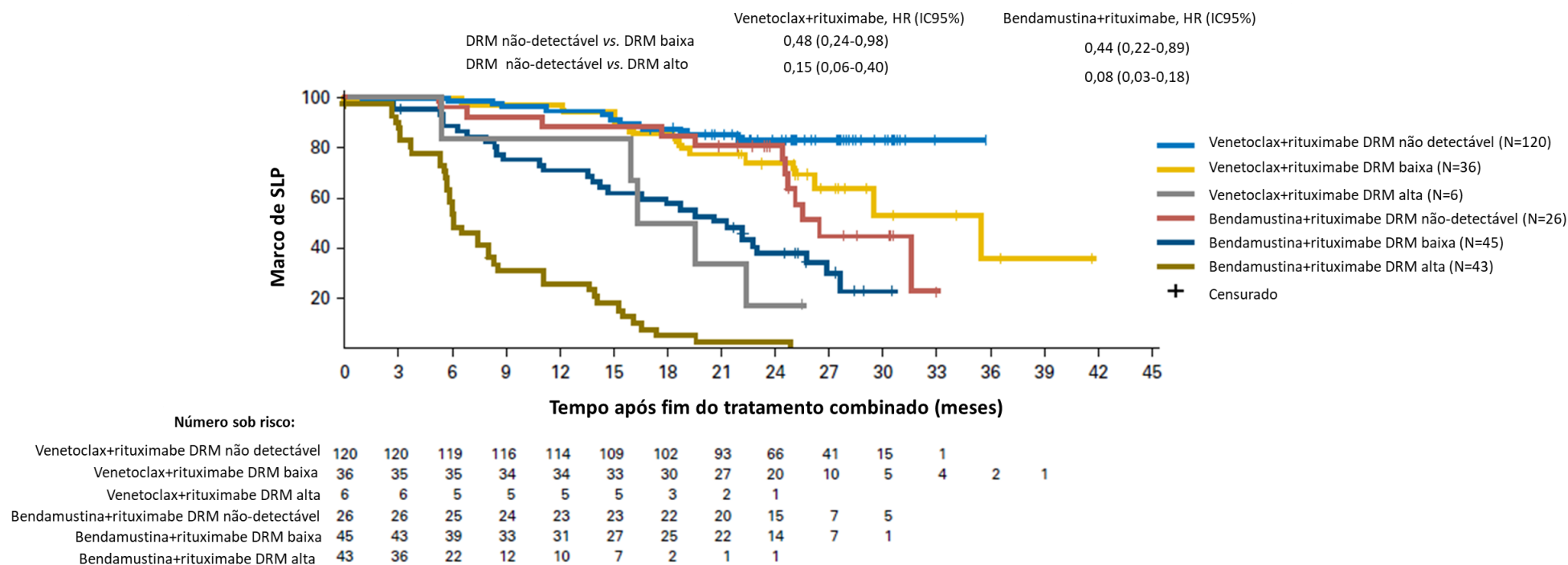
Uma maior proporção de pacientes tratados com venetoclax+rituximabe (62,4%) apresentou DRM não-detectável por sangue periférico em comparação com 13,3% dos pacientes tratados com bendamustina+rituximabe no fim do tratamento combinado. Este resultado favorável ao venetoclax + rituximabe foi observado durante e após o tratamento com venetoclax como agente único (Figura 11). A proporção de pacientes com DRM alta foi de 4,6% e 29,2% nos grupos venetoclax+rituximabe e bendamustina+rituximabe, respectivamente. No total do seguimento, a proporção de pacientes com DRM não-detectável foi maior no grupo venetoclax+rituximabe (82,5%) que no grupo bendamustina+rituximabe (23,1%).



DRM: doença residual mínima.

Figura 11. Medidas de doença residual mínima ao longo do tempo. Kater, 2019. (44)

No fim da terapia em combinação, foi observado que pacientes com DRM não-detectável apresentaram maior SLP que aqueles com DRM detectável (Figura 12). Ao fim da terapia combinada, os pacientes que alcançaram resposta parcial e DRM não-detectável, tiveram desfechos de SLP similares aos pacientes com resposta completa e DRM não-detectável (HR: 0,71 [IC95% 0,24-2,14]).



DRM: doença residual mínima; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SLP: sobrevida livre de progressão.

Figura 12. Progressão da doença de acordo com doença residual mínima no sangue periférico. Kater, 2019. (44)

No fim do tratamento combinado com venetoclax+rituximabe, os 130 pacientes que completaram dois anos de uso de venetoclax também apresentaram elevadas proporções de DRM não-detectável (64%; N=83/130) e DRM baixa (18%; N=23/180). Em mediana de 9,9 meses (amplitude 1,4-22,5 meses), após completar o tratamento de duração fixa com venetoclax+rituximabe, apenas 12% dos pacientes desenvolveram progressão da doença (N=16/130; DRM não-detectável: 2,4%; DRM baixa: 13%; DRM alta: 79%).

Ao fim do tratamento, 70% dos pacientes com DRM não-detectável permaneceram com este *status* de DRM e 98% deles permaneceram sem progressão da doença.

Foi realizada análise adicional dos 130 pacientes que completaram os 24 meses de manutenção com venetoclax + rituximabe em relação ao seu perfil de risco citogenético. Foram encontrados 43 (33%) pacientes com deleção 17p ou mutação do gene TP53. Destes, 22 (51%) pacientes atingiram DRM indetectável e apenas 01 (4,5%) progrediu após mediana de acompanhamento de 9,9 meses. Este dado corrobora a importância da DRM como desfecho de eficácia, mesmo para uma população de alto risco.

Durante o período de tratamento com a combinação venetoclax+rituximabe, 99% (N=192/194) dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso. Já no período de tratamento com venetoclax em monoterapia, esta proporção foi de 88,3% (N=151/171).

Os eventos adversos de grau 3-4 ocorreram em 74,7% e 34,5% dos pacientes no período de tratamento em combinação e no período de tratamento em monoterapia, respectivamente. A frequência de eventos adversos fatais foi similar nos dois períodos (4,1%). A Tabela 9 resume os achados de segurança nos períodos em combinação e como agente único.

Tabela 9. Eventos adversos. Kater, 2019. (44)

	Período venetoclax+rituximabe (N=194)	Período venetoclax como agente único (N=171)
Total de pacientes com ≥1 eventos adversos – N (%)	192 (99,0)	151 (88,3)
Eventos adversos que levaram à descontinuação do venetoclax – N (%)	15 (7,7)	17 (9,9)
Eventos adversos que levaram à redução da dose	24 (12,4)	7 (4,1)

– N (%)		
Eventos adversos que levaram à interrupção da dose – N (%)	125 (64,4)	44 (25,7)
Eventos adversos de graus 3-4 – N (%)	145 (74,7)	59 (34,5)
Eventos adversos fatais – N (%)	8 (4,1)	7 (4,1)

Os autores concluíram que após o fim do tratamento, o benefício oferecido pela combinação venetoclax+rituximabe continuou sendo observado em relação ao uso prévio de bendamustina+rituximabe, com DRM não-detectável mais durável e SLP mais longa. Adicionalmente, foi observada baixa conversão para DRM detectável e SLP sustentada dois anos após fim do tratamento com venetoclax+rituximabe, o que mostra a viabilidade do tratamento.

4.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 10.

Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão avaliada por comitê de revisão independente	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão em pacientes com deleção (17p)	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta global e taxa de resposta completa	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Doença residual mínima	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de evento	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Tempo até tratamento seguinte	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

4.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído.

Tabela 11. Estudo incluído para análise.

Autor, data	Seymour, 2018 (53)	Kater 2019 (44)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, República Checa, Dinamarca, França, Alemanha, Hungria, Itália, Coreia do Sul, Holanda, Nova Zelândia, Polônia, Rússia, Espanha, Suécia, Suíça, Taiwan, Reino Unido,	Idem Seymour <i>et al.</i> , 2018 (53)
Desenho	ECR, multicêntrico, aberto, de fase III	Idem Seymour <i>et al.</i> , 2018 (53)
População	Pacientes com LLC recidiva ou refratária	Idem Seymour <i>et al.</i> , 2018 (53)
Intervenção e comparadores	Venetoclax+rituximabe: 194 Bendamustina+rituximabe: 195	Idem Seymour <i>et al.</i> , 2018 (53)
Desfechos	Primário: SLP avaliada pelo investigador Secundários: SLP avaliada por comitê de revisão independente, SLP em pacientes com deleção (17p), taxa de resposta global e taxa de resposta completa, SG, taxa de <i>clearance</i> da doença residual mínima, SLE, tempo até tratamento seguinte para LLC e segurança.	Primários: SLP e DRM Secundários: SG e segurança
Resultados	<p><u>Eficácia</u></p> <p>SLP:</p> <ul style="list-style-type: none"> A taxa de SLP se acordo com avaliação do investigador, em dois anos, foi significativamente superior para o venetoclax+rituximabe (84,9% [IC95% 79,1-90,6]) que para o comparador (36,3% [IC95% 28,5-44,0]) – HR: 0,17 [IC95% 0,11-0,25]; p-valor<0,001). A taxa de SLP se acordo com avaliação do investigador, em dois anos, foi superior para o venetoclax+rituximabe (84,9% [IC95% 79,1-90,6]) que para o comparador (36,3% [IC95% 	<p><u>Eficácia</u></p> <p>SLP:</p> <ul style="list-style-type: none"> O venetoclax+rituximabe mostrou melhores resultados que bendamustina+rituximabe para SLP (HR: 0,16 [IC95% 0,12-0,23]; p-valor<0,001) – seguimento mediano de 36 meses. As estimativas de SLP em três anos foram de 71,4% (IC95% 64,8-78,1%) para venetoclax+rituximabe e de 15,2% (IC95% 9,1-21,4%) para bendamustina+rituximabe. Dos 130 pacientes que completaram o tratamento de dois anos com o venetoclax sem progressão da doença, as estimativas de SLP

Autor, data	Seymour, 2018 (53)	Kater 2019 (44)
	<p>28,5-44,0]).</p> <ul style="list-style-type: none"> A taxa de SLP em dois anos nos grupos com e sem deleção (17p) foi superior para o grupo venetoclax+rituximabe (com deleção: 81,5%; sem deleção:85,9%) em relação ao grupo bendamustina+rituximabe (com deleção: 27,8%; sem deleção:41,0%). 	<p>em 6 e 12 meses foram de 92% (IC95% 87,3-96,8%) e de 87% (IC95% 81,1-93,8%), respectivamente.</p>
	<p>SG:</p> <ul style="list-style-type: none"> A SG em dois anos também foi superior dentre os pacientes tratados com venetoclax+rituximabe que naqueles tratados com bendamustina+rituximabe (91,9% e 86,6%, respectivamente). 	<p>DRM</p> <ul style="list-style-type: none"> 62,4% dos pacientes tratados com venetoclax+rituximabe (62,4%) apresentaram DRM por sangue periférico não-detectável em comparação com 13,3% dos pacientes tratados com bendamustina+rituximabe no fim do tratamento combinado. No total do seguimento, a proporção de pacientes com DRM não-detectável foi maior no grupo venetoclax+rituximabe (82,5%) que no grupo bendamustina+rituximabe (23,1%).
	<p>Taxa de resposta global e taxa de resposta:</p> <ul style="list-style-type: none"> A proporção de pacientes com reposta completa ou resposta completa com recuperação hematológica incompleta não foi estatisticamente diferente entre os grupos (venetoclax+rituximabe: 8,2%; bendamustina+rituximabe: 3,6%; p-valor=0,08). A taxa de resposta global também foi superior para o venetoclax+rituximabe (avaliação do investigador: 93,3%; avaliação do comitê: 92,3%) frente a bendamustina+rituximabe (avaliação do investigador: 67,7%; avaliação do comitê: 72,3%). 	<ul style="list-style-type: none"> No fim da terapia em combinação, foi observado que pacientes com DRM não-detectável apresentaram maior SLP que aqueles com DRM detectável. Em mediana de 9,9 meses (amplitude 1,4-22,5 meses), após completar o tratamento de duração fixa com venetoclax+rituximabe, apenas 12% dos pacientes desenvolveram progressão da doença.
	<p>Taxa de clearance da doença residual mínima:</p> <ul style="list-style-type: none"> A taxa de clearance de da doença residual mínima foi superior no grupo venetoclax+rituximabe (62,4%) frente ao grupo bendamustina+rituximabe (13,3%) em nove meses. 	<p>SG:</p> <ul style="list-style-type: none"> O venetoclax+rituximabe mostrou melhores resultados que bendamustina+rituximabe para SG (HR: 0,50 [IC95% 0,30-0,85]) no seguimento mediano de 36 meses.
	<p>SLE:</p> <ul style="list-style-type: none"> A SLE em dois anos foi maior para o venetoclax+rituximabe (84,9%) em comparação com a bendamustina+rituximabe (34,8%). 	<p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> Durante o período de tratamento com a combinação venetoclax+rituximabe, 99% (N=192/194) dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso. Já no período de tratamento com venetoclax em monoterapia, esta proporção foi de 88,3% (N=151/171).
	<p>Tempo até tratamento seguinte para LLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> A proporção de pacientes que não tinham recebido o tratamento seguinte para LLC foi maior no grupo venetoclax+rituximabe (90,0%) que no grupo bendamustina+rituximabe (52,1%). 	<ul style="list-style-type: none"> Os eventos adversos de grau 3-4 ocorreram em 74,7% e 34,5% dos pacientes no período de tratamento em combinação e no período de tratamento em monoterapia, respectivamente. A frequência de eventos adversos fatais foi similar nos dois períodos (4,1%).
	<p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> A neutropenia foi o evento adversos de qualquer grau mais comum nos dois grupos (venetoclax+rituximabe: 60,8%; 	

Autor, data	Seymour, 2018 (53)	Kater 2019 (44)
	bendamustina+rituximabe: 44,1%). <ul style="list-style-type: none"> Os eventos adversos de grau 3 ou 4 foram reportados por 82,0% e 70,2% dos pacientes nos grupos venetoclax+rituximabe e bendamustina+rituximabe, respectivamente. A síndrome da lise tumoral de grau 3 ou 4 ocorreu em 6 pacientes (3,1%) do grupo venetoclax+rituximabe e em 2 pacientes (1,1%) do grupo bendamustina+rituximabe. A frequência de eventos adversos graves foi similar entre os grupos. 	
Limitações	Há necessidade de avaliação da eficácia por períodos maiores que dois anos.	-
Nível de evidência/ Grau de recomendação*	1B/A	1B/A
LLC: leucemia linfocítica crônica; SLP: sobrevida livre de progressão; SLE: sobrevida livre de evento; SG: sobrevida global; ECR: estudo clínico randomizado; IC: intervalo de confiança.		

4.6 Outras evidências científicas

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

Brander 2018 (56)

Brander *et al.*, 2018 (56) publicaram um resumo com os resultados de eficácia e segurança a longo prazo de um estudo de fase 1b sobre venetoclax+rituximabe, com mediana de seguimento maior que quatro anos. Os pacientes incluídos neste estudo receberam venetoclax (200-600mg) diariamente e 6-9 doses de rituximabe durante 6 meses, seguido de venetoclax em monoterapia. Os desfechos avaliados foram: doença residual mínima negativa na medula óssea, taxa de resposta, SLP, SG, duração da resposta e segurança.

Foram incluídos 49 pacientes, com mediana de 2 (amplitude: 1-5) tratamentos prévios. Em junho de 2018, o seguimento mediano do estudo foi de 4,1 anos (amplitude: 0-5,8), com tempo de tratamento com venetoclax mediano de 2,5 anos (amplitude: 0-5,8).

As proporções de pacientes que atingiram resposta total, resposta completa e doença residual mínima negativa na medula óssea foram de 86%, 51% e 61%, respectivamente. As estimativas em 48 meses indicaram SG, SLP e duração da resposta de 89% (IC95%: 75-95%), 61% (IC95%: 45-74%) e 64% (IC95%: 46-77%), respectivamente.

Os eventos adversos de quaisquer graus mais frequentes durante dois anos de tratamento foram infecção do trato respiratório superior (49%), náusea (51%), neutropenia (55%) e diarreia (55%).

Os autores concluíram que o uso de venetoclax+rituximabe induz respostas importantes e duráveis em pacientes com LLC previamente tratados.

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

As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Austrália, Canadá e do Reino Unido avaliaram o uso de venetoclax em combinação com rituximabe no tratamento de leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária. (54,57–58) O processo de avaliação encontra-se, atualmente, em andamento na Escócia. (59)

A combinação venetoclax + rituximabe foi incorporada pelo NICE, no Reino Unido. O NICE considerou venetoclax + rituximabe custo-efetivo para o uso no sistema de saúde britânico, concluindo após análise dos dados do estudo MURANO a favor da eficácia desta combinação frente à bendamustina + rituximabe para pacientes com LLC. Adicionalmente, o NICE destacou que com a implementação do escalonamento da dose, poucos casos de síndrome de lise tumoral foram reportados e que a combinação venetoclax + rituximabe é bem tolerada.

Na Austrália, o PBAC recomendou que venetoclax + rituximabe fosse listado no sistema de saúde australiano com os mesmos critérios de utilização e restrições definidos para ibrutinibe. Além disso, esta agência reconheceu em seu processo de incorporação, a superioridade do venetoclax + rituximabe frente à bendamustina + rituximabe.

Em sua recomendação inicial, o CADTH/pCODR recomenda o reembolso de venetoclax em combinação com rituximabe para pacientes adultos de LLC que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia, independentemente se há ou não deleção (17p). (57) O comitê reconheceu que diante das necessidades não atendidas em LLC, venetoclax em combinação com rituximabe oferece benefícios adicionais em termos de eficácia e perfil de segurança. Destaca a experiência positiva dos médicos com venetoclax + rituximabe, e considera a opção de tratamento finito com venetoclax + rituximabe como sendo mais atrativa para pacientes e pagadores.

As agências britânica, australiana e canadense consideraram ibrutinibe o melhor comparador, uma vez que este é o atual padrão de tratamento para pacientes com LLC recidivada ou refratária. (54,57–58)

Tabela 12. Avaliações de Venclexta® (venetoclax) por agências de avaliação de tecnologia em saúde. (52,55–57)

País	Agência	Status de incorporação	Indicação
Reino Unido	NICE	Incorporado	Pacientes adultos com LLC que receberam pelo menos uma terapia prévia
Austrália	PBAC	Incorporado	Pacientes adultos com LLC recidiva/refratária que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purina
Canadá	CADTH/pCODR	Incorporado	Pacientes adultos com LLC que receberam pelo menos uma terapia prévia, independentemente da presença da deleção 17p
Escócia	<i>Scottish Medicines Consortium</i>	Em andamento	Pacientes adultos com LLC que receberam pelo menos uma terapia prévia

LLC: Leucemia linfocítica crônica.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma doença que apresenta morbidade elevada, além de grande perda da qualidade de vida dos pacientes. Levando em consideração os *guidelines* nacionais e internacionais, fica evidente a necessidade de novas opções terapêuticas após a falha de imunoquimioterapia.

Neste cenário a combinação de venetoclax com rituximabe no tratamento da LLC em pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia mostrou-se um esquema eficaz, seguro, e que oferece duração fixa, com oportunidade de interrupção de tratamento.

A combinação de venetoclax+rituximabe foi avaliada por meio de uma revisão sistemática da literatura, e validada pela SBOC. Foram incluídos dois artigos nesta revisão para avaliação. Um artigo reportou as análises iniciais do estudo MURANO, enquanto o outro reportou a análise a longo prazo deste mesmo estudo. (44,53)

Nestes artigos foi observado que o uso de venetoclax + rituximabe levou a aumento significativo da SLP (71,4%) quando comparado à combinação bendamustina + rituximabe (15,2%). Este benefício foi observado tanto em pacientes com deleção (17p) quanto naqueles sem esta deleção. O uso de venetoclax + rituximabe também levou a resultados superiores ao seu comparador para os desfechos taxa de resposta global e taxa de resposta completa, SG, DRM, SLE e tempo até tratamento seguinte para LLC. (44,53) Destaca-se que no seguimento a longo prazo e ainda em comparação com bendamustina + rituximabe, o uso de venetoclax+rituximabe apresentou maior benefício em relação à proporção de pacientes com DRM não-detectável mais durável e SLP mais longa, com baixa conversão para DRM detectável e SLP sustentada dois anos após fim do tratamento. (44) Além da duração fixa, que oferece a possibilidade de parada do tratamento. O perfil de segurança do venetoclax + rituximabe foi tolerável. (44,53)

Com base no perfil de eficácia e segurança do medicamento as agências avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido (NICE), Australia (PBAC), e Canadá (pCOARD), incorporaram o uso de venetoclax em combinação com rituximabe no tratamento de LLC recidivada/refratária em seus respectivos sistemas saúde.

Com todo exposto, conclui-se que o venetoclax em combinação com rituximabe pode ser considerado uma importante opção para o tratamento de pacientes com LLC que tenham recebido pelo menos um tratamento prévio.

7. REFERÊNCIAS

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017;92(9):946–65.
2. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. Elsevier Ireland Ltd; 2016 Aug;104:169–82.
3. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004;13(3):279–87.
4. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLC de, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(4):346–57.
5. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul;66(4):271–89.
6. Redaelli A, Laskin B, Stephens J, Botteman M, Pashos C. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004 Jul;13(3):279–87.
7. Callera F, Brasil AAV, Casali AR de L, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa M de A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):120–5.

8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446–56.
9. Müller-Hermelink H, Montserrat E, Catovsky D, Campo E, Harris N, Stein H. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. In: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008. p. 180–2.
10. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EFM, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res*. 2015 Dec 24;24(12):2895–906.
11. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2010 Dec 1;2010(1):481–8.
12. Surveillance, Epidemiology and ERP (SEER). Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Statistics Facts [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 25]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
13. Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, Pashos CL. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003;3(5):695–710.
14. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018. 130 p.
15. Ministério da Saúde (Brasil). Doenças Raras [Internet]. [cited 2018 Jun 25]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/doencas-raras>
16. Shanshal M, Haddad RY. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Disease-a-Month*. Elsevier Inc.; 2012;58(4):153–67.
17. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic

lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(CII).

18. Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;159(5):541–64.
19. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl. 5):v78–84.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell Lymphomas [Internet]. 2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
21. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: A clinical and molecular heterogeneous disease. *Cancer Genet.* 2013;206(3):49–62.
22. Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, Sellars B, Valetto A, Allen SL, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia B Cells Express Restricted Sets of Mutated and Unmutated Antigen Receptors. 1998;102(22):1515–25.
23. Joerger AC, Fersht AR. Structural biology of the tumor suppressor p53. *Annu Rev Biochem.* 2008;77:557–82.
24. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2000 Dec 28;343(26):1910–6.
25. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4473–9.
26. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann M a, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood J.* 2014;124(1):49–62.
27. Montserrat E, Dreger P. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia With del(17p)/TP53 Mutation: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation or BCR-Signaling Inhibitors? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016 Aug;16:S74–81.

28. Zhou L, Wang J, Huang X, Hu J, Shen Z. Preliminary comparison of efficacy and safety of dasatinib and imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013;34(2):93–7.
29. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol*. 2007;139(2):255–64.
30. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jul;53(7):1289–98.
31. Klepin HD, Rizzieri D, Palumbo A, Magarotto V, Eichhorst B. Individualizing treatment decisions for older adults with hematologic malignancies. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Meet*. 2013;33:208–19.
32. Frey S, Blankart CR, Stargardt T. Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*. Springer International Publishing; 2016;34(5):479–98.
33. Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, et al. Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 10;35(2):166–74.
34. Varker H, Song X, Meyer N, Gregory S, Pinilla-Ibarz J, Ramsey S. Treatment patterns, mortality, and costs of care in unfit patients (pts) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). In: 2014 ASCO Annual Meeting. Chicago; 2014.
35. Pazdur R. Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials. *Oncologist*. 2008 Apr 1;13(Supplement 2):19–21.
36. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre MÈ, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol*. 2015 Jun;22(3):e148-56.
37. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the use of minimal residue disease as an endpoint in chronic lymphocytic leukaemia studies. 2014.

38. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(1):38–47.
39. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Parecer Técnico nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018. Brasília; 2018.
40. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1756–65.
41. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia*. 2019 Apr 12;33(4):969–80.
42. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr;28(10):1749–55.
43. Byrd JC, Hillmen P, Brien SO, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-Term Follow-Up of the RESONATE™ Phase 3 Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab. 2019;1–37.
44. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 3;37(4):269–77.
45. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101–10.
46. Eichhorst B, Fink A-M, 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. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):928–42.
47. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* United States; 2016 Jan;374(4):311–22.
 48. AbbVie Farmacêutica Ltda. Venclexta (venetoclax) [Bula]. 2019. p. 1–19.
 49. European Medicines Agency (EMA). Venclyxto [Internet]. [cited 2018 Feb 8]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004106/human_med_002045.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 50. US Food and Drug administration (FDA). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 2018 Feb 8]. Available from:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=208573>
 51. Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, Hrdinka M, Simicek M, Hajek R. Venetoclax: A new wave in hematooncology. *Exp Hematol.* 2018 May;61:10–25.
 52. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 53. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1107–20.
 54. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Venetoclax in combination with rituximab for treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia [ID1097] [Internet]. 2018 [cited 2018 Feb 10]. Available from:
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10160>
 55. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (MURANO) [Internet]. [cited 2019 Feb

- 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471>
56. Brander DM, Seymour JF, Ma S, Anderson MA, Choi MY, Kipps TJ, et al. Durability of Responses on Continuous Therapy and Following Drug Cessation in Deep Responders with Venetoclax and Rituximab. In: ASH Annual Meeting. 2018. p. 183.
57. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Venclexta in combo Rituximab for Chronic Lymphocytic Leukemia – Details [Internet]. 2018 [cited 2018 April 24]. Available from: <https://www.cadth.ca/venclexta-combo-rituximab-chronic-lymphocytic-leukemia-details>
58. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). VENETOCLAX, Tablet 10 mg, 50 mg and 100 mg, Venclexta®, AbbVie Pty Ltd. 2018. p. 30.
59. Scottish Medicines Consortium (SMC). Venetoclax (Venclyxto) [Internet]. [cited 2019 Feb 3]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/venetoclax-venclyxto-full-smc2166/>
60. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
61. Mato AR, Thompson M, Allan JN, Brander DM, Pagel JM, Ujjani CS, et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica*. 2018 Sep;103(9):1511–7.
62. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, Hillmen P, D'Rozario JM, Assouline S, et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/ Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia - Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. *Blood*. 2017 Dec 7;130(Suppl 1):LBA-2 LP-LBA-2.
63. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). About NCCN [Internet]. [cited 2019 Feb 3]. Available from: <https://www.nccn.org/about/default.aspx>

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

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

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

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (52)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Seymour, 2018 (53)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Não informaram

Parâmetros	Seymour, 2018 (53)
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

ND: não disponível; Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (60)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Mato <i>et al.</i> ,	2018	(61)	Estudo observacional; população não está de acordo com a pergunta PICO.
2. Seymour <i>et al.</i> ,	2017	(62)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (52)
3. Brander <i>et al.</i> ,	2018	(56)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (52)

ANEXO 5. POLÍTICA DE TRANSPARÊNCIA DA SBOC



POLÍTICA DE TRANSPARÊNCIA **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**

Considerando que, de acordo com o art. 12, §4º, da Lei 9.656/1998, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) deve obrigatoriamente ser ouvida pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) no processo de atualização dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas relacionados à cobertura de tratamentos antineoplásicos domiciliares de uso oral, incluindo medicamentos para o controle de efeitos adversos relacionados ao tratamento e adjuvantes;

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

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

Considerando as barreiras técnicas e financeiras enfrentadas pelas sociedades médicas de especialidade para produzir diretamente a documentação básica exigida na Resolução nº 439/2018 para instrução do FormRol, conforme publicamente apresentado pela Associação Médica Brasileira na 97ª Reunião da Câmara de Saúde Suplementar, realizada em 02/04/2019;

Considerando que a transparência institucional é um valor irrenunciável adotado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica em todos os seus processos de trabalho e relacionamento com *stakeholders*;

A SBOC vem a público dar ampla transparência sobre o fluxo e as diretrizes de trabalho que serão observadas para o fim de cumprir com sua obrigação legal e institucional de contribuir para o processo de atualização do rol da ANS no que se refere aos procedimentos diretamente

relacionados à oncologia clínica, em especial às Diretrizes de Utilização da Terapia Antineoplásica Oral para Tratamento do Câncer.

PROCESSO DE SUBMISSÃO ELABORADO PELA SBOC

1. Levantamento da relação completa de medicamentos antineoplásicos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio do banco de dados disponível para consulta no portal da Agência (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>) - Consulta realizada em 20/03/2019, às 12h25.
2. Identificação, a partir da planilha gerada no portal da ANVISA, dos medicamentos (princípios ativos) administrados pela via oral.
3. Levantamento das bulas desses medicamentos para checagem dos tipos de câncer para os quais seu uso é indicado.
4. Identificação de quais medicamentos / indicações ainda não fazem parte das Diretrizes de Utilização da Terapia Antineoplásica Oral para Tratamento do Câncer.
5. Encaminhamento do levantamento completo a um grupo de especialistas SBOC para definirem quais serão objetos de submissão pela SBOC, segundo os seguintes critérios:
 1. Existe tratamento disponível para a doença ou estadio da doença no Brasil? (Se não, foi submetido. Se sim, avaliar o 2º critério.)
 2. Eleva as taxas de sobrevida global e/ou livre de progressão e/ou diminui toxicidade e/ou apresenta perfil de tolerância distinto frente ao que já está disponível na saúde suplementar? (Se sim, foi submetido. Se não, analisar o 3º critério.)
 3. A análise de custo efetividade / impacto orçamentário é superior? (Se sim, foi submetido. Se não, não foi submetido. Se ausente essa informação, levantar diretamente com *stakeholders*).
6. A partir dessa análise, a SBOC contactou *stakeholders*, incluindo os detentores do registro, para que cedessem o uso dos documentos técnicos exigidos pelo FormRol.
7. O envio e a disponibilização das informações técnicas preparadas por *stakeholders* visou unicamente auxiliar a SBOC na apresentação da proposta de atualização do ROL para a ANS, que está sendo apresentada como critério exclusivo da SBOC, sem a inteligência

- da indústria, seja quanto ao envio ou alteração das informações, sendo de responsabilidade única e integral da competência e discricão da SBOC.
8. Por sua independência, a SBOC avaliou a conveniência de não submeter propostas que não preencheram os critérios da entidade e, também, encoraja a todos os outros *stakeholders* que procedam com a submissão endossando a importância e relevância da incorporação das tecnologias.
 9. Para tecnologias que a SBOC não tenha documentação completa, mas que possuam evidências para apresentar a relevância clínica da incorporação, a SBOC irá submeter para a ANS por meio de seu corpo técnico ou por meio de acordo de cooperação técnica conforme previsto no artigo 24 da Resolução 439 de 2018.
 10. Nenhum pagamento, vantagem ou benefício, a qualquer título que seja, foi, é ou será concedido a SBOC em razão de nenhuma submissão à inclusão do Rol.
 11. A SBOC se compromete a agir de forma ética observando as leis anticorrupção e políticas de *compliance* em vigor, além de manter o devido sigilo sobre informações confidenciais que lhe forem apresentadas.



Dr. Sergio Daniel Simon
Presidente