

## **Dossiê de Evidências Clínicas e Econômicas**

Ibrutinibe no tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas.

**AUTORES:** Associação Brasileira Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

- Dr. Jorge Vaz Pinto Neto
- Dr. Angelo Maiolino
- Dr. Glaciano Nogueira Ribeiro
- Dr. Renato Sampaio Tavares

**REVISORES:** Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

- Larissa Menezes
- Lais do Carmo
- Viviane Matsumoto
- Mariana Macedo
- Johnny Martins
- Larissa Andrade

**TÍTULO:** Ibrutinibe no tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas

**LOCAL:** São Paulo, São Paulo, Brasil

**SUBMETIDO EM:** 24 de agosto de 2023

## FICHA CATALOGRÁFICA

Vaz Pinto Neto, Jorge

Ibrutinibe no tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas

Jorge Vaz Pinto Neto, Angelo Maiolino, Glaciano Nogueira Ribeiro, Renato Sampaio Tavares

Local: São Paulo, SP Ano: 2023

N. de folhas: 159

Parecer Técnico-Científico – Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

1. Leucemia Linfocítica Crônica. 2. Recidivado/Refratário. 3. Ibrutinibe.

I. Maiolino, Angelo; II. Nogueira Ribeiro, Glaciano; III. Sampaio Tavares, Renato. IV. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. V. Ibrutinibe no tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas

## SUMÁRIO

SUMÁRIO .....	4
RESUMO .....	10
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	16
1 Condição Clínica .....	17
1.1 Descrição geral da doença .....	17
1.2 Doença recidivada ou refratária.....	18
1.3 Epidemiologia.....	19
1.4 Sintomas, diagnóstico e classificação de risco .....	22
1.5 Morbidade e mortalidade relacionada com a LLC .....	26
1.6 Carga da LLC no Sistema de Saúde e Sociedade .....	27
1.7 Evolução do manejo da LLC.....	29
1.7 Tratamento da LLC RR .....	31
1.7.1 Diretrizes internacionais para o tratamento da LLC RR .....	34
1.7.2 Diretrizes Nacionais.....	36
1.7.3 Lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde .....	37
1.8 Realidade da LLC RR no Brasil .....	38
1.9 Necessidades médicas não atendidas .....	41
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	44
2.1 Posologia e modo de administração .....	44
2.2 Aspecto Regulatório da tecnologia avaliada .....	44
2.3 Mecanismo de ação .....	45
2.4 Preço do medicamento .....	45
2.5 Plano de desenvolvimento científico de ibrutinibe .....	46
3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	48
3.1 Objetivo .....	48
3.2 Definição de comparador.....	48
3.3 Questão da pesquisa .....	50
3.3 População .....	50
3.4 Intervenção .....	51
3.5 Comparação .....	51
3.6 Desfechos .....	51
3.7 Tipos de estudo .....	51
3.8 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	51
3.9 Estratégia de busca .....	52
3.9.1 Bases de dados .....	52
3.9.2 Seleção de estudos.....	52
3.9.3 Triagem das referências .....	53
3.9.4 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e da qualidade da evidência .....	53
3.9.5 Análise dos dados.....	53
3.10 Resultados .....	53
3.10.1 Caracterização dos estudos selecionados.....	55
3.10.2 Descrição dos estudos selecionados.....	57
3.11 Avaliação do risco de viés .....	73
3.12 Qualidade da evidência .....	74
3.13 DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	79
4 AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS .....	83
5 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	84
5.1 Análise de custo-utilidade e custo-efetividade .....	84
5.1.1 Objetivo .....	84
5.1.2 População alvo .....	84

5.1.3 Horizonte temporal .....	84
5.1.4 Perspectiva da análise .....	85
5.1.5 Intervenção e Comparador .....	85
5.1.6 Desconto .....	85
5.1.7 Desfechos .....	86
5.1.8 Estrutura do modelo .....	86
5.1.9 Mensuração de parâmetros .....	88
5.1.10 Dados clínicos .....	90
5.1.11 Uso de recursos .....	94
5.1.12 Resultados .....	95
5.1.13 Análise de sensibilidade .....	96
5.2 Análise de impacto orçamentário .....	99
5.2.1 Objetivo .....	99
5.2.2 População alvo .....	99
5.2.3 Horizonte de tempo .....	101
5.2.4 Cenários.....	101
5.2.5 Comparadores .....	101
5.2.6 Custos .....	101
5.2.7 Participação de mercado.....	101
5.2.8 População de interesse .....	102
5.2.9 Resultados .....	102
5.2.10 Análise de sensibilidade .....	103
5.3 Discussão dos resultados das avaliações econômicas .....	105
6 IMPLEMENTAÇÃO .....	108
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	110
REFERÊNCIAS.....	111
ANEXO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA .....	122
ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	124
ANEXO 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS ROB 2.0 – ESTUDO RESONATE .....	125
ANEXO 4. AMSTAR – 2: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	133
ANEXO 5. Código usado para análise demográfica e de prevalência e incidência da LLC RR no DATASUS. ....	134
ANEXO 6. Análise do perfil de hospitalizações de pacientes com LLC no SUS.....	150

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Origem celular da LLC.....	17
<b>Figura 2.</b> Incidência de leucemias de acordo com o INCA para o triênio 2023-2025. ....	20
<b>Figura 3.</b> Estimativa de pacientes em tratamento com LLC no SUS. ....	22
<b>Figura 4.</b> Mortalidade por tumores hematológicos no Brasil e no Mundo em 2020. ....	26
<b>Figura 5.</b> Sobrevida global de pacientes com LLC antes e após a inclusão de ibrutinibe. ....	29
<b>Figura 6.</b> Perfil de segurança e eficácia dos tratamentos para LLC. ....	33
<b>Figura 7.</b> Fluxo de tratamento de pacientes com LLC.....	33
<b>Figura 8.</b> Guia terapêutico para pacientes com LLC RR elaborado pela ESMO. ....	34
<b>Figura 9.</b> Diretrizes clínicas para o tratamento de pacientes com LLC RR.....	35
<b>Figura 10.</b> Sobrevida global de pacientes com LLC no sistema público vs sistema privado. ....	39
<b>Figura 11.</b> Sobrevida livre de tratamento de pacientes com LLC no sistema público vs sistema privado. ....	40
<b>Figura 12.</b> Fluxograma de seleção de estudos.....	53
<b>Figura 13.</b> Análise de SLP reportado na primeira análise do estudo RESONATE. ....	58
<b>Figura 14.</b> Análise de subgrupo para a SLP da primeira análise do estudo RESONATE. ....	59
<b>Figura 15.</b> Análise de SG na primeira análise do estudo RESONATE.....	59
<b>Figura 16.</b> Resposta ao tratamento segundo avaliação de avaliadores independentes (A) e investigadores (B).....	60
<b>Figura 17.</b> Sobrevida livre de progressão na população ITT em seis anos de acompanhamento do estudo RESONATE. ....	64
<b>Figura 18.</b> Análise de sobrevida global na em seis anos de acompanhamento do estudo RESONATE.....	65
<b>Figura 19.</b> Prevalência de EAs de grau $\geq 3$ de interesse clínico ao longo do tempo para o braço de ibrutinibe em seis anos de acompanhamento do estudo RESONATE. ....	67
<b>Figura 20.</b> Diagrama da comparação indireta da comparação de ibrutinibe vs outros agentes.70	
<b>Figura 21.</b> Análise de Kaplan-Meier para a SLP de ibrutinibe vs rituximabe. ....	72
<b>Figura 22.</b> Modelo de sobrevida particionada utilizado. ....	86
<b>Figura 23.</b> Curva de descontinuação ao tratamento com ibrutinibe.....	89
<b>Figura 24.</b> Extrapolações para a curva de SLP de ibrutinibe. ....	90
<b>Figura 25.</b> Extrapolações para a curva de SG de ibrutinibe. ....	91
<b>Figura 26.</b> Curvas de SLP usadas no modelo. ....	92
<b>Figura 27.</b> Curvas de SG usadas no modelo. ....	93
<b>Figura 28.</b> Comparação entre as curvas de SLP e SG utilizadas no modelo.....	93
<b>Figura 29.</b> Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de custo-utilidade. ....	97
<b>Figura 30.</b> Plano de custo-efetividade entre ibrutinibe e escolha do médico – RCEI de AVAQ. 98	
<b>Figura 31.</b> Curva de aceitabilidade entre ibrutinibe e escolha do médico - AVAQ.....	98
<b>Figura 32.</b> Impacto orçamentário incremental anual. ....	103
<b>Figura 33.</b> Análise de diferentes participações de mercado de ibrutinibe. ....	104
<b>Figura 34.</b> Código usado para análise demográfica e de prevalência e incidência da LLC RR no DATASUS. ....	134

## TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Definição de resposta pelo iwCLL.....	18
<b>Tabela 2.</b> Diferentes classificações do IPI-LLC de acordo com a sobrevida global em cinco anos. .....	21
<b>Tabela 3.</b> Diferentes classificações do IPI-LLC de acordo com a sobrevida global em cinco anos. .....	23
<b>Tabela 4.</b> Questões avaliadas pelo IPI-LLC.....	24
<b>Tabela 5.</b> Diferentes classificações do IPI-LLC de acordo com a sobrevida global em cinco anos. .....	24
<b>Tabela 6.</b> Principais alterações mapeadas com impacto no prognóstico da LLC. ....	25
<b>Tabela 7.</b> Principais alterações mapeadas com impacto no prognóstico da LLC. ....	28
<b>Tabela 8.</b> Guia terapêutico para pacientes com LLC RR elaborado pelo Grupo Brasileiro de LLC. .....	36
<b>Tabela 9.</b> Resumo das Recomendações de ibrutinibe pelas diretrizes clínicas para o tratamento da LLC RR.....	36
<b>Tabela 10.</b> Número de pacientes e porcentagem de uso por regime terapêutico para LLC no SUS no ano de 2021. ....	40
<b>Tabela 11.</b> Tecnologias disponíveis para o tratamento de pacientes com LLC. ....	42
<b>Tabela 12.</b> Preços lista e preços propostos para a incorporação de ibrutinibe.....	45
<b>Tabela 13.</b> Estudos clínicos conduzidos com ibrutinibe. ....	47
<b>Tabela 14.</b> Questão estruturada no formato PICO. ....	50
<b>Tabela 15.</b> Bases de dados para a busca de evidências científicas.....	52
<b>Tabela 16.</b> Estudos incluídos para análise.....	55
<b>Tabela 17.</b> Eventos adversos reportados na primeira análise do estudo RESONATE.....	62
<b>Tabela 18.</b> Regimes de tratamento administrados no grupo de escolha do médico do estudo OMB114242 (82).....	69
<b>Tabela 19.</b> Resultados da comparação indireta.....	71
<b>Tabela 20.</b> Critérios do Risco de Viés Geral.....	74
<b>Tabela 21.</b> Resumo das recomendações do uso de ibrutinibe em monoterapia por agências internacionais de ATS.....	83
<b>Tabela 22.</b> Resumo do modelo econômico desenvolvido. ....	84
<b>Tabela 23.</b> Critérios de ajuste paramétrico da curva de descontinuação ao tratamento. ....	89
<b>Tabela 24.</b> Critérios de ajuste paramétrico da curva de SLP. ....	90
<b>Tabela 25.</b> Critérios de ajuste paramétrico da curva de SG.....	90
<b>Tabela 26.</b> Preço de ibrutinibe proposto para incorporação.....	94
<b>Tabela 27.</b> Resultados de anos de vida ganhos e AVAQs por medicamento.....	95
<b>Tabela 28.</b> Resultado econômicos encontrados no modelo.....	96
<b>Tabela 29.</b> Resultados do modelo de custo-efetividade.....	96
<b>Tabela 30.</b> Parâmetros variados na ASD – RCEI de AVAQ. ....	96
<b>Tabela 31.</b> Resumo das variáveis da análise de impacto orçamentário. ....	99
<b>Tabela 32.</b> Taxa de crescimento populacional entre 2019 e 2028. ....	99
<b>Tabela 33.</b> Extrapolação para o número de pacientes prevalentes tratamento para LLC em segunda linha. ....	100
<b>Tabela 34.</b> Extrapolação para o número de pacientes iniciando tratamento para LLC em segunda linha. ....	100
<b>Tabela 35.</b> Número de pacientes por ano de tratamento. ....	101
<b>Tabela 36.</b> Custo anual de tratamento considerado na análise de impacto orçamentário. ....	101

<b>Tabela 37.</b> Participação de mercado estimado no Impacto orçamentário. ....	102
<b>Tabela 38.</b> População elegível por medicamento e por ano para o cenário atual. ....	102
<b>Tabela 39.</b> População elegível por medicamento e por ano para o cenário proposto. ....	102
<b>Tabela 40.</b> Resultado de impacto orçamentário do caso base. ....	102
<b>Tabela 41.</b> Curva de market share e população elegível por medicamento e por ano para o cenário proposto na situação 1. ....	103
<b>Tabela 42.</b> Curva de market share e população elegível por medicamento e por ano para o cenário proposto na situação 2. ....	103
<b>Tabela 43.</b> Estudos excluídos com base na leitura de texto completo. ....	124



## SIGLAS

<b>Abrev.</b>	<b>Significado</b>
BR	Bendamustina associado a Rituximabe
BTKi	<i>Bruton's tyrosine kinase inhibitors</i>
CDF	células dendríticas foliculares
CIRS	<i>Cumulative illness rating scale</i>
DALY	<i>Disability-adjusted life years</i>
DDT	Diretrizes de Diagnóstico e Tratamento
Del17p	Deleção do braço curto do cromossomo 17
DP	Desvio padrão
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncologic Group</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FCR	Fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe
GBD	<i>Global burden of disease</i>
HOLA	Registro Observacional de Onco-Hematologia da América Latina
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IGHV	Região variável da cadeia pesada de imunoglobulinas
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPI-LLC	índice prognóstico internacional em LLC
LDH	Lactato desidrogenase
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RR	Recaído/Refratário
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SG	Sobrevida global
SHM	Hipermutação somática
SIA	Sistema de informações ambulatoriais
SIH	Sistema de informações hospitalares
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLT	Síndrome de lise tumoral
SLT	Sobrevida livre de tratamento
SUS	Sistema Único de Saúde
TPP	Tempo para progressão
TTO	<i>Time-trade off</i>
USD	Dólares americanos
VAS	Escala analógica visual
YLD	<i>Years lived with disability</i>
YLL	<i>Years life lost</i>

## RESUMO

**Tecnologia:** ibrutinibe

**Indicação proposta:** pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas

**Descrição da doença:** A leucemia linfocítica crônica (LLC) é um tipo de tumor de células hematológicas que é caracterizado pela alta expressão de linfócitos B CD5<sup>+</sup>. A LLC é uma doença rara, de acordo com a política nacional de doenças raras, com uma incidência de 3,7 casos a cada 100 mil habitantes. Após o diagnóstico da doença, pacientes não sintomáticos ficam na fase de *watch and wait*, onde o tratamento farmacológico deve ser iniciado apenas no início dos sintomas. O perfil de pacientes mais grave que apresenta uma alta necessidade médica não atendida é de pacientes que apresentam refratariedade aos tratamentos disponíveis ou apresentam uma recidiva após uma linha de tratamento. Para esse perfil de pacientes, os inibidores de tirosina quinase de Bruton (BTKi) são considerados padrão ouro no tratamento, onde os estudos demonstram uma superioridade em desfechos importantes como sobrevida global e sobrevida livre de progressão, com importantes ganhos em qualidade de vida. Atualmente, pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde possuem disponibilidade de acesso apenas a terapias mais antigas, sendo agentes alquilantes (como clorambucila) e análogos de purina (como a fludarabina) os tratamentos mais ofertados. Esses agentes, hoje em dia, não são recomendados em diretrizes clínicas para todos os pacientes, pois, a clorambucila não é considerada eficaz no cuidado da LLC RR e a fludarabina, que demonstra uma eficácia quando associada a ciclofosfamida e rituximabe em primeira linha, não é indicada para todos os pacientes por conta de seu perfil de toxicidade e eventos adversos. Dessa forma, a grande maioria dos pacientes de LLC RR no SUS recebe tratamentos que hoje em dia são considerados ineficazes, sendo subtratados e resultando em um alto impacto na sobrevida global. Ibrutinibe foi o primeiro BTKi aprovado para LLC no Brasil e no mundo, aprovado em mais de 100 países, com 8 anos de acompanhamento. No estudo RESONATE, o ibrutinibe demonstrou superioridade em relação ao ofatumumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20 considerado o padrão de tratamento na época da condução do estudo, nos desfechos de taxa de resposta, sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Além disso, pacientes em tratamento com ibrutinibe demonstraram um ganho importante na qualidade de vida. A partir dos resultados do estudo RESONATE e do acompanhamento de longo prazo, ibrutinibe é o único BTKi incluso na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde - OMS para pacientes com LLC RR, sendo o único recomendado como essencial para pacientes com LLC RR. Dessa forma, com o objetivo

de reduzir a necessidade médica não atendida, a proposta é de incorporação de ibrutinibe, em monoterapia, para pacientes com LLC RR que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purina.

**Revisão Sistemática:** Neste Parecer Técnico-Científico (PTC), o objetivo foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do uso de ibrutinibe no tratamento da LLC RR em pacientes inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas em comparação a terapias ativas, visto que hoje no Brasil ainda não há diretrizes clínicas com orientações específicas para o tratamento dos pacientes em questão. Foram identificadas 5 publicações. Três publicações do estudo RESONATE, onde foi feita a comparação entre ibrutinibe e ofatumumabe, uma publicação de comparação indireta de tratamentos a comparação indireta entre ibrutinibe e tratamento de escolha do médico, como regimes contendo rituximabe, bendamustina e fludarabina, que se aproxima do padrão de cuidado nesta indicação, e uma publicação de comparação entre ibrutinibe e rituximabe. Para a população-alvo objeto deste pedido de incorporação, ibrutinibe apresentou uma redução de 78% no risco de progressão da doença ou morte se comparados àqueles tratados com ofatumumabe (HR: 0,22 [IC95% 0,15-0,32];  $p < 0,001$ ). Até mesmo após uma mediana de acompanhamento de 74 meses, a SG mediana foi de 67,7 meses (IC 95%: 61,0-NE) no braço ibrutinibe e 65,1 meses (IC 95%: 50,6-NE) no braço ofatumumabe, a análise feita e ajustada após o crossover (68%) para ibrutinibe, aponta a redução no risco de morte de 76% (HR: 0,240; IC 95%: 0,105-0,550), o que mostra a relevância do impacto em sobrevida nos pacientes tratados com ibrutinibe. As ocorrências de qualquer EA de grau três ou quatro foram reportadas em 51% e 39% dos pacientes dos grupos ibrutinibe e ofatumumabe, respectivamente. Ao longo de até 71 meses de tratamento, EAs hematológicos de grau  $\geq 3$  comumente relatados incluíram neutropenia (25%), trombocitopenia (10%) e anemia (9%). Contudo, a incidência de descontinuação devido aos EAs foi baixa e similar em ambos os grupos de tratamentos, com cerca de 4% em cada grupo. Na análise final, os EAs decorrentes do tratamento mais comumente relatados de qualquer grau (ocorrendo em  $\geq 20\%$  da população) permaneceram consistentes com relatos anteriores de pacientes tratados com ibrutinibe e geralmente diminuíram ao longo do tempo para pacientes que permaneceram na terapia com ibrutinibe. Ao avaliar a qualidade de vida dos pacientes a partir da ferramenta EQ-5D-5L, foi demonstrado uma proporção maior de pacientes que obtiveram melhora clinicamente significativa em suas pontuações com ibrutinibe (66%) do que com ofatumumabe (45%), e uma proporção maior de pacientes obteve melhora clinicamente significativa no escore FACIT-F com ibrutinibe (65%) do que com ofatumumabe (49%). A comparação indireta entre ibrutinibe e tratamento de escolha do

médico identificou os benefícios para SLP, SG e TRG. Foi reportada uma redução no risco de progressão ou morte de 94% (HR: 0,06, IC 95%: 0,04 – 0,11), assim como a redução no risco de morte de 75% (HR: 0,25; IC 95%: 0,12 – 0,54) e a maior chance de resposta que seus comparadores tiveram maior chance de resposta que seus comparadores (OR: 38,07; IC 95%: 14,68 – 98,72). Os resultados apresentados no estudo de comparação do ibrutinibe versus rituximabe, também houve um aumento significativo de SLP, SG e TRG. O uso de ibrutinibe resultou na redução de 82% no risco de progressão ou morte (HR: 0,18; IC95%: 0,105-0,308; p <0,0001) e uma melhora de SG no grupo ibrutinibe quando comparada ao grupo rituximabe (HR: 0,446 [IC95% 0,221-0,900]; p=0,0206). Além de apresentar EAs de todos os graus comparáveis entre os dois grupos de tratamento.

**Risco de viés e qualidade da evidência:** Com base na avaliação da qualidade do estudo clínico randomizado de fase III RESONATE, a confiança da evidência é alta para fundamentar a decisão de incorporação de ibrutinibe para os desfechos de SG, SLP e EAG. Para estes desfechos, o risco de viés foi considerado baixo.

**Recomendação de agências de avaliação de tecnologias em saúde:** Ibrutinibe possui recomendação positiva para pacientes com LLC RR inelegíveis a análogos de purina em agências como NICE, SMC, PBAC e HAS. Além disso, o NICE faz recomendação do uso de ibrutinibe em monoterapia em pacientes que não são previamente tratados, mas apresentam fatores de risco como del17p ou TP53 mutado.

**Análise custo-efetividade:** Foi desenvolvido um modelo de custo-efetividade e custo-utilidade de sobrevida particionada para avaliação da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de ibrutinibe comparado escolha do médico. As Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas publicadas pelo Ministério da Saúde em 2014 foram seguidas para todo o desenvolvimento do modelo. Como recomendado, foi aplicado um desconto de 5% ao ano em desfechos e custos. A escolha do médico utilizada como comparador foi escolhido a partir de análise do DATASUS referente à APAC de LLC em segunda linha (código do procedimento SIGTAP 0304030066), cujos resultados apontam que diversos medicamentos são atualmente utilizados para tratamento da doença. Além disso, não existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) e não foram avaliadas incorporações de medicamentos pela Conitec para a população de LLC RR no SUS, sendo um complicador para o estabelecimento de um comparador específico para o cenário de LLC RR. Os dados de SG e SLP de ibrutinibe foram obtidos a partir dos dados publicados na última atualização do estudo RESONATE de 2019, cuja população é a mesma que a pleiteada nesta submissão, enquanto o dado de *hazard*

*ratio* (HR) entre ibrutinibe e escolha do médico, utilizado para determinação das curvas de sobrevida do comparador, foi retirado da meta-análise em rede de Sorensen et al., (2017). Sobre as curvas de sobrevida de ambos os braços foi aplicada a taxa de mortalidade geral da população brasileira, de maneira a se capturar na análise tanto as mortes causadas pela LLC RR quanto por outras causas. A partir disso, estabeleceu-se um horizonte temporal de 17 anos, o menor valor possível para que se capturasse a jornada de todos os pacientes em tratamento até a morte. Foram consideradas também: a intensidade relativa de dose para ibrutinibe retirada de estudo complementar ao RESONATE, que neste caso considerou apenas as reduções de dose de pacientes que se mantiveram em tratamento com ibrutinibe até a progressão; e a curva de descontinuação de tratamento, que considera os pacientes que descontinuaram o tratamento com ibrutinibe antes da progressão por diferentes motivos, como eventos adversos e decisão médica. Optou-se por incluir esses dois parâmetros no modelo pois todos eles foram extraídos do mesmo estudo RESONATE, o que significa que as curvas de SLP e SG podem ter sido diretamente impactadas pelas reduções de dose ou descontinuação do tratamento. O preço proposto para incorporação de ibrutinibe é de R\$ 13.500,00 por 30 comprimidos de 420 mg, o que configura um desconto de 57,2% sobre o preço Preço Máximo de Venda ao Governo 0% (PMVG 0%) publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em junho de 2023. O uso do preço do medicamento com isenção do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços (ICMS) se justifica a partir da inclusão de ibrutinibe no convênio 162/94 (atualizado pelo convênio 132/2021), que informa a lista de medicamentos onde há a desoneração de ICMS de medicamentos oncológicos. Com isso, o custo mensal de tratamento seria de R\$ 13.500,00. Os resultados mostraram que ibrutinibe apresenta maior benefício clínico e maior custo, atingindo 4,35 anos de vida ganhos e 3,39 AVAQs para o paciente com LLC RR. O valor médio de AVAQs ganhos na análise de sensibilidade probabilística foi de 3,3, reiterando o resultado obtido no caso base. As razões de custo-efetividade incremental (RCEIs) da incorporação de ibrutinibe em comparação à escolha do médico para os desfechos em anos de vida ajustados pela qualidade (VAQs) e em anos de vida foram de R\$ 147 mil e R\$ 115 mil, respectivamente.

**ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:** Foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário dinâmico para analisar o impacto financeiro da incorporação de ibrutinibe ao SUS. Utilizou-se como população base a demanda aferida no sistema DATASUS, incluindo prevalência e estimativas de incidência, e uma distribuição de mercado (*market share*) progressivo entre 30% e 70% nos 5 anos de análise. O IO acumulado

em 5 anos apresentou o resultado de R\$ 183 milhões. Porém, na análise de sensibilidade observou-se que ao se adotar uma curva de *market share* variando entre 10% e 90% o resultado de IO foi de apenas R\$ 144 milhões, uma redução de 21,1% sobre o caso base; já se a curva de *market share* variar entre 40% e 60%, o IO será de R\$ 202 milhões, um incremento de cerca de 10,6% sobre o caso base.

**Conclusão:** A LLC RR é uma doença rara e grave, que tem alto impacto na qualidade de vida e na sobrevida global dos pacientes. Com o avançar dos anos, estudos clínicos robustos com novas moléculas trouxeram novas alternativas para o tratamento dos pacientes que possuíam uma alta necessidade não atendida. Ibrutinibe foi o primeiro iBTK aprovado para a indicação de pacientes com LLC RR, mudando completamente o cenário do tratamento da doença em todo o mundo. A partir dos dados do estudo RESONATE, foi possível observar que o uso de ibrutinibe resultou num aumento da SLP e SG quando comparado ao ofatumumabe. Além disso, os pacientes em uso de ibrutinibe tiveram um ganho relevante de qualidade de vida. Além do estudo de comparação direta, outras evidências de comparação indireta demonstram a superioridade de ibrutinibe com outras terapias para pacientes com LLC RR. Atualmente, os pacientes tratados no SUS possuem uma defasagem do acesso a terapias que podem alterar o curso da doença, onde a maioria dos pacientes são tratados com clorambucila, um agente alquilante ultrapassado com baixa taxa de resposta para esse perfil. Essa disparidade no acesso a tecnologias de ponto pode trazer diferença no desfecho dos pacientes quando tratados no âmbito público ou privado. A proposta de incorporação de ibrutinibe para essa população se faz necessária para que os pacientes do sistema público de saúde tenham acesso a tecnologias inovadoras que podem trazer benefícios expressivos. Com o objetivo dessa disponibilização, as análises econômicas consideraram um desconto de 57,2% do preço do produto quando comparado com o PMVG 0%. Esse desconto aplicado ao modelo econômico de custo-efetividade resultou em uma RCEI de R\$ 147 mil e R\$ 115 mil para AVAQ e anos de vidas ganhos, respectivamente. Apesar dos valores estarem acima do limiar de custo-efetividade, deve-se considerar que esses valores estão de acordo com as incorporações recentes no cenário de onco-hematologia no Brasil, sendo que o benefício proposto por ibrutinibe é superior a outras tecnologias previamente incorporadas para outras indicações. O impacto orçamentário resultante de R\$ 183 milhões também se encontra de acordo com incorporações prévias da Conitec para outras indicações. É importante salientar que o comparador utilizado no modelo econômico foi a APAC de segunda linha de tratamento, tendo um valor fixo mensal de R\$ 1.800, que se encontra defasado quando considerado o preço de tecnologias para a

mesma indicação (ou para linhas prévias) analisadas pela Conitec, como por exemplo a análise do regime de FCR para pacientes com LLC não previamente tratados, onde o custo mensal de rituximabe a partir do segundo ciclo é superior a R\$ 2 mil. Considerando os benefícios clínicos e sociais da incorporação de ibrutinibe para os pacientes do Sistema Único de Saúde, recomenda-se a incorporação desse medicamento para os pacientes com LLC RR inelegíveis aos análogos de purina.

## FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento.

**Tecnologia:** Ibrutinibe

**Nome comercial:** Imbruvica®

**Apresentações:** Comprimidos revestidos com 140 mg de ibrutinibe em blísteres com 30 comprimidos e Comprimidos revestidos com 420 mg de ibrutinibe em blísteres com 30 comprimidos.

**Detentor do registro:** Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

**Fabricante:** Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

**Indicação aprovada na Anvisa:** Imbruvica® é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC).

**Indicação proposta:** Pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada/refratária inelegíveis aos análogos de purina

**Posologia:** 420 mg administrados uma vez ao dia por via oral

**Administração:** via oral

**Dados de Propriedade Intelectual:** PI0622054-1

**Contraindicações:** Imbruvica® (ibrutinibe) é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida (por exemplo, reações anafiláticas e anafilactoides) ao ibrutinibe ou aos excipientes em sua formulação.

**Precauções e Riscos Associados:** verificar o item 5 “Advertências e Precauções” da bula de Imbruvica® (ibrutinibe) anexada ao processo de submissão.

**Eventos adversos:** verificar o item 9 “Reações Adversas” da bula Imbruvica® (ibrutinibe) anexada ao processo de submissão.

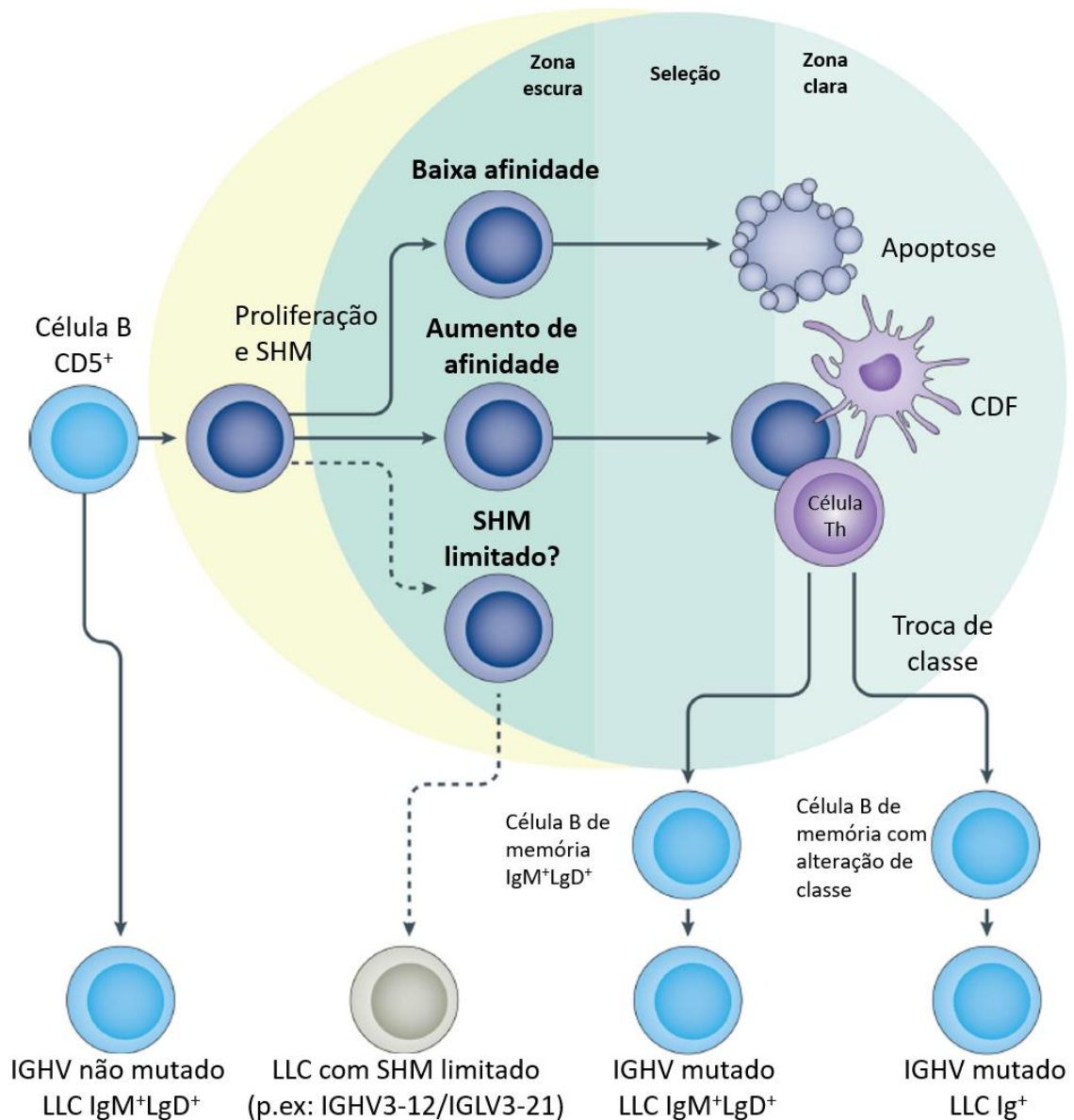


# 1 Condição Clínica

## 1.1 Descrição geral da doença

Leucemia linfocítica crônica (LLC) é um tipo de leucemia de células B CD5<sup>+</sup>, sendo caracterizada pelo acúmulo de linfócitos pequenos com aparência madura no sangue, medula e tecidos linfoides (1). Este tipo de leucemia se apresenta como uma doença complexa, que é resultado da alta proliferação das células B CD5<sup>+</sup> e do acúmulo de mutações somáticas desencadeando diferentes perfis da doença (1). Alguns mecanismos de formação da LLC são descritos na Figura 1.

**Figura 1.** Origem celular da LLC.



Adaptado de Kipps et al., 2017 (1).

Legenda: CDF: células dendríticas foliculares; SHM: hipermutação somática. LLC: leucemia linfocítica crônica. IGHV: região variável da cadeia pesada de imunoglobulinas.

A LLC é o tipo de leucemia mais comum em adultos no ocidente e representa aproximadamente 30% de todas as leucemias neste grupo populacional (1). É caracterizada por curso clínico heterogêneo, podendo variar de linfocitose indolente assintomática para uma doença mais avançada e com complicações associadas. Alguns pacientes permanecem com uma doença estável após o diagnóstico por um longo período (alguns pelo resto da vida) não necessitando de terapia, enquanto outros progridem rapidamente para uma doença mais avançada com desfecho fatal dentro de dois a três anos após o diagnóstico (17).

A apresentação clínica ao diagnóstico é extremamente variável. Aproximadamente 60% dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico e pode haver suspeita de doença após um hemograma de rotina. Quando sintomáticos, os pacientes podem apresentar desde sintomas vagos de fadiga ou sudorese até linfonodomegalias em até 80% dos casos e esplenomegalia moderada em até 50%. Hepatomegalias também podem estar presentes, porém são menos frequentes. Anemia e trombocitopenia podem ser observadas em cerca de 15-30% dos pacientes devido à infiltração medular ou fenômeno autoimune (16).

## 1.2 Doença recidivada ou refratária

A Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR) é a forma da doença onde há um aumento da complexidade do manejo dos pacientes após progressão à primeira linha de tratamento. Esses pacientes são classificados de acordo com o tempo até o reaparecimento da doença ou falha ao tratamento.

A recidiva de doença em LLC é definida como evidência de progressão da doença no período após 6 meses do término do tratamento em primeira linha em um paciente que já atingiu critérios de remissão de doença, ou seja, apresentou Resposta Completa ou Resposta Parcial ao tratamento. A LLC como doença refratária é definida como falha no tratamento (Doença Estável) ou como progressão (doença Progressiva) em um período inferior a 6 meses desde o término do tratamento em primeira linha (1L) (2).

Os critérios de resposta ao tratamento são definidos de acordo com o *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* conforme tabela abaixo:

**Tabela 1.** Definição de resposta pelo iwCLL.

Grupo	Parâmetro	CR	PR	PD	SD
A	Linfonodos	Nenhum $\geq$ 1,5 cm	Redução $\geq$ 50% (comparado à linha de base)*	Aumento $\geq$ 50% (comparado à linha de base ou resposta)	Mudança entre -49% e +49%
	Tamanho do fígado e/ou do baço†	Baço < 13 cm; Fígado normal	Redução $\geq$ 50% (comparado à linha de base)	Aumento $\geq$ 50% (comparado à	Mudança entre -49% e +49%

				linha de base ou resposta)	
	Sintomas constitucionais	Nenhum	Qualquer	Qualquer	Qualquer
	Contagem de linfócitos circulantes	Normal	Redução ≥ 50% (comparado à linha de base)	Aumento ≥ 50% (comparado à linha de base)	Mudança entre -49% e +49%
<b>B</b>	Contagem de plaquetas	≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /L	≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /L ou aumento ≥ 50% (comparado à linha de base)	Redução ≥ 50% (comparado à linha de base secundário a LLC)	Mudança entre -49% e +49%
	Hemoglobina	≥ 10,0 g/DL (sem transfusão e sem uso de eritropoetina)	≥ 11,0 g/DL ou aumento ≥ 50% (comparado à linha de base)	Redução de ≥ 2,0 g/dL da linha de base secundária a LLC	Aumento < 11,0 g/dL ou redução < 50% da linha de base ou redução de 2 g/dL
	Medula	Normocelular, sem células de LLC e sem nódulos B-linfóides	Presença de células LLC, ou de nódulos linfóides B, ou não feito	Aumento ≥ 50% de células de LLC em biópsias sequenciais	Sem alteração

Adaptado de Hallek et al., 2018 (2)

† O tamanho do baço é considerado normal se <13 cm. Não existe um consenso internacional firmemente estabelecido sobre o tamanho de uma libra normal; Portanto, o tamanho do fígado deve ser avaliado por imagem e palpação manual em ensaios clínicos e ser registrado de acordo com a definição usada em um protocolo de estudo.

\* soma dos produtos de 6 ou menos linfonodos (conforme avaliado por tomografia computadorizada e exame físico em ensaios clínicos ou por exame físico na prática geral)

Legenda: CR, remissão completa (todos os critérios devem ser preenchidos); DP, doença progressiva (pelo menos um dos critérios do grupo A ou do grupo B deve ser preenchido); PR, remissão parcial (para um PR, pelo menos dois dos parâmetros do grupo A e um parâmetro do grupo B precisam melhorar se previamente anormais; se apenas um parâmetro de ambos os grupos A e B for anormal antes da terapia, apenas um precisa melhorar); DS, doença estável (todos os critérios devem ser preenchidos; sintomas constitucionais por si só não definem DP)

A progressão da doença para a LLC RR demonstra uma piora no prognóstico dos pacientes. Uma análise de pacientes que foram tratados com o regime de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) demonstrou que os indivíduos que progrediram antes de 36 meses apresentaram um tempo de sobrevida global mediana de 12 meses, enquanto aqueles que tiveram tempo para progressão igual ou superior a 36 meses apresentaram sobrevida global de 44 meses (3).

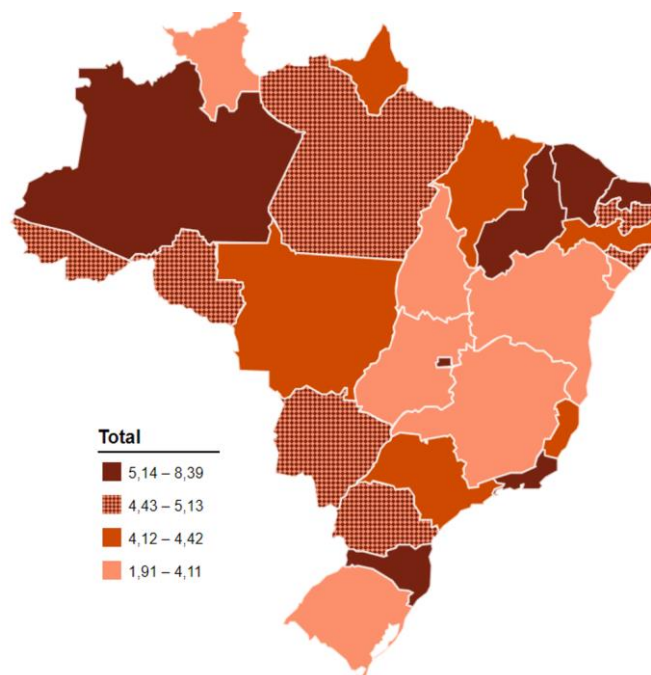
Em estudo conduzido por Guerin et al., (2015) (4) pacientes com LLC RR apresentaram mais hospitalizações (58%), dias hospitalizados (77%), visitas à emergência (39%) e consultas ambulatoriais (42%) que no período antes da doença ser recidivada ou refratária. Além disso, os custos médicos totais quase dobraram quando os dois períodos foram comparados (pré doença recidiva ou refratária Dólares Americanos [USD] 3.851; doença recidivada ou refratária: USD 7.303), sendo as hospitalizações e consultas ambulatoriais os principais responsáveis pelo aumento destes custos (4).

### 1.3 Epidemiologia

Estimativas específicas de LLC são escassas no Brasil. De acordo com as estimativas do GLOBOCAN, a prevalência de leucemias em todo o mundo em cinco

anos foi de 1.340.506 casos e a incidência foi de 474.519 casos (taxa ajustada pela idade de 5,4 casos a cada 100 mil habitantes) (5).

**Figura 2.** Incidência de leucemias de acordo com o INCA para o triênio 2023-2025.



Adaptado de INCA, 2022 (6).

Pela etiologia da doença, onde muitos pacientes continuam assintomáticos por um período, dados epidemiológicos específicos sobre LLC são escassos. Os estudos disponíveis demonstram que a LLC ocupa cerca de 22% a 30% entre as leucemias nos adultos, ocorrendo maior frequência nos países ocidentais e raramente em países asiáticos (7).

Alguns estudos disponíveis demonstram que há uma diferença regional na incidência de LLC: Nos Estados Unidos da América (EUA), dados do SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), a incidência foi estimada em 1% a 2% na população geral ou 3,7 casos/100 mil habitantes/ano, compreendendo 25% a 30% das leucemias. Na Dinamarca, esse número foi superior, chegando entre 35% e 40% das leucemias. Em países asiáticos (Japão, China e outros) a LLC ocupa de 3% a 5% das leucemias, tendo uma incidência até 26 vezes menos que no Canadá, por exemplo (7–9). De acordo com Eichhorst et al., 2021, a incidência da LLC no ocidente chega a 4,2 casos/100 mil habitantes/por ano, aumentando para mais de 30 casos/100 mil habitantes/ano em pacientes com idade superior a 80 anos. A mediana de idade para esses pacientes é de 72 anos (10).

A LLC é classificada como doença rara<sup>1</sup>. No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) chegam a um número de 11.540 casos de leucemia por ano do triênio de 2023 a 2025, com um risco estimado de 5,33 casos por 100 mil habitantes. Esses números demonstram que as leucemias ocupam a décima posição (excluindo os tumores de pele não melanoma) dentro os tumores mais incidentes no país (6).

Dados oficiais de incidência e letalidade da LLC no Brasil não estão disponíveis. Segundo um estudo brasileiro de prevalência no Vale do Paraíba, a incidência é de 2,4 casos por 100 mil habitantes (12). O registro brasileiro de LLC, em publicação de 2017, analisou retrospectivamente 1.903 casos e identificou a idade média ao diagnóstico de 66 anos com leve predominância do sexo masculino de 56% (taxa masculino/feminino = 1,26/1). Além disso, sexo masculino foi associado a doença mais avançada (Binet B/C, masculino *versus* feminino: 41% *versus* 33%, p=0,001) (13). Outro estudo conduzido em um Hospital Oncológico do Mato Grosso demonstrou que a LLC representou 6,4% dos pacientes com neoplasias hematológicas no período de 2004 a 2014 (11).

**Tabela 2.** Diferentes classificações do IPI-LLC de acordo com a sobrevida global em cinco anos.

Neoplasia hematológica	Número de pacientes	% em relação ao total
<b>Leucemia Mielóide Crônica</b>	131	22,2%
<b>Linfoma não-Hodking</b>	119	20,2%
<b>Mieloma Múltiplo</b>	93	15,8%
<b>Trombocitemia essencial</b>	49	8,3%
<b>Linfoma de Hodking</b>	39	6,6%
<b>Leucemia Linfocítica Crônica</b>	<b>38</b>	<b>6,4%</b>
<b>Policitemia Vera</b>	34	5,8%
<b>Leucemia Mielóide Aguda</b>	27	4,6%
<b>Síndrome Mieloplástica</b>	21	3,6%
<b>Leucemia Linfocítica Aguda</b>	13	2,2%
<b>Síndrome Mieloproliferativa</b>	10	1,6%
<b>Outras neoplasias hematológicas</b>	16	2,7%
<b>Total</b>	590	100%

Adaptado de Granjeiro et al., 2018 (11)

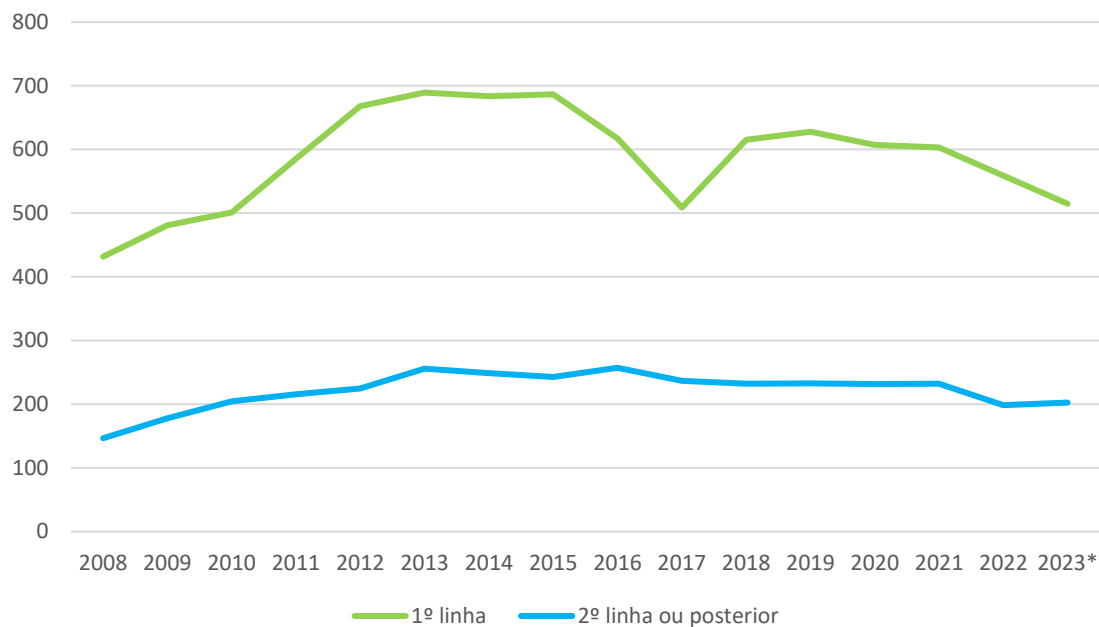
O estudo conduzido por Hungria et al., 2019 levantou os dados epidemiológicos do Registro Observacional de Onco-Hematologia da América Latina (*Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study*) em pacientes com diversos tumores hematológicos, incluindo a LLC. O registro incluiu nove hospitais brasileiros (um hospital privado e oito públicos) com 273 pacientes com LLC. No Brasil, a mediana de idade dos pacientes com LLC foi de 66 (23 a 96) anos onde a maioria dos pacientes apresentou 60 anos ou mais (12).

Apesar de não poder ser utilizada como uma ferramenta para análise epidemiológica, os procedimentos ambulatoriais do DataSUS demonstram o impacto e o número de

<sup>1</sup> A doença rara é definida como aquela que afeta até 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos (133).

paciente atualmente tratado no Sistema Único de Saúde (SUS). A análise dos dois procedimentos disponíveis para o tratamento de pacientes com LLC (03.04.03.005-8 - Quimioterapia de leucemia linfocítica crônica - 1ª linha e 03.04.03.006-6 - Quimioterapia de leucemia linfocítica crônica - 2ª linha) demonstra uma estabilidade no número de pacientes com LLC com necessidade de tratamento no sistema público de saúde (13).

**Figura 3.** Estimativa de pacientes em tratamento com LLC no SUS.



Adaptado de DataSUS, 2023, Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) (13).

#### 1.4 Sintomas, diagnóstico e classificação de risco

Aproximadamente 60% dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico e pode haver suspeita de doença após um hemograma de rotina, que é um exame comum com acesso amplamente disponível. Quando sintomáticos, os pacientes podem apresentar desde sintomas vagos de fadiga ou sudorese até linfonodomegalias em até 80% dos casos e esplenomegalia moderada em até 50%. Hepatomegalias também podem estar presentes, porém são menos frequentes. Anemia e trombocitopenia podem ser observadas em cerca de 15-30% dos pacientes devido à infiltração medular ou fenômeno autoimune (16).

Para o diagnóstico, a LLC é definida com a presença de pelo menos  $5 \times 10^9/L$   $CD5^+/CD23^+$  linfócitos B monoclonais no sangue periférico por mais de três meses, com a imunofenotipagem do sangue periférico sendo o suficiente para o diagnóstico (14). Após o diagnóstico, o estadiamento do paciente é essencial para estabelecimento do prognóstico e do tratamento recomendado.

Dois sistemas de estadiamento clínico (Rai e Binet) foram introduzidos na década de 70 e ainda são largamente usados (6). O Rai foi modificado para reduzir o número de

grupos prognósticos de 5 para 3 (25). Estes dois sistemas são simples, baratos e podem ser prontamente aplicados na prática clínica baseados apenas no exame físico e hemograma, sem necessidade de exames de imagem.

O Rai modificado define como doença de baixo risco aquela em que os pacientes apresentam apenas linfocitose com células de LLC no sangue e/ou medula (anteriormente Rai 0). Pacientes com linfocitose no sangue periférico, linfonodos aumentados (palpáveis ou não), esplenomegalia e/ou hepatomegalia são definidos como pacientes com doença de risco intermediário (anteriormente Rai I ou II). A doença de alto risco inclui pacientes com anemia relacionada à doença (hemoglobina [Hb]<11,0g/dl) (anteriormente Rai III) ou plaquetopenia (<100X10<sup>9</sup>/L) (anteriormente Rai IV).

O sistema Binet é baseado no número de áreas linfóides acometidas, definidas pela presença de linfonodos aumentados (≥ 1 cm) ou organomegalias, e pela presença ou não de anemia/plaquetopenia (Binet A: Hb ≥ 10g/dL, plaquetas ≥100 x 10<sup>9</sup>/L; > 2 áreas envolvidas – linfonodos e/ou órgãos linfóides aumentado; Binet B: Hb ≥ 10g/dL, plaquetas ≥100 x 10<sup>9</sup>/L , ≥ 3 áreas envolvidas – linfonodos e/ou órgãos linfóides aumentados; e Binet C: Hb<10g/dL e/ou plaquetas <100 X 10<sup>9</sup>/L) (6, 26).

**Tabela 3.** Diferentes classificações do IPI-LLC de acordo com a sobrevida global em cinco anos.

Sistema	Apresentação clínica	SG mediana em anos
<b>Estadiamento Rai modificado</b>		
<b>0 (risco baixo)</b>	Linfocitose no sangue e medula	> 10
I e II (risco intermediário)	Linfadenopatia, esplenomegalia ± hepatomegalia	7
III e IV (risco alto)	Anemia, trombocitopenia	0,75 a 4
<b>Estadiamento Binet</b>		
A	Menos de três áreas de linfadenopatia; sem presença de anemia ou trombocitopenia	12
B	Mais de três áreas envolvidas; sem anemia ou trombocitopenia	7
C	Hemoglobina < 100 g/L; Plaquetas 100 x 10 <sup>9</sup> /L	2 a 4

Adaptado de Gribben, 2010 (15)

Legenda: SG: sobrevida global.

Na prática, estadiamento Rai ou Binet podem estratificar pacientes de acordo com o risco de doença, contudo, há muitos biomarcadores que podem fornecer informação prognóstica adicional incluindo prever se determinada terapia será eficaz ou não. Os biomarcadores prognósticos mais relevantes são o status mutacional IGHV, microglobulina β-2 sérica e a presença de deleção do braço curto do cromossomo 17 (del17p) e/ou mutação do gene TP53 (23).

Seguindo a identificação de novos marcadores prognósticos, vários sistemas de estratificação e escores prognósticos têm sido propostos baseados em análise

multivariada para definição daqueles com significância estatística (23). Estes modelos são fundamentais para identificar tanto população de pacientes de alto risco para protocolos experimentais, quanto pacientes com prognóstico muito bom, mesmo em estágios avançados da doença. Um desses *escores* é o índice prognóstico internacional em LLC (IPI-LLC) que inclui estadiamento Rai/Binet, idade, *status* IGHV, microglobulina  $\beta$ -2 e presença de del17p e/ou mutação de TP53. Esse *score* foi desenvolvido usando dados de  $\geq 4.500$  pacientes tratados dentro ou fora de estudos clínicos com validação extensiva em diversas coortes.

**Tabela 4.** Questões avaliadas pelo IPI-LLC.

Questão	Possíveis repostas
<b>Idade do paciente</b>	A) $\leq 65$ anos B) $> 65$ anos
<b>Binet B/C ou Rai I-V?</b>	A) Sim B) Não
<b>Microglobulina <math>\beta</math>-2</b>	A) $\leq 3,5$ mg/L B) $> 3,5$ mg/L
<b>IGHV não-mutado?</b>	A) Sim B) Não
<b>Deleção do 17p (FISH) e/ou mutação do gene TP53?</b>	A) Sim B) Não

Adaptado de International CLL-IPI working group, 2016 (16)

O IPI-LLC define quatro grupos de risco (baixo, intermediário, alto e muito alto). Comparado aos estadiamentos clínicos, este sistema é capaz de fornecer informações adicionais sobre o prognóstico em relação a sobrevida. Pacientes com o IGVH não mutado possuem uma sobrevida global em 10 anos inferior aos pacientes com IGVH mutado, 24% vs 65% de pacientes vivos respectivamente (27). O uso do IPI-LLC torna-se necessário pela sua capacidade de identificar pacientes com LLC que não são indicados ao tratamento com quimioterápicos tradicionais e que representam uma demanda urgente por novos tratamentos. O valor prognóstico de biomarcadores e escores podem mudar com a incorporação de novas terapias (27).

**Tabela 5.** Diferentes classificações do IPI-LLC de acordo com a sobrevida global em cinco anos.

Categoria IPI-LLC	SG em cinco anos	Consequência clínica potencial
<b>Baixo</b>	93,2%	Não tratar
<b>Intermediário</b>	79,3%	Tratar apenas se a doença for sintomática
<b>Alto</b>	63,3%	Não tratar apenas se a doença for assintomática
<b>Muito alto</b>	23,3%	Se necessário tratar, não utilizar quimioterapia, dê preferência a terapias alvo ou inclusão em estudos clínicos

Adaptado de Hallek e Al-Sawaf 2021 (17)

Legenda: SG: sobrevida global; IPI-LLC: índice prognóstico internacional em leucemia linfocítica crônica.

Apesar do melhor entendimento relacionado aos marcadores prognósticos, a idade merece especial atenção. Mais importante do que a idade cronológica é relacioná-la



com as condições físicas (*Eastern Cooperative Oncologic Group*, ECOG) e comorbidades dos pacientes. Mais de 80% dos pacientes com LLC tem pelo menos uma comorbidade tais como doença cardíaca, pulmonar, renal ou diabetes e quase 50% têm uma comorbidade importante refletindo na sua qualidade de vida. Um estudo do Registro Observacional de Onco-Hematologia da América Latina (HOLA) demonstrou que 71,3% dos pacientes com LLC incluídos possuíam comorbidades no diagnóstico, onde as comorbidades mais frequentes foram: hipertensão (46,1%), doenças cardíacas (15,7%) e diabetes (15,1%) (12).

Escalas como a CIRS (*cumulative illness rating scale*) e a taxa de filtração glomerular podem ser utilizadas para determinar se o paciente é fisicamente apto (*fit*) ou inapto (*unfit*), permitindo buscar tratamentos mais eficazes e toleráveis nessas populações. Os desenhos de estudos clínicos felizmente já se preocupam em incluir pacientes *unfit* que justamente estão mais próximo da prática clínica (14, 23).

Nas últimas duas décadas, características biológicas significantes têm sido descobertas incluindo o status mutacional da IGHV e anormalidades genéticas com papel patogênico na LLC. Essas alterações tem implicação tanto no prognóstico quanto no direcionamento do tratamento (18). Abaixo alguns fatores de risco que são relacionados com piores prognósticos para LLC:

**Tabela 6.** Principais alterações mapeadas com impacto no prognóstico da LLC.

Tipo de fator prognóstico	Fator prognóstico
<b>Clínicos e dos pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Idade:</b> Pacientes mais idosos possuem pior prognóstico, principalmente quando relacionado a idade biológica (refletido pela fragilidade, status de performance e comorbidades)</li> <li>• <b>Comorbidades:</b> Pacientes com escores CIRS &gt; 6 possuem pior prognóstico e não são elegíveis a terapia padrão em primeira linha</li> <li>• <b>Função renal:</b> pacientes com baixa função renal possuem baixa tolerância a quimioimunoterapia.</li> </ul>
<b>Tempo de dobra de linfócitos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempo necessário para duplicar a população de linfócitos. Em geral, quanto menor o tempo, menos favorável é o prognóstico dos pacientes. Pacientes com o tempo curto de duplicação normalmente progridem mais rapidamente.</li> </ul>
<b>Anormalidades citogenéticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Deleção (del) 13q:</b> prevalência de aproximadamente 50%; sozinho confere um bom prognóstico para os pacientes, com mediana de sobrevida de 15 anos ou mais;</li> <li>• <b>Del 11q:</b> prevalência estimada de 20 a 25%; associado com doença agressiva, com mediana de sobrevida global de aproximadamente seis anos; Preditor forte para respostas a terapia; Maior risco para os pacientes que apresentam apenas del11q;</li> <li>• <b>Trissomia do 12:</b> prevalência estimada entre 15 e 20%; pode estar associado com menor tempo de tratamento livre de progressão, com mediana de sobrevida global de 7,5 anos</li> <li>• <b>Del 17p:</b> prevalência estimada entre 3 e 10% em pacientes em primeira linha e de 30% a 50% em pacientes RR; associado com doença agressiva e com resistência aos tratamentos; alta prevalência em pacientes com doença RR explicado pela seleção dos clones mais resistentes para a proliferação.</li> </ul>
<b>Status mutacional do IGHV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não mutado (50% dos pacientes): alta instabilidade genética, doença rapidamente agressiva, menos tempo em tratamento, menor sobrevida global (mediana de 4 a 5 anos);</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutado: doença indolente com bom prognóstico, maior tempo em tratamento e maior sobrevida global (mediana &gt; 15 anos)</li> </ul>
<b>Marcadores séricos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CD23 + quinase de timidina:</b> aumento dos dois marcadores estão relacionados com pior prognóstico;</li> <li>• <b>LDH:</b> aumento está relacionado com piores prognósticos; Níveis muito elevados podem levar a suspeita de estar ocorrendo a transformação de Richter;</li> <li>• <b>Microglobulina <math>\beta</math>-2:</b> marcador validado como fator prognóstico de LLC; aumento dos níveis do marcador estão relacionados a: doença em estágio avançado, alta carga tumoral; Doença volumosa; Extensão e padrão de infiltração da medula óssea; Baixa sobrevida global e pior respostas à terapia.</li> </ul>

Elaboração própria, baseado em: Wall et al., 2016 e Nabhan & Rosen, 2014 (18,19).

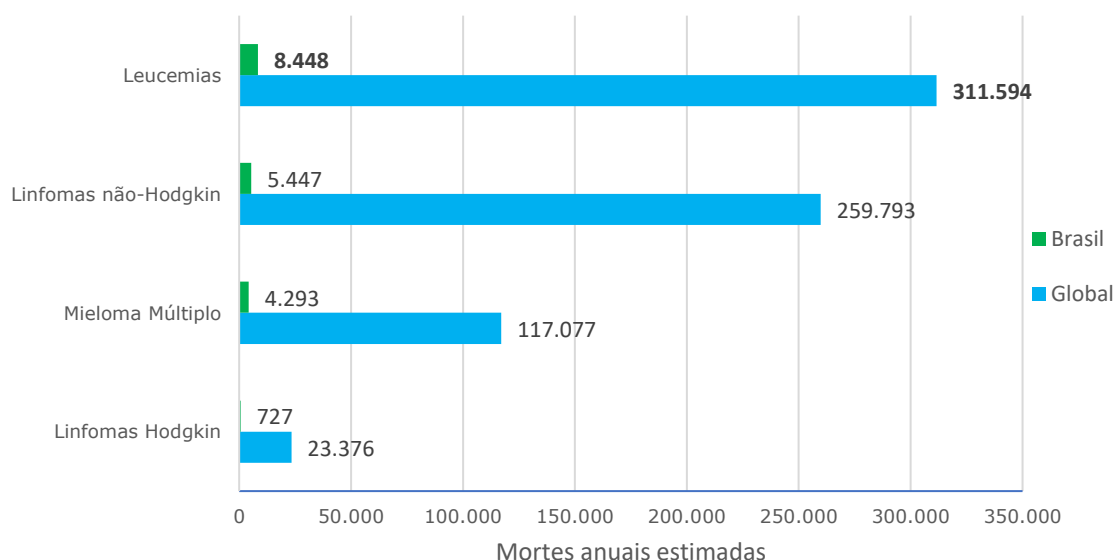
Legenda: LDH: lactato desidrogenase; IGHV: região variável da cadeia pesada da imunoglobulina.

## 1.5 Morbidade e mortalidade relacionada com a LLC

Como mencionado anteriormente, nem todos os pacientes necessitarão de tratamento, porém, sabe-se que a população com LLC tem menor sobrevida global quando comparada à população sem LLC (6). A letalidade da LLC é mais pronunciada nos estágios avançados, em pacientes refratários e/ou recaídos precocemente ao tratamento realizado (14, 15).

A mortalidade por LLC ainda não está bem definida. O GLOBOCAN estimou que a mortalidade global anual para todos os casos de leucemia em 2020 foi de 311.594, posicionando a leucemia como uma das dez maiores causas de morte por câncer no mundo (5). Só no Brasil, foram estimadas cerca de 8.448 mortes por leucemia no ano de 2020, sendo a maior causa de morte dentre os tumores hematológicos avaliados (5)

**Figura 4.** Mortalidade por tumores hematológicos no Brasil e no Mundo em 2020.



Adaptado de GLOBOCAN, 2022 (5).

Segundo dados do estudo de Carga Global das Doenças (*Global Burden of Diseases, [GBD]*) houve um crescimento global nos anos de vida perdidos (*years life lost, [YLL]*), anos de vida vividos com incapacidade (*years lived with disability, [YLD]*) e anos de vida

ajustados pela incapacidade (*disability-adjusted life years, [DALY]*) entre os anos de 1990 e 2019. Houve um aumento de 0,4 mortes por 100 habitantes para 0,58 mortes por 100 mil habitantes. Já nos YLD, houve um aumento de 0,53 YLD por 100 mil habitantes para 1 YLD por 100 mil habitantes. Já em DALY, a LLC foi responsável por 9,2 DALYs por 100 mil habitantes para 12,26 DALYs por 100 mil habitantes entre os anos de 1990 e 2019 (20).

No Brasil, segundo o estudo GBD, as mortes aumentaram de 0,18 por 100 mil habitantes para 0,39 mortes por 100 mil habitantes, os YLD foram de 0,11 para 0,36 YLD por 100 mil habitantes e os DALYs foram de 4,09 para 7,61 DALYs por 100 mil habitantes entre os anos de 1990 e 2019, respectivamente (20).

## **1.6 Carga da LLC no Sistema de Saúde e Sociedade**

A LLC é uma doença rara, indolente, complexa, onde os impactos não são limitados apenas no aspecto de morbimortalidade.

Um estudo conduzido nos EUA com a base de dados *HealthCore Integrated Research Database* demonstrou uma diferença significativa entre pacientes de alto risco e não alto risco tratados com quimioimunoterapia (21). Além dos pacientes de alto risco apresentarem uma maior chance de falha no tratamento e morte, os pacientes apresentaram um maior custo para o sistema de saúde. O custo por paciente por mês foi de USD 12.194 vs USD 9.055 ( $p=0,027$ ) (21).

Em linha com os resultados anteriores, Wang et al., 2018 demonstrou a importância da falha do tratamento em pacientes com LLC, onde, o custo médio por paciente por mês após a falha de tratamento em primeira linha foi de USD 3.011, atingindo os valores de USD 7.582 para pacientes que foram expostos a regimes não quimioterápicos e USD 4.758 para pacientes expostos ao regime de FCR (22).

Outro estudo demonstra a importância das terapias alvo e inovadoras para o cuidado dos pacientes de LLC (23). Pacientes que utilizaram ibrutinibe em regime de primeira linha comparado com os pacientes que foram expostos a quimioimunoterapia tiveram um custo mensal de farmácia maior (USD 4.878) que foi compensado pelo menor uso de recursos médicos (USD -8.289). Essa redução dos custos em pacientes em uso de ibrutinibe foi relacionado com um menor custo para administração dos medicamentos e visitas ambulatoriais (23).

Dados brasileiros de uso de recurso e custos em pacientes com LLC RR são escassos. Uma análise utilizando os dados do Sistema De Informações Hospitalares

(SIH) do DataSUS em pacientes diagnosticados como CID primário para LLC (CID 10: C91.1) no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019 demonstrou que foram realizadas 6.081 hospitalizações nesse período (24). A idade média dos pacientes em internação foi de 66 (desvio padrão [DP] 12,91) anos. O custo médio das internações no período foi de R\$ 1.407,15 (DP R\$ 5.301,65) e a mediana de custos foi de R\$ 550,20 (intervalo interquartil [IQR] R\$ 371,54 – R\$ 1.100) (24). Além disso, os pacientes apresentaram uma média de duração de internação de 8,02 (DP 8,43) dias, sendo a mediana de 6 (IQR 3 – 10) dias. Além dos custos de internação serem relevantes, cerca de 14% (842) das internações realizadas no SUS resultaram em óbito para os pacientes (24).

Além dos impactos financeiros, a LLC RR possui impacto na qualidade de vida dos pacientes., sabe-se que a LLC impacta principalmente os domínios emocionais da qualidade de vida. Uma população de pacientes com LLC mostrou escores de bem-estar emocional substancialmente menores que os da população geral ou pacientes com qualquer outro tipo de câncer (25,26). Pacientes que receberam tratamento mostraram melhor qualidade de vida que aqueles não tratados, mostrando uma relevância além do nível clínico para os pacientes. (27)

O estudo conduzido por Kosmas et al., 2015 demonstra a importância da sobrevida livre de progressão (SLP) na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes com LLC (28). A partir de questionários aplicados em pacientes com LLC em diversos momentos da doença foi possível observar que os pacientes sem terapia tiveram uma utilidade de 0,82 (DP 0,17) e pacientes em segunda linha sem tratamento tiveram uma utilidade de 0,71 (DP 0,23). A partir do início das terapias, os pacientes apresentaram uma utilidade maior em tratamentos orais (utilidade 0,71; DP 0,20) quando comparados aos pacientes em terapias intravenosas (utilidade 0,67; DP 0,22) (28). Pacientes que progridem a primeira linha de tratamento e linhas posteriores demonstraram cada vez mais piores na utilidade, chegando a 0,42 em pacientes em tratamentos posteriores a segunda linha. A Tabela 7 demonstra as utilidades e os escores de acordo com a escala analógica visual.

**Tabela 7.** Principais alterações mapeadas com impacto no prognóstico da LLC.

Estado de saúde	Utilidade média (TTO)	DP	IC95% Inferior	IC95% Superior	VAS médio	DP
<b>SLP sem tratamento</b>	0,82	0,17	0,78	0,85	65,5	15,7
<b>SLP sem segunda linha de tratamento</b>	0,71	0,23	0,66	0,75	53,0	16,6
<b>SLP com terapia inicial em tratamento oral</b>	0,71	0,20	0,67	0,75	52,1	15,8
<b>SLP com terapia inicial em tratamento intravenoso</b>	0,67	0,22	0,63	0,71	47,3	14,2
<b>Progressão após a primeira linha</b>	0,66	0,22	0,62	0,71	44,8	16,3
<b>Progressões posteriores</b>	0,59	0,23	0,55	0,64	40,3	16,2

<b>SLP em segunda linha de terapia</b>	0,55	0,25	0,50	0,60	42,8	16,3
<b>SLP em terapia inicial com aumento de visitas hospitalares</b>	0,55	0,26	0,50	0,61	43,9	14,1
<b>Recáida em linhas de tratamento</b>	0,42	0,25	0,37	0,47	27,5	15,8

Adaptado de Kosmas et al., 2015 (28).

Legenda: TTO: *time-trade off*; DP: desvio padrão; VAS: escala analógica visual; SLP: sobrevida livre de progressão.

O estudo de Kosmas et al., 2015 demonstra que pacientes com linhas posteriores de tratamento (LLC RR) possuem um impacto maior na qualidade de vida com um decréscimo da utilidade ao passar do tempo. Além disso, a utilidade de pacientes que realizaram tratamento por via oral demonstrou um ganho quando comparados com pacientes que utilizaram tratamentos intravenosos (28).

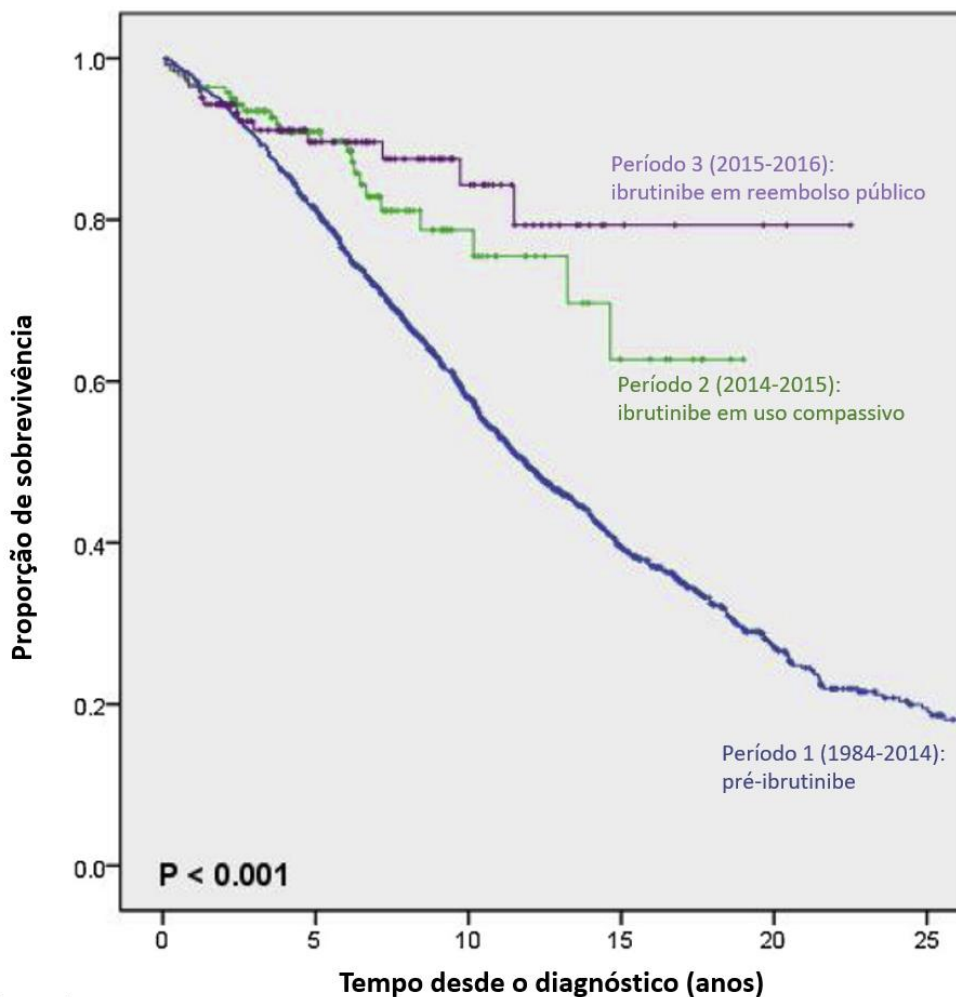
Foi realizada uma busca rápida da literatura e não foram encontrados estudos de qualidade de vida de pacientes com LLC RR na perspectiva do Sistema de Saúde Brasileiro.

## 1.7 Evolução do manejo da LLC

Com o avanço das tecnologias no tratamento da LLC, os pacientes passaram a viver por mais tempo. Um estudo sueco que incluiu uma coorte de 13.009 pacientes com LLC diagnosticados entre os anos de 1982 e 2013. Os pacientes foram tratados com regimes baseados em clorambucila, FCR, alemtuzumabe e o bendamustina combinado com rituximabe (29). Esse estudo foi importante para demonstrar os avanços no tratamento de LLC, mas, não inclui o período após a aprovação dos inibidores de tirosina quinase de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase inhibitors*, [BTKi]), que demonstraram serem ainda mais eficazes no tratamento de pacientes com LLC, principalmente em pacientes de alto risco e ineligíveis aos padrões de tratamento como FCR (30,31).

Como resultado da inclusão de tratamentos inovadores para pacientes com LLC, um estudo na província de British Columbia do Canadá demonstrou que os pacientes incluídos na coorte após a inclusão de ibrutinibe, primeiro BTKi a ser comercializado para pacientes com LLC RR e em primeira linha para pacientes de alto risco, aumentaram significativamente a sobrevida global dos pacientes (32). A Figura 5 demonstra a diferença de sobrevida global em três períodos diferentes do tratamento da LLC, período pré- introdução do ibrutinibe (período 1), período de uso compassivo de ibrutinibe (período 2) e período pós introdução de ibrutinibe no sistema público de saúde (período 3), onde a mediana de sobrevida no período 1 foi de 11,9 anos e não foi atingida para os períodos pós inclusão de ibrutinibe (período 2 e período 3) (32).

**Figura 5.** Sobrevida global de pacientes com LLC antes e após a inclusão de ibrutinibe.



Nº em risco	0	5	10	15	20	25
Período 1	1466	1156	657	288	111	44
Período 2	140	82	24	8	0	0
Período 3	123	58	26	5	2	0

Adaptado de Huang et al., 2020 (32).

Dessa forma, tratamentos inovadores como ibrutinibe, primeiro BTKi aprovado para LLC no Brasil e no mundo, com estudos entre 6 e 8 anos de acompanhamento demonstrou ter um ganho expressivo de Sobrevida Global, com uma redução de risco de morte de 55% (comparado à clorambucila) para pacientes em primeira linha e 36% (comparado ao ofatumumabe) em pacientes com LLC RR (30,31,33,34).

Outro medicamento utilizado anteriormente para o cuidado de pacientes com LLC RR era o ofatumumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, onde de acordo com as diretrizes para LLC da ESMO (35) e NCCN (36), era indicado como a única opção de tratamento em monoterapia comercialmente disponível para LLC/LLPC refratária à fludarabina, com atividade estabelecida em pacientes com LLC de alto risco, difíceis de tratar. Apesar disso, o medicamento, ofatumumabe, deixou de ser recomendado principalmente após o advento dos BTKi, com os resultados de superioridade

apresentados pelo estudo RESONATE (30). No Brasil, o medicamento deixou de ser comercializado para esta indicação, sendo indicado atualmente apenas para esclerose múltipla (37).

### 1.7 Tratamento da LLC RR

Após o diagnóstico, cerca de 60% dos pacientes permanecem com a doença estável por um longo período (alguns pelo resto da vida) não necessitando de terapia, enquanto outros progridem rapidamente para uma doença mais avançada com desfecho fatal dentro de dois a três anos (38).

Na prática clínica, pacientes com doença assintomática e estágio precoce (Rai 0, Binet A) devem ser monitorados sem uso terapia medicamentosa até que apresentem evidências de progressão ou sintomas relacionados a LLC, conforme critérios do IWCLL. Vários estudos têm demonstrado que tratar pacientes em estágio precoce não resulta em benefício na sobrevida (28, 29) assim como pacientes em estágios intermediários (Rai intermediário e Binet B) sem sinais de doença ativa também devem ser monitorados sem uso de terapia medicamentosa (36).

Pacientes com alto risco de doença (Rai alto e Binet C) e pacientes de risco intermediário, desde que com doença ativa (conforme critérios do iwCLL), se beneficiam com o início do tratamento. De acordo com o iwCLL para caracterização da doença ativa, pelo menos um dos critérios abaixo precisa estar presente (23):

1. Evidência de falência medular progressiva manifestada pelo desenvolvimento ou piora de anemia e/ou plaquetopenia;
2. Esplenomegalia Massiva ( $\geq 6$  cm abaixo do rebordo costal esquerdo) ou progressiva ou sintomática;
3. Linfonodo massivo ( $\geq 10$ cm no maior diâmetro) ou com aumento progressivo ou linfadenopatia sintomática.
4. Linfocitose progressiva com aumento de  $\geq 50\%$  em um período de 2 meses ou um tempo de duplicação linfocitária (TDL)  $< 6$  meses. Paciente com linfocitose inicial  $< 30 \times 10^9/L$  pode requerer um período mais longo de observação para determinar a TDL. Causas secundárias de linfocitose como infecção devem ser excluídas;
5. Complicações autoimunes incluindo anemia ou plaquetopenia pouco responsivas a corticosteróides;

6. Envolvimento extranodal funcional ou sintomático (pele, rim, pulmão, coluna vertebral);
7. Sintomas relacionados a doença tais como perda de peso não-intencional  $\geq 10\%$  em 6 meses; fadiga significativa (ECOG  $\geq 2$ ); febre  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  por mais de 2 semanas sem evidência de infecção; sudorese noturna  $\geq 1$  mês sem evidência de infecção;

A avaliação da resposta ao tratamento deve incluir exame físico criterioso e análise do sangue periférico e da medula óssea quanto à presença de células da LLC (36). O tempo para avaliação da resposta é definido de acordo com o tratamento proposto. Em terapias fixas, como imunoquimioterapia, a avaliação deve ser realizada pelo menos dois meses após o término do tratamento. No caso de terapias contínuas, o tratamento não deve ser interrompido para a avaliação de resposta, que deve ser feita pelo menos dois meses após o paciente atingir resposta máxima, ou seja, quando houver redução dos linfonodos e/ou melhora dos parâmetros hematológicos (36).

O tratamento mais utilizado em 1ª linha (1L) de tratamento, imunoquimioterapia baseada em fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) promove o controle da doença e prolonga a sobrevida para o grupo de pacientes fisicamente aptos e previamente não tratados com IGHV mutado sem del17p ou del11q (21) (39). No entanto, os demais grupos de pacientes com maior risco (IGHV não-mutado, del17p/TP53 mutado) ou RR precocemente ao tratamento com FCR seguem sem uma terapia eficiente e com curta sobrevida (39). A recaída da doença como fator único não é motivo para reiniciar a terapia a menos que seja sintomática.

Decisões sobre o início do tratamento de segunda linha (2L) e linhas subsequentes, pacientes recidivados/refratários, devem seguir as mesmas indicações usadas na 1L, ou seja, presença de doença sintomática. Importante mencionar que indivíduos assintomáticos com aumento isolado da contagem dos linfócitos devem ser mantidos em observação até que ao menos um outro critério de doença ativa esteja presente. Iniciar a 2L de tratamento sem esperar manifestação formal da progressão da doença só é razoável nos casos em que se inicia um esquema de tratamento e não há evidência de resposta clínica efetiva, havendo ainda necessidade de que a toxicidade relacionada ao tratamento inicial tenha se resolvido (23).

Pacientes com as seguintes características não respondem bem a 2L de tratamento com imunoquimioterapia (30,31):

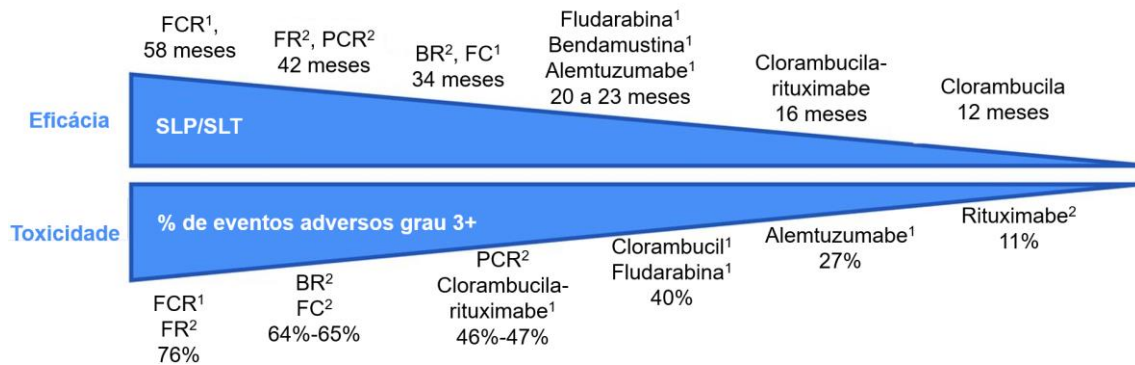
- Resistência primária a imunoquimioterapia de 1L;



- Tempo para progressão de 2-3 anos após 1L com regimes de imunoterapia baseados em fludarabina;
- Células da LLC com del17p/mutação TP53 e IGHV não-mutado.

Estes pacientes devem ser tratados com protocolos livres de quimioterapia citotóxica, ou seja, precisam fazer uso de tratamento com de terapias-alvo . (19). O tratamento em 2L para pacientes com LLC RR baseado em quimioterapia apresenta ainda maior toxicidade, com potenciais efeitos deletérios ao sistema imunológico e às funções dos órgãos a longo prazo. Há ainda a ocorrência de citopenia que torna os pacientes mais susceptíveis a infecções pela depleção da reserva da medula óssea com o uso de quimioterapia paliativa, e o risco de desenvolvimento de malignidades secundárias a longo prazo e instabilidade genética que podem reduzir a expectativa de vida de pacientes mais jovens (40–45).

**Figura 6.** Perfil de segurança e eficácia dos tratamentos para LLC.

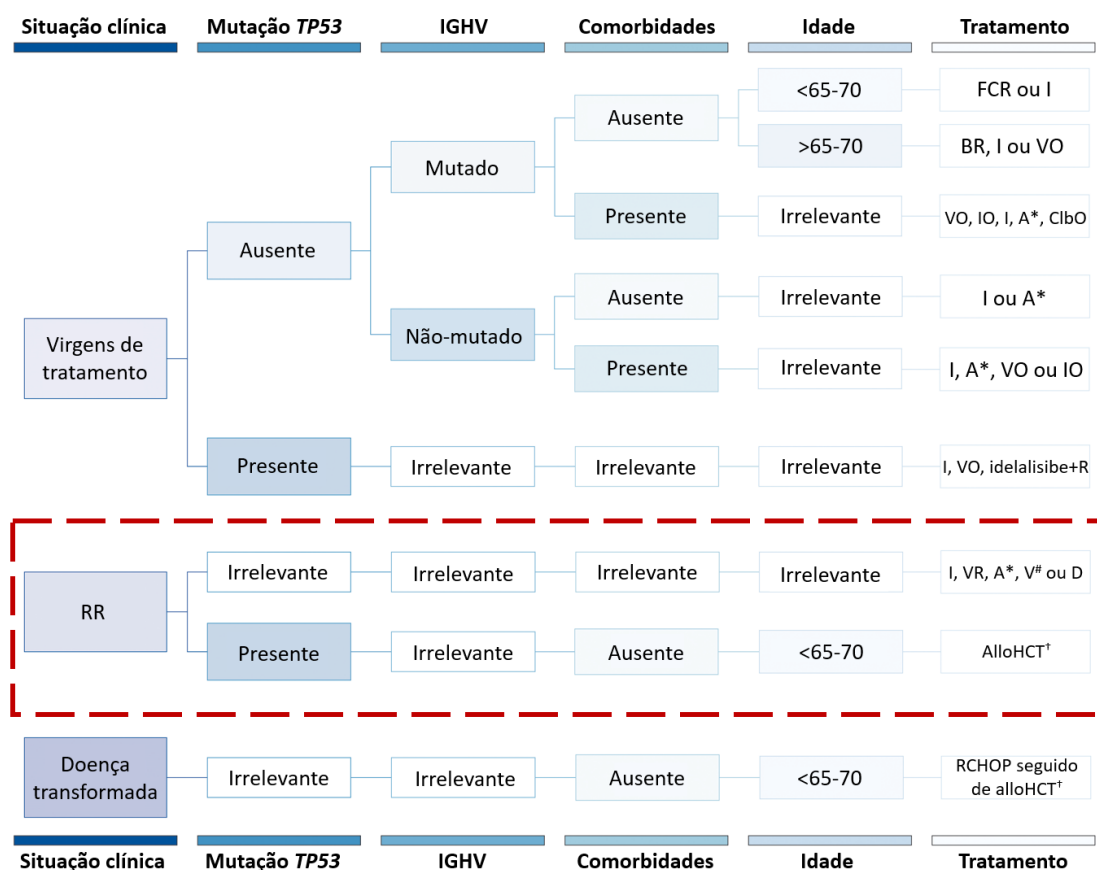


Adaptado de Shanafelt et al., 2013 (46)

Legenda: 1: estudos clínicos fase III; 2: estudos clínicos de fase II. FCR: fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe; FR: fludarabina e rituximabe; BR: bendamustina e rituximabe; PCR: pentostatina, ciclofosfamida e rituximabe.

Pacientes em primeira linha de tratamento, respondedores, ou seja, que atingem remissão completa e remissão parcial tem bom prognóstico. Por outro lado, aproximadamente 50% daqueles que iniciam imunoterapia terão recaída e/ou serão refratários com pior prognóstico (23). A Figura 7 resume o fluxo de tratamento de pacientes com LLC de acordo com o status mutacional, comorbidades e idade.

**Figura 7.** Fluxo de tratamento de pacientes com LLC.



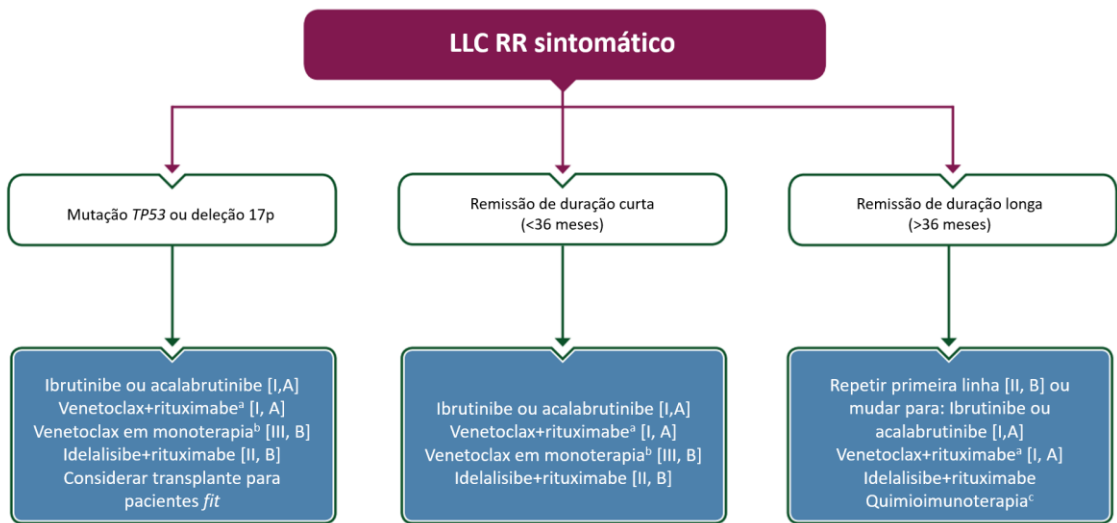
Adaptado de Delgado et al., 2020 (47)

Legenda: FCR: fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe; BR: bendamustina + rituximabe; V: venetoclax; VR: venetoclax + rituximabe; VO: venetoclax + obinutuzumabe; I: ibrutinibe; IO: ibrutinibe + obinutuzumabe; A: acalabrutinibe; ClbO: clorambucila + obinutuzumabe; R: rituximabe; D: duvelisibe; AlloHCT: transplante alogênico de células hematopoiéticas; R-CHOP, rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; IGHV: região variável da cadeia pesada da imunoglobulina; \*Acalabrutinibe (A) é aprovado para ambos os tratamentos no FDA, mas não no EMA. #Venetoclax (V) é aprovado como monoterapia para pacientes com mutações em TP53 que são refratários ou intolerantes ao ibrutinibe ou pacientes sem mutações que são refratários ou intolerantes a quimioimunoterapia e ibrutinibe. † o transplante é recomendado para pacientes de alto risco que são apropriados, definido como mutações de TP53 e/ou cariótipo complexo onde ibrutinibe e/ou venetoclax falharam. O transplante também é recomendado para pacientes com doença transformada que são responsivos a quimioterapia.

### 1.7.1 Diretrizes internacionais para o tratamento da LLC RR

As diretrizes da European Society for Medical Oncology – (ESMO) (10) recomendam o tratamento contínuo com ibrutinibe dentre os tratamentos prioritários para LLC em pacientes recidivados-refratários em todos os cenários de risco.

Figura 8. Guia terapêutico para pacientes com LLC RR elaborado pela ESMO.



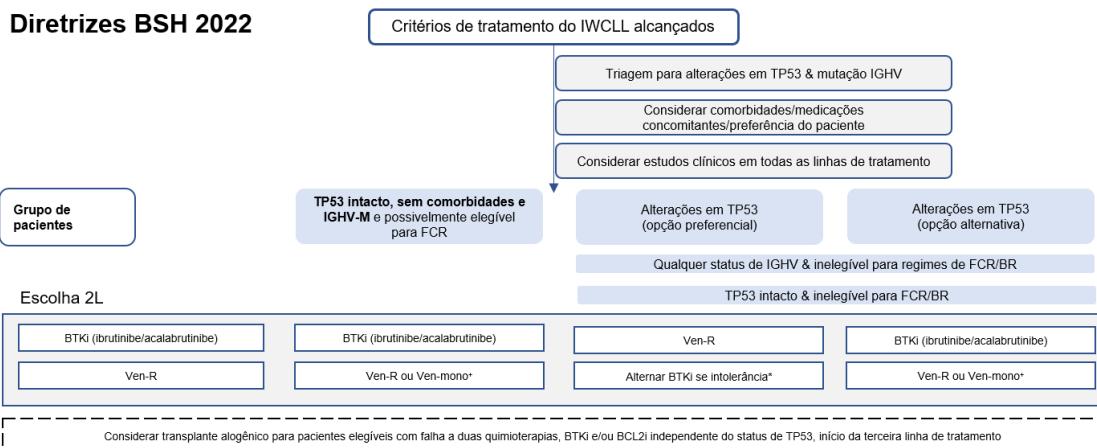
Adaptado de Eichhorst et al., 2021 (10).

Legenda: <sup>a</sup> após a progressão de ibrutinibe é a terapia preferencial; <sup>b</sup> após a progressão com quimioimunoterapia e inibidores dos receptores de célula B (BCRi); <sup>c</sup> FCR não é recomendada nessa fase da doença.

De acordo com o *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, os regimes preferenciais de tratamento em pacientes com LLC RR independentemente dos fatores de risco associados são baseados no uso de BTKi, onde ibrutinibe apresenta categoria 1, possui evidência de alto nível, no nível de recomendação pelo painel de especialistas (36).

O Grupo Britânico do *British Journal Haematology* traz em suas diretrizes clínicas para pacientes com LLC R/R a recomendação de uso após um ou vários ciclos de imunoquimioterapia o uso de BTKi em monoterapia ou em combinação com anti-CD20, como uma das opções de tratamento padrão, independentemente da presença ou ausência de mutação do TP53 (48).

**Figura 9.** Diretrizes clínicas para o tratamento de pacientes com LLC RR.



Adaptado de Walewska et al., 2022 (48).

Legenda: BTKi: inibidores de tirosina quinase de Bruton; R: rituximabe; FCR: fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe; BR: bendamustina e rituximabe.

### 1.7.2 Diretrizes Nacionais

Até o momento da elaboração deste documento, não foram identificadas Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretriz de Diagnóstico e Tratamento (DDT) do Ministério da Saúde para o tratamento dos pacientes com LLC no SUS (49). Um primeiro passo para essa elaboração foi realizado em abril de 2023, quando a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (Conitec) realizou a primeira recomendação favorável para uma tecnologia com um avanço significativo para o tratamento de pacientes com LLC em primeira linha, se posicionando favorável a incorporação do regime de imunoterapia FCR (fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe), para essa população. (50).

Apesar de não haver uma DDT ou PCDT do Ministério da Saúde, uma publicação realizada pelo Grupo Brasileiro de Leucemia Linfocítica Crônica traz as recomendações sobre o diagnóstico e tratamento para os pacientes no cenário brasileiro (14). As recomendações se baseiam no perfil mutacional dos pacientes e em relação ao seu *fit* considerando a performance status e as comorbidades medidas pelo CIRS para a elegibilidade dos tratamentos.

Os tratamentos indicados pelo Grupo Brasileiro de Leucemia Linfocítica Crônica encontram-se na tabela abaixo:

**Tabela 8.** Guia terapêutico para pacientes com LLC RR elaborado pelo Grupo Brasileiro de LLC.

Diretriz	Terapias recomendadas	
Grupo Brasileiro de LLC	Progressão após 24 meses	Repetir primeira linha de tratamento e adicionar anti-CD20 se não foi utilizado em primeira linha
	Progressão prévia a 24 meses: Go-go	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Primeira escolha: ibrutinibe</b> Alternativos: venetoclax, alemtuzumabe com ou sem alta dose de metilprednisolona; rituximabe com ou sem alta dose de metilprednisolona; transplante alogênico; BR</li></ul>
	Progressão prévia a 24 meses: slow-go	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Primeira escolha: ibrutinibe</b> Alternativo: idelalisibe + rituximabe; alemtuzimabe com ou sem alta dose de metilprednisolona; rituximabe com ou sem alta dose de metilprednisolona; BR; FCR-leve</li></ul>

Adaptado de Rodrigues et al., 2016 (14)

A tabela abaixo traz o resumo das diretrizes internacionais e nacionais que possuem recomendação de ibrutinibe para pacientes com LLC RR.

**Tabela 9.** Resumo das Recomendações de ibrutinibe pelas diretrizes clínicas para o tratamento da LLC RR.

Localidade	Diretrizes	Recomendação de ibrutinibe?
Internacional	ESMO 2021 (10)	Sim
Internacional	NCCN 2022 (36)	Sim
Internacional	BSH (48).	Sim
Nacional	Grupo Brasileiro de LLC (14)	Sim
Nacional	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretriz	-

Fonte: elaboração própria.

### 1.7.3 Lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde

A cada dois anos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) realiza o levantamento dos principais medicamentos que devem ser disponibilizados como essenciais para o tratamento dos pacientes (51). A lista de medicamentos essenciais da OMS elenca os medicamentos que são de importância máxima, básicos e indispensáveis que satisfazem as necessidades prioritárias de saúde da população (51). Esses medicamentos devem estar acessíveis a todo o momento, em dosagem apropriada e com assegurada qualidade dentro do contexto dos sistemas de saúde funcionais.

Para a inclusão de medicamentos na lista, a OMS considera seis critérios (52):

1. Prevalência da doença e relevância para a saúde pública;
2. Eficácia;
3. Segurança;
4. Conveniência para o paciente;
5. Qualidade assegurada;
6. Custo comparativamente assegurado.

Além disso, para ser incluso na lista, os medicamentos precisam ter tempo suficiente de uso, com a avaliação e identificação de eventos adversos e riscos, que só são observáveis após a fase de pós-comercialização (52).

No ano de 2021, ibrutinibe foi o primeiro e único BTKi incluído como um medicamento essencial para o tratamento de pacientes com LLC, além de único incluído exclusivamente para o tratamento da LLC em pacientes RR (51). Em 2023 a OMS publicou uma atualização da Lista de medicamentos essenciais para o tratamento da LLC e ibrutinibe continua sendo o único BTKi recomendado como medicamento essencial (53). Os medicamentos incluídos na lista de medicamentos essenciais são:

- **Ibrutinibe: LLC RR**
- Bendamustina: LLC
- Clorambucila: LLC
- Ciclofosfamida: LLC
- Fludarabina: LLC
- Prednisolona: LLC

- Prednisona: LLC
- Rituximabe: LLC

Dessa forma, ibrutinibe recebe o reconhecimento da OMS sobre a importância de sua disponibilização para o tratamento de pacientes com LLC RR, reconhecendo a relevância dos seus desfechos clínicos e sua segurança comprovada em estudos clínicos (51,53).

## 1.8 Realidade da LLC RR no Brasil

Como mencionado anteriormente no tópico de **1.7 Tratamento da LLC RR**, o uso de terapias alvo para o tratamento de pacientes com LLC e LLC RR têm demonstrado um avanço no cuidado desses pacientes, trazendo um incremento na sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para o próximo tratamento e em desfechos como a qualidade de vida relacionada à saúde (32). Contrapondo esse cenário de avanço, o estudo do Grupo brasileiro de LLC, afirma que **os pacientes do setor público, devido a inequidade de acesso a novas terapias, demonstraram quase 3 vezes mais chance de óbito em sete anos do que os pacientes do setor privado** (54).

O estudo conduzido utilizando os dados do HOLA demonstrou que a maioria dos pacientes de sete países da América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México, Panama e Guatemala) iniciaram seu tratamento com regimes baseados em clorambucila (50,1%), regimes baseados em ciclofosfamida (13%) ou baseados em fludarabina (33%) (55). Os regimes usados em segunda linha de tratamento foram semelhantes ao de primeira linha, sendo clorambucila o mais utilizado (45,8%) seguido de ciclofosfamida (18,8%) e fludarabina (28,1%). Vale lembrar que nem todos os pacientes são elegíveis a regimes baseados em fludarabina e os pacientes que foram expostos em primeira linha no regime FCR não podem utilizar novamente esse regime (10), deixando esses pacientes com LLC RR sem opções terapêuticas disponíveis.

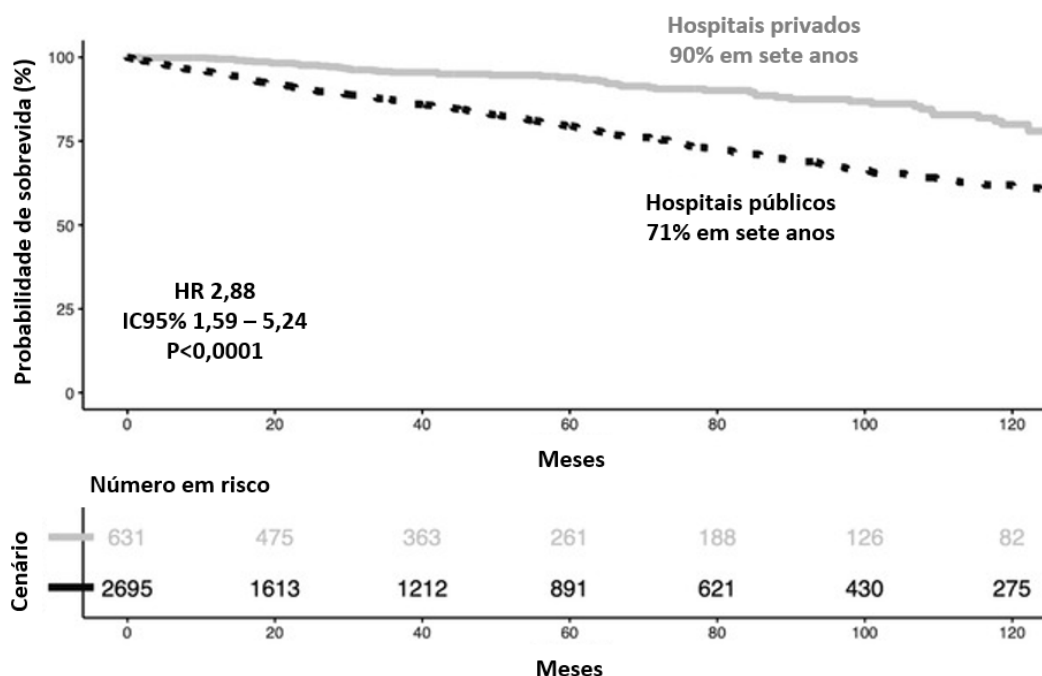
No Brasil, o estudo publicado por Pfister et al., 2022 demonstra uma disparidade importante entre os sistemas de saúde público e privado com impacto em uso de recursos, acesso a terapias inovadoras e desfechos clínicos significantes para os pacientes (sobrevida livre de progressão e sobrevida global) (54). O estudo utilizou dados do registro brasileiro de LLC com um total de 3.326 pacientes, sendo 2.695 do setor público e 631 do setor privado que iniciaram o tratamento entre janeiro de 2008 e outubro de 2021. As comparações de características demográficas demonstraram que os pacientes do setor público eram mais velhos (mediana de idade: 66 vs 63 anos para

o privado) e tiveram doença mais avançada (estádio Binet B ou C: 44% público vs 33% privado) (54).

O estudo demonstrou que os pacientes do setor privado possuem acesso a terapias mais inovadoras quando comparados com os pacientes do setor público. Por exemplo, regimes baseados em clorambucila foram os mais utilizados por pacientes do setor público (44% vs 29% do setor privado) e a maioria dos pacientes do setor privado tiveram mais acesso às terapias contendo medicamentos anti-CD20 e BTKi, como por exemplo o ibrutinibe (28).

Com a inequidade de acesso às tecnologias entre os setores público e privado de saúde para o tratamento da LLC, os pacientes do setor público demonstraram um pior prognóstico quando comparado ao setor privado, tanto para o tratamento em primeira linha quanto para a doença RR. Com o corte de sete anos de acompanhamento, apenas 71% dos pacientes do setor público ainda estavam vivos enquanto o setor privado apresentou 90% dos pacientes vivos ( $p < 0,0001$ ). A razão de risco (*hazard ratio* [HR]) foi de 2,88 (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,59 a 5,24) quando comparado o setor público vs privado, ou seja, **os pacientes do setor público demonstraram quase 3 vezes mais chance de óbito em sete anos do que os pacientes do setor privado** (54).

**Figura 10.** Sobrevida global de pacientes com LLC no sistema público vs sistema privado.



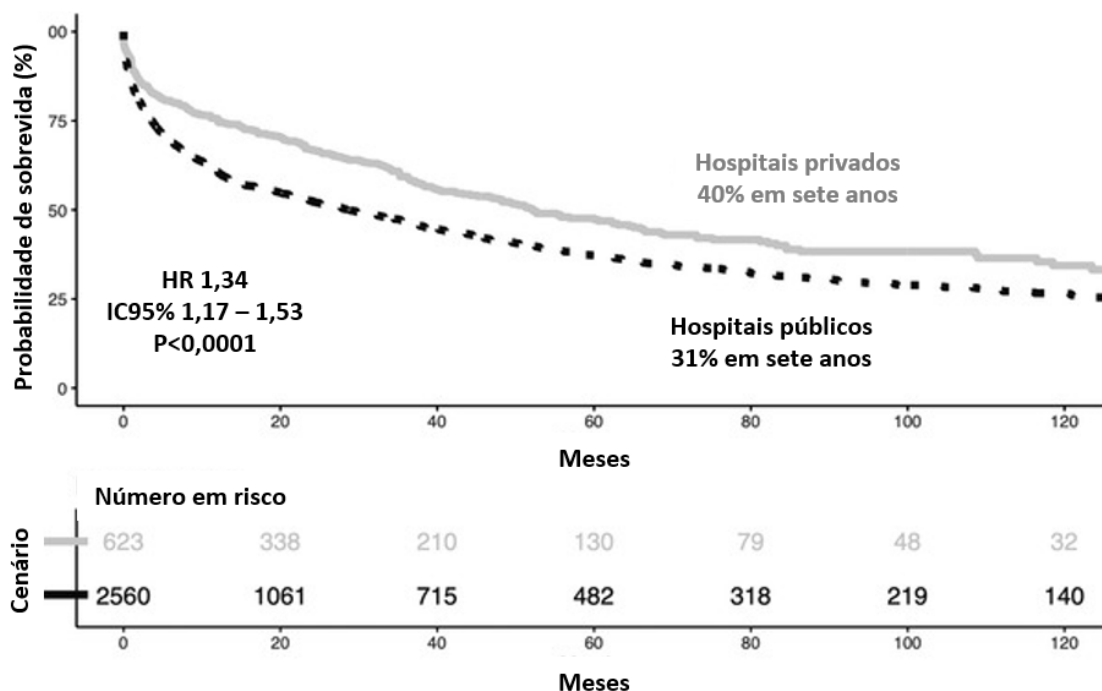
Adaptado Pfister et al., 2022 (54).

Legenda: HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança.

Outro desfecho avaliado no estudo foi o tempo de sobrevida livre de tratamento (SLT) que é o intervalo de tempo que o paciente fica sem tratamento entre uma linha prévia e

posterior. Pacientes do setor público apresentaram uma SLT inferior aos pacientes do setor privado em sete anos de acompanhamento (32% vs 40%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ) e a mediana de SLT também foi inferior para os pacientes do setor público, sendo de 29 meses comparado com 52 meses para os pacientes do setor privado (54). ou seja, **os pacientes do setor público necessitam utilizar uma próxima terapia em um intervalo de tempo quase 2 vezes menor que os pacientes do setor privado.**

**Figura 11.** Sobrevida livre de tratamento de pacientes com LLC no sistema público vs sistema privado.



Adaptado Pfister et al., 2022 (54).

Legenda: HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança.

Um dos principais pontos que podem estar relacionados com a disparidade nos resultados clínicos entre os setores público e privado é o acesso a terapias inovadoras, como ibrutinibe.

Uma análise dos procedimentos de reembolso para LLC em primeira linha e pacientes RR demonstra que, em ambos os casos, a clorambucila é o tratamento mais utilizado para esse perfil de pacientes. Entre os cinco tratamentos mais utilizados, nenhum inclui terapias alvo para tratar os pacientes com LLC no SUS.

**Tabela 10.** Número de pacientes e porcentagem de uso por regime terapêutico para LLC no SUS no ano de 2021.

Regime	Número de pacientes (%)
<b>LLC – primeira linha (304030058)</b>	
Clorambucila	616 (67,92%)
Clorambucila, prednisona	69 (7,61%)
Ciclofosfamida	38 (4,19%)
Clorambucila, rituximabe	33 (3,64%)
Ciclofosfamida, fludarabina	24 (2,65%)
<b>LLC – segunda linha (304030058)</b>	
Clorambucila	158 (47,45%)



<b>Ciclofosfamida</b>	39 (11,71%)
<b>Clorambucila, rituximabe</b>	23 (6,91%)
<b>Clorambucila, prednisona</b>	22 (6,61%)
<b>Ciclofosfamida, fludarabina</b>	21 (6,31%)

Elaboração própria utilizando dados da base de quimioterapia (AQ) do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) DataSUS considerando o ano completo de 2021. Análise em artigo a ser publicado.

## 1.9 Necessidades médicas não atendidas

A LLC é uma doença grave e rara que está diretamente relacionada com a redução de sobrevida global e qualidade de vida dos pacientes. Pacientes com LLC RR, ou seja, que progridem, demonstram ainda mais custos e deterioração no estado de saúde, com uma gama inferior de alternativas disponíveis para o tratamento (10,14,28).

Atualmente, inexistem PCDT ou DDT informando os regimes de tratamento recomendados pelo Ministério da Saúde para o cuidado dos pacientes com LLC ou LLC RR, onde estudos de registros brasileiros demonstram que regimes baseados em clorambucila e fludarabina são os mais utilizados pelos pacientes do sistema público de saúde (12,54).

Levando em consideração os tratamentos disponíveis, a clorambucila é um medicamento ultrapassado, onde os pacientes demonstram ter um menor tempo para a progressão e morte quando comparados com medicamentos mais inovadores (36,56). Além disso, regimes baseados em fludarabina possuem uma limitação no uso, pois, é necessário realizar uma avaliação dos pacientes com LLC RR para verificar a elegibilidade ao tratamento (10,14,36). A primeira recomendação positiva realizada pela Conitec para o cenário de LLC no Brasil foi realizada no ano de 2023 com a incorporação do regime de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) em pacientes não previamente tratados (50). Outra problemática em relação a esses regimes é que são indicados apenas em primeira linha, não podendo serem repetidos após a finalização do tratamento (10).

O estudo utilizando o registro HOLA demonstrou que cerca de 13% e 17% dos pacientes possuíam três ou mais comorbidades no momento da inclusão do estudo em primeira e segunda linha, respectivamente. Além disso, uma maior porcentagem dos pacientes tinha 65 anos ou mais (61%), o que tornaria os pacientes inelegíveis ao tratamento com regimes baseados em fludarabina (12).

Com o avanço da pesquisa em saúde e o desenvolvimento de novos estudos clínicos, os pacientes com LLC e principalmente LLC RR tiveram a disponibilização de tratamentos inovadores que aumentaram significativamente os resultados em SLP e SG (32), com ganho de qualidade de vida e segurança nos tratamentos. O medicamento lbrutinibe foi um pioneiro no cuidado de pacientes com LLC, incluindo a população LLC

RR. Um dos exemplos da inclusão de ibrutinibe no regime terapêutico de pacientes com LLC RR foi analisado em um estudo canadense, onde a mediana de sobrevivência no período pré-ibrutinibe foi de 11,9 anos e não foi atingida para ambos os períodos após a inclusão de ibrutinibe (32).

Ainda existe uma inequidade de acesso a terapias no setor público. Os pacientes do setor privado de saúde contam com algumas opções de terapias que podem ser utilizadas em diversas fases da doença, incluindo pacientes com LLC RR. A Tabela 11 informa os tratamentos atualmente incorporados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde (57), sendo uma delas o ibrutinibe:

**Tabela 11.** Tecnologias disponíveis para o tratamento de pacientes com LLC.

Substância	Indicação
<b>Ibrutinibe</b>	Tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC).
<b>Venetoclax</b>	Em combinação com Rituximabe, para o tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) em pacientes que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia. Em combinação com obinutuzumabe, para pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) em primeira linha de tratamento.
<b>Acalabrutinibe</b>	Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) / Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) em primeira linha de tratamento Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) / Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) recidivada ou refratária.
<b>Clorambucila</b>	LLC sem especificação de fase da doença
<b>Fludarabina</b>	LLC – tumores de célula B

Adaptado de Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, ANS 2023 (57).

Ibrutinibe é um BTKi que obteve seu registro regulatório no Brasil no ano de 2015, sendo aprovado para uso de pacientes com LLC RR baseado no estudo RESONATE (58). O medicamento foi incorporado na saúde suplementar para a indicação de LLC e LLC RR em 2021, sendo o primeiro BTKi a ser disponibilizado para os pacientes da saúde suplementar (57).

O estudo RESONATE que teve como objetivo comparar a eficácia e segurança de ibrutinibe comparado com o padrão de tratamento da época ofatumumabe (anti-CD20), demonstrou um ganho significativo de SLP e SG em pacientes com LLC RR em tratamento, incluindo pacientes considerados como alto risco (*TP53* mutado e *del17p*), alterando assim o padrão de tratamento de pacientes com LLC RR (33). Após 44 meses de acompanhamento, o risco de progressão foi reduzido em 87% (HR 0,133; IC95% 0,099 a 0,178) para os pacientes do grupo ibrutinibe. Após o ajuste do *cross-over*, o risco de óbito também foi favorável para o grupo ibrutinibe, representando uma queda na chance de óbito de 41% (HR 0,591; IC95% 0,378 a 0,926) (33).

Além das melhoras de SLP e SG, ibrutinibe demonstrou um ganho em parâmetros hematológicos e de qualidade de vida nos pacientes do estudo RESONATE. Cerca de 79% dos pacientes com citopenia demonstraram melhora com o uso de ibrutinibe comparado com 43% do grupo ofatumumabe ( $p < 0,001$ ) (59). Melhoras clínicas

significantes também foram mais frequentes no grupo ibrutinibe, incluindo melhoras em sintomas relacionados com a doença, como: perda de peso, fadiga, suor noturno e desconforto abdominal. As hospitalizações nos primeiros trinta dias de estudo ocorreram com uma frequência menor no grupo ibrutinibe (0,087 vs 0,184 eventos/pacientes;  $p=0,0198$ ) (59).

O estudo RESONATE resultou na mudança no padrão de tratamento de pacientes com LLC RR, estimulando a condução de estudos com ibrutinibe em combinações diferentes e em outras fases da doença, demonstrando a robustez da eficácia do medicamento comparado com outros tratamentos disponíveis. Por exemplo o estudo RESONATE-2 que demonstrou a superioridade de ibrutinibe quando comparado a clorambucila em pacientes não previamente tratados com LLC (31).

Estudos de comparação indireta da coorte do RESONATE comparados com coortes de mundo real também demonstram a importância do uso de ibrutinibe nesse perfil de pacientes, onde, no desfecho de SLP ibrutinibe foi superior a todos os tratamentos analisados na coorte histórica e foi superior a maioria dos tratamentos quando analisada a SG (60).

Reconhecendo a importância desses resultados, a OMS incluiu o ibrutinibe como o único tratamento considerado como essencial para a disponibilização para o cuidado de pacientes com LLC RR (51), sendo mantido como o único BTKi disponível para esse perfil de pacientes (53).

**Dessa forma, a Janssen propõe a incorporação de ibrutinibe para pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica Recaídos/Refratários inelegíveis ao tratamento com análogos de purina no âmbito do Sistema Único de Saúde.**

## 2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Ibrutinibe (nome comercial: Imbruvica<sup>®</sup>) é um potente inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), de uso oral (58). Este medicamento foi aprovado em 2013 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes adultos com LLC (61). Em julho de 2014, foi emitido pela *European Medicines Agency* (EMA) parecer positivo sobre o uso de ibrutinibe em pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivo ou refratário (LLC RR) ao tratamento (62).

Em 27 de julho de 2015, a ANVISA aprovou ibrutinibe para o tratamento de pacientes que apresentam LLC/LLPC que receberam no mínimo um tratamento anterior, e atualmente também é indicado para o tratamento de pacientes em 1<sup>a</sup> linha de tratamento. Posteriormente, em 04 de julho de 2016, a agência brasileira aprovou nova indicação de ibrutinibe, para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe. Além disso, ibrutinibe também tem indicação para tratamento de pacientes com macroglobulinemia de Waldenström; para tratamento de pacientes com linfoma de zona marginal e para tratamento de pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro crônica que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica (58).

Ibrutinibe possui a conveniência de ser administrado por via oral uma vez ao dia, à mesma hora, todos os dias (58).

Este medicamento mostrou-se eficaz e seguro em estudos clínicos que serão descritos no tópico de EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.

### 2.1 Posologia e modo de administração

Ibrutinibe é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) (58).

A dose recomendada de ibrutinibe para LLC/LLPC é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não ser mais tolerado pelo paciente (58).

### 2.2 Aspecto Regulatório da tecnologia avaliada

Além da indicação de Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) está aprovado pela ANVISA para outras quatro indicações: linfoma de célula do manto (LCM), Linfoma de zona marginal (LZM), Macroglobulinemia de Waldenstron (MW) e Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) (58).

### 2.3 Mecanismo de ação

Ibrutinibe é uma pequena molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). Ibrutinibe forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína (Cys-481) no sítio ativo da BTK, levando a inibição prolongada da atividade enzimática da BTK. A BTK, um membro da família Tec quinase, é uma importante molécula de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de citocina. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B, incluindo LCM, linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e leucemia linfocítica crônica de células B. O papel central da BTK na sinalização pelos receptores de superfície de células B resulta na ativação de vias necessárias para circulação de células B, quimiotaxia e adesão. Estudos pré-clínicos demonstraram que Ibrutinibe inibe a proliferação e a sobrevivência de células B malignas in vivo, bem como a migração celular e a adesão ao substrato in vitro (58).

### 2.4 Preço do medicamento

O preço de fábrica (PF) e o preço máximo de venda ao governo (PMVG), sem a incidência de ICMS, de Imbruvica® (ibrutinibe) estão disponíveis na Tabela 12. Ibrutinibe foi incluído ao Convênio ICMS N° 132/2021 do Conselho Nacional de Política Fazendária, onde houve a atualização do Convênio ICMS N° 162/1994 onde há a desoneração de ICMS de medicamentos oncológicos (63,64). Dessa forma, justifica-se o uso do preço desonerado de ICMS e com oneração de PIS/COFINS.

Para a incorporação de ibrutinibe no SUS a proposta do preço do medicamento por mg é de R\$ 1,07, sendo o preço pela apresentação de 420 mg e 140 mg R\$ 13.500 e R\$ 4.500, respectivamente. Assim, o desconto proposto em relação ao PF e ao PMVG é de 66,4% e 57,2%.

**Tabela 12.** Preços lista e preços propostos para a incorporação de ibrutinibe.

Apresentação	PF 0% (R\$)	PMVG 0% (R\$)	Preço Proposto (R\$)	% de desconto em relação ao PF	% de desconto em relação ao PMVG
<b>Ibrutinibe 420 mg x 30 comprimidos</b>	40.168,96	31.520,58	13.500,00	66,4%	57,2%
<b>Ibrutinibe 140 mg x 30 comprimidos</b>	13.389,64	10.506,85	4.500,00	66,4%	57,2%

Preços lista de acordo com lista divulgada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos em maio de 2023 (65).

Legenda: PF: preço de fábrica; PMVG: preço máximo de venda ao governo.

## **2.5 Plano de desenvolvimento científico de ibrutinibe**

Ibrutinibe foi o primeiro BTKi que demonstrou um ganho de SG e SLP em pacientes com LLC RR no estudo RESONATE. A partir desses dados, diversos outros estudos fase III comparativos foram conduzidos para demonstrar a eficácia e segurança de ibrutinibe no manejo de pacientes em diversas fases da LLC. A Tabela 13 exemplifica os principais estudos clínicos de que investigaram a eficácia e segurança de ibrutinibe em LLC.

**Tabela 13.** Estudos clínicos conduzidos com ibrutinibe.

	Monoterapia			Combinações			
	RESONATE (33)	RESONATE-2 (31)	PCYC 1102/1103 (66)	ILLUMINATE (67)	HELIOS (68)	ECOG 1912 (69)	ALLIANCE* (70)
<b>Pacientes (n)</b>	Pacientes com LLC RR não elegíveis a fludarabina (391)	LLC 1L com idade ≥ 65 anos (269)	LLC RR com idade ≥ 65 anos (116)	LLC 1L com idade ≥ 65 anos inelegíveis a fludarabina ou < 65 anos com uma condição coexistente (229)	LLC RR (578)	LLC 1L com idade < 70 anos (529)	LLC 1L com idade ≥ 65 anos (547)
<b>Desenho do estudo</b>	Fase III Aberto, multicêntrico e randomizado	Fase III Aberto, multicêntrico e randomizado	Fase I/II com extensão Aberto, multicêntrico e randomizado	Fase III Aberto, multicêntrico e randomizado	Fase III Duplo cego, controlado por placebo e randomizado	Fase III Aberto e randomizado	Fase III Multicêntrico e randomizado
<b>Tratamento</b>	Ibrutinibe vs ofatumumabe	Ibrutinibe vs clorambucila	Ibrutinibe 420 mg ou ofatumumabe 840 mg	Ibrutinibe + obinutuzumabe vs clorambucila + obinutuzumabe	Ibrutinibe + bendamustina + rituximabe vs placebo + bendamustina + rituximabe	Ibrutinibe + rituximabe vs fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe	Ibrutinibe + rituximabe vs Ibrutinibe vs bendamustina + rituximabe
<b>Resumo dos resultados</b>	<b>SLP sustentada em todas as análises</b> PFS de 40% em 60 meses de análise	<b>SLP sustentada em todas as análises</b> SLP mediana não alcançada em oito anos de estudo vs 15 meses para clorambucila	<b>Resposta sustentada e redução de eventos adversos ao longo do tempo</b>	<b>Benefício em relação ao comparador</b> nas populações de alto risco e pacientes com doença volumosa	<b>Benefício em SLP</b> comparado com BR, com mediana de SLP de 65,1 meses para IBR comparado com 14,3 meses para BR (HR 0,229)	<b>Benefício em SLP</b> em pacientes com IGHV não-mutado e benefício de SG em 36 meses; SG estimada em cinco anos de 78% para IR vs 51% para FCR (HR 0,37)	<b>Benefício em SLP</b> para pacientes tratados em monoterapia ou combinação com ibrutinibe vs BR, onde a SLP mediana não foi alcançada para o grupo ibrutinibe vs 44 meses para BR

Elaboração própria.

Legenda: SLP: sobrevida livre de progressão; 1L, primeira linha de tratamento; HR: hazard ratio; IR: ibrutinibe + rituximabe; FCR: fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe; SG: sobrevida global; BR: bendamustina + rituximabe; LLC RR: leucemia linfocítica crônica recidivada/refratária. \* Estudo em andamento.

## 3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 3.1 Objetivo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de ibrutinibe no tratamento da LLC RR em pacientes ineligíveis ao tratamento com análogos de purinas.

### 3.2 Definição de comparador

Para cumprir esse objetivo, seguiu-se a recomendação do Ministério da Saúde conforme documento “Diretrizes metodológicas - Elaboração de parecer técnico-científico” de 2021, tópico 4.5.4 recomenda que:

*“As tecnologias comparadoras utilizadas no SUS ou na saúde suplementar para a mesma condição de saúde devem ser apresentadas, indicando os seus objetivos, a natureza da tecnologia, o local de fabricação, as características técnicas, a via de administração e a finalidade atual. Os autores do PTC devem consultar no site da Conitec (<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>) e no site da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename, <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/renome>) as atualizações necessárias das novas tecnologias disponíveis no SUS”*

Fonte: Diretrizes Metodológicas – Elaboração de parecer técnico científico: tópico 4.5.4 Tecnologias comparadoras (71).

De acordo com a busca realizada no dia 23/08/2023 no site da CONITEC e no site da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME, inexistem, até o momento, diretrizes diagnósticas e terapêuticas (DDT) ou protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) ou qualquer incorporação prévia de tecnologias pela CONITEC para o perfil de pacientes com LLC recidivado-refratário ineligíveis a tratamentos com análogos de purina. Em 25 de julho de 2023, a CONITEC realizou a publicação da Portaria SECTICS/MS Nº 42 que dispõe sobre a incorporação de rituximabe associado a fludarabina e ciclofosfamida (regime FCR) para pacientes com LLC em primeira linha de tratamento (72). Apesar dessa decisão beneficiar os pacientes brasileiros com LLC, a incorporação ainda não atende a necessidade não atendida para o perfil de pacientes com LLC RR ineligíveis aos análogos de purina.

Na ausência de diretrizes clínicas e incorporações para o tratamento de LLC recidivado-refratário ineligíveis a tratamentos com análogos de purina, foram levantados quais medicamentos são utilizados no SUS a partir de dados do SIA-SUS referente ao ano de 2021 considerando os medicamentos utilizados na APAC de pacientes com LLC em segunda linha (03.04.03.006-6 - quimioterapia de leucemia linfocítica crônica - 2ª linha). A análise incluiu pacientes únicos com o identificador codificado do SUS e a respectiva tradução dos tratamentos utilizados a partir de



ferramenta de inteligência artificial com verificação por uma pessoa especializada no tema.

Para segunda linha de tratamento, que inclui a LLC recidivada-refratária foram identificados diversos tratamentos utilizados, sendo os principais medicamentos/esquemas: clorambucila em monoterapia (47,5%); ciclofosfamida em monoterapia (11,7%); clorambucila + rituximabe (6,9%); clorambucila + prednisona (6,6%) e fludarabina + ciclofosfamida (6,3%), totalizando cerca de 80% dos pacientes tratados com LLC no país no ano de 2021.

**Tabela 14.** Medicamentos utilizados na APAC de segunda linha para LLC.

Medicamento / esquema*	Proporção de uso
Clorambucil em monoterapia	47,5%
Ciclofosfamida	11,7%
clorambucila associado à rituximabe	6,9%
clorambucila associado à prednisona	6,6%
ciclofosfamida associado à fludarabina	6,3%

Fonte: elaboração própria em artigo a ser publicado em revista científica.

De acordo com os dados levantados acima, por não existir até o momento, DDT ou PCDT ou qualquer incorporação prévia de tecnologias pela CONITEC para o perfil de pacientes com LLC recidivado-refratário inelegíveis a tratamentos com análogos de purina, utilizou-se uma busca ampla da literatura utilizando os termos “CLL”, “LLC” e “Ibrutinibe”, assim, não limitando os comparadores utilizados nos estudos (estratégia de busca descrita no ANEXO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA). A tabela abaixo demonstra os resultados em relação aos padrões de tratamentos mais utilizados no SUS:

**Tabela 14.** Estudos encontrados para possíveis comparadores disponíveis no SUS.

Comparador	Número de estudos
Clorambucila	0
Ciclofosfamida	0
Clorambucila + rituximabe	0
Clorambucila + prednisona	0

Elaboração própria.

Dessa forma, não foram encontradas comparações diretas com nenhuma das alternativas utilizadas atualmente ou placebo nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Ovid, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Diante desse cenário seguimos a recomendação do Ministério da Saúde, “*Diretrizes metodológicas - Elaboração de parecer técnico-científico*” de 2021, tópico 4.5.4 recomenda que, recomenda-se que:

“*Na ausência de diretrizes nacionais disponíveis, devem-se consultar diretrizes internacionais. Recomenda-se consultar o NICE (<https://www.nice.org.uk/>), The Agency for Clinical Innovation (ACI, <https://www.aci.health.nsw.gov.au/>), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE, <https://www.inahta.org/members/kce/>), entre outras. A ausência de evidência com os comparadores*

utilizados no SUS deve ser relatada no PTC. É recomendado que os autores abordem outros comparadores presentes na literatura ou comparadores recomendados em diretrizes clínicas.”

Fonte: Diretrizes Metodológicas – Elaboração de parecer técnico científico: tópico 4.5.4 Tecnologias comparadoras (71).

Nesse sentido, diante da ausência de uma DDT ou PTC ou qualquer incorporação prévia para LLC RR inelegíveis aos análogos de purina, optou-se em realizar uma pergunta PICO, “sem restrição de comparador” para que uma busca ampla na literatura, para esse perfil de paciente, seja realizada podendo o comparador incluir qualquer um dos tratamentos mencionados acima.

A partir dessa definição do comparador, os resultados da revisão sistemática da literatura são mostrados nos tópicos abaixo.

### 3.3 Questão da pesquisa

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 14).

**Tabela 14.** Questão estruturada no formato PICO.

<b>P - População</b>	Pacientes adultos diagnosticados com LLC RR que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas
<b>I - Intervenção</b>	Ibrutinibe
<b>C – Comparação</b>	Sem restrição de comparador
<b>O – Desfechos</b>	Eficácia: Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde e taxa de resposta; Segurança: taxa de eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação do tratamento
<b>S - Desenho de Estudo</b>	Revisões sistemáticas com meta-análises, ensaios clínicos randomizados de fase III e comparações indiretas

Elaboração própria.

Legenda: LLC RR: leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária.

**Pergunta:** Ibrutinibe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes adultos diagnosticados com LLC RR que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas em comparação com terapias ativas?

### 3.3 População

Pacientes que apresentam LLC RR que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas. Como inelegíveis aos análogos de purina, foram considerados os seguintes critérios (30):

- Falha na resposta (doença estável ou progressão durante o tratamento), ou um intervalo livre de progressão de menos de três anos do tratamento com um regime de imunoterapia com o uso de um análogo de purina e um anti-CD20 por pelo menos dois ciclos;
- Idade  $\geq 70$  anos ou  $\leq 65$  anos com a presença de comorbidades (CIRS:  $\geq 6$  ou clearance de creatinina  $< 70$  mL/min) que colocaria o paciente em risco

inaceitável de toxicidade relacionada ao tratamento com análogos de purina desde que tenham recebido um ou mais tratamentos anteriores, incluindo pelo menos dois ciclos de um anticorpo anti-CD20 à base de agente alquilante (ou à base de análogo de purina);

- Histórico de anemia autoimune ou trombocitopenia autoimune relacionado com os análogos de purina;
- Hibridação fluorescente mostrando del17p em  $\geq 20\%$  das células (seja no diagnóstico ou em qualquer tempo antes da entrada no estudo) isoladamente ou em combinação com outras anormalidades citogenéticas, desde que o paciente tenha recebido pelo menos uma terapia anterior.

### 3.4 Intervenção

Ibrutinibe.

### 3.5 Comparação

Atualmente não há uma DDT para o tratamento da LLC e nenhuma prévia de incorporação no perfil de pacientes com LLC RR inelegíveis a análogos de purina. Dessa maneira, não foi estabelecido o padrão de tratamento atual dispensado no SUS. Por não existir um padrão de tratamento em DDT, seguiu-se a recomendação do Ministério da Saúde nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Parecer Técnico-Científico por uma comparação mais ampla, considerando qualquer terapia ativa.

### 3.6 Desfechos

Os desfechos de eficácia escolhidos foram sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e taxa de resposta (TR). Como desfechos de segurança foram avaliados a taxa de eventos adversos (EAs), eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação do tratamento.

### 3.7 Tipos de estudo

Conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnicos-Científicos (71), priorizamos a inclusão de revisões sistemáticas com meta-análises, ensaios clínicos randomizados de fase III e comparações indiretas.

### 3.8 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com meta-análises, ensaios clínicos randomizados de fase III e comparações indiretas;
- Envolvendo pacientes adultos com LLC RR que receberam uma terapia prévia;
- Tratados com ibrutinibe;

- Em comparação com esquemas com terapias ativas;
- Avaliando desfechos de eficácia (SLP, SG, TR), segurança e QVRS.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- Resultados agrupados de ibrutinibe em diferentes indicações;
- Resultados agrupados de diferentes classes de medicamentos;
- Artigos de revisão narrativa;
- Estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos;
- Abstracts de conferências;
- Estudos observacionais;
- Publicações de análises post hoc;
- Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica;
- Revisão sistemática sem meta-análise.

### 3.9 Estratégia de busca

#### 3.9.1 Bases de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até 02 de março de 2023 nas bases de dados: MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Ovid, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

**Tabela 15.** Bases de dados para a busca de evidências científicas.

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<b>PubMed</b>	www.pubmed.gov	LIVRE
<b>Cochrane Library</b>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
<b>LILACS</b>	http://lilacs.bvsalud.org	LIVRE
<b>EMBASE via OVID</b>	-	RESTRITO

Elaboração própria.

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

Adicionalmente, foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas.

#### 3.9.2 Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Mendeley™, onde duplicatas foram identificadas e removidas. Após exportação de um arquivo único os registros foram importados para o Rayyan (73). Os registros foram selecionados por dois investigadores independentes, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão,

independentemente. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

### **3.9.3 Triagem das referências**

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas: 1) Triagem das referências por meio da leitura dos títulos e resumos, levando em conta os critérios de elegibilidade. 2) Leitura das publicações na íntegra, onde as referências consideradas potencialmente elegíveis na primeira etapa têm seus textos completos acessados e avaliados para confirmação de elegibilidade.

### **3.9.4 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e da qualidade da evidência**

Conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnicos-Científicos (71) foi realizada a avaliação do risco de viés por meio da ferramenta proposta pela Cochrane para ensaios clínicos randomizados versão 2 – *Risk of Bias* (RoB 2) (74) e de revisões sistemáticas pelo AMSTAR 2 (75). A avaliação da qualidade da evidência foi feita por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) com o objetivo de verificar o grau de confiança na estimativa dos efeitos.

### **3.9.5 Análise dos dados**

Foi realizada uma análise descritiva dos resultados dos estudos incluídos (síntese narrativa).

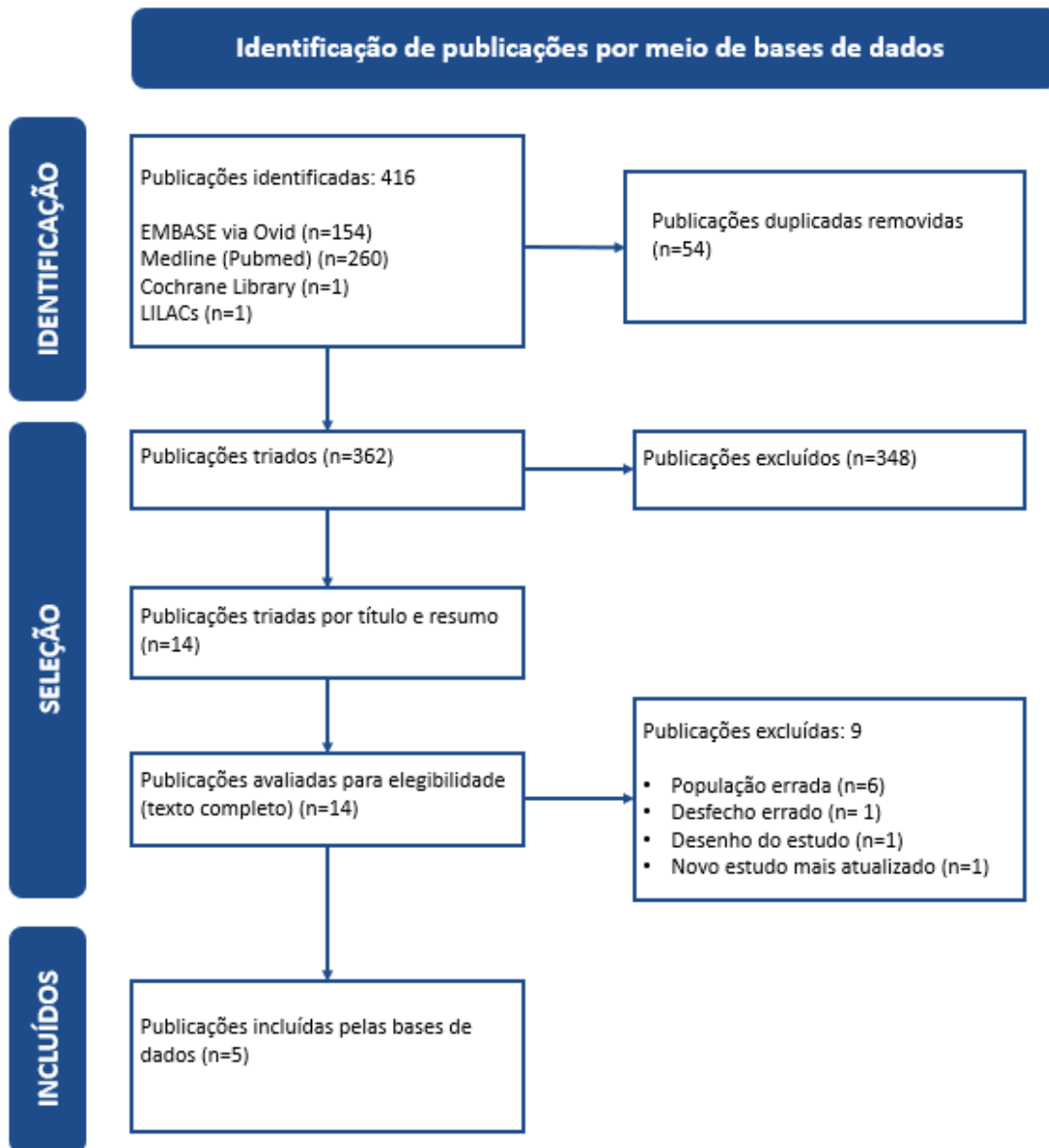
## **3.10 Resultados**

Após a realização da busca nas bases de dados, 416 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicatas, foram obtidos 364 títulos (Figura 12). Durante a leitura completa dos artigos selecionados, todos os estudos que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram excluídos; a lista e os motivos da exclusão foram apresentados na Tabela 43 do ANEXO 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS.

Aplicados os critérios de elegibilidade, foram incluídas três publicações referentes ao estudo pivotal RESONATE (30,76,77), um estudo comparando ibrutinibe versus rituximabe (78) e uma comparação indireta (79).

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

**Figura 12.** Fluxograma de seleção de estudos.



Adaptado de Page e cols. (2021) (80)

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

### 3.10.1 Caracterização dos estudos selecionados

**Tabela 16.** Estudos incluídos para análise.

ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Resultados
<b>Byrd et al., (2014) – Estudo RESONATE (30)</b>	ECR de fase III, aberto, multicêntrico	Pacientes com LLC RR que receberam pelo menos um tratamento prévio e que foram considerados candidatos inadequados ao tratamento com análogos de purina	Ibrutinibe <i>versus</i> Ofatumumabe	<p><b>SLP</b> Ibrutinibe: NA Ofatumumabe: 8,1 meses HR: 0,22 [IC95% 0,15-0,32]; p&lt;0,001</p> <p><b>SG</b> Ibrutinibe: NA Ofatumumabe: NA HR: 0,39 [IC95% 0,22-0,70]; p&lt;0,001</p> <p><b>TRG</b> Ibrutinibe: 42,6% Ofatumumabe: 4,1% P&lt;0.001</p> <p><b>Segurança</b> <b>Qualquer EA (qualquer grau):</b> Ibrutinibe: 99% Ofatumumabe: 98%</p> <p><b>EA de grau 3 ou 4</b> Ibrutinibe: 51% Ofatumumabe: 39%</p>
<b>Munir et al., (2019) (76) – Estudo RESONATE</b>	ECR de fase III, multicêntrico, análise final com <i>follow-up</i> de 74 meses	<i>Idem</i> Estudo RESONATE (30)	<i>Idem</i> Estudo RESONATE (30)	<p><b>SLP</b> Ibrutinibe: 44,1 meses Ofatumumabe: 8,1 meses HR: 0,148 [IC 95%: 0,113-0,196]; p&lt;0,0001</p> <p><b>SG</b> Ibrutinibe: 67,7 meses Ofatumumabe: 65,1 meses HR: 0,810; [IC 95%: 0,602-1,091]</p> <p><b>SG ajustado pelo <i>cross-over</i></b> HR: 0,240; [IC 95%: 0,105- 0,550]</p> <p><b>EA</b> Ibrutinibe: 99,49%</p>

				Ofatumumabe: 96,86% <b>EAG</b> Ibrutinibe: 72,31% Ofatumumabe: 30,89%
<b>Barrientos et al., (2018)</b> (77)	Análise exploratória com follow-up mediano de 15,0 meses do estudo RESONATE (30)	<i>Idem</i> Estudo RESONATE (30)	<i>Idem</i> Estudo RESONATE (30)	<b>QVRS</b> As ferramentas FACIT-F e EORTC mostraram que a QVRS foi melhor no grupo tratado com ibrutinibe. O ibrutinibe confere benefícios adicionais aos pacientes, conforme avaliado por parâmetros hematológicos e imunológicos em paralelo com medidas de bem-estar, incluindo preservação de parâmetros de melhorias na qualidade de vida.
<b>Sorensen et al., (2017)</b> (79)	Revisão sistemática + comparação indireta de tratamentos	Pacientes com LLC refratária ou recidiva.	Ibrutinibe versus tratamento de escolha do médico ou ofatumumabe + idelalisibe	<b>SLP versus Escolha do Médico</b> HR: 0,06 [IC 95%, 0,04-0,11] <b>SG versus Escolha do Médico</b> HR: 0,25 [IC 95%, 0,12-0,54] <b>TRG versus Escolha do Médico</b> OR: 38,07 [IC 95%, 14,68-98,72]
<b>Huang et al., (2018)</b> (78)	ECR de fase III, aberto, multicêntrico	Pacientes com LLC RR que receberam pelo menos um tratamento prévio e que foram considerados candidatos inadequados ao tratamento com análogos de purina	Ibrutinibe versus Rituximabe	<b>SLP</b> Ibrutinibe: NA Rituximabe: 8,3 meses HR: 0,18 [IC 95% 0,105-0,308]; p<0,0001 <b>TRG</b> Ibrutinibe: 53,8% Rituximabe: 7,4% RR: 7,32 [IC 95% 2,79-19,18]; p<0,0001 <b>SG</b> HR: 0,446 [IC95% 0,221-0,900]; p=0,0206

Elaboração própria.

Legenda: PC: escolha do médico (*physician's choice*); SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global; EAG, evento adverso grave; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; HR, *hazart ratio*; RR, *risk ratio*; OR, *odds ratio*; ECR, estudo clínico randomizado; TRG, taxa de resposta global; LLC RR, leucemia linfocítica crônica refratária ou recidiva; LLPC, linfoma linfocítico de pequenas células.



### 3.10.2 Descrição dos estudos selecionados

*Byrd et al., (2014) – Estudo RESONATE (30)*

Byrd et al., (2014) (30), realizaram um ensaio clínico randomizado (ECR) multicêntrico de fase III, aberto, com o objetivo de comparar ibrutinibe em dose diária e oral ao ofatumumabe para o tratamento de LLC RR, em pacientes.

#### Métodos

Foram considerados elegíveis pacientes diagnosticados com LLC ou linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) que receberam pelo menos um tratamento prévio e que foram considerados candidatos inadequados ao tratamento com análogos de purina por terem pequeno intervalo livre de progressão após quimioterapia, por conta de doença coexistente, idade  $\geq 70$  anos ou deleção do cromossomo (17p13.1). Além disso, os pacientes elegíveis deveriam apresentar escore *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)  $< 2$ , contagem absoluta de neutrófilos de pelo menos 750 células/ $\mu\text{L}$ , contagem de plaquetas de pelo menos 30.000 células/ $\mu\text{L}$  e funções renais e hepáticas adequadas. Pacientes que necessitavam de varfarina ou inibidores fortes da CYP3A4/5 foram excluídos.

Os pacientes foram randomizados para receber ibrutinibe, 420mg uma vez ao dia por via oral, até progressão da doença ou ocorrência de eventos adversos inaceitáveis, ou ofatumumabe por 24 semanas, com dose inicial de 300mg na semana 1, seguida de doses semanais de 2.000mg por sete semanas e então a cada quatro semanas por 16 semanas. A randomização foi estratificada de acordo com a resistência à quimioterapia com análogos de purina e presença de deleção do cromossomo 17p13.1.

O ofatumumabe foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) com base em um estudo de grupo único envolvendo pacientes que apresentavam resistência à terapia com fludarabina e alentuzumabe, com uma TRG de 58%. Este medicamento era o único tratamento reconhecido globalmente pelas autoridades de saúde inserido neste contexto terapêutico e que também era recomendado pelas diretrizes internacionais de tratamento como uma opção adequada, sendo assim, o melhor comparador na época do início do estudo.

Aproximadamente quatro meses após a randomização do último paciente, e com os resultados promissores do estudo clínico de fase II, o comitê de direção, juntamente com os investigadores, autoridades competentes e supervisionado pelo comitê de análise independente determinaram a alteração do protocolo do estudo, de forma que os pacientes no grupo em tratamento com ofatumumabe que progredissem pudessem

entrar no grupo de tratamento com ibrutinibe. Este *crossover* foi considerado na análise dos resultados do estudo, avaliando dados censurados e não-censurados.

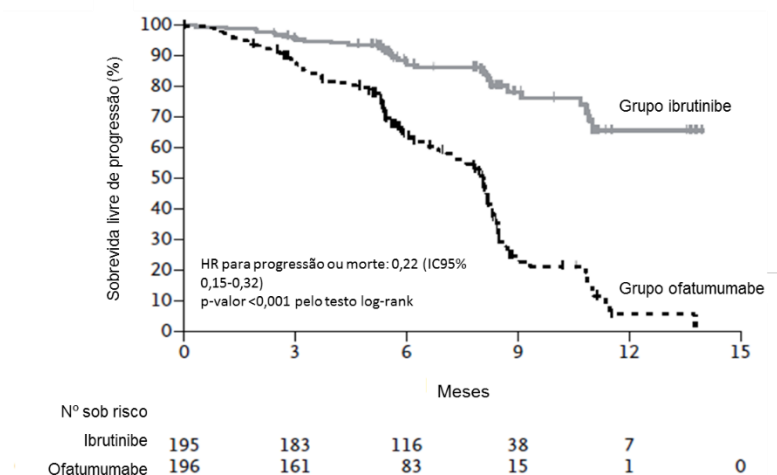
O desfecho primário considerado no estudo foi a SLP (de acordo com avaliação de comitê de revisão independente e considerando o critério do IWCLL. Os desfechos secundários principais foram SG, taxa de resposta e segurança.

## Resultados

No total, 391 pacientes foram randomizados (1:1) para receber ibrutinibe (n=195) ou ofatumumabe (n=196). A mediana de idade dos pacientes foi de 67 anos em ambos os grupos. Os pacientes apresentaram uma mediana de três terapias prévias (1 – 12) no grupo ibrutinibe e mediana de duas terapias prévias (1 – 13) no grupo ofatumumabe. De maneira geral as características clínicas dos pacientes foram bem equilibradas entre os dois grupos.

Em uma mediana de seguimento de 9,4 meses, ibrutinibe prolongou a SLP dos pacientes de seu grupo, com mediana não alcançada no período analisado, quando comparado ao grupo ofatumumabe que teve duração mediana da SLP de 8,1 meses. Pacientes tratados com ibrutinibe tiveram uma redução de 78% no risco de progressão da doença ou morte se comparados àqueles tratados com ofatumumabe (HR: 0,22 [IC95% 0,15-0,32]; p<0,001) (Figura 13).

**Figura 13.** Análise de SLP reportado na primeira análise do estudo RESONATE.

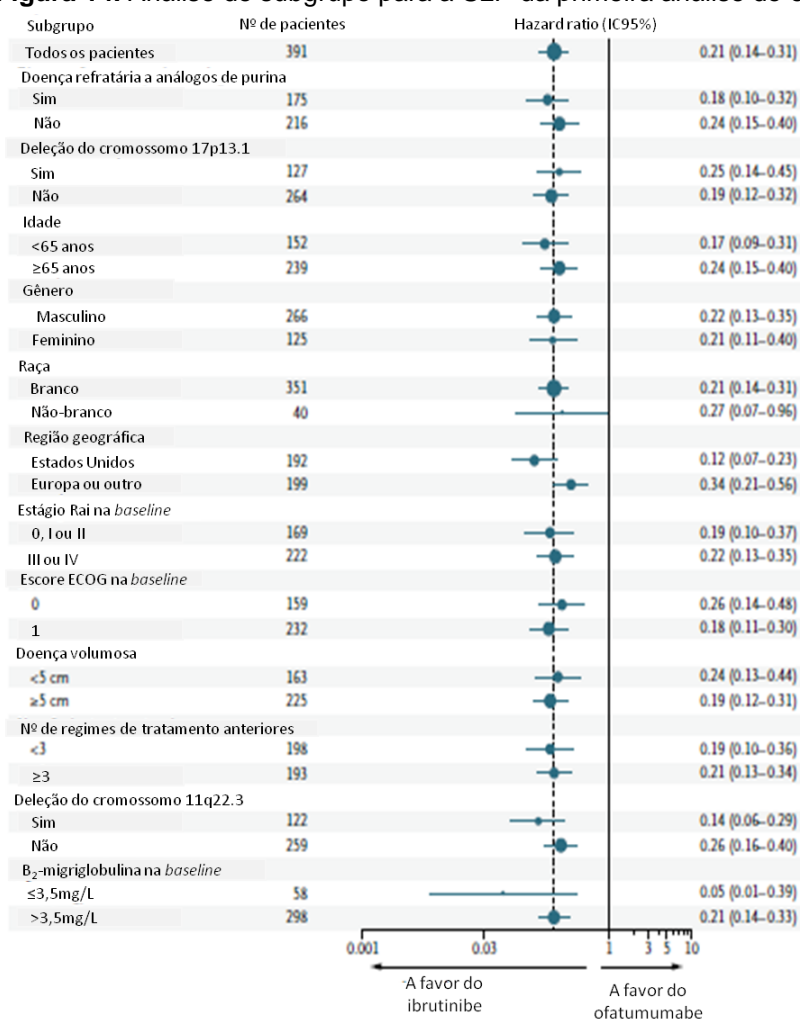


Adaptado de Byrd, 2014 (30)

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

Em seis meses, 88% dos pacientes do grupo ibrutinibe ainda estavam vivos e sem progressão da doença enquanto no grupo comparador essa proporção era de 65%. De fato, o efeito do ibrutinibe na SLP foi observado de forma independente das características clínicas ou moleculares na linha de base, como mostrado na Figura 14.

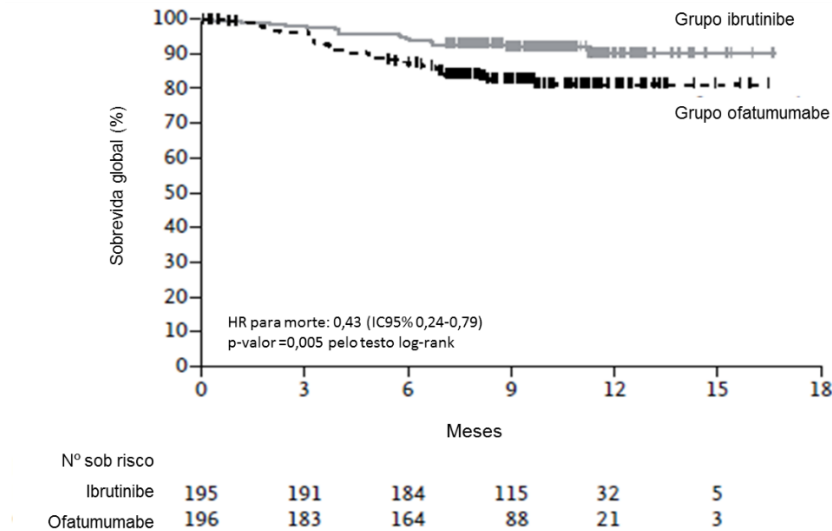
**Figura 14.** Análise de subgrupo para a SLP da primeira análise do estudo RESONATE.



Adaptado de Byrd, 2014 (30)

Pacientes tratados com ibrutinibe tiveram risco de morte reduzido em 57% quando comparados aos pacientes do grupo ofatumumabe (HR: 0,43 [IC95%: 0,24-0,79]; p=0,005) (Figura 15). Aos 12 meses, o efeito de sobrevida também foi observado na análise de sensibilidade sem censura (RR: 0,39 [IC95% 0,22-0,70]; p= 0,001), com uma taxa de SG de 90% no grupo ibrutinibe e 79% no grupo ofatumumabe. No momento desta análise, 57 pacientes no grupo de ofatumumabe passaram a receber ibrutinibe após a confirmação da progressão da doença.

**Figura 15.** Análise de SG na primeira análise do estudo RESONATE.



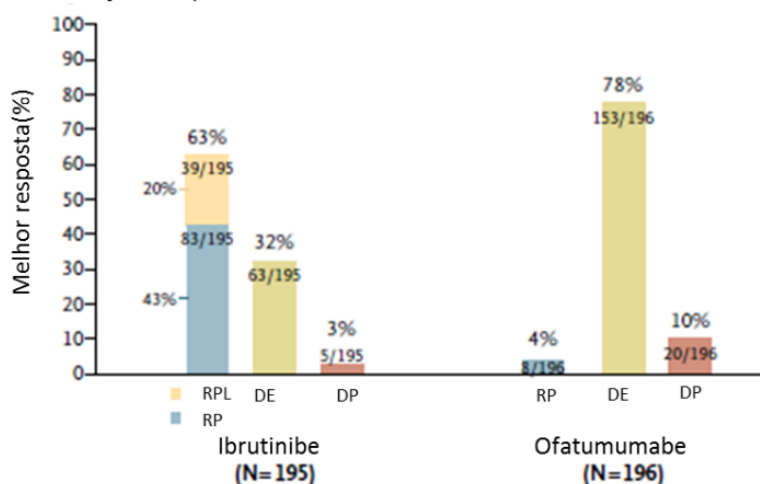
Adaptado de Byrd, 2014 (30)

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

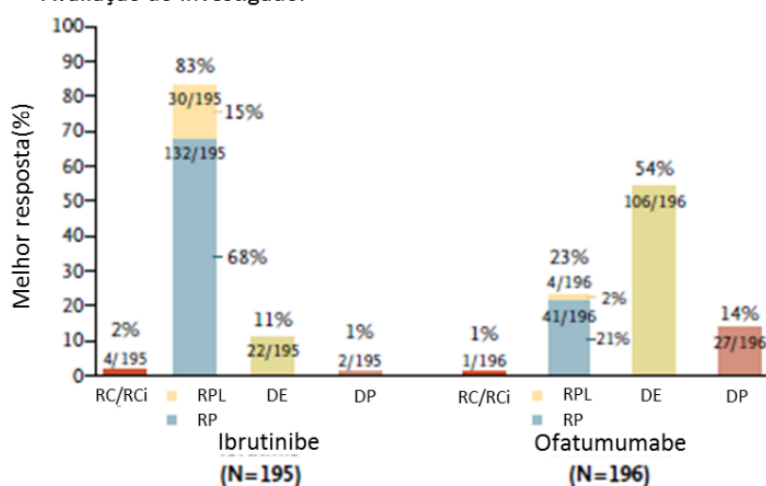
A taxa de resposta global (TRG) foi significativamente maior no grupo ibrutinibe do que no grupo ofatumumabe (42,6% *versus* 4,1%,  $p < 0,001$ ). Além disso, 20% dos pacientes que receberam ibrutinibe tiveram resposta parcial com linfocitose, resultando em uma TR de 63%. A linfocitose, que não foi considerada progressão da doença, foi observada em 69% dos pacientes tratados com ibrutinibe e foi resolvida em 77% destes pacientes durante o seguimento. As taxas de resposta segundo avaliação dos investigadores foram maiores do que aquelas avaliadas independentemente nos dois grupos do estudo.

**Figura 16.** Resposta ao tratamento segundo avaliação de avaliadores independentes (A) e investigadores (B).

**A** Avaliação independente



**B** Avaliação do investigador



Adaptado de Byrd, 2014 (30)

Legenda: CR: resposta completa. CRi: resposta completa com recuperação hematopoiética incompleta; RP: resposta parcial; RPL: resposta parcial com linfocitose; DE: doença estável; DP: doença progressiva.

Com relação aos resultados de segurança, 99% e 98% dos pacientes dos grupos ibrutinibe e ofatumumabe, respectivamente, tiveram qualquer evento adverso de qualquer grau durante o tratamento. Eventos adversos não-hematológicos que ocorreram em pelo menos 20% dos pacientes foram diarreia, fadiga, febre e náusea no grupo ibrutinibe, e fadiga, reações relacionadas a infusão e tosse no grupo ofatumumabe. As ocorrências de qualquer EA de grau três ou quatro foram reportadas em 51% e 39% dos pacientes dos grupos ibrutinibe e ofatumumabe, respectivamente (Tabela 17). Os eventos adversos de grau 3 ou superior foram mais comuns no grupo ibrutinibe que no comparador e incluíram diarreia (4% versus 2%) e fibrilação atrial (3% versus 0%). A fibrilação atrial de grau 3 ou maior, levou à interrupção do tratamento em um paciente.

A descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu em 4% dos pacientes de cada grupo. Eventos fatais ocorreram em 4% dos pacientes do grupo ibrutinibe e 5% do grupo ofatumumabe, sendo tais eventos principalmente de natureza infecciosa.

**Tabela 17.** Eventos adversos reportados na primeira análise do estudo RESONATE.

Eventos adversos	Ibrutinibe (N=195)		Ofatumumabe (N=191)	
	Qualquer grau N(%)	Grau 3/4 N(%)	Qualquer grau N(%)	Grau 3/4 N(%)
<b>Qualquer evento adverso ocorrido durante o tratamento</b>	194 (99)	99 (51)	187 (98)	74 (39)
Diarreia	93 (48)	8 (4)	34 (18)	3 (2)
Fadiga	54 (28)	4 (2)	57 (30)	3 (2)
Náusea	51 (26)	3 (2)	35 (18)	0
Febre	46 (24)	3 (2)	28 (15)	2 (1)
Anemia	44 (23)	9 (5)	33 (17)	15 (8)
Neutropenia	42 (22)	32 (16)	28 (15)	26 (14)
Tosse	38 (19)	0	44 (23)	2 (1)
Trombocitopenia	33 (17)	11 (6)	22 (12)	8 (4)
Artralgia	34 (17)	2 (1)	13 (7)	0
Infecção do trato respiratório superior	31 (16)	1 (1)	20 (10)	3 (2)
Constipação	30 (15)	0	18 (9)	0
Vômito	28 (14)	0	12 (6)	1 (1)
Dor de cabeça	27 (14)	2 (1)	11 (6)	0
Petéquias	27 (14)	0	2 (1)	0
Espasmo muscular	25 (13)	0	16 (8)	0
Dispneia	23 (12)	4 (2)	20 (10)	1 (1)
Edema periférico	22 (11)	0	15 (8)	0
Dos nas costas	22 (11)	2 (1)	12 (6)	1 (1)
Sinusite	21 (11)	1 (1)	12 (6)	0
Vertigem	22 (11)	0	10 (5)	0
Contusão	21 (11)	0	6 (3)	0
Estomatite	21 (11)	1 (1)	4 (2)	1 (1)
Dor nos membros	20 (10)	1 (1)	8 (4)	0
Pneumonia	19 (10)	13 (7)	13 (7)	9 (5)
Infecção do trato urinário	19 (10)	7 (4)	10 (5)	1 (1)
Mialgia	19 (10)	1 (1)	7 (4)	0
Visão borrada	19 (10)	0	6 (3)	0
Sudorese noturna	10 (5)	1 (1)	24 (13)	0
Neuropatia periférica sensorial	8 (4)	0	24 (13)	0
Reação relacionada à infusão	0	0	53 (28)	6 (3)

Adaptado de Byrd, 2014 (30)

\*Foram listados apenas os eventos reportados em  $\geq 10\%$  das pacientes de qualquer grupo. Cinco pacientes do grupo ofatumumabe não receberam o medicamento do estudo.

Em conclusão, o ibrutinibe foi superior ao ofatumumabe em pacientes de difícil tratamento com LLC ou LLPC recidivante ou refratária, conforme medido pela SLP, SG e TRG. A melhora foi observada em todos os subgrupos examinados, incluindo pacientes resistentes à quimioimunoterapia e aqueles com deleção do cromossomo 17p13.1, confirma o ibrutinibe como uma terapia eficaz e segura para LLC ou LLPC.

*Munir et al., (2019) – Seguimento de 6 anos do estudo RESONATE (76)*

Munir et al., (2019) (76) apresentaram uma atualização dos resultados do estudo RESONATE após seis anos de seguimento com o objetivo de atualizar os resultados de

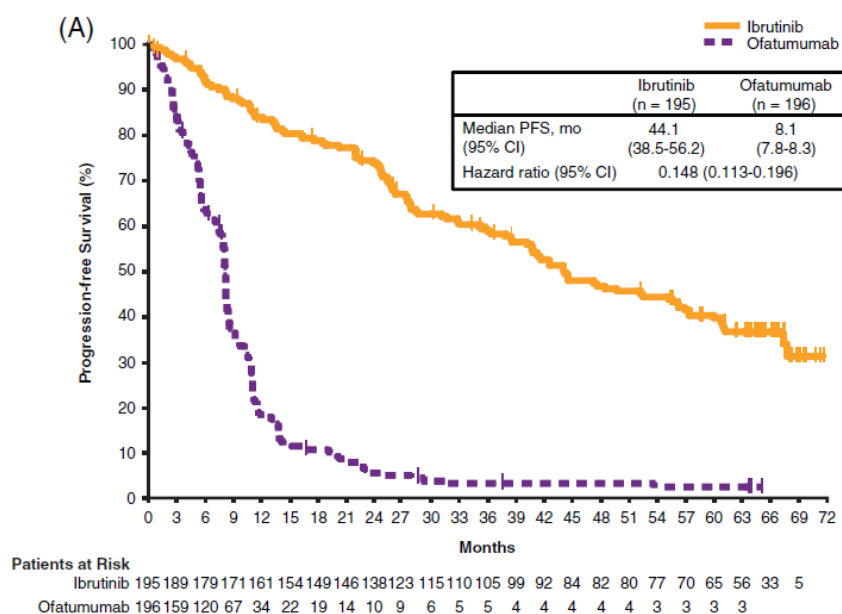
eficácia e segurança. Assim como no estudo original, a eficácia foi avaliada através da SLP, da SG e da TRG. Além disso, dados de segurança também foram reportados.

O tempo mediano de acompanhamento dos pacientes foi que iniciaram o tratamento com ibrutinibe foi de 65,3 meses (intervalo: 0,3 a 71,6) e a mediana de duração de tratamento com ibrutinibe foi de 41 meses (intervalo: 0,2 a 71,1), com 41% dos pacientes incluídos no estudo recebendo mais de quatro anos de terapia. Cerca de 22% dos pacientes que receberam ibrutinibe inicialmente continuavam com o tratamento até o fechamento do estudo. Os principais motivos que levaram a descontinuação do uso de ibrutinibe antes do fechamento do estudo foram: doença progressiva (72/195, 37%) e eventos adversos (32/195, 16%).

Para o braço de ofatumumabe, a mediana de acompanhamento dos pacientes foi de 65,6 meses (intervalo: 0,1 a 73,9) e a mediana do tempo de tratamento com ofatumumabe foi de 5,3 meses (intervalo: 0 a 9,0). De acordo com o protocolo do estudo os pacientes podiam transicionar para o uso de ibrutinibe após a progressão da doença com o uso de ofatumumabe. Esse *cross-over* ocorreu em 133 pacientes (68%) inicialmente do grupo ofatumumabe, onde 36% desses pacientes receberam ibrutinibe por mais de quatro anos e 35% ainda recebiam ibrutinibe no momento de encerramento do estudo.

Notavelmente, o benefício mais marcante do tratamento com ibrutinibe foi o aumento significativo de SLP após o acompanhamento geral de 74 meses, onde a mediana de SLP atingida foi de 44,1 meses (IC95%; 38,5-56,2) no grupo tratado com ibrutinibe e 8,1 meses (IC95%; 7,8-8,3) no grupo de ofatumumabe. Semelhante às análises anteriores, a SLP foi significativamente maior para pacientes designados para ibrutinibe, onde houve uma redução de mais de 85% no risco de progressão da doença ou morte, do que para pacientes designados para ofatumumabe (HR: 0,148; IC 95%: 0,113-0,196;  $p < 0,0001$ ; Figura 17). Esse benefício foi observado também em pacientes de alto risco (pacientes com del17p, TP53 mutado, del11q ou IGHV não mutado), onde a mediana de tempo de SLP foi de 44,1 meses (IC95%; 38,5-56,9) e 8,0 meses (IC95%; 6,4-8,2) no grupo ibrutinibe e ofatumumabe, respectivamente, com um HR de 0,110 (IC95%; 0,080-0,152).

**Figura 17.** Sobrevida livre de progressão na população ITT em seis anos de acompanhamento do estudo RESONATE.



Adaptado de Munir, 2019 (76).

Legenda: PFS: sobrevida livre de progressão; CI: intervalo de confiança.

Outra sub-análise realizada no estudo foi o tempo de SLP para pacientes com mais que uma linha prévia de tratamento. A SLP mediana para pacientes que receberam apenas uma linha prévia não foi alcançada ao final do estudo (n = 35; IC95%: 44,4-não estimável). Para pacientes com duas, três, quatro, cinco ou mais linhas prévias a SLP mediana foi de 67,3 (n = 57; IC95%: 36,0-não estimável), 44,1 (n = 32; IC95%: 25,4-não estimável), 33,0 (n = 27; IC95%: 13,6-não estimável) e 27,3 meses (n = 44; IC95%: 22,0-40,8), respectivamente. A refratariedade aos análogos de purina não demonstrou ser um fator de impacto na terapia com ibrutinibe, onde, pacientes que eram refratários não tiveram diferença estatística quando comparados com pacientes que não eram refratários (HR: 0,983; IC95%: 0,685-1,413).

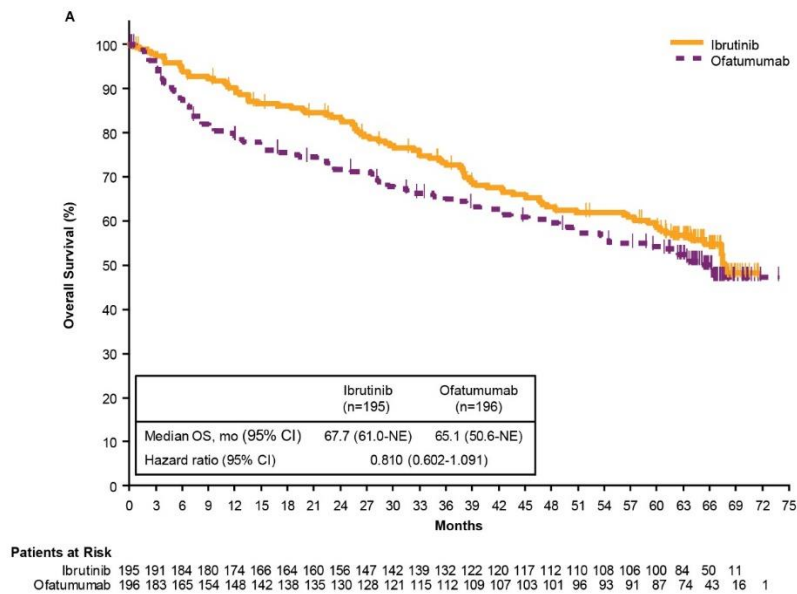
No acompanhamento prolongado, a TRG cumulativa foi de 91% para ibrutinibe. A proporção de pacientes com uma melhor resposta completa (RC)/RC com recuperação incompleta da medula óssea, aumentou ao longo do tempo para 11% com o acompanhamento atual.

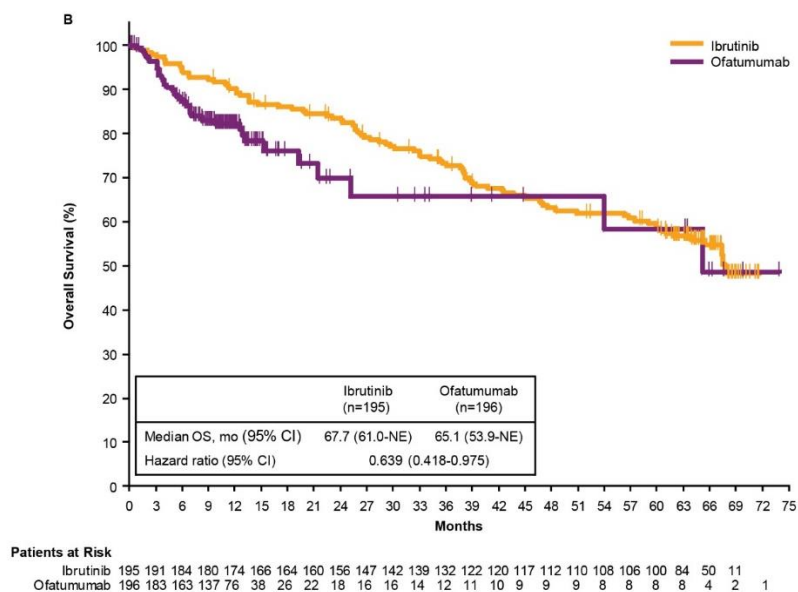
Com até seis anos de acompanhamento pós-randomização, a SG mediana foi de 67,7 meses (IC 95%: 61,0-NE) no braço ibrutinibe e 65,1 meses (IC 95%: 50,6-NE) no braço ofatumumabe. Independentemente do *crossover*, que ocorreu em um número relevante de pacientes do braço ofatumumabe (68%), para ibrutinibe, houve uma redução de 19% no risco de morte no grupo tratado com ibrutinibe (HR: 0,810; IC 95%:



0,602-1,091) (Figura 18A). Para comparar os resultados de SG entre os braços de tratamento, levando em conta o *crossover* de tratamento com ofatumumabe para ibrutinibe, a SG foi analisada com censura no momento do cruzamento e foi melhor entre os pacientes inicialmente designados para ibrutinibe do que para ofatumumabe (HR: 0,639; IC 95%: 0,418- 0,975) (Figura 18B). Além disso, o modelo baseado na randomização do tempo de falha estrutural de preservação de classificação (RPSFT) ajustando após o crossover de 68%, também demonstrou benefício contínuo de SG com ibrutinibe em comparação com ofatumumabe, com redução no risco de morte de 76% (HR: 0,240; IC 95%: 0,105-0,550), resultados que teriam sido observados também na ausência do *crossover*.

**Figura 18.** Análise de sobrevida global na em seis anos de acompanhamento do estudo RESONATE.





Adaptado de Munir, 2019 (76).

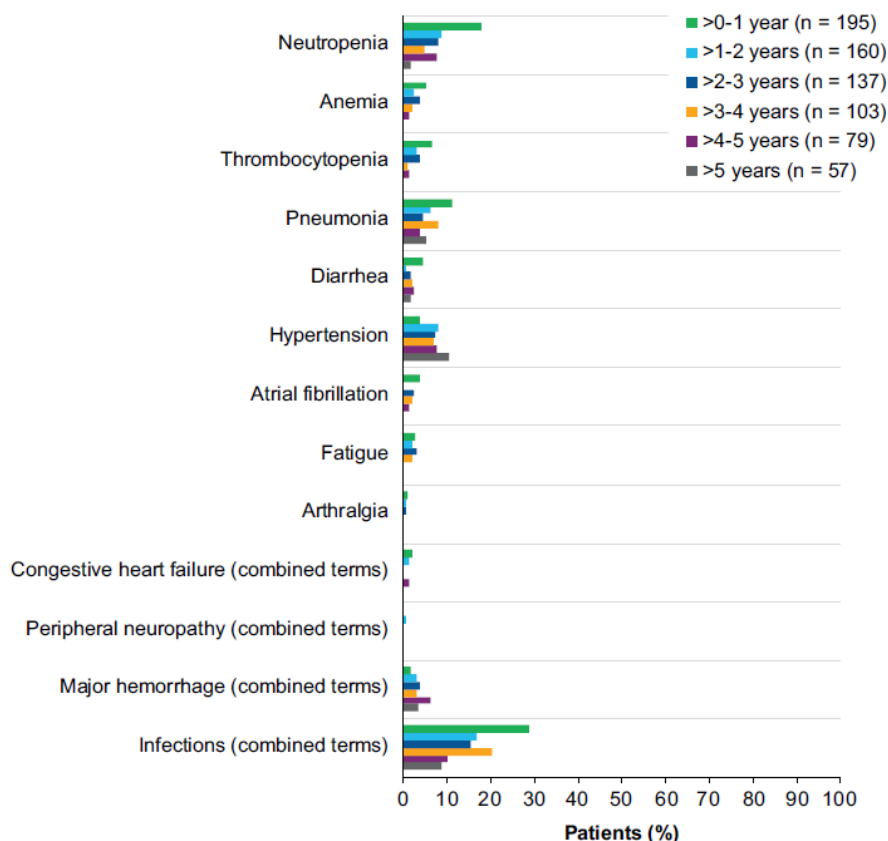
Legenda: (A) Sem censura para crossover. (B) Com censura de pacientes no braço de ofatumumabe que receberam ibrutinibe como terapia de próxima linha no momento do cruzamento (data da primeira dose de ibrutinibe). IC, intervalo de confiança; NE, não estimável; OS, sobrevida global.

Os resultados de QVRS foram relatados pelo paciente durante o acompanhamento de longo prazo usando os questionários FACIT-F e *EuroQol 5-Dimensions 5-Level* (EQ-5D-5L; <sup>®</sup>*EuroQol Research Foundation*). A média (DP) da pontuação FACIT-F no início do estudo foi de 36,2 (12,3) para o braço ibrutinibe e 35,6 (11,9) para o braço ofatumumabe. Uma proporção maior de pacientes obteve melhora clinicamente significativa no escore FACIT-F com ibrutinibe (65%) do que com ofatumumabe (49%). No início do estudo, os escores médios (DP) da escala visual analógica (VAS) EQ-5D-5L foram 66,5 (21,4) para ibrutinibe e 67,6 (19,7) para ofatumumabe. Da mesma forma, uma proporção maior de pacientes obteve melhora clinicamente significativa em suas pontuações EQ-5D-5L VAS com ibrutinibe (66%) do que com ofatumumabe (45%).

Na análise final, os EAs decorrentes do tratamento mais comumente relatados de qualquer grau (ocorrendo em  $\geq 20\%$  da população) permaneceram consistentes com relatos anteriores de pacientes tratados com ibrutinibe e geralmente diminuíram ao longo do tempo para pacientes que permaneceram na terapia com ibrutinibe, com poucas exceções (hipertensão e hematomas). Ao longo de até 71 meses de tratamento, EAs hematológicos de grau  $\geq 3$  comumente relatados incluíram neutropenia (25%), trombocitopenia (10%) e anemia (9%). EAs não hematológicos de grau  $\geq 3$  comumente relatados incluíram pneumonia (21%), hipertensão (9%), infecção do trato urinário (7%), diarreia (7%) e fibrilação atrial (6%). No geral, a prevalência de qualquer grau  $\geq 3$  EAs com ibrutinibe diminuiu após o primeiro ano e permaneceu estável a partir de então,

com taxas de 62%, 48%, 46%, 46%, 48% e 32% durante os anos zero a um, um a dois, dois a três, três a quatro, quatro a cinco e cinco a seis, respectivamente.

**Figura 19.** Prevalência de EAs de grau  $\geq 3$  de interesse clínico ao longo do tempo para o braço de ibrutinibe em seis anos de acompanhamento do estudo RESONATE.



Adaptado de Munir, 2019 (76).

Os autores concluíram que os resultados de longo prazo confirmam a eficácia robusta e durável do ibrutinibe no tratamento de LLC RR para pacientes ineligíveis à terapia com análogos de purina, independentemente das características clínicas ou genômicas de alto risco, sem EAs inesperados e com melhorias na QVRS, amplamente mantida ao longo do tempo o uso de ibrutinibe.

*Barrientos et al., (2018) – Análise de qualidade de vida (77)*

### Métodos

Barrientos et al., (2018) (77) realizaram uma análise de melhoria nos parâmetros de função hematológica, imunológica e de bem-estar de pacientes do estudo RESONATE. O estudo teve como objetivo apresentar os desfechos relatados pelo paciente (*patients reported outcomes* [PRO]) conforme medido pela Avaliação Funcional da Terapia-Fadiga para Doenças Crônicas (FACIT-F) e o questionários de qualidade de vida da

Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer Core 30 (EORTC QLQ-C30).

Conforme descrito anteriormente, 391 pacientes com LLC tratados anteriormente foram randomizados para ibrutinibe (n = 195; mediana de 3 terapias anteriores [1-12]) ou ofatumumabe (n = 196; mediana de 2 terapias anteriores [1-13]). Esta análise reflete dados em um acompanhamento mediano de 15,0 meses (16,4 para ibrutinibe, 11,9 para ofatumumabe; até 24 meses no máximo).

O FACIT-F é um instrumento validado que avalia cansaço, fraqueza e dificuldade em realizar atividades diárias devido à fadiga. Os escores variam de 0 a 52, com escores altos indicando menos fadiga. Uma mudança no escore FACIT-F de 3 pontos foi considerada como clinicamente significativa. Para o questionário EORTC QLQ-C30, as alterações clinicamente significativas foram definidas como > 10 pontos.

Para avaliar a carga da doença, os gânglios linfáticos e o aumento do baço foram quantificados por tomografia computadorizada avaliada por IRC, a redução foi definida de acordo com os critérios iwCLL.

Os resultados do PRO FACIT-F foram significativamente melhores com ibrutinibe e sustentada por 60 semanas de acompanhamento, com 56% versus 43% para ofatumumabe (OR: 1,69; p = 0,0101). Para a avaliação EORTC QLQ-C30, foi observada uma melhora na pontuação média do estado de saúde global em 24 semanas com ibrutinibe versus ofatumumabe (9,0 versus 5,8, respectivamente).

Uma proporção significativamente maior de pacientes em ibrutinibe em comparação com ofatumumabe relatou uma melhora nas funções cognitivas, incluindo concentração e recordação (32% versus 20%; p = 0,008). Uma melhoria na subescala de fadiga EORTC QLQ-C30 desde o início até a semana 24 foi observada com ibrutinibe (n = 117; melhora mediana de 11 pontos), enquanto nenhuma melhora foi observada com o uso de ofatumumabe (n = 87; melhora mediana de 0 pontos).

Como melhoria hematológica sustentada os resultados em pacientes citopênicos tratados com ibrutinibe apresentaram uma melhora de 69% nas hemoglobinas, 82% nas plaquetas e 68% na contagem absoluta de neutrófilos, todos estatisticamente significativos em relação às alterações com ofatumumabe. Para qualquer citopenia, 79% (98/124) dos pacientes apresentaram melhora sustentada no grupo de ibrutinibe versus 43% (53/123) no grupo de ofatumumabe (p<0,001).

Os resultados de melhorias sustentadas nos resultados relatados pelo paciente sugerem que o ibrutinibe pode melhorar a qualidade de vida enquanto prolonga a sobrevida.

*Sorensen et al., (2017) – Comparação indireta (79)*

Sorensen *et al.*, (2017) (79), realizaram uma comparação indireta entre tratamentos para LLC RR com o objetivo de avaliar a eficácia comparativa do ibrutinibe *versus* outros tratamentos para esta doença.

Foi realizada uma revisão sistemática para identificação de ensaios clínicos que poderiam apresentar conexão com os braços de tratamento (ibrutinibe ou ofatumumabe) do estudo RESONATE. A partir desses estudos, foi gerada evidência indireta através do método de comparação indireta de Bucher. Foram incluídos ECR com pacientes LLC/LLPC refratária ou recidivada com pelo menos um tratamento prévio, sem definição de intervenção principal ou comparador e que apresentasse como desfechos SLP, SG e TRG.

A revisão sistemática da literatura identificou dois ECR (Study 119 (81) e OMB114242 (82)) com potencial de comparação indireta com o RESONATE.

Os pacientes elegíveis ao estudo OMB114242 (82) deveriam ter idade  $\geq 18$  anos, ter um diagnóstico de LLC RR refratários a fludarabina com base nas diretrizes atualizadas do IWCLL do *National Cancer Institute Working Group* (NCI-WG), tiveram pelo menos 2 terapias anteriores para LLC e tinham status de desempenho do ECOG de 0–2.

O estudo OMB114242 (82) comparou o uso do ofatumumabe com o tratamento de escolha do médico, definido como um compilado de todas as terapias aprovadas ou bem estabelecidas no tratamento da LLC, excluindo terapias em fase de investigação, conforme demonstrado na Tabela 18.

**Tabela 18.** Regimes de tratamento administrados no grupo de escolha do médico do estudo OMB114242 (82)

Regime de tratamento	Escolha do médico (n=43)
Terapia baseada em Alemtuzumabe, n (%)	11 (26)
Terapia combinada <sup>a</sup>	5 (12)
Monoterapia	6 (14)
Terapia baseada em Alquilador, n (%)	12 (28)
Terapia combinada	12(28)
Monoterapia	0
Terapia baseada em Bendamustina, n (%)	5 (12)
Terapia combinada	4 (9)
Monoterapia	1 (2)
Terapia baseada em Clorambucila, n (%)	4 (9)
Terapia combinada	3 (7)
Monoterapia	1 (2)
Terapia baseada em Fludarabina, n (%)	6 (14)

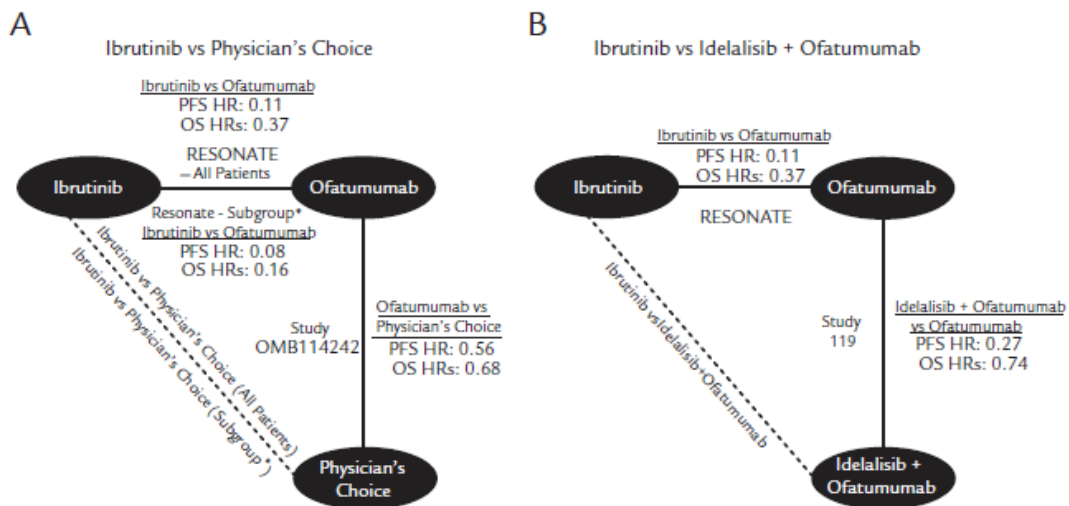
Terapia combinada	5(12)
Monoterapia	1 (2)
Terapia baseada em Glicocorticóides, n (%)	3 (7)
Terapia combinada	0
Monoterapia	3 (7)
Terapia baseada em Rituximabe ± terapia com predinisona, n (%)	2 (5)
Terapia combinada	2 (5)
Monoterapia	0

Adaptado de Sorensen *et al.*, (2017) (79)

<sup>a</sup> Os pacientes no braço de tratamento com CP poderiam ter recebido mais de 1 medicamento do estudo. Os regimes de tratamento no braço de CP foram classificados usando uma ordem hierárquica (por exemplo, regimes contendo fludarabina e alemtuzumabe foram classificados como terapia baseada em alemtuzumabe em vez de terapia baseada em fludarabina).

O Study 119 comparou o uso de ofatumumabe com a associação do ofatumumabe com idelalisibe, esta última opção terapêutica ainda não aprovada no Brasil. Após análise, observou-se que o RESONATE e o Study 119 apresentavam populações similares, enquanto o estudo OMB114242 incluiu pacientes com doença mais grave que a população do RESONATE. Esta diferença entre as populações poderia inserir um viés na comparação indireta de tratamentos, por isso uma comparação indireta adicional foi realizada comparando o ibrutinibe com a escolha do médico em uma população do RESONATE restrita e de acordo com os critérios de elegibilidade do estudo OMB114242.

**Figura 20.** Diagrama da comparação indireta da comparação de ibrutinibe vs outros agentes.



Adaptado de Sorensen *et al.*, (2017) (79)

Legenda: (A) Estudo RESONATE versus OMB114242. (B) Estudo RESONATE versus Study 119. PFS: sobrevida livre de progressão; OS: sobrevida global; HR: risco de chance.

Os resultados da comparação indireta de tratamentos indicaram que ibrutinibe foi superior ao medicamento de escolha do médico e ao idelalisibe+ofatumumabe para SLP, SG e TRG.

Pacientes em tratamento com ibrutinibe tiveram maior chance de resposta que seus comparadores, como indicado pela TRG >1 e menor risco de morte ou progressão da doença que os comparadores, como indicado pelo HR < 1 para SLP e SG (Tabela 19). Além disso, a análise considerando a população restrita do RESONATE de forma a se adequar aos critérios de inclusão do OMB114242 mostrou uma superioridade ainda maior do ibrutinibe frente a escolha do médico para SLP, SG e TRG.

**Tabela 19.** Resultados da comparação indireta.

Comparação	Análise e fonte de dados	OR (IC 95%) para TRG	HR (IC 95%) para SLP	HR (IC 95%) para SG
<b>Ibrutinibe versus Escolha do médico* (todos os pacientes)</b>	CIT, RESONATE versus OMB114242	38,07 (14,68-98,72)	0,06 (0,04-0,11)	0,25 (0,12-0,54)
<b>Ibrutinibe versus Escolha do médico* (elegibilidade restrita)</b>	CIT, RESONATE versus OMB114242	74,62 (17,06-326,45)	0,04 (0,02-0,22)	0,11 (0,03-0,46)
<b>Ibrutinibe versus Idelalisibe + ofatumumabe</b>	CIT, RESONATE versus Study 119	2,06 (0,87-4,86)	0,41 (0,25-0,66)	0,50 (0,23-1,08)

Adaptado de Sorensen, 2017 (79).

\*Definido como um mix de todas as terapias aprovadas ou bem estabelecidas no tratamento da LLC, excluindo terapias em fase de investigação.

CIT: comparação indireta do tratamento; OR: odds ratio; HR: hazard ratio; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

Em conclusão, a comparação indireta sugere maior TRG e SLP e SG mais longos para ibrutinibe quando comparado com escolha do médico e idelalisibe mais ofatumumabe. Quando considerados em contexto com a melhora significativa em TRG, SLP e SG em RESONATE versus ofatumumabe no estudo randomizado de Fase III RESONATE, as comparações indiretas fornecem evidências adicionais que sugerem que a eficácia da monoterapia com ibrutinibe se compara favoravelmente a uma variedade de tratamentos disponíveis para LLC RR.

### *Huang et al., (2018) – Comparação entre ibrutinibe e rituximabe (78)*

#### Métodos

Huang et al., (2018) (78), realizaram um ECR multicêntrico de fase III, e aberto com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de ibrutinibe versus rituximabe em uma população predominantemente asiática de pacientes com LLC ou LLPC RR. Foram elegíveis os pacientes adultos (≥18 anos) com LLC ou LLPC que receberam pelo menos um tratamento prévio e foram considerados candidatos inadequados ao tratamento com análogos de purina.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber ibrutinibe (420mg, uma vez ao dia por via oral) ou rituximabe (intravenoso, 375mg/m<sup>2</sup> no dia 1 e 500mg/m<sup>2</sup> no dia 15 do ciclo 1; 500mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 15 do ciclo 2 e 500mg/m<sup>2</sup> no dia 1 dos ciclos 3-6). O *crossover* de pacientes que tiveram progressão da doença do grupo rituximabe para o grupo ibrutinibe também foi realizado. O desfecho primário considerado no estudo foi a SLP (de acordo com avaliação dos investigadores e considerando o critério do IWCLL). Os desfechos secundários principais foram SG, TRG e segurança.

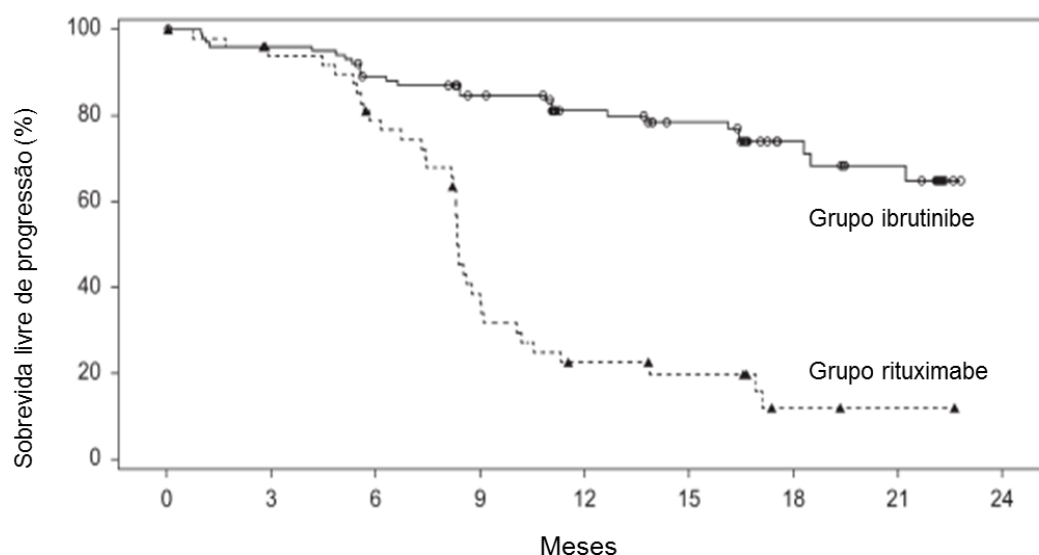
### Resultados

No total, 160 pacientes foram randomizados (ibrutinibe: 106; rituximabe: 54). Os grupos de estudo apresentaram características na linha de base comparáveis.

A SLP foi significativamente superior para pacientes tratados com ibrutinibe versus aqueles tratados com rituximabe (HR: 0,18 [IC95% 0,105-0,308]; p<0,0001) (Figura 21). A mediana de SLP para o grupo ibrutinibe não foi alcançada durante o período do estudo. Já para o grupo rituximabe a mediana foi de 8,3 meses (intervalo de 0 a 22,6 meses).

O aumento da SLP no grupo ibrutinibe em relação ao grupo rituximabe também foi observado em todos os subgrupos examinados.

**Figura 21.** Análise de Kaplan-Meier para a SLP de ibrutinibe vs rituximabe.



Nº sob risco		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Ibrutinibe	106	96	86	75	61	53	26	20	0	0
Rituximabe	54	44	36	17	9	7	2	1	0	0

Adaptado de Huang, 2018 (78).  
SLP: sobrevida livre de progressão



A TRG foi significativamente mais alta para o grupo ibrutinibe (53,8%) do que para o comparador (7,4%; OR: 7,32 [IC95% 2,79-19,18];  $p < 0,0001$ ). A resposta completa foi alcançada por 3,8% dos pacientes tratados com ibrutinibe e por nenhum paciente tratado com rituximabe.

Considerando o tempo mediano de 17,8 meses de seguimento (intervalo 0,1 a 26,1), foi observada melhora da SG no grupo ibrutinibe quando comparada ao grupo rituximabe (HR: 0,446 [IC95% 0,221-0,900];  $p = 0,0206$ ). A SG estimada em 24 meses foi de 79,8% (IC95% 68,9-87,2%) para ibrutinibe e 57,6% (IC95% 36,2-74,1%) para rituximabe.

Os EAs de todos os graus foram comparáveis entre os dois grupos de tratamento, entretanto, os de grau três ou maior foram reportados com maior frequência nos pacientes do grupo ibrutinibe (82,7%) do que no comparador (59,6%). Considerando os eventos adversos de todos os graus no grupo ibrutinibe, os mais comuns foram diarreia, redução da contagem de plaquetas, redução da contagem de neutrófilos e tosse. Já no grupo rituximabe, estes eventos mais frequentes foram: redução da contagem de neutrófilos, redução da contagem de plaquetas e febre. Eventos adversos que resultaram em morte ocorreram em 8,7% (N=9) dos pacientes tratados com ibrutinibe e em 5,8% (N=3) dos pacientes do grupo rituximabe. Descontinuação do tratamento por conta de eventos adversos ocorreu em 12,5% e 7,7% dos pacientes tratados com ibrutinibe e rituximabe, respectivamente.

Os autores concluíram que ibrutinibe aumentou significativamente a SLP, a TRG e a SG em comparação com rituximabe em uma população predominantemente asiática com LLC/LLPC refratária ou recidivada. Além disso, ibrutinibe apresentou perfil de segurança gerenciável e sem aparecimento de eventos adversos novos ou inesperados.

### **3.11 Avaliação do risco de viés**

Os desfechos de SG, SLP e EAs foram avaliados quanto ao risco de viés. Dessa maneira, os dados foram analisados de acordo com um plano pré-estabelecido que foi finalizado antes que resultados não cegos estivessem disponíveis para análise. Com isso, a avaliação do risco de viés não foi impactada. O estudo RESONATE (30) apresentou risco de viés global baixo para os desfechos de eficácia e segurança, como SLP, SG e EAs em todos os domínios: randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados faltantes do desfecho, mensuração e seleção (Tabela 20).

A ausência de cegamento não é uma preocupação para desfechos como mortalidade e dados laboratoriais, como os EAs hematológicos. Os EAs não hematológicos, por razão do conhecimento da intervenção administrada podem ter influenciado nos relatos dos pacientes e então nos resultados do desfecho. A avaliação completa é apresentada no **ANEXO 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS ROB 2.0 – ESTUDO RESONATE**.

**Tabela 20.** Critérios do Risco de Viés Geral.

Único ID	Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	Peso	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	Resonate	Ibrutinibe	Ofatumumabe	SLP	1	+	+	+	+	+	+	+
2	Resonate	Ibrutinibe	Ofatumumabe	SG	1	+	+	+	+	+	+	!
3	Resonate	Ibrutinibe	Ofatumumabe	EAs	1	+	+	+	+	+	+	+
4	Huang e cols 2018	Ibrutinibe	Rituximabe	SLP	1	+	+	+	+	+	+	+
5	Huang e cols 2018	Ibrutinibe	Rituximabe	SG	1	+	+	+	+	+	+	+
6	Huang e cols 2018	Ibrutinibe	Rituximabe	EAs	1	+	+	+	+	+	+	+

+ Baixo risco

! Algumas preocupações

+ Alto risco

D1 Processo de randomização

D2 Desvios das intervenções pretendidas

D3 Dados perdidos do desfecho

D4 Mensuração do desfecho

D5 Seleção do resultado reportado

Elaboração própria.

SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global; EAs, eventos adversos.

A avaliação do risco de viés da revisão sistemática realizada por Sorensen et al., (2017), utilizada para a busca de estudos para a comparação indireta, foi realizada com a ferramenta AMSTAR-2 e os itens considerados criticamente importantes foram destacados em negrito no ANEXO 4. AMSTAR – 2: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS. A avaliação foi adaptada com base em Shea e cols. (2017) (75). O estudo apresentou resposta como “Não” em pelo menos alguma pergunta com variação entre estudo (variação de 2 – 4). Com base nesses resultados, o estudo foi considerado como confiabilidade geral criticamente baixa. Porém, a avaliação da qualidade metodológica ser baixa, não afeta a fonte da comparação, que é um estudo com baixo risco de viés (30).

### 3.12 Qualidade da evidência

A avaliação da qualidade geral da evidência foi realizada por meio da ferramenta GRADE (83). Para pacientes com LLC RR inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas do estudo RESONATE (30,33) para os desfechos de SG, SLP, EAG e QVRS a qualidade foi classificada como ALTA (Quadro 1). Entende-se que a população do estudo RESONATE traz uma amostra representativa de pacientes com LLC no mundo real, conferindo, desta forma, uma maior validade externa ao estudo, compatível com o perfil de pacientes com a doença.

Assim como a avaliação feita para o estudo RESONATE, a qualidade de evidência para o estudo de comparação com rituximabe (78) também teve sua classificação como ALTA para os desfechos SG, SLP e EAG.

Para a comparação indireta (79), foram avaliados os desfechos de SLP e SG, onde a confiança na estimativa de efeito foi classificada como moderada. Existem alguns fatores que podem ser aumentar a confiança de que o efeito de ibrutinibe seja superior a escolha do médico:

- 1) **Grande efeito da intervenção avaliada para os desfechos SLP (HR 0,06, IC 95% [0,04 a 0,11]) e SG (HR 0,25, IC 95% [0,12 a 0,54]):** De acordo com o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) *working group* quando o corpo de evidências produz estimativas grandes ou muito grandes da magnitude de um efeito de intervenção, podemos estar mais confiantes sobre os resultados. Dessa maneira é indicado que o nível da evidência seja aumentado em um nível para desfechos com riscos relativos menores que 0,5 e em até dois níveis para riscos relativos menores que 0,2 (84).
- 2) **"Effect of plausible residual confounding":** A possibilidade de upgrade de nível de evidência por conta de confusão que subestima o tamanho do efeito. Os medicamentos utilizados como escolha do médico no estudo OMB114242 (82), utilizado para comparação indireta com ibrutinibe (79), apresentam tecnologias mais atuais e possivelmente mais eficazes do que os tratamentos utilizados atualmente no SUS para a LLC RR. Dessa maneira, pelos motivos apresentados, a estimativa de efeito identificada na comparação indireta (79), pode estar subestimada, podendo apresentar resultados ainda mais satisfatórios, como por exemplo a análise onde foram adequados os critérios de inclusão dos pacientes.
- 3) **Ainda sobre fatores de confusão:** Quando foi realizado o ajuste de linha de base da população do estudo RESONATE *versus* o estudo OMB114242, o resultado ficou mais expressivo, demonstrando uma superioridade ainda maior do ibrutinibe frente a escolha do médico para SLP, SG e TRG.

Com isso, a qualidade da evidência da comparação indireta (79) foi classificada como moderada, apesar dos fatores que podem reduzir a qualidade da evidência, como:

- 1) Em relação ao risco de viés, devido à heterogeneidade na população dos estudos incluídos foi realizado o rebaixamento em um nível de qualidade.

- 2) Poucos pacientes foram incluídos no grupo de escolha do médico (n=43), o que pode ser interpretado como imprecisão do resultado estimado, contudo a LLC se trata de uma doença rara.

**Quadro 1. Confiança geral da evidência por meio do GRADE**

Avaliação da Qualidade da Evidência (GRADE)							Número de pacientes		Efeito		Confiança	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ibrutinibe	Escolha do médico	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>Sobrevida livre de progressão - Munir 2019 (acompanhamento: mediana 65,3 meses) - RESONATE</b>												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum			HR 0,148 (0,113 a 0,196)		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Sobrevida Global - Munir 2019 (acompanhamento: mediana 65,3 meses) - RESONATE</b>												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum			HR: 0,240 (0,105 a 0,550)		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Evento Adverso Grave – Munir, 2019 (follow-up: mediana de 65,3 meses) - RESONATE</b>												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum			OR 5,84 (3,76 a 9,06)		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Sobrevida livre de progressão - Huang 2018 (follow-up: mediana de 17,8 meses) - Comparação ibrutinibe vs rituximabe</b>												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum			HR 0,180 (0,105 a 0,308)		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Sobrevida global - Huang 2018 (follow-up: mediana de 17,8 meses) - Comparação ibrutinibe vs rituximabe</b>												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum			HR 0,446 (0,221 a 0,900)		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Eventos adversos graves - Huang 2018 (follow-up: mediana 17,8 meses) - Comparação ibrutinibe vs rituximabe</b>												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum			OR 2,40 (1,20 a 4,82)		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Sobrevida livre de progressão - Sorensen 2017 – Comparação indireta</b>												
2	ensaios clínicos	Sério <sup>a</sup>	Não Sério	Não Sério	Sério <sup>b</sup>	Nenhum			HR 0,06 (0,04 a 0,11)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
<b>Sobrevida Global - Sorensen 2017 – Comparação indireta</b>												
2	ensaios clínicos	Sério <sup>a</sup>	Não Sério	Não Sério	Sério <sup>b</sup>	Nenhum			HR 0,25 (0,12 a 0,54)		⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

**Qualidade de vida relacionada à saúde – Barrientos 2018 (follow-up: mediana de 15,0 meses) - RESONATE**

1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	As ferramentas FACIT-F e EORTC QLQ-C30 mostraram que a QVRS foi mantida durante o tratamento para os pacientes de ambos os grupos que permaneceram no estudo. Uma proporção significativamente maior de pacientes em ibrutinibe em comparação com ofatumumabe relatou uma melhora sustentada por 60 semanas de acompanhamento no formulário FACIT-F, com 56% versus 43%, respectivamente (OR: 1,69; p =0,0101), para a avaliação EORTC QLQ-C30, uma melhora na pontuação média do estado de saúde global em 24 semanas com ibrutinibe versus ofatumumabe (9,0 versus 5,8, respectivamente), nas funções cognitivas (p = 0,008), e também uma melhora hematológica sustentada os resultados em pacientes citopênicos tratados com ibrutinibe (p<0,001).	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	------------

a. diferenças entre os estudos incluídos; b. poucos pacientes no grupo de escolha do médico no estudo OMB114242 (n=43)

**IC:** intervalo de confiança; **HR:** hazard Ratio; **OR:** odds ratio.

### 3.13 DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A revisão sistemática foi realizada com o objetivo de identificar todas as melhores evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de ibrutinibe no tratamento de pacientes apresentam LLC RR que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas. Foram identificadas 3 publicações referente ao ECR de fase III RESONATE (30,76,77), uma publicação de ibrutinibe comparado a rituximabe (78) e uma comparação indireta para investigar a eficácia de ibrutinibe *versus* tratamento de escolha do médico ou ofatumumabe + idelalisibe (79).

Por não haver uma diretriz de padrão de tratamento para LLC e nenhuma incorporação prévia para o perfil de pacientes com LLC RR inelegíveis a análogos de purina, entende-se que hoje são utilizadas as quimioterapias mais comuns. Considerando o valor de reembolso da APAC para LLC RR de R\$ 1.800 (03.04.03.006-6 – Quimioterapia de leucemia linfocítica crônica - 2ª linha), é possível que as opções dispensadas sejam quimioterapias como fludarabina e clorambucila. Que são menos eficazes e apresentam toxicidade elevada além do risco de evoluir para o desenvolvimento de outras neoplasias a longo prazo. Além disso, a fludarabina é um análogo de purina, não sendo indicado para todos os pacientes com LLC RR, principalmente pacientes que já foram expostos previamente a esse medicamento e pacientes que são considerados não elegíveis a quimioterapia (10).

Nesse contexto, um estudo envolvendo pacientes de primeira linha de terapia de LLC, comparando ibrutinibe e clorambucila, identificou a SLP significativamente mais longa do que clorambucila, reduzindo o risco de progressão ou morte em 84% com ibrutinibe *versus* clorambucila (HR: 0,16; IC 95%: 0,09 a 0,28;  $p < 0,001$ ). A taxa de SG em 24 meses foi de 98% com ibrutinibe *versus* 85% com clorambucila, com um risco relativo de morte reduzido em 84% com ibrutinibe *versus* clorambucila (HR, 0,16; IC 95%, 0,05 a 0,56;  $p = 0,001$ ) (31).

Em relação à escolha do comparador, o estudo RESONATE (30) foi conduzido de acordo com as diretrizes para LLC da ESMO (35) e NCCN (36) que, no momento de planejamento do estudo, indicavam o ofatumumabe como única opção de tratamento em monoterapia comercialmente disponível para LLC/LLPC refratária à fludarabina, com atividade estabelecida em pacientes com LLC de alto risco, difíceis de tratar.

Com isso, o estudo RESONATE mostrou que o tratamento da LLC refratária ou recidivada com ibrutinibe foi significativamente superior ao ofatumumabe para os resultados de SLP, SG e TRG, além de perfil de segurança tolerado (30). Após análise final do estudo RESONATE (76), de seis anos de acompanhamento, os desfechos

avaliados foram confirmados de maneira consistente, e apresentaram uma redução de mais de 85% no risco de progressão da doença ou morte, quando comparado ao grupo de ofatumumabe (HR: 0,148; IC 95%: 0,113-0,196;  $p < 0,0001$ ) e uma redução no risco de morte de 76% no grupo de ibrutinibe (HR: 0,240; IC 95%: 0,105 - 0,550). Concluindo que o tratamento com ibrutinibe demonstrou benefício para todos os perfis de pacientes.

Adicionalmente, uma análise comparativa indireta que incluiu tratamento de escolha do médico (definido como um mix de todas as terapias aprovadas ou bem estabelecidas no tratamento da LLC) também indicou maior TRG (OR: 38,07; IC 95%: 14,68 - 98,72), SLP (HR: 0,06, IC 95%: 0,04 - 0,11) e SG (HR: 0,25; IC 95%: 0,12 - 0,54) mais longas para ibrutinibe que os comparadores, incluindo principalmente em população com LLC grave (79). Nessa evidência, o comparador de escolha do médico é possivelmente a comparação mais aproximada com o tratamento disponibilizado no SUS hoje. No total, 9% receberam clorambucila, 5% receberam rituximabe e outros tantos 86% receberam terapias mais atuais, como alemtuzumabe, terapia baseada em alquiladores, bendamustina, fludarabina e terapias combinadas com corticosteroides. Com todos esses comparadores, ibrutinibe demonstrou um benefício estatisticamente significativo, com IC estreito.

Em estudo realizado por Huang et al., 2018, ibrutinibe aumentou significativamente a SLP, a TRG e a SG em comparação com rituximabe e apresentou perfil de segurança gerenciável, sem surgimento de eventos adversos novos ou inesperados. O uso de ibrutinibe resultou na redução de 82% no risco de progressão ou morte (HR: 0,18; IC95%: 0,105-0,308;  $p < 0,0001$ ) e considerando o seguimento de 26,1 meses foi observada melhora da SG no grupo ibrutinibe quando comparada ao grupo rituximabe (HR: 0,446 [IC95% 0,221-0,900];  $p=0,0206$ ). Além de apresentar EAs de todos os graus comparáveis entre os dois grupos de tratamento (78).

Como análise de qualidade de vida (77), o ibrutinibe demonstrou que além de sua eficácia conhecida, a sua administração prolongada confere benefícios adicionais aos pacientes, conforme avaliado por várias medidas de bem-estar, incluindo a preservação de parâmetros de função hematológica e imunológica. Em uma média de 16,4 meses de acompanhamento, os dados estão entre os primeiros relatos de um ECR de fase III a demonstrar melhora significativa nos parâmetros hematológicos e imunológicos em paralelo com melhorias na qualidade de vida.

Um estudo de comparação indireta que não foi elegível a inclusão na revisão sistemática conduzido por Hansson et al., (2017) (60) traz uma comparação dos dados do estudo RESONATE com uma coorte de pacientes de Estocolmo. Os dados dos



pacientes da coorte foram ajustados utilizando modelagem de regressão multivariada para que fossem ajustados ao estudo RESONATE. Esse estudo demonstrou que o tratamento com ibrutinibe melhorou a SLP em todos os regimes e a SG na maioria dos regimes utilizados previamente a sua aprovação. Comparada a toda a coorte, o HR para a SLP foi de 0,15 (IC95% 0,11-0,22;  $p < 0,0001$ ) e SG 0,36 (IC95% 0,22-0,58) (60).

Outro ponto importante para a análise de novos medicamentos é o impacto na QVRS de pacientes em tratamento. O estudo RESONATE demonstrou que uma proporção maior de pacientes expostos ao tratamento com ibrutinibe tiveram melhora em diversos escores de qualidade de vida quando comparados ao grupo tratado com ofatumumabe (59). Esses dados são confirmados em estudos de mundo real, onde o tratamento com ibrutinibe em primeira ou segunda linha demonstrou uma melhora significativa na qualidade de vida de pacientes nos EUA quando comparados à terapia padrão (86).

Em relação aos eventos adversos cardíacos, ibrutinibe demonstrou ter uma incidência maior de fibrilação atrial e hipertensão quando comparado ao ofatumumabe no estudo RESONATE (30). Estudos recentes demonstram que, apesar de não serem apresentados inicialmente nos estudos pivotais de BTKi de segunda geração, os eventos adversos cardíacos estão relacionados com a classe terapêutica e não com a droga e especificamente (87).

Apesar disso, a incidência desses eventos cardiovasculares não interfere na efetividade do uso de ibrutinibe em pacientes com LLC e LLC RR, como demonstra o estudo publicado por Narezkina et al., (2021) (88). Esse estudo retrospectivo utilizando a base de registros médicos eletrônicos Flatrion teve como objetivo avaliar o tempo até a descontinuação (TD) e tempo até o próximo tratamento (TPT) de pacientes com alto risco cardiovascular em uso de ibrutinibe ou outros regimes. Foram incluídos 2.190 (20% com alto risco de fibrilação atrial) e 1.851 (17,5% com alto risco de fibrilação atrial) pacientes em uso de ibrutinibe em primeira e segunda linha, respectivamente e, 4.388 (15,6% com alto risco de fibrilação atrial) e 4.135 (20,8% com alto risco de fibrilação atrial) pacientes em outros regimes em primeira e segunda linha (88).

A análise demonstrou que os pacientes tratados com ibrutinibe tiveram uma proporção semelhante de descontinuação entre pacientes de alto risco e sem alto risco de fibrilação atrial em 12, 24 e 36 meses de acompanhamento (88). A mediana de TPT foi maior para os pacientes tratados com ibrutinibe em todos os pacientes (não alcançado para o braço ibrutinibe em 1L e 2L vs 45,9 meses e 23,6 meses para outros regimes;  $p < 0,05$ ). Resultados semelhantes foram encontrados quando comparados os pacientes de alto risco entre as duas coortes, com o resultado favorecendo o uso de





ibrutinibe. Assim, esses resultados corroboram a segurança do uso de ibrutinibe na prática clínica, onde o risco de desenvolvimento de fibrilação atrial ou outros eventos cardiovasculares não impactou no tempo para a descontinuação do tratamento ou no tempo para a próxima terapia, demonstrando ser superior no braço ibrutinibe quando comparado a outras terapias utilizadas (88).

Por fim, uma comparação indireta entre ibrutinibe e tratamento de escolha do médico, como regimes contendo rituximabe, bendamustina e fludarabina, que se aproxima do padrão de cuidado no SUS nesta indicação, indicou que ibrutinibe foi superior ao medicamento de escolha do médico para os desfechos de SLP, SG e TRG. Além disso, outra análise considerando a população refratária a mais linhas de terapias do estudo RESONATE de forma a se adequar aos critérios de inclusão do estudo OMB114242 mostrou uma superioridade ainda maior do ibrutinibe frente a escolha do médico para SLP, SG e TRG (79).

## 4 AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Após sua primeira aprovação em 2015 para pacientes com LLC RR inelegíveis a análogos de purina, ibrutinibe recebeu recomendações positivas para o reembolso em agências internacionais especializadas em ATS.

**Tabela 21.** Resumo das recomendações do uso de ibrutinibe em monoterapia por agências internacionais de ATS.

Agência	Ano	Comentários
 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) (89)	2015	pacientes com LLC RR com ou sem del17p que possuem inelegibilidade ao tratamento com análogos de purina. A recomendação considerou que os benefícios oferecidos por ibrutinibe foram relevantes para esse perfil de paciente
 Haute Autorité de Santé (HAS) (90)	2015/2020	Primeira recomendação em 2015 e manteve a incorporação de ibrutinibe em monoterapia para pacientes com LLC RR que são inelegíveis a dose completa de fludarabina em 2020.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (91):	2016	ibrutinibe para pacientes com LLC RR em segunda linha de tratamento: Critérios de inclusão: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com status performance da Organização Mundial de Saúde (WHO) inferior a 2;</li> <li>• Uso em monoterapia;</li> <li>• Pacientes RR que apresentam del17p e/ou del11q e/ou TP53 mutado (biomarcadores moleculares considerados pelo comitê como marcadores de pior prognóstico); Ou pacientes RR que apresentam refratariedade ao regime de FCR: falha ao atingir resposta parcial ao regime até completar o regime terapêutico (mínimo três ciclos) ou recaída à doença com menos de um ano de tratamento no regime FCR;</li> <li>• Resposta ao tratamento deve ser avaliada para continuar com a disponibilidade de ibrutinibe.</li> </ul>
 National Health Institute for Health and Care Excellence (NICE) (92).	2017	A recomendação positiva considerou os dados do estudo RESONATE e incluiu a recomendação para pacientes com pelo menos uma linha prévia (LLC RR) ou pacientes sem terapia prévia com algum fator de risco como a del17p ou TP53 mutado e não são elegíveis a quimioimunoterapia
 Scottish Medicines Consortium (SMC) (93) (94)	2016/2017	Duas recomendações: Em 2016, a recomendação de ID 1151/16 incluiu ibrutinibe para pacientes que receberam uma terapia prévia ou pacientes que não receberam terapia prévia e apresentavam del17p ou TP53 mutado onde a quimioimunoterapia não seria adequada. E 2017, houve uma complementação da recomendação inicial onde os pacientes de LLC RR seriam elegíveis ao uso de ibrutinibe se não fossem elegíveis à quimioterapia baseada em fludarabina.

Fonte: elaboração própria.

## 5 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 5.1 Análise de custo-utilidade e custo-efetividade

**Tabela 22.** Resumo do modelo econômico desenvolvido.

Característica	Variável
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-efetividade e custo-utilidade
<b>População alvo</b>	Pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica Recaído/Refratário (LLC RR) inelegíveis ao tratamento com análogos de purina
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS)
<b>Intervenção</b>	Ibrutinibe em monoterapia
<b>Comparadores</b>	Escolha do médico
<b>Horizonte temporal</b>	17 anos ( <i>lifetime</i> )
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano para desfechos e custos
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG)
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, acompanhamento e internações
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Sobrevida Particionada
<b>Análise de sensibilidade</b>	Determinística e probabilística

Fonte: elaboração própria.

#### 5.1.1 Objetivo

Avaliar a relação entre custo e anos de vida ganhos e entre custo e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) de ibrutinibe e comparadores, aqui denominados como “escolha do médico”.

#### 5.1.2 População alvo

População adulta diagnosticada com LLC RR, que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas.

#### 5.1.3 Horizonte temporal

Conforme estipulado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (95), o horizonte temporal deve ser longo o suficiente para capturar todos os benefícios e custos dos tratamentos na coorte analisada.

Sendo assim, buscou-se um valor de horizonte temporal que fosse compatível com “vida toda” para pacientes que entrariam no modelo com LLC RR em segunda linha com 66,55 anos, conforme dados do DATASUS (96), cuja análise será apresentada em detalhes na sessão 5.1.9 Mensuração de parâmetros. Nesse sentido, ao se analisar as curvas de SG e SLP ajustadas pela mortalidade geral da população brasileira para ambos os braços de tratamento, observa-se que todos os pacientes atingiriam o estado de morte entre 16 e 17 anos. Portanto, o valor de horizonte temporal adotado foi de 17 anos.

#### **5.1.4 Perspectiva da análise**

A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde público brasileiro como pagador. Sendo assim, foram incluídos apenas os custos diretos cobertos pelo SUS.

#### **5.1.5 Intervenção e Comparador**

Atualmente não existe um PCDT ou DDT específico para LLC, nem incorporações de medicamentos específicos para esta doença no SUS. Para que se pudesse melhor compreender o padrão de tratamento da LLC no Brasil foram então avaliadas as Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APACs) emitidas entre 2015 e 2019, dado o impacto da pandemia de COVID-19 nas jornadas de tratamento de pacientes com câncer no Brasil a partir de 2020 (97,98), para pacientes em tratamento de segunda linha com o código 0304030066 (96). Observou-se que os tratamentos mais comumente utilizados incluem fludarabina, ciclofosfamida, clorambucila, vincristina, doxorubicina e rituximabe.

Portanto, considerando-se a grande disponibilidade de quimioterapias utilizadas no tratamento de LLC RR no SUS, optou-se por se utilizar como fonte de dados comparativos aqueles obtidos na meta-análise de rede desenvolvida por Sorensen et al., (2017) (79), a qual compara ibrutinibe com uma cesta de medicamentos chamados de “escolha do médico”, que podem ser: FC, FCR, BR, clorambucila, alentuzumabe, R-CHOP, R-CVP, glicocorticoides ou alquiladores. Embora nem todos os medicamentos incluídos na análise de Sorensen et al., (2017) estejam disponíveis no SUS, esta comparação indireta, além de ser a melhor evidência disponível, é a que apresenta um braço comparador mais próximo da realidade do SUS atualmente.

Além disso, vale ressaltar que alguns dos medicamentos incluídos no braço comparador, como a bendamustina, não estão disponíveis no SUS, porém foram responsáveis pela redução nas mortes por LLC ao longo dos anos, conforme demonstrado em estudo sueco (29). Sendo assim, é possível que o efeito de ibrutinibe em relação aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS seja ainda mais significativo do que o demonstrado na análise de Sorensen et al., (2017) (79).

Sendo assim, a intervenção a ser analisada é ibrutinibe, enquanto os comparadores são aqueles aqui chamados de “escolha do médico”.

#### **5.1.6 Desconto**

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (99).

### 5.1.7 Desfechos

Seguindo as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (99), os desfechos de saúde considerados foram o de anos de vida ganhos (AVGs) e o de anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (AVAQ).

A diferença de custo e efetividade entre intervenção e comparador foi definida através da equação de razão de custo-efetividade incremental (RCEI, do inglês *incremental cost-effectiveness ratio [ICER]*) descrita abaixo:

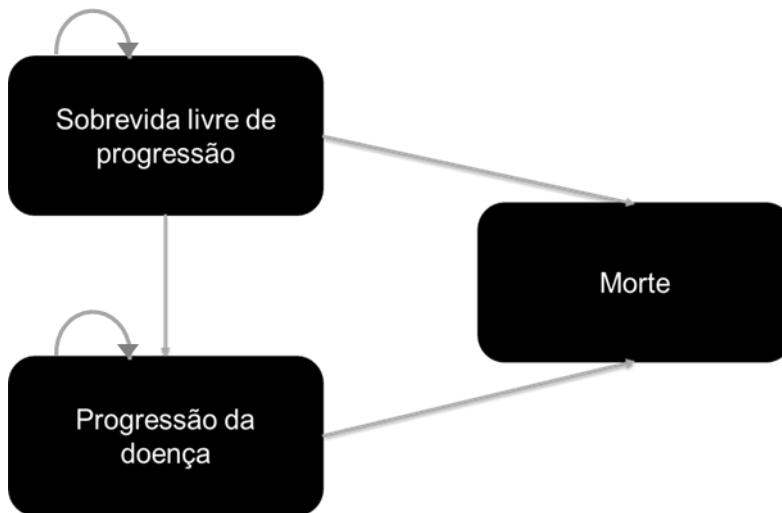
$$RCEI = \frac{CUSTO_{ibrutinibe} - CUSTO_{Escolha\ do\ médico}}{Efetividade_{ibrutinibe} - Efetividade_{Escolha\ do\ médico}}$$

### 5.1.8 Estrutura do modelo

A metodologia utilizada no modelo foi a de análise de sobrevida particionada (*partitioned survival*). Assim como um modelo de Markov, o modelo de sobrevida particionada usa uma coorte teórica que transita entre estados de saúde exclusivos por um determinado período. Porém, ao contrário do modelo de Markov, que utiliza probabilidades de transição entre os estados, a sobrevida particionada estima a proporção da coorte em cada estado de transição através de equações paramétricas de sobrevida. Geralmente usados para modelos em oncologia, as curvas de sobrevida dos estudos clínicos podem ser usadas e extrapoladas para criar as estimativas do número de pacientes em cada estado de saúde a cada ciclo do modelo (100).

Os estados de saúde considerados foram: SLP, sobrevida pós-progressão (SPP) e morte, conforme mostrado na Figura 22. Todos os pacientes entram no modelo no estado de SLP, no qual o tratamento inicial é feito com ibrutinibe ou escolha do médico em segunda linha.

**Figura 22.** Modelo de sobrevida particionada utilizado.



Fonte: elaboração própria.

Os pacientes que experimentam progressão da doença seguem para o estado de pós-progressão. Neste estado, os pacientes podem receber qualquer medicamento disponível no SUS que seja indicado para tratamento de terceira linha. Porém, nesta análise, não foram usados dados de eficácia específicos para os tratamentos subsequentes, ou seja, a probabilidade de morte no estado de SPP ainda é ditada pelas curvas de SG de ibrutinibe e escolha do médico. Esta abordagem permitiu que os tratamentos subsequentes fossem considerados no modelo, especialmente do ponto de vista de custos, mas sem introduzir uma grande complexidade na análise e sem perder o foco na questão de decisão, que pertence à comparação entre ibrutinibe e a escolha do médico em LLC RR.

Por fim, a duração de um ciclo de tratamento foi considerada como sendo de 4 semanas de acordo com a posologia do ibrutinibe, enquanto o ano de tratamento teria um total de 52 semanas. Vale ressaltar que, como as APACs tem duração média de 30 dias, o custo no braço comparador foi ajustado ao ciclo de 4 semanas (28 dias) para uma comparação justa entre intervenção e comparador.

Além disso, foi incluída nesta análise a mortalidade geral da população brasileira por idade conforme dados do IBGE (101), para que fossem capturadas também as mortes não relacionadas com LLC RR no modelo, por se tratar de uma doença indolente (102). Esta abordagem foi adotada em conjunto com a curva de SG pois entende-se que os pacientes que participam de estudos clínicos passam por uma triagem rigorosa de acordo com os critérios de inclusão, uma vez que o seu objetivo é avaliar o benefício do medicamento apenas em relação àquela doença específica; sendo assim, tais pacientes podem apresentar melhor prognóstico do que a população atendida pelo SUS. Além disso, o estudo RESONATE não foi conduzido no Brasil, de maneira que pode haver

diferenças de expectativa de vida entre as populações do estudo e a que se beneficiaria do uso de ibrutinibe no SUS.

### **5.1.9 Mensuração de parâmetros**

Para melhor entendimento do número total e das características dos pacientes com LLC RR no SUS, foi feita uma análise a partir da base de dados AQ - Quimioterapia, para pacientes oncológicos (13), e aplicaram-se os seguintes filtros: pacientes adultos, que tenham sido diagnosticados com LLC (CID-10 C911) e que tenham dado entrada para a segunda linha de tratamento na base de dados (código 0304030066) no período entre 2010 e 2019. Pacientes a partir de 2020 não foram considerados nesta análise devido a um possível impacto da pandemia de COVID-19 em suas jornadas de tratamento (97,98).

Além disso, vale ressaltar que atualmente não existe uma APAC específica para tratamento da LLC RR para pacientes em 3ª linha ou linhas posteriores; sendo assim, pacientes de linhas mais tardias são capturados nas bases do DATASUS usando-se a mesma APAC de 2ª linha. Como a segunda linha de tratamento é a primeira a compreender pacientes de perfil recidivado ou refratário, ela foi utilizada como base para a análise de novos pacientes LLC RR, embora a população pleiteada nesta submissão não faça distinção de linhas.

De um total de 33.381 pacientes encontrados na base de dados, foram feitas as seguintes exclusões: 574 pacientes tinham entradas conflitantes de sexo, idade e CID-10; 22.655 pacientes tinham outro CID-10 reportado; 8.574 pacientes não haviam recebido segunda linha de tratamento, haviam recebido um tratamento de primeira linha após receber o tratamento de segunda linha ou começaram o tratamento de segunda linha antes de 2015. Portanto, ao final da análise encontraram-se 1.578 pacientes com LLC RR com ao menos uma entrada para segunda linha de tratamento entre 2015 e 2019. Mais informações sobre a análise e o código de programação em R utilizado para tratamento dos dados são apresentadas no ANEXO 5. Código usado para análise demográfica e de prevalência e incidência da LLC RR no DATASUS..

A partir destes resultados, descobriu-se que a idade média em que os pacientes iniciam tratamento para LLC RR em segunda linha é de 66,55 anos, portanto este foi o valor usado no modelo como idade de entrada.

A aderência ao tratamento com ibrutinibe, medida através da intensidade relativa de dose (IRD), foi de 95% segundo análise complementar ao estudo RESONATE (103). A IRD neste caso foi definida como a comparação entre o total cumulativo de doses que foram de fato administradas e o total cumulativo de doses que haviam sido previamente



planejadas no estudo, sem que se considerassem as doses perdidas por descontinuação precoce do tratamento (antes da progressão da doença).

Foi também considerada a curva de descontinuação do tratamento com ibrutinibe, uma vez que foi percebido no estudo RESONATE que alguns pacientes descontinuavam o tratamento antes de atingir a progressão da doença. Os principais motivos para descontinuação neste caso foram finalização do estudo pelo patrocinador, retirada do paciente do estudo, decisão do investigador e eventos adversos. Vale ressaltar, entretanto, que ao final de 6 anos de análise e com uma média de duração de tratamento de 41 meses, apenas 16% dos pacientes no braço ibrutinibe do estudo RESONATE descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos (76).

De qualquer maneira, julgou-se necessário incluir a curva de descontinuação no modelo porque os dados de descontinuação e de SLP foram retirados do mesmo estudo (76), o que significa que a curva de SLP reflete o benefício clínico tanto dos pacientes que seguiram em tratamento até progressão, quanto daqueles que descontinuaram previamente.

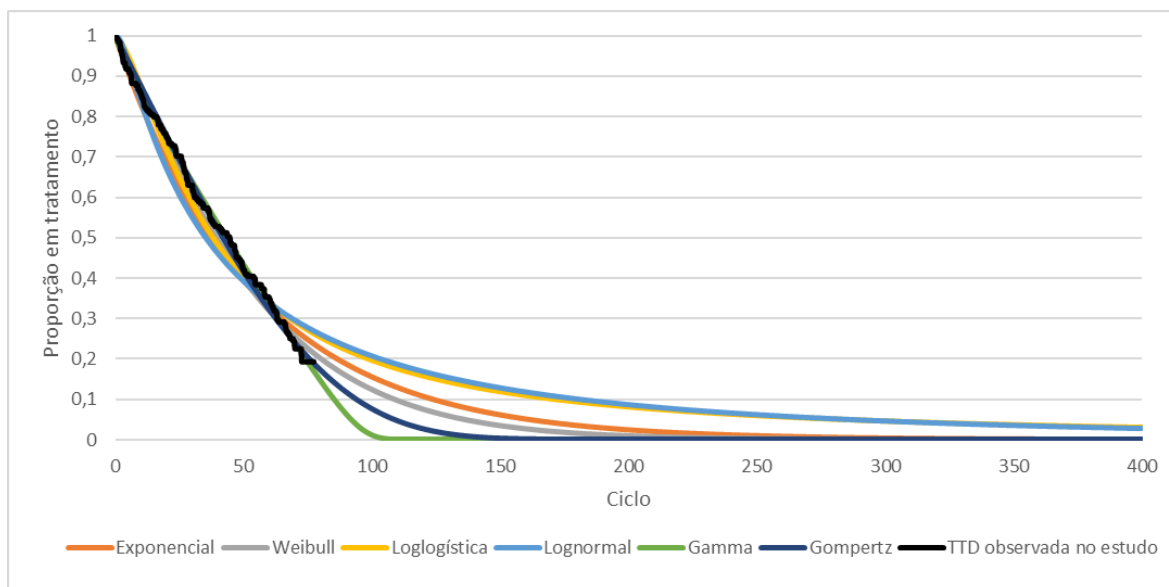
Foram realizadas extrapolações utilizando-se as distribuições exponencial, log-normal, log-logística, Weibull, Gama e Gompertz para a curva de descontinuação do tratamento. De forma a selecionar a melhor distribuição a ser aplicada, foram calculados os critérios de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC), que são apresentados na Tabela 23. Por apresentar os menores valores de AIC e BIC e por ter o melhor ajuste visual, conforme apresentado na Figura 23, a distribuição Gompertz foi escolhida.

**Tabela 23.** Critérios de ajuste paramétrico da curva de descontinuação ao tratamento.

Função	AIC	BIC
<b>Lognormal</b>	1542,734	1549,218
<b>Weibull</b>	1513,850	1520,333
<b>Exponencial</b>	1516,896	1520,148
<b>Gompertz</b>	<b>1508,291</b>	<b>1514,775</b>
<b>Gamma</b>	1508,294	1517,988
<b>Log-logística</b>	1530,823	1537,306

Fonte: elaboração própria.

**Figura 23.** Curva de descontinuação ao tratamento com ibrutinibe.



Fonte: elaboração própria.

### 5.1.10 Dados clínicos

Para a extrapolação das curvas de SLP e SG de ibrutinibe utilizaram-se as curvas de Kaplan-Meyer (KM) do estudo RESONATE (76).

Foram realizadas extrapolações utilizando-se as distribuições exponencial, log-normal, log-logística, Gompertz, Gama e Weibull, que são as mais comumente utilizadas para SLP e SG (104). De forma a selecionar a melhor distribuição a ser aplicada, foram calculados os critérios AIC e BIC e feitas as análises gráficas dos dados. Os resultados são apresentados nas Tabela 24 e Tabela 25 e nas Figura 24 e Figura 25.

**Tabela 24.** Critérios de ajuste paramétrico da curva de SLP.

Função	AIC	BIC
<b>Lognormal</b>	<b>1212,35</b>	<b>1218,90</b>
Weibull	1213,20	1219,75
<b>Exponencial</b>	1216,13	1219,41
<b>Gompertz</b>	1215,67	1222,21
<b>Gama</b>	1212,54	1219,10
<b>Logl-ogística</b>	1213,02	1219,57

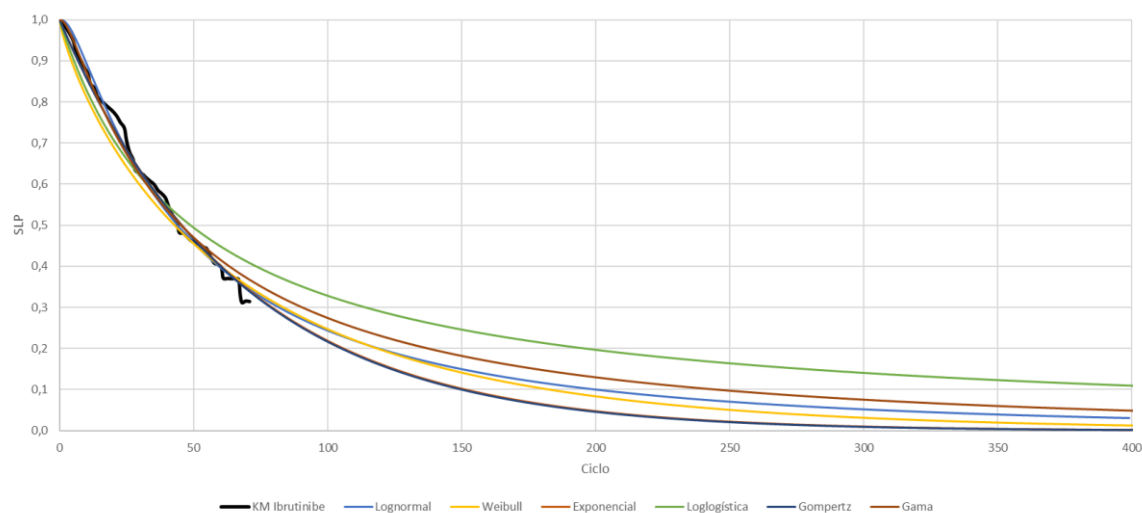
Fonte: elaboração própria.

**Tabela 25.** Critérios de ajuste paramétrico da curva de SG.

Função	AIC	BIC
<b>Lognormal</b>	965,74	972,29
Weibull	960,98	967,52
<b>Exponencial</b>	<b>959,79</b>	<b>963,06</b>
<b>Gompertz</b>	961,01	967,56
<b>Gama</b>	961,00	967,54
<b>Log-logística</b>	961,92	968,47

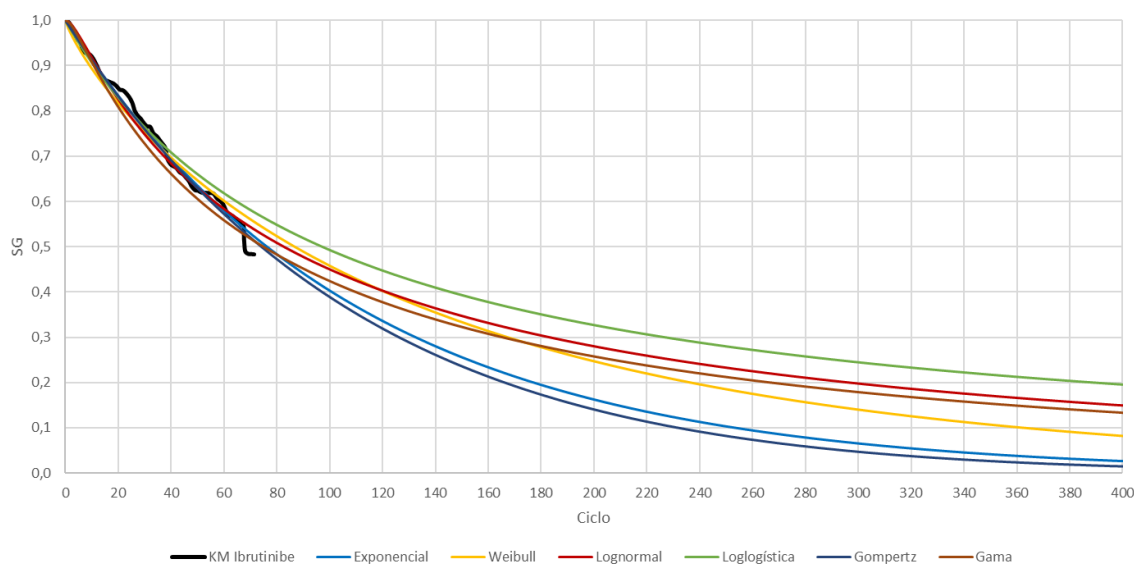
Fonte: elaboração própria.

**Figura 24.** Extrapolações para a curva de SLP de ibrutinibe.



Fonte: elaboração própria.

**Figura 25.** Extrapolações para a curva de SG de ibrutinibe.



Fonte: elaboração própria.

Com base nos critérios de diagnóstico e análises gráficas foram selecionadas as distribuições log-normal para a curva de SLP e exponencial para SG.

Como curvas de SLP e SG de ibrutinibe para esta simulação foram consideradas então as curvas *Kaplan-Meier* do estudo RESONATE (76) até as respectivas medianas (44,1 meses para SLP e 67,7 meses para SG) e, após esses pontos, foram consideradas as curvas extrapoladas com base em suas respectivas distribuições estatísticas de melhor ajuste.

Os dados de HR entre ibrutinibe e os medicamentos de escolha do médico foram obtidos a partir da meta-análise de rede de Sorensen et al., (2017) (105). Entretanto, como a meta-análise foi publicada em 2017 e desde então houve atualizações dos

estudos por ela utilizados, os HRs foram recalculados utilizando-se o mesmo método empregado por Sorensen et al., (2017), chamado de método de Bucher.

O método de Bucher é representado pela equação apresentada abaixo.

$$HR_{AC} = \frac{HR_{AB}}{HR_{CB}}$$

Neste caso, A seria o ibrutinibe, B o ofatumumabe e C a escolha do médico. Desta maneira,  $HR_{AB}$  seria o HR entre ibrutinibe e ofatumumabe, extraído diretamente do estudo RESONATE; enquanto  $HR_{CB}$  seria o HR entre escolha do médico e ofatumumabe, cujo valor inverso (ofatumumabe/escolha do médico) está disponível em publicação de Miklos et al., (2020) (106).

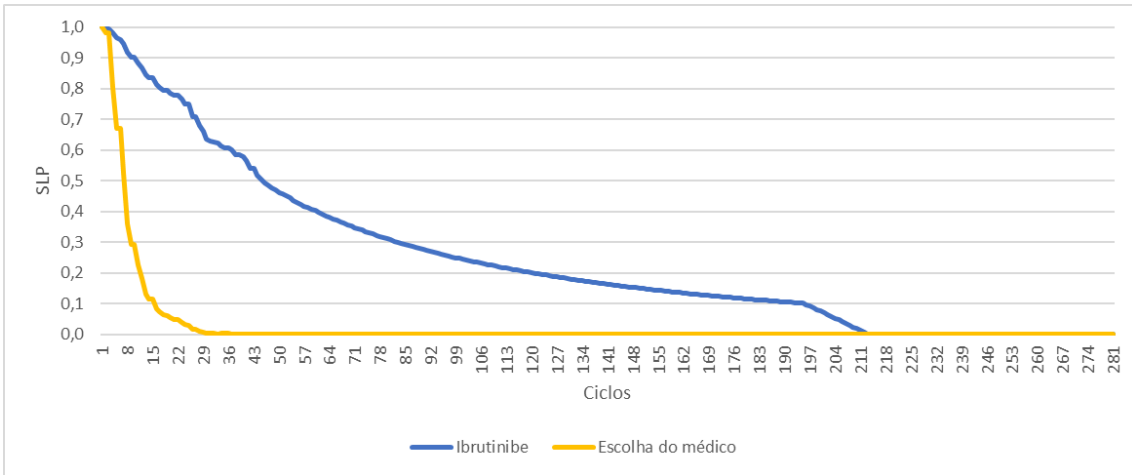
O acompanhamento mais recente do estudo RESONATE de 2019 (76) encontrou como HRs entre ibrutinibe e ofatumumabe para SLP e SG, respectivamente, os valores de 0,148 (95% IC: 0,113-0,196; Certeza de evidência alta) e 0,639 (95% IC: 0,418-0,975; Certeza de evidência alta). Já a atualização mais recente do estudo entre ofatumumabe e escolha do médico, publicada em 2020 (106), encontrou os HRs para SLP e SG de 0,79 (95% IC: 0,50-1,24) e 0,75 (95% IC: 0,48-1,17), respectivamente.

Com isso, determinou-se que os HRs entre ibrutinibe e escolha do médico para SLP seriam de 0,08 (95% IC: 0,05-0,14; Certeza de evidência moderada) e para SG seria de e 0,18 (95% IC: 0,07-0,46; Certeza de evidência moderada), respectivamente. A partir desses dados foi possível determinar as curvas de SLP e SG para a escolha do médico.

Por fim, foi incluída nesta análise a mortalidade geral da população brasileira por idade conforme dados do IBGE (101), sendo que a extrapolação para além dos 80 anos foi retirada do site da Previdência (107). Para tanto, observou-se a cada ciclo qual seria a maior taxa de mortalidade entre as taxas de LLC RR (obtida das curvas de SG) e a geral da população, que foi então aplicada a todos os pacientes ainda vivos e descontada dos pacientes que ainda não haviam progredido.

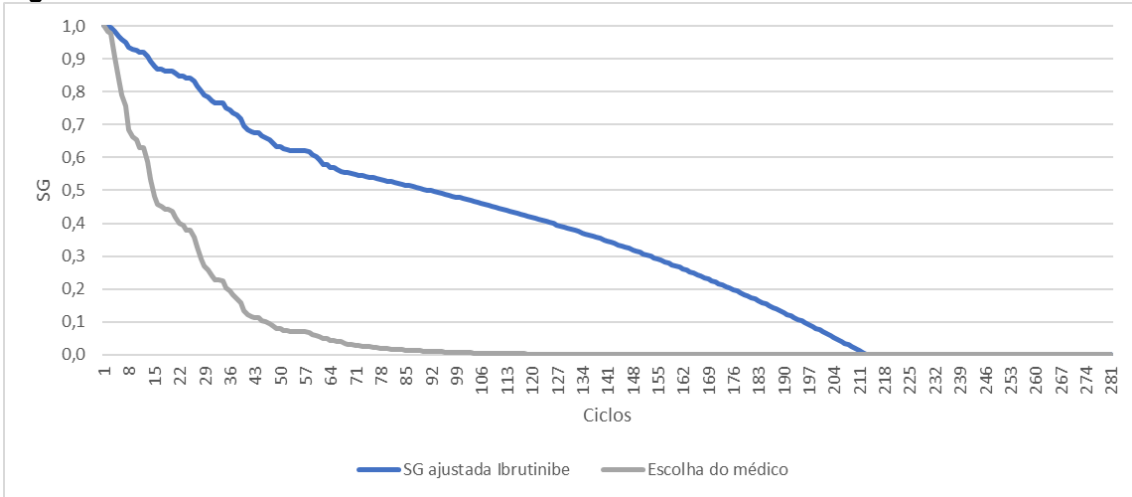
As **Figura 26** e **Figura 27** e apresentam as curvas de SLP e de SG usadas no modelo, respectivamente.

**Figura 26.** Curvas de SLP usadas no modelo.



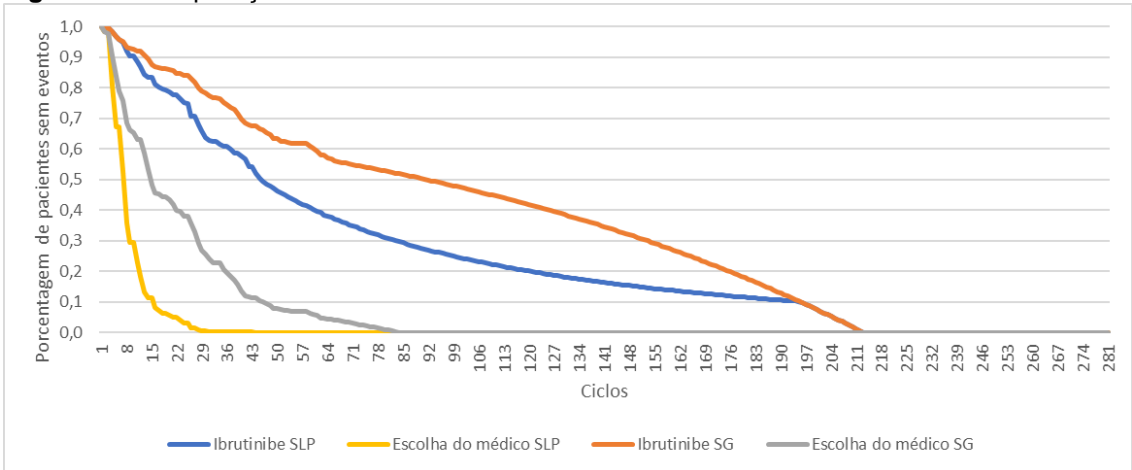
Fonte: elaboração própria.

**Figura 27.** Curvas de SG usadas no modelo.



Fonte: elaboração própria.

**Figura 28.** Comparação entre as curvas de SLP e SG utilizadas no modelo.



Fonte: elaboração própria.

Inicialmente no estudo RESONATE, o valor de utilidade base para a doença foi de 0,763, enquanto o valor médio para o estado de SLP foi de 0,799 (108), demonstrando que houve um incremento de utilidade dos pacientes que iniciaram o estudo. Ambos os valores foram obtidos do estudo RESONATE (76) através do método EQ-5D-5L (109). Os valores de utilidade utilizados foram os disponíveis na literatura científica no momento do desenvolvimento do parecer técnico-científico, onde após uma busca na literatura não foram encontrados dados referentes à qualidade de vida de pacientes com LLC RR no Brasil.

Já o estudo transversal publicado por Beusterien et al., (2010) (110) apresenta dados de decrementos de utilidade relacionados a progressão, e sua população de estudo é parecida à do estudo RESONATE (111). Sendo assim, para cálculo do valor de utilidade do estado de Sobrevida Pós-progressão subtraiu-se 0,098 do valor base, obtendo-se um valor de 0,665.

#### 5.1.11 Uso de recursos

Com relação aos custos envolvidos na análise, utilizou-se o valor fixo de R\$ 1.800,00 por 30 dias de tratamento, equivalente à APAC de número 0304030066 (Quimioterapia de Leucemia Linfocítica Crônica – 2ª linha) (112) para os custos dos medicamentos atualmente oferecidos pelo SUS, tanto para o estado de SLP quanto para o de SPP. Sendo assim, o custo por ciclo no braço de escolha do médico em SLP e para ambos os braços em SPP foi de R\$1.680,00.

Já o preço proposto para incorporação de ibrutinibe considera um desconto de 57,2% em relação ao PMVG 0% de R\$ 31.520,58 publicado na lista da CMED (113) para a caixa com 30 comprimidos de 420 mg, o que resulta em um custo de **R\$ 13.500,00** por caixa, conforme mostrado na Tabela 26. Neste caso foi considerado o PMVG 0% pois ibrutinibe foi incluído no Convênio ICMS 132/21 (114) que atualizou o convênio 162/94 que informa os medicamentos oncológicos que possuem desoneração de Imposto sobre Comercialização de Mercadorias e Serviços (ICMS), com efeitos a partir de janeiro de 2023. Sendo assim, e considerando-se a posologia em bula de um comprimido por dia (115), o custo da medicação seria de R\$ 13.500,00 por 30 dias, ou de R\$ 12.600 por ciclo de 28 dias. É importante ressaltar que ibrutinibe não foi considerado como uma opção de tratamento pós-progressão no modelo.

**Tabela 26.** Preço de ibrutinibe proposto para incorporação.

Nível de preço	Valor
Preço proposto por caixa de 30 comprimidos com 420 mg cada	R\$ 13.500,00
Custo de tratamento por ciclo de 28 dias	R\$ 12.600,00
Custo de tratamento por 30 dias – valor proposto de APAC	R\$ 13.500,00

Fonte: elaboração própria.

Com relação aos custos com recursos médicos, como não há PCDT ou DDT específicos para a LLC RR, diferentes exames e procedimentos podem ser solicitados aos pacientes sem que haja necessariamente uma padronização. Desta maneira, não foi possível encontrar na literatura uma referência definitiva sobre a realidade do SUS, tanto em relação aos recursos usados como em relação às suas respectivas frequências de uso.

Sendo assim, foi conduzida uma análise a partir da base de dados consolidados de autorizações de internações hospitalares (RD, que contém informações sobre hospitalização) a fim de que se melhor compreendessem os custos com hospitalização por LLC no SUS. Aplicaram-se os seguintes filtros: pacientes adultos, que tenham sido diagnosticados com LLC (CID-10 C911) e que tenham sido hospitalizados no período entre 2015 e 2019. Pacientes a partir de 2020 não foram considerados nesta análise devido a um possível impacto da pandemia de COVID-19 em suas jornadas de tratamento (97,98). Vale ressaltar também que neste caso não foi possível fazer a estratificação por pacientes em primeira ou em linhas posteriores de tratamento da LLC.

De um total de 106.510 pacientes encontrados na base de dados, foram feitas as seguintes exclusões: 100.261 pacientes tinham outro CID-10 reportado; e 168 pacientes eram menores de 18 anos. Portanto, ao final da análise encontraram-se 6.081 pacientes com LLC com ao menos uma hospitalização entre 2015 e 2019. Mais informações sobre a análise e o código de programação em R utilizado para tratamento dos dados são apresentados no ANEXO 6. Análise do perfil de hospitalizações de pacientes com LLC no SUS. A partir destes resultados, descobriu-se que o custo mediano com hospitalização por LLC no SUS é de R\$ 550,20, com valores que variaram entre R\$21,98 e R\$115.738,84.

Diante do grande intervalo de custos com hospitalização encontrado e da falta de dados sobre a frequência e duração da internação do paciente com LLC RR, optou-se por não se considerar os custos com recursos médicos no cenário base desta análise. Entretanto, no arquivo do modelo econômico enviado nesta submissão está disponível a opção de inclusão do valor de R\$ 550,20 pelo usuário como custos com recursos médicos em geral para todos os ciclos de SLP e SPP.

### 5.1.12 Resultados

Como resultado do modelo, foi estimado que o uso de ibrutinibe resultaria em 5,87 anos de vida ganhos e 4,45 AVAQ, comparado com 1,52 anos de vida ganhos e 1,06 AVAQ para o tratamento de escolha dos médicos.

**Tabela 27.** Resultados de anos de vida ganhos e AVAQs por medicamento.

Intervenção	Benefícios
-------------	------------

	Anos de vida ganhos	AVAQ
Ibrutinibe	5,87	4,45
<b>Escolha do Médico</b>	1,52	1,06

Fonte: elaboração própria.

Legenda: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

Em relação aos resultados econômicos, o uso de ibrutinibe para esse perfil de pacientes teve um custo total de R\$ 629.011 comparado com R\$ 32.453 em paciente tratados com a escolha dos médicos.

**Tabela 28.** Resultado econômicos encontrados no modelo.

Intervenção	Pré-progressão – medicamentos	Pós-progressão - medicamentos	Total
Ibrutinibe	R\$ 497.870	R\$ 34.555	R\$ 532.424
<b>Escolha do médico</b>	R\$ 12.292	R\$ 20.162	R\$ 32.453
<b>Incremental</b>	R\$ 485.578	R\$ 14.393	R\$ 499.971

Fonte: elaboração própria.

Dessa forma, a RCEI resultante foi de R\$ 115.051/ano de vida ganho e R\$ 147.467/AVAQ.

**Tabela 29.** Resultados do modelo de custo-efetividade.

Ibrutinibe vs	Escolha do médico
<b>Custo incremental</b>	R\$ 499.971
<b>Anos de vida ganhos incrementais</b>	4,35
<b>RCEI/AVG</b>	R\$115.051
<b>AVAQ incremental</b>	3,39
<b>RCEI/AVAQ</b>	R\$ 147.467

Fonte: elaboração própria.

Legenda: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: anos de vida ganhos. RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

## 5.1.13 Análise de sensibilidade

### 5.1.13.1 Análise determinística (ASD)

Para determinar quais parâmetros tem maior influência no resultado de RCEI/AVAQ do modelo foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística. Os valores de cada parâmetro foram variados em 20% para mais e para menos, respeitando-se os limites no caso de porcentagens, exceto para: a taxa de desconto, que foi variada de 0% a 10%; os dados de utilidade, que foram variados em 10% de maneira a evitar sobreposição entre os valores dos estados de SLP e SPP; e os dados cujas fontes apresentavam intervalos de confiança, como foi o caso dos HRs. Os valores variados estão apresentados na Tabela 30 abaixo, enquanto os resultados são apresentados no gráfico de tornado abaixo.

**Tabela 30.** Parâmetros variados na ASD – RCEI de AVAQ.

Parâmetro	Mínimo	Base	Máximo
Custos pré-progressão - ibrutinibe	R\$13.894,10	R\$17.367,62	R\$20.841,14
Custos pré-progressão - Escolha do médico	R\$1.440,00	R\$1.800,00	R\$2.160,00
Custos pós-progressão - Medicamento	R\$1.440,00	R\$1.800,00	R\$2.160,00
Utilidade SLP	0,72	0,80	0,88

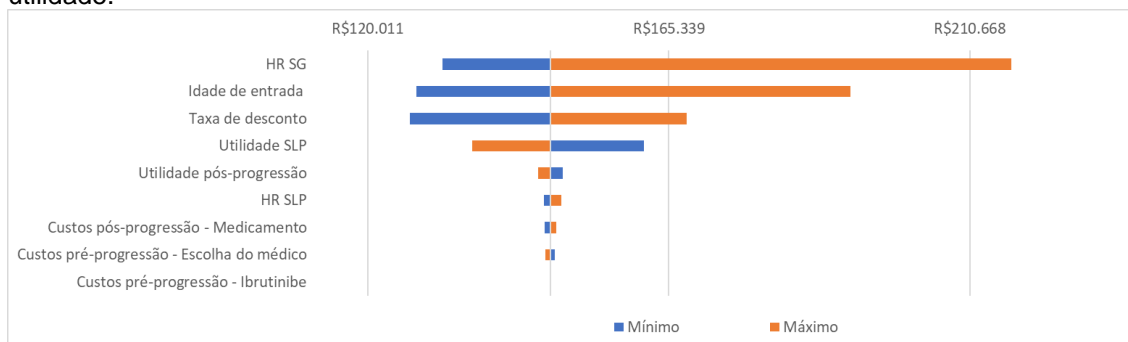


Utilidade pós-progressão	0,60	0,67	0,73
HR SLP	0,05	0,08	0,14
HR SG	0,07	0,18	0,46
Taxa de desconto	0%	5%	10%
Idade de entrada	53,24	66,55	79,86

Fonte: elaboração própria.

Legenda: HR: *hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; ASD: análise de sensibilidade determinística; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

**Figura 29.** Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de custo-utilidade.



Fonte: elaboração própria.

Legenda: HR: *hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; ASD: análise de sensibilidade determinística; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

A partir do gráfico de tornado conclui-se que se trata de um modelo robusto, no qual apenas 4 parâmetros tem um impacto significativo nos resultados de RCEI, sendo eles: o HR para SG, a idade de entrada no modelo, o valor de utilidade de SLP e a taxa de desconto.

O dado de HR para SG foi retirado de uma meta-análise em rede, considerada a melhor evidência disponível para comparação entre ibrutinibe e os medicamentos atualmente disponíveis no SUS. A idade de entrada no modelo foi obtida a partir de análise das bases de dados do DATASUS, com filtros específicos para a doença aqui analisada, e pode, portanto, ser considerada verossímil à realidade brasileira. Por fim, os valores de utilidade foram retirados do ECR fase III RESONATE, avaliou especificamente os benefícios de ibrutinibe para os pacientes de LLC RR.

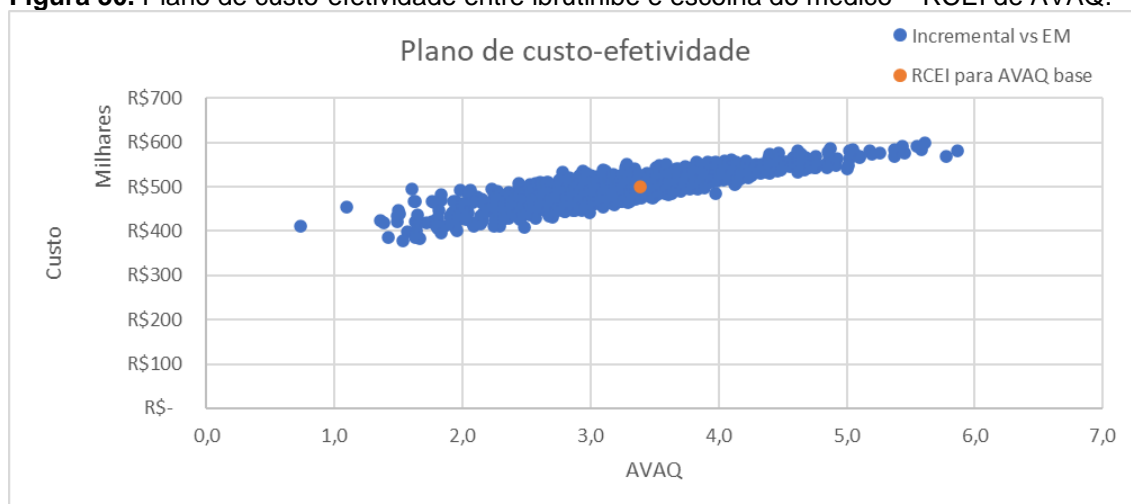
### 5.1.13.2 Análise probabilística (ASP)

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade de ibrutinibe ser custo-efetivo para o desfecho em AVAQ quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizou-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas, e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade.

Os parâmetros variados, bem como seus limites inferior e superior, foram os mesmos apresentados na Tabela 30, para a ASD. Com relação às distribuições estatísticas, foram usadas as distribuições log-normal para os HRs; gama para os custos com medicamentos e com recursos médicos; beta para as utilidades e a taxa de desconto; e normal para a idade de entrada no modelo.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade e de curva de aceitabilidade, conforme mostrado nas Figura 30 e Figura 31.

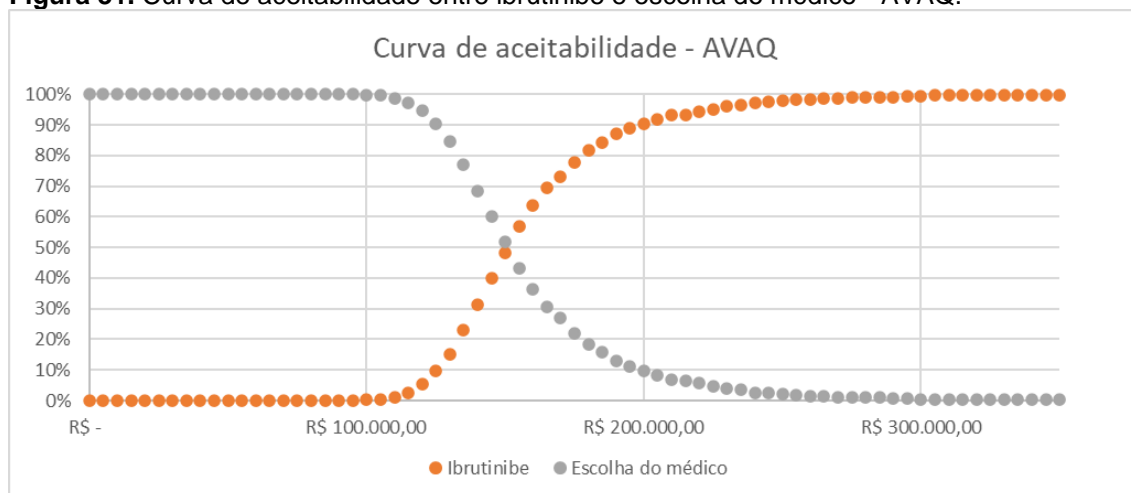
**Figura 30.** Plano de custo-efetividade entre ibrutinibe e escolha do médico – RCEI de AVAQ.



Fonte: elaboração própria.

Legenda: RCEI: razão de custo-efetividade incremental; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

**Figura 31.** Curva de aceitabilidade entre ibrutinibe e escolha do médico - AVAQ.



Fonte: elaboração própria.

Legenda: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

Todos os pontos resultantes da simulação se encontram no quadrante I, no qual ibrutinibe é mais caro, porém também gera mais AVAQs do que o comparador. O valor máximo de AVAQs incrementais encontrado foi de 5,9, enquanto a média das mil simulações foi de 3,3. Já com relação à curva de aceitabilidade, observou-se que as

curvas se cruzaram em um valor próximo de R\$ 150 mil, o que representa 1,1 vezes o limiar de 3 vezes o PIB per capita brasileiro.

## 5.2 Análise de impacto orçamentário

**Tabela 31.** Resumo das variáveis da análise de impacto orçamentário.

Característica	Variável
<b>Tipo de estudo</b>	Impacto orçamentário
<b>População alvo</b>	Pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica Recaída/Refratário (LLC RR) inelegíveis ao tratamento com análogos de purina
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS)
<b>Intervenção</b>	Ibrutinibe em monoterapia
<b>Comparadores</b>	Escolha do médico
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos
<b>Taxa de desconto</b>	Não utilizado
<b>Estimativa de pacientes</b>	Demanda aferida a partir da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) de segunda linha ou posterior (código 0304030066)
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, acompanhamento e internações; Custos importados do modelo de custo-efetividade.
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Análise de sensibilidade</b>	Determinística com variação de participação de mercado.

Fonte: elaboração própria.

### 5.2.1 Objetivo

Avaliar o impacto orçamentário referente à incorporação de ibrutinibe ao SUS.

### 5.2.2 População alvo

O tamanho da população alvo foi obtido através de demanda aferida com base em informações do DATASUS, utilizando-se da base de quimioterapia (AQ) para identificação de pacientes únicos em tratamento para LLC em segunda linha ou mais. A partir da análise de DATASUS, chegou-se ao número de 655 pacientes únicos prevalentes que foram tratados na APAC de segunda linha no ano de 2019. A partir disso, adicionou-se o crescimento populacional do IBGE para o cálculo de pacientes prevalentes no ano inicial de análise.

Esse valor foi então considerado como sendo o de prevalência de 5 anos da doença. Entretanto, apenas 68,3% desses pacientes seriam elegíveis ao tratamento com ibrutinibe, uma vez que os outros 31,7% estavam em tratamento com fludarabina ou já haviam sido tratados com fludarabina.

**Tabela 32.** Taxa de crescimento populacional entre 2019 e 2028.

Intervalo de anos	Taxa de crescimento
2019 - 2020	0,75963%
2020 - 2021	0,73222%
2021 - 2022	0,70331%
2022 - 2023	0,67306%
2023 - 2024	0,64322%
2024 - 2025	0,61391%
2025 - 2026	0,58436%
2026 - 2027	0,55461%
2027 - 2028	0,52464%

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 33.** Extrapolação para o número de pacientes prevalentes tratamento para LLC em segunda linha.

Ano	Número de pacientes
2019	665
2020	660
2021	665
2022	669
2023	674
2024	678

Fonte: elaboração própria.

Conforme mencionado anteriormente, o último ano considerado na análise foi 2019, tendo em vista que os anos posteriores possivelmente tiveram seus números afetados pela pandemia de COVID-19.

O número de novos pacientes no ano de 2019 foi estimado conforme descrito na seção 5.1.9 Mensuração de parâmetros, ou seja, aqueles cuja primeira entrada para a APAC de LLC em segunda linha aconteceu neste ano, foi de 317. A partir desse valor foram aplicadas as taxas de crescimento populacional do país ano a ano, conforme dados do IBGE, que são apresentadas na tabela abaixo. Com isso, foi possível obter a população-alvo para os anos de 2025 a 2028, que é apresentada na Tabela 34.

**Tabela 34.** Extrapolação para o número de pacientes iniciando tratamento para LLC em segunda linha.

Ano	Número de pacientes
2020	319
2021	322
2022	324
2023	326
2024	328
2025	330
2026	332
2027	333
2028	333

Fonte: elaboração própria.

Na análise de demanda aferida, entre os pacientes incidentes, observou-se que 32,3% deles estavam em tratamento com a fludarabina. Portanto, como a população pleiteada nesta submissão inclui apenas pacientes inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas (categoria da qual a fludarabina faz parte), considerou-se que apenas 67,7% dos pacientes apresentados na Tabela 34 por ano seriam elegíveis para o tratamento com ibrutinibe.

Vale ressaltar que atualmente não existe uma APAC específica para tratamento da LLC RR para pacientes em 3ª linha ou linhas posteriores; sendo assim, pacientes de linhas mais tardias são capturados nas bases do DATASUS usando-se a mesma APAC de 2ª linha. Como a população pleiteada para esta submissão não faz distinção de linhas de tratamento, mas apenas que o paciente seja RR, não foi feita estratificação entre as linhas de tratamento para que se obtivesse a população prevalente.

O número de pacientes elegíveis ao tratamento com ibrutinibe por ano é apresentado na Tabela 35.

**Tabela 35.** Número de pacientes por ano de tratamento.

	2024	2025	2026	2027	2028
1º ano de tratamento	463	224	225	226	227
2º ano de tratamento	0	463	224	225	226
3º ano de tratamento	0	0	463	224	225
4º ano de tratamento	0	0	0	463	224
5º ano de tratamento	0	0	0	0	463
<b>TOTAL</b>	<b>463</b>	<b>687</b>	<b>912</b>	<b>1.138</b>	<b>1.365</b>

Fonte: elaboração própria.

### 5.2.3 Horizonte de tempo

O horizonte de tempo estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde (116).

### 5.2.4 Cenários

Foram considerados dois cenários para análise: o atual, sem incorporação de ibrutinibe, e o proposto, com incorporação de ibrutinibe.

### 5.2.5 Comparadores

Seguindo o modelo de custo-utilidade, os comparadores no impacto orçamentário são aqueles aqui chamados de escolha do médico e cujos custos mensais são representados pelo valor da APAC para o tratamento de LLC em segunda linha (código 0304030066).

### 5.2.6 Custos

Os custos utilizados no modelo de impacto orçamentário são provenientes dos custos totais por ano de tratamento do modelo de custo-efetividade apresentado anteriormente. Dessa forma, foi possível estimar os custos considerando a progressão da doença, a descontinuação do tratamento e a mortalidade. A Tabela 36 demonstra os custos utilizados na análise de impacto orçamentário.

**Tabela 36.** Custo anual de tratamento considerado na análise de impacto orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Ibrutinibe</b>	R\$143.476,92	R\$111.393,31	R\$92.127,56	R\$73.123,47	R\$56.600,74
<b>Escolha do médico</b>	R\$16.584,32	R\$8.624,17	R\$4.893,43	R\$2.261,10	R\$1.355,87

Fonte: elaboração própria.

Dessa forma, o custo total de tratamento dos pacientes variou de acordo com o ano de entrada no modelo, sendo multiplicado o número de paciente custo de tratamento anual para ter o custo total das intervenções.

### 5.2.7 Participação de mercado

A participação de mercado estimada para ibrutinibe no cenário atual e proposto do caso base está apresentada na Tabela 37.

**Tabela 37.** Participação de mercado estimado no Impacto orçamentário.

Tratamento	2024	2025	2026	2027	2028
<b>Cenário Atual</b>					
Ibrutinibe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Escolha do médico	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário Proposto</b>					
Ibrutinibe	30%	40%	50%	60%	70%
Escolha do médico	70%	60%	50%	40%	30%

Fonte: elaboração própria.

## 5.2.8 População de interesse

Foram considerados os pacientes prevalentes de 2024 e os incidentes dos anos seguintes, ambos ajustados pelas variações dos participação de mercado (*market share*) dos medicamentos no decorrer do tempo, conforme mostrado na Tabela 37, para o cálculo do impacto orçamentário. Os cálculos foram realizados seguindo cada coorte de paciente por 5 anos, sendo aplicados os custos anuais de aquisição dos medicamentos. Os custos anuais também foram ajustados pela taxa de mortalidade. A população de pacientes em tratamento por ano e por medicamento para os cenários atual e proposto é apresentada nas Tabela 38 e Tabela 39.

**Tabela 38.** População elegível por medicamento e por ano para o cenário atual.

	2024	2025	2026	2027	2028
Ibrutinibe	0	0	0	0	0
Escolha do médico	463	687	912	1.138	1.365

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 39.** População elegível por medicamento e por ano para o cenário proposto.

	2024	2025	2026	2027	2028
Ibrutinibe	139	275	456	683	956
Escolha do médico	324	412	456	455	410

Fonte: elaboração própria.

## 5.2.9 Resultados

Como resultado, o cenário atual (onde não há a inclusão de ibrutinibe para pacientes com LLC RR), o impacto orçamentário variou de R\$ 7,7 milhões no primeiro ano até R\$ 7,9 milhões no último ano de análise, resultando num impacto acumulado de R\$ 39,1 milhões em cinco anos. No cenário proposto, onde há a incorporação de ibrutinibe o impacto variou de R\$ 25,3 milhões no primeiro ano e R\$ 65,9 milhões no último ano, sendo o impacto acumulado em cinco anos de R\$ 222,3 milhões em cinco anos. A diferença de impacto entre os dois cenários variou de R\$ 17,6 milhões no primeiro ano a R\$ 57,9 milhões no quinto ano, totalizando um impacto orçamentário total acumulado em cinco anos de R\$ 183,2 milhões.

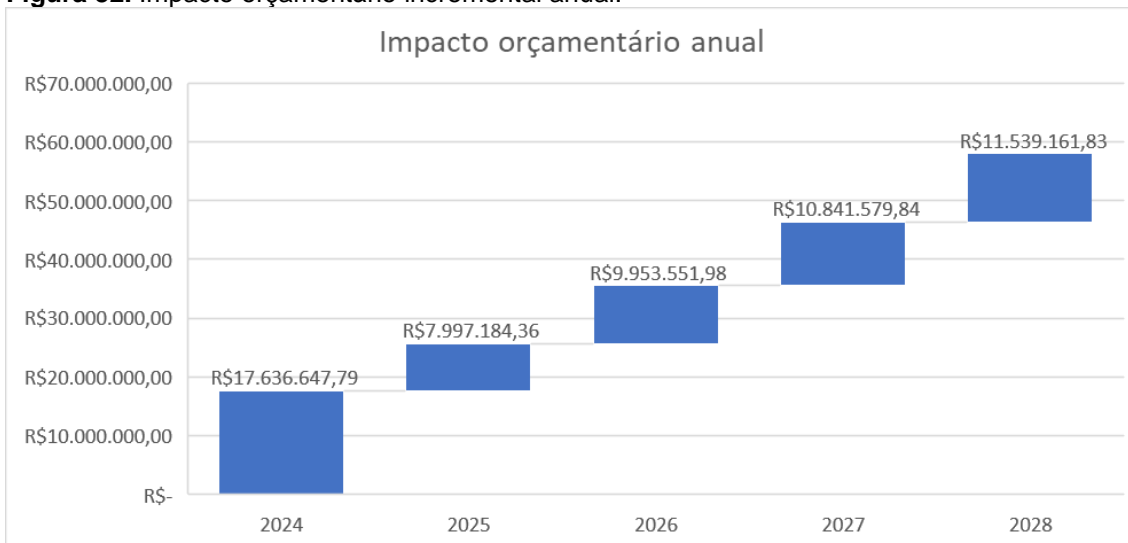
**Tabela 40.** Resultado de impacto orçamentário do caso base.

Ano	Cenário atual	Cenário proposto	Impacto orçamentário
2024	R\$ 7.683.449,45	R\$25.320.097,24	R\$17.636.647,79
2025	R\$ 7.704.060,08	R\$33.337.892,23	R\$25.633.832,15
2026	R\$ 7.925.795,94	R\$43.513.180,07	R\$35.587.384,13
2027	R\$ 7.832.451,82	R\$54.261.415,80	R\$46.428.963,97

<b>2028</b>	R\$ 7.955.509,69	R\$65.923.635,49	R\$57.968.125,80
<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 39.101.266,98</b>	<b>R\$222.356.220,83</b>	<b>R\$ 183.254.953,84</b>

Fonte: elaboração própria.

**Figura 32.** Impacto orçamentário incremental anual.



Fonte: elaboração própria.

### 5.2.10 Análise de sensibilidade

Considerando-se que algumas variáveis utilizadas no cálculo do impacto orçamentário possuem certo nível de certeza, por exemplo, como a população extraída diretamente das bases do DATASUS e os custos de tratamento vindos da APAC, para a análise de sensibilidade foram geradas duas situações alternativas com curvas de participação de mercado para o cenário proposto diferentes.

As **Tabela 41** e **Tabela 42** apresentam as participações de mercado usadas e o número de pacientes esperado em cada braço e em cada situação.

**Tabela 41.** Curva de market share e população elegível por medicamento e por ano para o cenário proposto na situação 1.

Intervenção/ano	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Participação de mercado</b>					
<b>Ibrutinibe</b>	10%	30%	50%	70%	90%
<b>Escolha do médico</b>	90%	70%	50%	30%	10%
<b>Número de pacientes</b>					
<b>Ibrutinibe</b>	46	206	456	797	1.229
<b>Escolha do médico</b>	417	481	456	341	137

Fonte: elaboração própria.

**Tabela 42.** Curva de market share e população elegível por medicamento e por ano para o cenário proposto na situação 2.

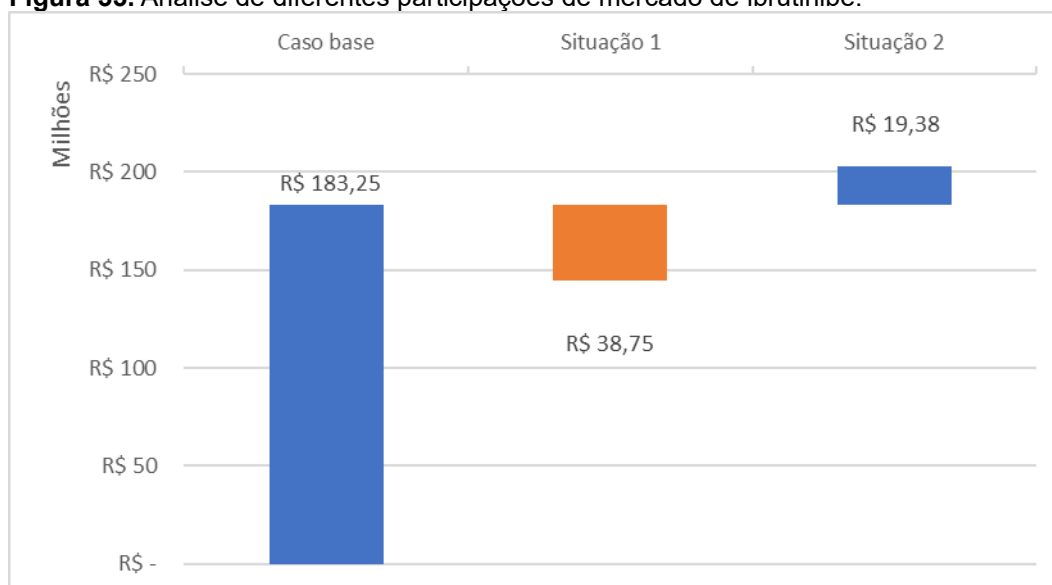
Intervenção/ano	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Market share</b>					
<b>Ibrutinibe</b>	40%	45%	50%	55%	60%
<b>Escolha do medico</b>	60%	55%	50%	45%	40%
<b>Número de pacientes</b>					
<b>Ibrutinibe</b>	185	309	456	626	819
<b>Escolha do medico</b>	278	378	456	512	546

Fonte: elaboração própria.

Dessa forma foi possível estimar diferentes cenários onde a difusão de ibrutinibe ocorreria de forma mais rápida (situação 1) e de forma mais lenta (situação 2) quando comparado com o cenário base.

Os resultados de impacto orçamentário para as situações 1 e 2 são apresentados abaixo.

**Figura 33.** Análise de diferentes participações de mercado de ibrutinibe.



Fonte: elaboração própria.

A partir da Figura 33, observa-se que, apesar de a Situação 1 adotar uma curva de participação de mercado mais agressiva, chegando a 90% do mercado para ibrutinibe em 5 anos, houve uma redução de 21,1% no impacto orçamentário acumulado estimado no caso base, que passou a ser de R\$ 144,5 milhões. Isso se ocorre pois, apesar de uma alta difusão da tecnologia, o ano inicial com o maior número de pacientes (pacientes prevalentes) a difusão seria menor, de 10%. Já na Situação 2, cuja participação de mercado variou de 40% a 60%, houve um aumento de 10,6%, chegando em um IO de R\$ 202,6 milhões, já que o ano inicial (com maior número de pacientes) conta com 40% *market share* para ibrutinibe.



### 5.3 Discussão dos resultados das avaliações econômicas

A partir da modelagem, foi estimado que o uso de ibrutinibe traria benefícios clínicos relevantes para os pacientes com LLC RR no SUS. Foram estimados 4,35 anos de vida e 3,39 AVAQs incrementais para pacientes tratados com ibrutinibe. A partir desses resultados, o resultado de RCEI foram de aproximadamente R\$ 147 mil e R\$ 115 mil, respectivamente, para cada AVAQ e ano de vida ganhos.

Este valor de RCEI se mostra em linha ou até mesmo inferior a resultados de outras terapias incorporadas em oncologia e onco-hematologia, como, por exemplo, brentuximabe vedotina para linfoma de Hodgkin (RCEI = R\$ 312.927,02/QALY) e palbociclibe com inibidor de aromatase para câncer de mama em primeira linha de tratamento e pós-menopausa (RCEI = R\$ 437.124,32/QALY), dentre outros. Além disso, outras incorporações em oncologia e onco-hematologia demonstraram ganhos significativamente inferiores aos de ibrutinibe em suas análises de custo-efetividade, sendo elas: sunitinibe para câncer renal, com um incremento de 0,95 AVAQs; nivolumabe e pembrolizumabe para melanoma avançado, com 0,49 e 0,82, respectivamente; brentuximabe para linfoma de Hodgkin, com 1,39; e ribociclibe, abemaciclibe, palbociclibe e trastuzumabe entasina para câncer de mama com ganhos em AVAQ que variaram de 0,16 a 1,35.

Considerando-se que o PIB per capita brasileiro é igual a R\$ 46.154,60, de acordo com dado mais recente do IBGE (117), os resultados de RCEI de ibrutinibe para anos de vida ganhos e AVAQs representam 2,5 e 3,2 vezes o PIB per capita brasileiro, respectivamente. Entretanto, considerando-se as discussões de uso de limiares de custo-efetividade conduzidas pela CONITEC (118), entende-se que a incorporação de medicamentos ao SUS não deve se limitar aos resultados econômicos, tendo o benefício clínico do medicamento importante papel na análise. Por se tratar de uma doença rara<sup>2</sup>, conforme descrito na seção sobre a epidemiologia, a LLC está elegível para uma avaliação com limiar alternativo, superior a um PIB per capita. Neste caso em particular, ibrutinibe seria o primeiro medicamento incorporado ao SUS especificamente para a indicação de LLC RR, sendo que as opções atualmente disponíveis são quimioterapias antigas que foram desenvolvidas para o tratamento de outras doenças.

Neste cenário, de acordo com meta-análise em rede desenvolvida por Sorensen et al., (2017) (79), que foi atualizada com resultados mais recentes dos estudos pivotais usados na análise para esta avaliação, ibrutinibe apresenta um ganho clínico expressivo tanto em SLP (HR = 0,08; IC95% 0,05 a 0,14) quanto em SG (HR = 0,18; IC95% 0,07 a

---

<sup>2</sup> Afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos.

0,46). Ao final de um horizonte temporal de 17 anos, é esperado que o paciente de ibrutinibe viva 4,56 anos a mais, com um ganho de 3,56 em AVAQs, de acordo com esta avaliação de custo-efetividade.

Considerando a alta qualidade da evidência em relação aos desfechos de eficácia e segurança, a grande magnitude do efeito e precisão (intervalos de confiança estreitos) demonstradas neste dossiê, conclui-se que os modificadores negativos não são aplicáveis na análise de Ibrutinibe (118).

Uma das fortalezas dessa análise econômica foi o uso dos melhores dados atualmente disponíveis para a estimativa de recursos, custos e desfechos clínicos, com destaque para as análises conduzidas através do DATASUS, de maneira a tornar os valores usados no modelo os mais verossímeis possíveis. Além disso, os dados de utilidade foram retirados do estudo RESONATE (111), um estudo fase III que avaliou a eficácia de ibrutinibe para pacientes com LLC RR. Por fim, vale ressaltar que esta avaliação apresenta poucas complexidades, sendo composta em sua essência pelas curvas de SLP, SG (ajustada pela mortalidade da população geral) e de descontinuação ao tratamento e pelos custos com medicação.

Com relação às incertezas do modelo, os custos com recursos médicos não puderam ser aplicados nesta análise devido à falta de dados disponíveis na literatura sobre quais procedimentos são feitos e qual a sua frequência. Além disso, a meta-análise de Sorensen et al., (2017) (119) inclui comparadores que não são exatamente os mesmos atualmente disponíveis no SUS, porém é a referência atualmente disponível que mais se aproxima. Vale ressaltar ainda que alguns dos medicamentos incluídos no braço comparador da meta-análise, como a bendamustina, não estão disponíveis no SUS, porém foram responsáveis pela redução nas mortes por LLC ao longo dos anos, conforme demonstrado em estudo sueco (120), de maneira que o benefício clínico de ibrutinibe pode estar sendo subestimado na análise.

Por fim, devido à indisponibilidade de dados na literatura, foi necessário que se atualizasse manualmente os valores de HR da meta-análise de Sorensen et al., (2017) (119) com os resultados mais recentes dos estudos de ibrutinibe e de ofatumumabe em comparação com a escolha do médico. Entretanto, vale ressaltar que o benefício clínico de ibrutinibe já foi comprovado em estudos de mundo real conduzidos no Canadá e no Brasil que demonstraram incrementos importantes em SG (121,122), conforme descrito na sessão Condição clínica.

Em relação ao modelo de Impacto Orçamentário, estimou-se a população que seria beneficiada do tratamento com ibrutinibe a partir dos dados disponíveis no DataSUS.

Após a identificação do histórico de pacientes tratados por via da APAC de segunda linha entre os anos de 2015 e 2019 (sem influência da pandemia de COVID-19), estimou-se os pacientes para os próximos cinco anos que seriam inelegíveis aos análogos de purina. Dessa forma, estimou-se que cerca de 2 mil pacientes seriam elegíveis ao tratamento com ibrutinibe em diferentes participações de mercado, para simular a melhor difusão possível da tecnologia.

Como resultado, o impacto orçamentário entre variou de R\$ 17 milhões no primeiro ano a R\$ 57 milhões no quinto ano, totalizando um impacto orçamentário total acumulado em cinco anos de R\$ 183 milhões. Esse resultado se encontra em linha com outras incorporações realizadas pela Conitec para indicações de onco-hematologia. Destaca-se ainda a robustez da análise, uma vez que foram usados dados de população extraídos diretamente do DATASUS e os custos são provenientes da análise de custo-efetividade, o que significa que eventos como progressão da doença e descontinuação do tratamento foram contabilizados também no impacto orçamentário.

Vale salientar que os resultados da análise de custo-efetividade e de impacto orçamentário podem variar de acordo com o comparador econômico. Nesse caso foi utilizada a APAC de segunda linha de tratamento com um valor fixo de R\$ 1.800 mensais, pois, é o procedimento atualmente utilizado para o tratamento dos pacientes de LLC RR no SUS, independente do regime terapêutico utilizado pelos pacientes. Esse custo de reembolso apresentado pode não ser uma realidade para os pacientes tratados com outras opções terapêuticas disponíveis no SUS. Por exemplo, o relatório de recomendação apresentado na consulta pública número 15 de 2023, que trata sobre a incorporação do regime FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe) para pacientes com LLC em primeira linha estimou o custo de administração apenas do rituximabe em R\$ 1.855 no primeiro ciclo e R\$ 2.385 nos ciclos subsequentes. Além disso, o custo apenas da fludarabina para a administração foi estimado em R\$ 1.400 por ciclo. Esses medicamentos estão relacionados com procedimentos (como por exemplo a infusão) que aumentam o custo e a carga para os pacientes tratados.

Dessa forma, a incorporação de ibrutinibe para pacientes com LLC RR que apresentam inelegibilidade a análogos de purina (principalmente fludarabina) apresenta um ganho clínico e social para o sistema de saúde, atingindo uma população que possui uma alta necessidade não atendida que tem seus regimes de tratamento atualmente baseados principalmente em clorambucila. Os resultados clínicos são respaldados pelas análises de custo-efetividade/custo-utilidade e impacto orçamentário apresentados.

## 6 IMPLEMENTAÇÃO

A fim de gestão e monitoramento do uso da tecnologia do SUS, sugere-se a criação de um PCDT para LLC, determinando os critérios de inclusão e exclusão de pacientes para o regime de monoterapia de ibrutinibe.

Como critérios de inclusão para o tratamento com ibrutinibe, os critérios de inelegibilidade a fludarabina utilizados no estudo RESONATE podem ser aplicados (33):

- Falha na resposta (doença estável ou progressão durante o tratamento), ou um intervalo livre de progressão de menos de três anos do tratamento com um regime de imunoquimioterapia com o uso de um análogo de purina e um anti-CD20 por pelo menos dois ciclos;
- Idade  $\geq 70$  anos ou  $\leq 65$  anos com a presença de comorbidades (CIRS:  $\geq 6$  ou clearance de creatinina  $< 70$  mL/min) que colocaria o paciente em risco inaceitável de toxicidade relacionada ao tratamento com análogos de purina desde que tenham recebido um ou mais tratamentos anteriores, incluindo pelo menos dois ciclos de um anticorpo anti-CD20 à base de agente alquilante (ou à base de análogo de purina);
- Histórico de anemia autoimune ou trombocitopenia autoimune relacionado com os análogos de purina;
- Hibridação fluorescente mostrando del17p em  $\geq 20\%$  das células (seja no diagnóstico ou em qualquer tempo antes da entrada no estudo) isoladamente ou em combinação com outras anormalidades citogenéticas, desde que o paciente tenha recebido pelo menos uma terapia anterior.

Para a descontinuação do tratamento, pode-se considerar:

- Doença progressiva aplicada aos critérios do IWCLL;
- Toxicidade relacionada ao uso de ibrutinibe inaceitável;
- Óbito.

Para a avaliação da implementação da tecnologia no SUS, Sugere-se a criação de uma APAC específica para pacientes elegíveis ao tratamento de ibrutinibe: Quimioterapia de leucemia linfocítica crônica – Recidivada/Refratária inelegíveis a análogos de purina. Dessa forma, é possível analisar de forma rápida utilizando o TabNet a quantidade de dispensação de ibrutinibe em todo o território brasileiro.

Em relação ao financiamento, para garantir a implementação da tecnologia em todas as localidades do país e, alinhado com a proposta da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), a recomendação é que a compra de ibrutinibe seja feita de forma centralizada (1A) pelo Ministério da Saúde. O Departamento de Logística do Ministério da Saúde realizou a audiência pública de número 03/2023 para realizar a compra de medicamentos, dentro eles ibrutinibe, de forma centralizada para ações judiciais (123). Assim, é possível seguir processo semelhante para a incorporação do medicamento no SUS.

Caso seja a escolha do Ministério da Saúde em realizar a implementação via compra descentralizada (1B), recomenda-se que a APAC para a dispensação do medicamento possua o valor de R\$ 13.500, para a plena cobertura do custo mensal de tratamento dos pacientes com LLC RR.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir de um estudo brasileiro foi mostrado que a incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde suplementar para LLC, a SG teve um aumento significativo, reduzindo em até três vezes a possibilidade de morte em sete anos. Além de aumentar em quase duas vezes, chegando a 52 meses o tempo de sobrevida livre de tratamento subsequente. O resultado mais expressivo se deu por 90% dos pacientes ainda estarem vivos após o acompanhamento de sete anos, visto o acesso a terapias mais inovadoras (54).

Portanto para embasar a incorporação de ibrutinibe no sistema único de saúde, foram identificadas evidências de alta qualidade metodológica sobre o benefício clínico para todos os desfechos de eficácia reportados (SG, SLP e TRG) de ibrutinibe para controle de LLC RR em pacientes inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas, com melhora clinicamente significativa na qualidade de vida. Os dados de SG com acompanhamento de seis anos confirmaram o benefício na redução no risco de morte de 76% (HR: 0,240; [IC 95%: 0,105- 0,550) (76).

Além dos dados clínicos, o modelo de custo-efetividade demonstrou um ganho relevante de ibrutinibe quando comparado com a escolha dos médicos. Ibrutinibe demonstrou um ganho de aproximadamente quatro anos de vida e três anos de vida ajustados à qualidade. Esse resultado se soma com uma razão de custo efetividade incremental no valor de R\$ 147 mil por QALY. Além disso, a análise de impacto orçamentário demonstrou que a inclusão de ibrutinibe em um *market share* que variou de 30% a 70% no primeiro e último ano, respectivamente, resultou num incremento de R\$ 183 milhões de reais em cinco anos.

Considerando os dados clínicos e econômicos apresentados, solicita-se a incorporação de ibrutinibe no SUS. Atualmente as principais agências de ATS (89–94) no mundo emitiram pareceres positivos para reembolso de ibrutinibe na indicação proposta, o que endossa seus benefícios supracitados. Além disso, ibrutinibe é o único BTKi recomendado pela Organização Mundial de Saúde como um medicamento essencial para os pacientes com LLC RR (51).

## REFERÊNCIAS

1. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jan 19;3(1):16096.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745–60.
3. Keating MJ, Wierda WG, Tam CS, Lynn A, O'Brien S, Lerner S, et al. Long Term Outcome Following Treatment Failure of FCR Chemoimmunotherapy as Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2009;114(22):2381.
4. Guerin A, Ray S, Gauthier G, Hsu LI, Zhdanova M, Héroux J, et al. Economic burden of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 May 20;33(15\_suppl):e18065–e18065.
5. GLOBOCAN. Leukemia - Estimated mortality (2020) [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
6. Instituto Nacional de Câncer. 2022. [cited 2023 Apr 18]. Estimativas de Câncer - INCA 2022. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>
7. Keating MJ. *Chronic Lymphocytic Leukemia*. . 7th ed. ES Henderson, TA Lister, MF Greaves, editors. Philadelphia: Saunders Co; 2002. 656 p.
8. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2229–35.
9. 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 Jul;13(3):279–87.
10. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021 Jan;32(1):23–33.
11. Granjeiro C da F, Semenoff-Segundo A, Porto AN, Silva NF da, Borges ÁH, Semenoff TADV. Epidemiological Profile of Patients with Hematological Neoplasms in an Oncological Hospital of Mato Grosso. *Journal of Health Sciences*. 2018 Dec 30;20(4):232.
12. Tietsche de Moraes Hungria V, Chiattoni C, Pavlovsky M, Abenzoza LM, Agreda GP, Armenta J, et al. Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. *J Glob Oncol*. 2019 Dec;(5):1–19.
13. Ministério da Saúde. 2023. [cited 2023 May 3]. DataSUS. Sistema de informações ambulatoriais. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sia/cnv/qauf.def>
14. 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 Oct;38(4):346–57.
15. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):187–97.
  16. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):779–90.
  17. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021 Dec 24;96(12):1679–705.
  18. Wall S, Woyach JA. Chronic Lymphocytic Leukemia and Other Lymphoproliferative Disorders. *Clin Geriatr Med*. 2016 Feb;32(1):175–89.
  19. Nabhan C, Rosen ST. Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA*. 2014 Dec 3;312(21):2265.
  20. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease: GBD compare [Internet]. 2020 [cited 2023 May 3]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
  21. Leslie LA, Gangan N, Tan H, Huang Q. Clinical and economic burden among patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) receiving first-line (1L) chemoimmunotherapy (CIT) by risk status: A chart-linked claims analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 May 20;39(15\_suppl):e19505–e19505.
  22. Wang S, Lafeuille MH, Lefebvre P, Romdhani H, Emond B, Senbetta M. Economic burden of treatment failure in chronic lymphocytic leukemia patients. *Curr Med Res Opin*. 2018 Jun 3;34(6):1135–42.
  23. Huang Q, Emond B, Lafeuille MH, Gupta D, Lefebvre P, Sundaram M, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with first-line ibrutinib compared to chemoimmunotherapy treatment among Medicare beneficiaries with chronic lymphocytic leukemia. *Curr Med Res Opin*. 2020 Dec 1;36(12):2009–18.
  24. Ministério da Saúde. DataSUS- Sistema de Informações Hospitalares. [Internet]. 2023 [cited 2023 May 3]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qiuf.def>
  25. Zhou L, Wang J xiang, Huang X jun, Hu J da, Shen Z xiang. 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.
  26. 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.
  27. Frey S, Blankart CR, Stargardt T. Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(5):479–98.
  28. Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PAH, Becker U, et al. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma*. 2015 May 4;56(5):1320–6.



29. Steingrímsson V, Lund SH, Dickman PW, Weibull CE, Björkholm M, Landgren O, et al. Survival, causes of death, and the prognostic role of comorbidities in chronic lymphocytic leukemia in the pre-ibrutinib era: A population-based study. *Eur J Haematol*. 2022 Feb 11;108(2):145–53.
30. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jul 17;371(3):213–23.
31. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 17;373(25):2425–37.
32. Huang SJ, Gerrie AS, Young S, Tucker T, Bruyere H, Hrynychak M, et al. Comparison of real-world treatment patterns in chronic lymphocytic leukemia management before and after availability of ibrutinib in the province of British Columbia, Canada. *Leuk Res*. 2020 Apr;91:106335.
33. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019 May 9;133(19):2031–42.
34. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022 Jun 14;6(11):3440–50.
35. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. 2017.
36. National Comprehensive Cancer Network. Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma [Internet]. 2023 [cited 2023 May 3]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf)
37. Novartis. Kesimpta (ofatumumabe): bula do profissional da saúde [Internet]. [cited 2023 May 11]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100681176>
38. Palma M, Kokhaei P, Lundin J, Choudhury A, Mellstedt H, Österborg A. The biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Annals of Oncology*. 2006 Sep;17:x144–54.
39. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):208–15.
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. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1756–65.
41. Shvidel L, Braester A, Bairey O, Rahimi-Levene N, Klepfish A, Herishanu Y, et al. Survival trends among 1,325 patients with chronic lymphocytic leukemia seen over the past 40 years in Israel. *Am J Hematol*. 2011 Dec;86(12):985–92.

42. Ferrajoli A. Treatment of Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*. 2010 Dec 1;2010(1):82–9.
43. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013 Feb;31(5):584–91.
44. Ricci F, Tedeschi A, Montillo M, Morra E. Therapy-Related Myeloid Neoplasms in Chronic Lymphocytic Leukemia and Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011031.
45. Zhou Y, Tang G, Medeiros LJ, McDonnell TJ, Keating MJ, Wierda WG, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Mod Pathol*. 2012 Feb;25(2):237–45.
46. Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology*. 2013 Dec 6;2013(1):158–67.
47. Julio Delgado, Ferran Nadeu, Dolors Colomer, Elias Campo. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica*. 2020 Jul 3;105(9):2205–17.
48. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022 Jun 21;197(5):544–57.
49. Conitec. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) [Internet]. 2023 [cited 2023 May 3]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>
50. Conitec. Consulta Pública - Rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. [Internet]. [cited 2023 May 3]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230428\\_relatorio\\_rituximabe\\_llc\\_cp15.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230428_relatorio_rituximabe_llc_cp15.pdf)
51. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines - 22nd List (2021) [Internet]. 2021 [cited 2023 May 7]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
52. World Health Organization. WHO Expert Committee on the Selection of Essential Drugs & World Health Organization. (1977). The selection of essential drugs : report of a WHO expert committee [meeting held in Geneva from 17 to 21 October 1977]. [Internet]. 1977 [cited 2023 Jun 13]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41272>
53. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines - 23rd list, 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 3]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>
54. Pfister V, Marques F de M, Parra F, Yamamoto M, Gonçalves MV, Perobelli L, et al. Lower access to risk stratification tests and drugs, and worse survival of chronic lymphocytic leukaemia patients treated in public as compared to private hospitals in

- Brazil: A retrospective analysis of the Brazilian registry of chronic lymphocytic leukaemia. *EJHaem*. 2022 Aug 6;3(3):698–706.
55. Chiattonne C, Gomez-Almaguer D, Pavlovsky C, Tuna-Aguilar EJ, Basquiera AL, Palmer L, et al. Real-world analysis of treatment patterns and clinical outcomes in patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia from seven Latin American countries. *Hematology*. 2020 Jan 1;25(1):366–71.
  56. Vidal L, Gurion R, Ram R, Raanani P, Bairey O, Robak T, et al. Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) – a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Leuk Lymphoma*. 2016 Sep 16;57(9):2047–57.
  57. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). RESOLUÇÃO NORMATIVA - RN N° 465 DE 24 DE FEVEREIRO DE 2021. 2021.
  58. ANVISA. Consulta ANVISA - Imbruvica (ibrutinibe) [Internet]. [cited 2023 May 3]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>
  59. Barrientos JC, O'Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, et al. Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Dec;18(12):803-813.e7.
  60. Hansson L, Asklid A, Diels J, Eketorp-Sylvan S, Repits J, Søltoft F, et al. Ibrutinib versus previous standard of care: an adjusted comparison in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Hematol*. 2017 Oct 31;96(10):1681–91.
  61. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information - Imbruvica.
  62. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation) - Imbruvica. 2014.
  63. CONFAZ. CONVÊNIO ICMS 162/94 [Internet]. 1994 [cited 2023 May 9]. Available from: [https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/1994/CV162\\_94](https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/1994/CV162_94)
  64. CONFAZ. CONVÊNIO ICMS N° 132, DE 03 DE SETEMBRO DE 2021 [Internet]. 2021 [cited 2023 May 9]. Available from: [https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132\\_21](https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2021/CV132_21)
  65. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. 2018.
  66. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clinical Cancer Research*. 2020 Aug 1;26(15):3918–27.
  67. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):43–56.

68. 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.
69. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):LBA-4-LBA-4.
70. Ruppert AS, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Coutre S, et al. Adverse event burden in older patients with CLL receiving bendamustine plus rituximab or ibrutinib regimens: Alliance A041202. *Leukemia*. 2021 Oct 17;35(10):2854–61.
71. Brasil. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: ELABORAÇÃO DE PARECERES TÉCNICO-CIENTÍFICOS [Internet]. Vol. 1ª edição. 2021 [cited 2022 Aug 1]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes\\_metodologicas\\_ptc.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf)
72. Secretaria de Ciência TI e C da SS. PORTARIA SECTICS/MS Nº 42, DE 21 DE JULHO DE 2023: Rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 22]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-sectics-ms-no-42-de-21-de-julho-de-2023>
73. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z EA. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. 2016;5(1):210.
74. Cochrane. Revised Cochrane risk - of - bias for randomized trial (RoB 2). 2019;72.
75. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DAShea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E H DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;Sep 21;358.
76. T. M, J.R. B, S. O, J.C. B, P.M. B, N.M. R, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353–63.
77. Barrientos JC, O'Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, et al. Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Dec;18(12):803-813.e7.
78. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med*. 2018 Apr;7(4):1043–55.

79. Sorensen S, Wildgust M, Sengupta N, Trambitas C, Diels J, van Sanden S, et al. Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician’s Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Ther*. 2017 Jan;39(1):178-189.e5.
80. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
81. Jones J, Wach M, Robak T, Brown J, Menter A, Vandenberghe E, et al. Results of a phase III randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (IDELA) in combination with ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Journal of Clinical Oncology*. 2015 May 20;33:7023.
82. Österborg A, Udvardy M, Zaritskey A, Andersson PO, Grosicki S, Mazur G, et al. Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians’ choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016 Sep;57(9):2037–46.
83. GRADE. Guidance Group. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
84. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1311–6.
85. Asha MZI, Al-Asaad Y, Khalil SFH. The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *IBRO Neurosci Rep*. 2021 Dec;11:103–11.
86. Deering KL, Sundaram M, Harshaw Q, Trudeau J, Barrientos JC. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) patients on ibrutinib compared to other CLL treatments in a real-world US cross sectional study. *PLoS One*. 2022 Oct 6;17(10):e0270291.
87. Chen ST, Azali L, Rosen L, Zhao Q, Wiczer T, Palettas M, et al. Hypertension and incident cardiovascular events after next-generation BTKi therapy initiation. *J Hematol Oncol*. 2022 Dec 14;15(1):92.
88. Narezkina A, Akhter N, Lu X, Emond B, Panjabi S, Forbes SP, et al. Real-World Persistence and Time to Next Treatment With Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Including Patients at High Risk for Atrial Fibrillation or Stroke. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Nov;22(11):e959–71.
89. CADTH. Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously treated) - Details [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemiasmall-lymphocytic-lymphoma-previously-treated-details>

90. HAS. IMBRUVICA (ibrutinib) Chronic lymphocytic leukemia [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 27]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3168611/en/imbruvica-ibrutinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168611/en/imbruvica-ibrutinib)
91. PBAC. IBRUTINIB - Public Summary Document [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/ibrutinib-psd-march-2016.pdf>
92. NICE. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation - Technology appraisal guidance [TA429] [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429>
93. SMC. ibrutinib (Imbruvica) CLL [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-ctl-fullsubmission-115116/>
94. SMC. ibrutinib (Imbruvica) [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-resubmission-115116/>
95. (Brasil). M da S. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de avaliação econômica. 2014.
96. Brasil M da S. Portal da Saúde DATASUS - Base de dados AQ [Internet]. 2022. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/>
97. Reis Neto JP BJSS. Impact of the COVID-19 Pandemic on Diagnosis and Cancer-Related Medical Procedures in Brazil. *Value in Health*. 2022 Dec;25(12S).
98. Lima P et al. . COVID-19 Impact on Breast and Prostate Cancer Screening, Diagnosis, and Surgery: A Real-World Study from the Brazilian and Colombian Public Healthcare System Perspectives. *Value in Health*, Volume 24, Issue 5, S1 (May 2021). 2021;
99. Antonini Ribeiro R, Lavanholi Neyeloff J, Itria A, Cristina Canuto Santos V, Manso de Mello Vianna C, Nunes da Silva E, et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2016 Dec;8(3):174–84.
100. York; York Health Economics Consortium. Partitioned Survival Model [online] [Internet]. 2016. Available from: <https://yhec.co.uk/glossary/partitioned-survival-model/>
101. Social M da P. Tábuas de mortalidade do IBGE extrapoladas [Internet]. 2021. Available from: [https://www.gov.br/previdencia/pt-br/assuntos/rpps/atuarial/arquivos/2022/tabuas\\_de\\_mortalidade\\_ibge\\_2021\\_extrapoladas-mps-0212022.xlsx/view](https://www.gov.br/previdencia/pt-br/assuntos/rpps/atuarial/arquivos/2022/tabuas_de_mortalidade_ibge_2021_extrapoladas-mps-0212022.xlsx/view)
102. Tan YY, Papez V, Chang WH, Mueller SH, Denaxas S, Lai AG. Comparing clinical trial population representativeness to real-world populations: an external validity analysis encompassing 43 895 trials and 5 685 738 individuals across 989 unique drugs and 286 conditions in England. *Lancet Healthy Longev*. 2022 Oct;3(10):e674–89.
103. Barr PM, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, et al. Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. *Blood*. 2017 May 11;129(19):2612–5.

104. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct;11:139.
105. Sorensen S, Wildgust M, Sengupta N, Trambitas C, Diels J, van Sanden S, et al. Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Ther*. 2017 Jan;39(1):178-189.e5.
106. Miklos U, Strugov V, Lewerin C, Grosicki S, Mazur G, Steurer M, et al. Five-year survival follow-up of a phase III randomised trial comparing ofatumumab versus physicians' choice for bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukaemia: a short report. *Br J Haematol*. 2020 May 28;189(4):689–93.
107. Previdência Social. Tabuas de mortalidade extrapoladas [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 20]. Available from: [https://www.gov.br/previdencia/pt-br/assuntos/previdencia-no-servico-publico/atuarial/arquivos/2020/tabuas\\_de\\_mortalidade\\_ibge\\_2019\\_extrapoladas-mps.xls](https://www.gov.br/previdencia/pt-br/assuntos/previdencia-no-servico-publico/atuarial/arquivos/2020/tabuas_de_mortalidade_ibge_2019_extrapoladas-mps.xls)
108. Welten H, Ignacio T, Verheggen B. Cost-Effectiveness of Ibrutinib in Adult Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia in the Netherlands. *Value in Health*. 2016 Nov;19(7):A737.
109. Welten H, Ignacio T, Verheggen B. Cost-Effectiveness of Ibrutinib in Adult Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia in the Netherlands. *VALUE IN HEALTH*. 19(7):A737–A737.
110. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 May;8:50.
111. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019 Dec;94(12):1353–63.
112. Brasil M da S. Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos.
113. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
114. Fazenda M da. Convênio ICMS 132/21 [Internet]. 2023. Available from: [https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/1994/CV162\\_94](https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/1994/CV162_94)
115. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Imbruvica® (ibrutinibe) [Bula do produto]. 2020. p. 39.
116. BRASIL. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde. 2014;
117. IBGE. IB de G e Estatística. PIB cresce 2,9% em 2022 e fecha o ano em R\$ 9,9 trilhões [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 21]. Available from:

[https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/36371-pib-cresce-2-9-em-2022-e-fecha-o-ano-em-r-9-9-trilhoes#:~:text=O PIB per capita alcançou,%2C4%25 em 2021\).](https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/36371-pib-cresce-2-9-em-2022-e-fecha-o-ano-em-r-9-9-trilhoes#:~:text=O PIB per capita alcançou,%2C4%25 em 2021).)

118. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em Saúde. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. 2022;
119. Sorensen S, Wildgust M, Sengupta N, Trambitas C, Diels J, van Sanden S, et al. Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician’s Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Ther.* 2017 Jan;39(1):178-189.e5.
120. Steingrímsson V, Lund SH, Dickman PW, Weibull CE, Björkholm M, Landgren O, et al. Survival, causes of death, and the prognostic role of comorbidities in chronic lymphocytic leukemia in the pre-ibrutinib era: A population-based study. *Eur J Haematol.* 2022 Feb 11;108(2):145–53.
121. Huang SJ, Gerrie AS, Young S, Tucker T, Bruyere H, Hrynychak M, et al. Comparison of real-world treatment patterns in chronic lymphocytic leukemia management before and after availability of ibrutinib in the province of British Columbia, Canada. *Leuk Res.* 2020 Apr;91:106335.
122. Pfister V, Marques F de M, Parra F, Yamamoto M, Gonçalves MV, Perobelli L, et al. Lower access to risk stratification tests and drugs, and worse survival of chronic lymphocytic leukaemia patients treated in public as compared to private hospitals in Brazil: A retrospective analysis of the Brazilian registry of chronic lymphocytic leuka. *EJHaem.* 2022 Aug 6;3(3):698–706.
123. Departamento de Logística em Saúde (DLOG). DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO: AVISO DE AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 3/2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 3]. Available from: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/aviso-de-audiencia-publica-n-3/2023-484402750>
124. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2023 Jan 26;388(4):319–32.
125. Byrd JC, Hillmen P, O’Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood.* 2019 May;133(19):2031–42.
126. J.C. B, P. H, P. G, A.P. K, A. CK, R.R. F, et al. Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(31):3441–52.
127. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211228.
128. P.-H. C, C.-L. H, C. L, Y.-Y. W, T.-C. H, Y.-K. T. Treatment outcomes of novel targeted agents in relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med.* 2019;8(5):737.



129. Hansson L, Asklid A, Diels J, Eketorp-Sylvan S, Repits J, Søltoft F, et al. Ibrutinib versus previous standard of care: an adjusted comparison in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Hematol.* 2017 Oct;96(10):1681–91.
130. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Shanafelt TD. The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on prognostic risk category: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2019 Jul;60(7):1644–9.
131. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C, Gill D, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. Vol. 7, *Blood cancer journal.* United States; 2017. p. e524.
132. Y. Z, H. L, M. Y, C. X. Adverse drug events associated with ibrutinib for the treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Medicine (United States).* 2019;98(33):e16915.
133. Ministério da Saúde. S de A à Saúde, CD de A e T de M e A. Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde - SUS [Internet]. 2014 [cited 2023 May 9]. Available from: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_atencao\\_integral\\_pessoa\\_doencas\\_raras\\_SUS.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_SUS.pdf)

## ANEXO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

### PUBMED

("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh] OR Lymphoma, Lymphoplasmacytoid, CLL OR Lymphoma, Small-Cell OR Lymphoma, Small Cell OR Lymphomas, Small-Cell OR Small-Cell Lymphomas OR Lymphoplasmacytoid Lymphoma, CLL OR CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma AND 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 Chronic Lymphocytic Leukemias OR Lymphocytic Leukemias, 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 Cell Malignancy, Low Grade OR B-Cell Malignancies, Low-Grade OR Low-Grade B-Cell Malignancies OR Low-Grade B-Cell Malignancy OR Malignancies, Low-Grade B-Cell OR Malignancy, Low-Grade B-Cell 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 Diffuse Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma OR Diffuse Well Differentiated Lymphocytic Lymphoma OR Disrupted In B-Cell Malignancy OR Disrupted In B Cell Malignancy OR Leukemia, B Cell, Chronic OR Leukemia, B-Cell, Chronic OR Leukemia, Chronic Lymphatic OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemias OR Leukemias, Chronic Lymphatic OR Lymphatic Leukemia, Chronic OR Lymphatic Leukemias, Chronic OR Leukemia, Chronic Lymphocytic OR Leukemia, Chronic Lymphocytic, B-Cell OR Leukemia, Lymphoblastic, Chronic OR Leukemia, Lymphocytic, Chronic OR Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B Cell OR Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well-Differentiated OR Lymphoma, Lymphocytic, Well Differentiated OR Lymphoma, Lymphocytic, Well-Differentiated 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) AND (ibrutinib [Supplementary Concept] OR 1-((3R)-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo(3,4-d)pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one OR PCI 32765 OR PCI32765 OR PCI-32765 OR Imbruvica))AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti])) OR meta-analysis[tiab] OR Network Meta-Analysis[tiab] OR Network Meta-Analyses [tiab] OR systematic review[pt] OR randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]))))

Resultados: 260

### COCHRANE

1. MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees/647
2. ibrutinib/750
3. imbruvica/33
4. PCI-32765/34
5. #2 OR #3 OR #4/754
6. #1 AND #6/106

Cochrane Reviews: 1

Cochrane Reviews: 1

### LILACS

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

Resultados: 1

EMBASE via Ovid

Embase <1996 a 02 março 2023>

---

1 chronic lymphatic leukemia/ (40554)  
2 chronic lymphatic leukemia.mp. (40628)  
3 ibrutinib/ (11253)  
4 ibrutinib.mp. (11787)  
5 imbruvica.mp. (328)  
6 1 or 2 (40628)  
7 3 or 4 or 5 (11790)  
8 6 and 7 (5272)  
9 exp "randomized controlled trial"/ (729167)  
10 exp "systematic review"/ (423167)  
11 meta-analy:.mp. (432222)  
12 9 or 10 or 11 (1356372)  
13 8 and 12 (437)  
14 limit 13 to embase (154)  
Resultados: 154

---

## ANEXO 2. 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 43.

**Tabela 43.** Estudos excluídos com base na leitura de texto completo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Brown et al.,	2023	(124)	População não está de acordo com a pergunta PICO. Estudo não específico para população inelegível aos análogos de purina.
2. Byrd et al.,	2019	(125)	Estudo excluído por dados mais atualizados estarem incluídos no estudo de Munir et al., 2019 (76)
3. Byrd et al.,	2021	(126)	População não está de acordo com a pergunta PICO. Estudo não específico para população inelegível aos análogos de purina.
4. Caldeira et al.,	2019	(127)	População não está de acordo com a pergunta PICO. Estudo não específico para população inelegível aos análogos de purina e agrupamento de indicações diferentes.
5. Chen et al.,	2019	(128)	População não está de acordo com a pergunta PICO. Estudo não específico para população inelegível aos análogos de purina e agrupamento de indicações diferentes.
6. Hansson <i>et al.</i>	2017	(129)	Os dados reportados não são exclusivos para ensaios clínicos.
7. Molica et al.,	2018	(130)	População não está de acordo com a pergunta PICO. Estudo não específico para população inelegível aos análogos de purina e agrupamento de indicações diferentes.
8. Montillo et al.,	2017	(131)	Desfecho não está de acordo com a pergunta PICO.
9. Zhou et al.,	2019	(132)	População não está de acordo com a pergunta PICO. Estudo não específico para população inelegível aos análogos de purina e agrupamento de indicações diferentes.

## ANEXO 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS ROB 2.0 – ESTUDO RESONATE

**Domínio 1:** Risco de viés no processo de randomização.

Questões	Análise da SLP	Análise da SG	Análise de EAs	Análise da SLP	Análise da SG	Análise de EAs	Comentários
1.1. A sequência de alocação dos participantes foi aleatória	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	A randomização foi balanceada usando blocos permutados aleatoriamente e foi estratificada por ISS (I, II ou III) na triagem, número de linhas de terapias prévias (1 <i>versus</i> 2 ou 3 <i>versus</i> >3) e tratamento prévio com bortezomibe (não <i>versus</i> sim).
1.2. Foi mantido o sigilo de alocação dos participantes até eles serem recrutados e alocados para as intervenções?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	A randomização central foi usada. Os indivíduos foram aleatoriamente designados para 1 de 2 grupos de tratamento com base em um cronograma de randomização gerado por computador preparado antes do estudo pelo ou sob a supervisão do patrocinador. O Sistema de Randomização Integrado (IWRS) atribuiu um código de tratamento exclusivo, que ditou a atribuição de tratamento e o kit de tratamento do estudo correspondente para o participante.
1.3 As diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Os dados demográficos e características clínicas foram bem balanceadas entre os dois grupos de estudo
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Não parecem existir problemas sérios nesse domínio

**Domínio 2:** Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas.

Questões	Análise da SLP	Análise da SG	Análise de EAs	Análise da SLP	Análise da SG	Análise de EAs	Comentários
2.1. Os participantes tinham conhecimento em relação as intervenções fornecidas a eles durante o estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Os participantes possuíam conhecimento da intervenção fornecida
2.2. Os cuidadores ou pessoas que estavam entregando as intervenções tinham conhecimento em relação as intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Estudo aberto, então participantes, cuidadores e investigadores sabiam as intervenções fornecidas
2.3. Se as perguntas 2.1 e 2.2 foram respondidas como Sim, parcialmente ou nenhuma informação: Os desvios da intervenção pretendida surgiu devido ao contexto de estudo?	Não	Parcialmente sim	Não	Não	Parcialmente sim	Não	Não houve desvio de intervenção durante o estudo para os desfechos de SLP, QVRS e EAS. Para o desfecho de SG, conforme estabelecido no protocolo, após a segunda análise interina, se o Comitê Independente de Monitoramento de Dados recomendar o <i>crossover</i> , os indivíduos recebendo ofatumumabe ou rituximabe e que tiveram progressão da doença confirmada pelo patrocinador receberão tratamento com ibrutinibe.

<p>2.4. Se a pergunta 2.3 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim: Os desvios provavelmente afetaram o desfecho?</p>	-	Sim	-	-	Sim	-	<p>Esse tipo de <i>crossover</i> por protocolo de estudo pode confundir os resultados de SG. É importante ressaltar que o benefício de SG foi observado apesar do <i>crossover</i> no braço ofatumumabe ou rituximabe para a terapia subsequente com ibrutinibe.</p>
<p>2.5. Se a pergunta 2.4 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim: Os desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?</p>	-	Sim	-	-	Sim	-	<p>Na análise final de SG, podem ser realizadas análises exploratórias que ajustam o efeito do cruzamento na SG, como a análise baseada no modelo de tempo de falha acelerado com método iterativo de estimativa de parâmetros descrito por Branson e Whitehead. Se muitos pacientes forem censurados, o modelo de tempo de falha de preservação de classificação descrito por Robins e Tsiatis também pode ser considerado na avaliação geral do desfecho de sobrevida.</p>
<p>2.6. Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da intervenção alocada?</p>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	<p>Foram reportados os resultados da população ITT garantindo a randomização e conseqüentemente o equilíbrio entre os grupos</p>
<p>2.7. Se a pergunta 2.6 foi respondida como Não/Parcialmente Não/Nenhuma informação: Existiu potencial para um impacto substancial no resultado da falha de analisar os participantes</p>	-	-	-	-	-	-	-

no grupo em que foram randomizados?

Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
-----------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

**Domínio 3: Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho.**

Questões	Análise da SLP	Análise da SG	Análise de EAs	Análise da SLP	Análise da SG	Análise de EAs	Comentários
3.1. Os dados para esse desfecho estão disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Foram reportados os resultados da população ITT randomizados
3.2. Se a pergunta 3.1 foi respondida como Não/Parcialmente não/Nenhuma informação: Existe evidência que o resultado não foi enviesado pelos dados faltantes do desfecho?	-	-	-	-	-	-	-
3.3. Se a pergunta 3.2 foi respondida como Não/Parcialmente não: A perda de dados do desfecho	-	-	-	-	-	-	-



poderia depender de seu valor verdadeiro?							
3.4. Se a pergunta 3.3 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim ou Nenhuma informação: É provável que a perda de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro?	-	-	-	-	-	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

**Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho.**

Questões	Análise da SLP	Análise da SG	Análise de EAs	Análise da SLP	Análise da SG	Análise de EAs	Comentários
4.1. O método de mensuração do desfecho foi inapropriado?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Os desfechos de interesses foram pré planejados e medidos de forma adequada com avaliação da progressão por imagem – tomografia computadorizada ou ressonância magnética. SG foi avaliado pelo tempo desde a randomização até morte por qualquer causa.

4.2. A mensuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Para EAs não hematológicos poderiam ser subjetivos.
4.3. Se as respostas 4.1. e 4.2 foram respondidas como Não/Parcialmente Não/Nenhuma informação: Os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	
4.4. Se a resposta 4.3 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim/Nenhuma informação: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	Não	Não	Parcialmente não	Não	Não	Não	Parcialmente não	Para SLP e SG, a mensuração foi tempo desde a randomização até morte por qualquer causa, logo é improvável que o conhecimento da intervenção recebida tenha influenciado o resultado. Porém para alguns EAs, podem ter sido influenciados pelo não cegamento do estudo.

4.5. Se a pergunta 4.4. foi respondida como Sim/Parcialmente Sim/Nenhuma informação: É provável que a avaliação do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?

- - - - -

Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
-----------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

**Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado reportado.**

Questões	Análise da SLP	Análise da SG	Análise de EAs	Análise da SLP	Análise da SG	Análise de EAs	Comentários
5.1. Os dados que produziram o resultado foram analisados de acordo com o plano de análise pré – especificado, o qual foi finalizado antes dos dados não cegos dos desfechos estarem disponíveis para análise?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Os desfechos foram pré especificados no protocolo e os resultados apresentados no reporte.

O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado nos resultados de...

---

5.2. ...múltiplas mensurações elegíveis (ex. escalas, definições, pontos do seguimento) do desfecho dentro do domínio desfecho?	Não	Não	Não	Não	Não	Não
5.3. ...múltiplas análises elegíveis do dado?	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

---

## ANEXO 4. AMSTAR – 2: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

### Avaliação do risco de viés das meta-análises incluídas.

(70)

Estudo	Sorensen 2017
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes da PICO?	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?	Sim parcial
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	Sim
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	Sim parcial
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Não
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Não
7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Não
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Não
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	Não
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	Não
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15. Se eles realizaram síntese qualitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	Sim
<b>Confiabilidade Geral</b>	<b>Criticamente baixa</b>

Adaptado de Shea, 2017 (75)

## ANEXO 5. Código usado para análise demográfica e de prevalência e incidência da LLC RR no DATASUS.

Figura 34. Código usado para análise demográfica e de prevalência e incidência da LLC RR no DATASUS.

### Análise de aspectos demográficos e dos tratamentos de pacientes com LLC

Nessa análise será descrito o tratamento dos seguintes pacientes:

- Pacientes com 18 anos ou mais;
- Pacientes com pelo menos um claim de LLC (CID-10 C911)

### Importando o banco de dados e as bibliotecas

Comentários sobre o banco de dados

- O banco de dados AQ foi pré preparado a partir do Tabwin, transformando os arquivos .dbc em dbf
- No Tabwin, foram selecionados os claims de pacientes com CID C91X de Janeiro de 2010 a Abril de 2022

```
In [1]: #Importar bibliotecas aplicáveis
import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib as mpl

In [2]: #Importar o banco de dados
AQLLC = pd.read_csv('C://Users/rwatan10/Documents/SIA/AQ/Projeto LLC/20221202_LLC_2010a2022_082022.csv', encoding='ISO-8859-1', dtype=str)

In [4]: #Avaliação das variáveis contidas no banco:
#n de linhas e colunas: 584444
#n de pacientes únicos: 40110

#display(AQLLC) #Visão geral
#AQLLC.dtypes #Tipos de dados
#AQLLC.isnull().sum() #Contagem de valores nulos
#AQLLC['AP_CNTPCN'].nunique() #Contagem de pacientes únicos
#display(AQLLC) #Confirmação de numero de colunas e linhas
#AQLLC.info #Confirmação de numero de colunas e linhas
#AQLLC['AP_PRIPIAL'].describe() #Procedimentos
#AQLLC['AP_PRIPIAL'].value_counts() #Procedimentos
#AQLLC.describe() #descrição geral
#AQLLC['AP_VL_AP'].value_counts()
```

```
#AQLLC['AP_CIDPR1'].nunique()
#AQLLC['AP_CIDPR1'].value_counts()
#AQLLC['AP_COZDADE'].value_counts()
```

### Limpeza geral e formatação da base

Nessa etapa, foram realizados processos de formatação da base e limpeza de aspectos mais gerais:

- Formatação das variáveis de interesse
- Exclusão de claims fora do período de interesse (a variável AP\_CMP pode ter datas diferentes do intervalo)
- Exclusão de claims com duplicidade de sexo
- Exclusão de pacientes que possuem CIDs discrepantes
- Exclusão de pacientes com idades discrepantes
- Unir campo de regime

Formatação das variáveis de interesse

```
In [3]: #Transformação de variáveis
AQLLC['AP_MUIDADE'] = AQLLC['AP_MUIDADE'].astype(float)
AQLLC['AP_CMP'] = AQLLC['AP_CMP'].str.strip()
AQLLC['AP_CMP'] = pd.to_datetime(AQLLC['AP_CMP'], format='%Y%m')
```

```
In [ ]: #Ver resultado
#AQLLC.dtypes
#AQLLC['AP_CMP'].describe()
#AQLLC['AP_CIDPR1'].value_counts()
```

Exclusão de claims fora do período de interesse (a variável AP\_CMP pode ter datas diferentes do intervalo)

```
In [4]: #Selecionar claims que possuem AP_CMP de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2019
AQLLC1 = AQLLC[AQLLC['AP_CMP'].between('2010-01-01', '2019-12-31')]
```

```
In [6]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 33381
#linhas, colunas: 476261, 23
#AQLLC1
#AQLLC1['AP_CMP'].describe()
```

```
#AQLLC1['AP_CNСПCN'].nunique()
```

Exclusão de claims com duplicidade de sexo

```
In [7]: #Selecionar pacientes unicos e verificar quais pacientes possuem mais de um sexo reportado.  
Sexo_disc = AQLLC1.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_SEXO':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_SEXO':'AP_SEXO1'})  
AQLLC1 = AQLLC1.merge(Sexo_disc, on='AP_CNСПCN', how='left')
```

```
In [8]: #Selecionar pacientes que tiveram apenas 1 valor de sexo reportado  
AQLLC1 = AQLLC1.loc[AQLLC1['AP_SEXO1'] == 1]
```

```
In [10]: #Verificar resultado  
#Pacientes unicos: 33171  
#Linhas, colunas: 471946, 24  
#display(AQLLC1)  
#AQLLC1['AP_CNСПCN'].nunique()  
#AQLLC1['AP_SEXO1'].value_counts()
```

Exclusão de pacientes que possuem CIDs discrepantes

```
In [9]: #Identificar primeiro se existem pacientes que possuem mais de um CID reportado. Com isso, o primeiro passo  
# foi agrupar os pacientes e adicionar uma coluna com o número de CIDs únicos reportados.  
CID_Dupli = AQLLC1.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_CIDPRI':'pd.Series.nunique'}).reset_index().rename(columns={'AP_CIDPRI':'AP_CIDPRI2'})  
AQLLC1 = AQLLC1.merge(CID_Dupli, on='AP_CNСПCN', how='left')
```

```
In [11]: #Assim, selecionou-se apenas pacientes que tinham um CID reportado.  
AQLLC1 = AQLLC1.loc[AQLLC1['AP_CIDPRI2'] == 1,:]
```

```
In [13]: #Ver resultados  
#Pacientes unicos: 32902  
#Linhas, colunas: 466699, 25  
#display(AQLLC1)  
#AQLLC1['AP_CNСПCN'].nunique()  
#AQLLC1['AP_CIDPRI2'].value_counts()
```

Exclusão de pacientes com idades discrepantes

```
In [14]: # Investigar o tempo de seguimentos dos pacientes  
# Verificar a data do primeiro e do ultimo tratamento reportados no periodo.  
CMPmin = AQLLC1.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_CMP':min}).reset_index().rename(columns={'AP_CMP':'AP_CMPmin'})  
AQLLC1 = AQLLC1.merge(CMPmin, on='AP_CNСПCN', how='left')  
CMPmax = AQLLC1.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_CMP':max}).reset_index().rename(columns={'AP_CMP':'AP_CMPmax'})  
AQLLC1 = AQLLC1.merge(CMPmax, on='AP_CNСПCN', how='left')
```

```
In [15]: #Criar coluna com a diferença entre a primeira e ultima data reportada  
AQLLC1['AP_CMPrange'] = (AQLLC1['AP_CMPmax'] - (AQLLC1['AP_CMPmin']))
```

```
In [16]: #Transformar a variação de data de dias para anos  
AQLLC1['AP_CMPrange'] = (AQLLC1['AP_CMPrange'].dt.days) / 365.2425
```

```
In [17]: #Passar a variável idade para anos.  
AQLLC1['AP_COIDADE'] = AQLLC1['AP_COIDADE'].astype(int)  
AQLLC1['AP_NUIDADE2'] = 0  
Idade = 0  
for i in AQLLC1.index:  
    if AQLLC1.loc[i, 'AP_COIDADE'] == 0:  
        Idade = AQLLC1.loc[i, 'AP_NUIDADE'] / 526000  
    elif AQLLC1.loc[i, 'AP_COIDADE'] == 1:  
        Idade = AQLLC1.loc[i, 'AP_NUIDADE'] / 8766  
    elif AQLLC1.loc[i, 'AP_COIDADE'] == 2:  
        Idade = AQLLC1.loc[i, 'AP_NUIDADE'] / 365.3  
    elif AQLLC1.loc[i, 'AP_COIDADE'] == 3:  
        Idade = AQLLC1.loc[i, 'AP_NUIDADE'] / 12  
    elif AQLLC1.loc[i, 'AP_COIDADE'] == 4:  
        Idade = AQLLC1.loc[i, 'AP_NUIDADE']  
    else:  
        Idade = AQLLC1.loc[i, 'AP_NUIDADE'] + 100  
    AQLLC1.loc[i, 'AP_NUIDADE2'] = Idade
```

```
In [18]: #Verificar a variação de idade do paciente  
#Criar a idade minima e maxima do paciente  
IdadeMin = AQLLC1.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_NUIDADE2':min}).reset_index().rename(columns={'AP_NUIDADE2':'AP_NUIDADE2min'})  
AQLLC1 = AQLLC1.merge(IdadeMin, on='AP_CNСПCN', how='left')  
IdadeMax = AQLLC1.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_NUIDADE2':max}, axis=1).reset_index().rename(columns={'AP_NUIDADE2':'AP_NUIDADE2max'})  
AQLLC1 = AQLLC1.merge(IdadeMax, on='AP_CNСПCN', how='left')
```

```
In [19]: #Função para detectar se a idade máxima é maior que a idade mínima mais o tempo de seguimento
AQLLC1['IDADE_disc'] = 0
for i in AQLLC1.index:
    if (AQLLC1.loc[i, 'AP_NUIDADE2max']) > ((AQLLC1.loc[i, 'AP_NUIDADE2min']) + (AQLLC1.loc[i, 'AP_CMPrange']) + 1):
        AQLLC1.loc[i, 'IDADE_disc'] = 1
    else:
        AQLLC1.loc[i, 'IDADE_disc'] = 0

In [20]: #Selecionar apenas os pacientes com idade correta
AQLLC1 = AQLLC1.loc[AQLLC1['IDADE_disc'] != 1]

In [22]: #Ver resultados
#n de linhas e colunas: 464759, 32
#n de pacientes únicos: 32807

#display(AQLLC1)
#AQLLC1['AP_CNСПCN'].nunique()
#AQLLC1['IDADE_disc'].value_counts()
#AQLLC1['AP_CMPrange'].describe()

Unir campo de regime

In [23]: #Unir o campo de regimes reportados
AQLLC1["Regime1"] = AQLLC1[['AQ_ESQU_P1', 'AQ_ESQU_P2']].astype(str).apply("".join, axis=1)
```

## Seleção da coorte e limpeza específica - pacientes que iniciaram a 2L no período

Nessa etapa, foram aplicados os seguintes filtros: Coorte 1:

- Exclusão de pacientes com outros CIDs
- Exclusão de pacientes que não possuem claim de segunda linha
- Exclusão de pacientes que receberam segunda linha antes de Janeiro de 2015
- Exclusão de pacientes que receberam primeira linha depois da segunda linha
- Exclusão de pacientes com menos de 18 anos

Exclusão de pacientes com outros CIDs

```
In [264]: #Após selecionar apenas pacientes que tinham 1 CID, selecionou-se apenas pacientes que tinham CID C911
AQLLC2 = AQLLC1.loc[AQLLC1['AP_CIDPRI'] == 'C911', :]

In [266]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 10152
#Linhas, colunas: 116429, 23
#AQLLC2
#AQLLC2['AP_CNСПCN'].nunique()
#AQLLC2['AP_CIDPRI'].value_counts()
```

Exclusão de pacientes que não possuem claim de segunda linha

```
In [268]: #Fazer uma lista de pacientes unicos que possuem 2L e selecionar apenas esses no dataframe final
SegundaLinha = AQLLC2.loc[AQLLC2['AP_PRIIPAL'] == '0304030066', :]
AQLLC2 = AQLLC2.loc[AQLLC2['AP_CNСПCN'].isin(SegundaLinha['AP_CNСПCN'])]

In [270]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 3465
#Linhas, colunas: 49268, 32
#AQLLC2
#SegundaLinha['AP_PRIIPAL'].nunique()
#SegundaLinha['AP_CNСПCN'].nunique()
#AQLLC2['AP_PRIIPAL'].nunique()
#AQLLC2['AP_CNСПCN'].nunique()
```

Exclusão de pacientes que receberam primeira linha depois da segunda linha

```
In [271]: #Após isso, vamos selecionar os pacientes que tiveram seu primeiro registro de terapia de segunda linha a partir de Janeiro de 2015.
#Verificar os datas do primeiro e ultimo registro de terapia de 2L.
SegundaLinha_CMPmin = SegundaLinha.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_CHP':min}).reset_index().rename(columns={'AP_CHP':'AP_CHP2min'})
AQLLC2 = AQLLC2.merge(SegundaLinha_CMPmin, on='AP_CNСПCN', how='left')

In [272]: SegundaLinha_CMPmax = SegundaLinha.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_CHP':max}).reset_index().rename(columns={'AP_CHP':'AP_CHP2max'})
AQLLC2 = AQLLC2.merge(SegundaLinha_CMPmax, on='AP_CNСПCN', how='left')

In [273]: #Fazer o mesmo para a primeira linha
PrimeiraLinha = AQLLC2.loc[AQLLC2['AP_PRIIPAL'] == '0304030058',:]

In [274]: PrimeiraLinha_CMPmin = PrimeiraLinha.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_CHP':min}).reset_index().rename(columns={'AP_CHP':'AP_CHP1min'})
AQLLC2 = AQLLC2.merge(PrimeiraLinha_CMPmin, on='AP_CNСПCN', how='left')

In [275]: PrimeiraLinha_CMPmax = PrimeiraLinha.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_CHP':max}).reset_index().rename(columns={'AP_CHP':'AP_CHP1max'})
AQLLC2 = AQLLC2.merge(PrimeiraLinha_CMPmax, on='AP_CNСПCN', how='left')

In [276]: #Verificar se a data do ultimo registro de IL for maior que a data do primeiro registro de 2L
AQLLC2['AP_CHP1max2min'] = AQLLC2.apply(lambda x: True if x.AP_CHP1max > x.AP_CHP2min else False, axis=1)

In [277]: #Verificar numero de pacientes
PrimeiraLinhaSegundaLinha = AQLLC2.groupby('AP_CHP1max2min').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_CNСПCN':'AP_CNСПCN1'})

In [278]: #Remover pacientes que tiveram registro de IL após o primeiro registro de 2L.
AQLLC2 = AQLLC2.loc[(AQLLC2['AP_CHP1max2min'] == False)]

In [281]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 3255
#Linhas, colunas: 44636, 28
#AQLLC2
#AQLLC2['AP_CNСПCN'].nunique()
#AQLLC2['AP_CHP1max2min'].describe()
```

Exclusão de pacientes que receberam segunda linha antes de Janeiro de 2015

```
In [282]: #Selecionar pacientes que possuem a data do primeiro registro de segunda linha a partir de Janeiro de 2015
SegundaLinha_DT = AQLLC2.loc[AQLLC2['AP_CHP2min'] >= '2015-01-01'].reset_index()
AQLLC2 = AQLLC2.loc[AQLLC2['AP_CNСПCN'].isin(SegundaLinha_DT['AP_CNСПCN1'])]

In [285]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 1578
#Linhas, colunas: 20871, 32
#AQLLC2
#AQLLC2['AP_CNСПCN'].nunique()
#AQLLC2['AP_DTINIC'].describe()
#AQLLC2[['AP_CHP', 'AP_DTINIC', 'AP_DTFIM']].describe()
```

Exclusão de claims fora do periodo de interesse



```

In [290..] #Em seguida selecionou-se apenas os claims desses pacientes no periodo de interesse.
AQLLC2 = AQLLC2.loc[AQLLC2['AP_CNP'].between('2015-01-01', '2019-12-31')]

In [293..] #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 1578
#Linhas, colunas: 17213, 32
#AQLLC2
#AQLLC2['AP_CNСПCN'].nunique()

Exclusão de pacientes com menos de 18 anos

In [294..] #Selecionar apenas registro de 2L.
SegundaLinhaLimpo = AQLLC2.loc[AQLLC2['AP_PRIPAL'] == '0304030066', :]

In [295..] Idade_2L = SegundaLinhaLimpo.groupby(['AP_CNСПCN']).agg({'AP_NUIDADE2':min}).reset_index().rename(columns={'AP_NUIDADE2':'AP_NUIDADE2min2L'})
AQLLC2 = AQLLC2.merge(Idade_2L, on='AP_CNСПCN', how='left')

In [296..] #Selecionar apenas pacientes com 18 anos ou mais no primeiro registro de 2L
AQLLC2 = AQLLC2.loc[AQLLC2['AP_NUIDADE2min2L'] >= 18]

In [300..] #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 1578
#Linhas, colunas: 17213, 29
#AQLLC2
#AQLLC2['AP_CNСПCN'].nunique()
#AQLLC2['AP_NUIDADEmin'].describe()

Formatar os regimes reportados

In [304..] AQLLC2 = AQLLC2.drop(columns=['AP_MWM', 'AP_UNISOL', 'AP_TPUPS',
' AQ_CID10', 'AQ_DTINTR', 'AQ_ESQU_P1', 'AQ_ESQU_P2'])

In [305..] #Importar lista de regimes
Regimes = pd.read_excel('C://Users/rwatan10/OneDrive - 3NJ/Documents/RWE/Projetos/Feasibility - LLC/Demographics/AQLLC2_DFFinal_ListaRegime.xlsx', dtype=str)

In [306..] #Transformar termos em listas
NI = Regimes['NI'].tolist()
Ciclofosfamida = Regimes['Ciclofosfamida'].tolist()
Clorambucil = Regimes['Clorambucil'].tolist()
Fludarabina = Regimes['Fludarabina'].tolist()
Vincristina = Regimes['Vincristina'].tolist()
Doxorrubicina = Regimes['Doxorrubicina'].tolist()
Rituximab = Regimes['Rituximab'].tolist()
Imatinib = Regimes['Imatinib'].tolist()
Bortezomib = Regimes['Bortezomib'].tolist()
Predinisona = Regimes['Predinisona'].tolist()
Filgrastim = Regimes['Filgrastim'].tolist()
Eritropoetina = Regimes['Eritropoetina'].tolist()
Gemcitabina = Regimes['Gemcitabina'].tolist()
Cisplatina = Regimes['Cisplatina'].tolist()
Citarabina = Regimes['Citarabina'].tolist()
Melfalano = Regimes['Melfalano'].tolist()
Obinutuzumabe = Regimes['Obinutuzumabe'].tolist()
Mitoxantrona = Regimes['Mitoxantrona'].tolist()
Metotrexato = Regimes['Metotrexato'].tolist()
Cladribina = Regimes['Cladribina'].tolist()
Etoposideo = Regimes['Etoposideo'].tolist()
Nilotinibe = Regimes['Nilotinibe'].tolist()
Bactrim = Regimes['Bactrim'].tolist()
Leuprorrelina = Regimes['Leuprorrelina'].tolist()
Hidroxiureia = Regimes['Hidroxiureia'].tolist()
ifosfamida = Regimes['ifosfamida'].tolist()
Carboplatina = Regimes['Carboplatina'].tolist()
Fluorouracil = Regimes['Fluorouracil'].tolist()
Ondansetrona = Regimes['Ondansetrona'].tolist()
Ibrutinibe = Regimes['Ibrutinibe'].tolist()
Interferon = Regimes['Interferon'].tolist()
Mesna = Regimes['Mesna'].tolist()
Solmedrol = Regimes['Solmedrol'].tolist()
Alentuzumabe = Regimes['Alentuzumabe'].tolist()
Paclitaxel = Regimes['Paclitaxel'].tolist()
Ofatumumab = Regimes['Ofatumumab'].tolist()
Mercaptopurina = Regimes['6-mercaptopurina'].tolist()
Vinorelbina = Regimes['Vinorelbina'].tolist()
Oxaliplatina = Regimes['Oxaliplatina'].tolist()
Noripurum = Regimes['Noripurum'].tolist()
Dasatinibe = Regimes['Dasatinibe'].tolist()
Letrozol = Regimes['Letrozol'].tolist()
Vimblastina = Regimes['Vimblastina'].tolist()
Pemetrexede = Regimes['Pemetrexede'].tolist()
Adriamicina = Regimes['Adriamicina'].tolist()
Dacarbazina = Regimes['Dacarbazina'].tolist()
Eloomicina = Regimes['Eloomicina'].tolist()
Outros = Regimes['Outros'].tolist()
Unk = Regimes['Unk'].tolist()

In [307..] #Verificar em qual lista o regime reportado se encontra
AQLLC2['NI'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "NI" if x in NI else np.nan)
AQLLC2['Ciclofosfamida'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Ciclofosfamida" if x in Ciclofosfamida else np.nan)
AQLLC2['Clorambucil'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Clorambucil" if x in Clorambucil else np.nan)
AQLLC2['Fludarabina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Fludarabina" if x in Fludarabina else np.nan)
AQLLC2['Vincristina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Vincristina" if x in Vincristina else np.nan)
AQLLC2['Doxorrubicina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Doxorrubicina" if x in Doxorrubicina else np.nan)
AQLLC2['Rituximab'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Rituximab" if x in Rituximab else np.nan)
AQLLC2['Imatinib'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Imatinib" if x in Imatinib else np.nan)
AQLLC2['Bortezomib'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Bortezomib" if x in Bortezomib else np.nan)
AQLLC2['Predinisona'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Predinisona" if x in Predinisona else np.nan)
AQLLC2['Filgrastim'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Filgrastim" if x in Filgrastim else np.nan)
AQLLC2['Eritropoetina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Eritropoetina" if x in Eritropoetina else np.nan)
AQLLC2['Gemcitabina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Gemcitabina" if x in Gemcitabina else np.nan)
AQLLC2['Cisplatina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Cisplatina" if x in Cisplatina else np.nan)
AQLLC2['Citarabina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Citarabina" if x in Citarabina else np.nan)
AQLLC2['Melfalano'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Melfalano" if x in Melfalano else np.nan)
AQLLC2['Obinutuzumabe'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Obinutuzumabe" if x in Obinutuzumabe else np.nan)
AQLLC2['Mitoxantrona'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Mitoxantrona" if x in Mitoxantrona else np.nan)
AQLLC2['Metotrexato'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Metotrexato" if x in Metotrexato else np.nan)
AQLLC2['Cladribina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Cladribina" if x in Cladribina else np.nan)
AQLLC2['Etoposideo'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Etoposideo" if x in Etoposideo else np.nan)
AQLLC2['Nilotinibe'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Nilotinibe" if x in Nilotinibe else np.nan)
AQLLC2['Bactrim'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Bactrim" if x in Bactrim else np.nan)
AQLLC2['Leuprorrelina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Leuprorrelina" if x in Leuprorrelina else np.nan)
AQLLC2['Hidroxiureia'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Hidroxiureia" if x in Hidroxiureia else np.nan)
AQLLC2['ifosfamida'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "ifosfamida" if x in ifosfamida else np.nan)
AQLLC2['Carboplatina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Carboplatina" if x in Carboplatina else np.nan)
AQLLC2['Fluorouracil'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Fluorouracil" if x in Fluorouracil else np.nan)
AQLLC2['Ondansetrona'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Ondansetrona" if x in Ondansetrona else np.nan)
AQLLC2['Ibrutinibe'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Ibrutinibe" if x in Ibrutinibe else np.nan)
AQLLC2['Interferon'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Interferon" if x in Interferon else np.nan)
AQLLC2['Mesna'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Mesna" if x in Mesna else np.nan)
AQLLC2['Solmedrol'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Solmedrol" if x in Solmedrol else np.nan)

```

```

AQLLC2['Alentuzumabe'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Alentuzumabe" if x in Alentuzumabe else np.nan)
AQLLC2['Paclitaxel'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Paclitaxel" if x in Paclitaxel else np.nan)
AQLLC2['Ofatumumab'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Ofatumumab" if x in Ofatumumab else np.nan)
AQLLC2['Mercaptopurina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "6-mercaptopurina" if x in Mercaptopurina else np.nan)
AQLLC2['Vinorelbina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Vinorelbina" if x in Vinorelbina else np.nan)
AQLLC2['Oxaliplatina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Oxaliplatina" if x in Oxaliplatina else np.nan)
AQLLC2['Noripurum'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Noripurum" if x in Noripurum else np.nan)
AQLLC2['Dasatinibe'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Dasatinibe" if x in Dasatinibe else np.nan)
AQLLC2['Letrozol'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Letrozol" if x in Letrozol else np.nan)
AQLLC2['Vimblastina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Vimblastina" if x in Vimblastina else np.nan)
AQLLC2['Pemetrexede'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Pemetrexede" if x in Pemetrexede else np.nan)
AQLLC2['Adriamicina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Adriamicina" if x in Adriamicina else np.nan)
AQLLC2['Dacarbazina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Dacarbazina" if x in Dacarbazina else np.nan)
AQLLC2['Bleomicina'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Bleomicina" if x in Bleomicina else np.nan)
AQLLC2['Outros'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Outros" if x in Outros else np.nan)
AQLLC2['Unk'] = AQLLC2['Regime1'].apply(lambda x: "Unk" if x in Unk else np.nan)

```

In [308..] #Juntar as colunas com regimes reportados

```

AQLLC2["Regime2"] = AQLLC2['NI',
'Ciclofosfamida', 'Clorambucil', 'Fludarabina', 'Vincristina',
'Doxorrubicina', 'Rituximab', 'Imatinib', 'Bortezomib', 'Prednisona',
'Filgrastim', 'Eritropoetina', 'Gemcitabina', 'Cisplatina',
'Citabina', 'Melfalano', 'Obinutuzumabe', 'Mitoxantrona',
'Metotrexato', 'Cladribina', 'Etoposideo', 'Nilotinibe', 'Bactrim',
'Leuprorelina', 'Hidroxiureia', 'ifosfamida', 'Carboplatina',
'Fluorouracil', 'Ondansetrona', 'Ibrutinibe', 'Interferon', 'Mesna',
'Solumedrol', 'Alentuzumabe', 'Paclitaxel', 'Ofatumumab',
'Mercaptopurina', 'Vinorelbina', 'Oxaliplatina', 'Noripurum',
'Dasatinibe', 'Letrozol', 'Vimblastina', 'Pemetrexede', 'Adriamicina',
'Dacarbazina', 'Bleomicina', 'Outros', 'Unk']].apply(lambda x: '+'.join(x.dropna()), axis=1)

```

In [310..] #Contagem de numero de pacientes unicos por procedimento e regime reportado

```

PacientesLinhaRegime = AQLLC2.groupby(['AP_PRIPAL', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})

```

In [311..] #Selecionar apenas registros de pacientes que fizeram 2L

```

AQLLC2_2L = AQLLC2.loc[AQLLC2['AP_PRIPAL'] == '0304030066']

```

In [312..] #Contagem de numero de pacientes unicos por regime reportado

```

PacientesLinhaRegime2L = AQLLC2_2L.groupby('Regime2').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})

```

In [ ]: #Exportar procedimentos e regimes

```

PacientesLinhaRegime.to_excel('AQLLC2_DFFinal&Regimes_PacRegime.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
PacientesLinhaRegime2L.to_excel('AQLLC2_DFFinal&Regimes_PacRegime2L.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

```

Fludarabina

In [ ]: #Fludarabina

```

Fluda = AQLLC2_2L.groupby(['Fludarabina', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Fluda.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Fluda.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

```

In [315..] AQLLC2\_2L.groupby('Fludarabina').agg({'AP\_CNСПCN':pd.Series.nunique})

Out[315]:

AP_CNСПCN	
<b>Fludarabina</b>	
Fludarabina	509

Ciclofosfamida

In [ ]: #Ciclofosfamida

```

Ciclo = AQLLC2_2L.groupby(['Ciclofosfamida', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Ciclo.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Ciclo.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

```

In [317..] AQLLC2\_2L.groupby('Ciclofosfamida').agg({'AP\_CNСПCN':pd.Series.nunique})

Out[317]:

AP_CNСПCN	
<b>Ciclofosfamida</b>	
Ciclofosfamida	1076

Clorambucil

In [ ]: #Clorambucil

```

Clor = AQLLC2_2L.groupby(['Clorambucil', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Clor.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Clor.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

```

```
In [254.. AQLLC2_2L.groupby('Clorambucil').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[254]:
```

AP_CNСПCN	
<b>Clorambucil</b>	
Clorambucil	486

Vincristina

```
In [ ]: #Vincristina
Vinc = AQLLC2_2L.groupby(['Vincristina', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Vinc.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Vinc.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [256.. AQLLC2_2L.groupby('Vincristina').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[256]:
```

AP_CNСПCN	
<b>Vincristina</b>	
Vincristina	496

Doxorubicina

```
In [ ]: #Doxorubicina
Doxo = AQLLC2_2L.groupby(['Doxorubicina', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Doxo.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Doxo.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [258.. AQLLC2_2L.groupby('Doxorubicina').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[258]:
```

AP_CNСПCN	
<b>Doxorubicina</b>	
Doxorubicina	137

Rituximab

```
In [ ]: #Rituximab
Ritu = AQLLC2_2L.groupby(['Rituximab', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Ritu.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Ritu.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [260.. AQLLC2_2L.groupby('Rituximab').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[260]:
```

AP_CNСПCN	
<b>Rituximab</b>	
Rituximab	264

Imatinib

```
In [ ]: #Imatinib
Imat = AQLLC2_2L.groupby(['Imatinib', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Imat.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Imat.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [262.. AQLLC2_2L.groupby('Imatinib').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[262]:
```

AP_CNСПCN	
<b>Imatinib</b>	

Bortezomib

```
In [ ]: #Bortezomib
Bort = AQLLC2_2L.groupby(['Bortezomib', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Bort.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Bort.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [264.. AQLLC2_2L.groupby('Bortezomib').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[264]:
```

AP_CNСПCN	
<b>Bortezomib</b>	
Bortezomib	1

Gemcitabina

```
In [ ]: #Gemcitabina
Gemc = AQLLC2_2L.groupby(['Gemcitabina', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Gemc.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Gemc.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [266.. AQLLC2_2L.groupby('Gemcitabina').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[266]:
```

AP_CNСПCN	
<b>Gemcitabina</b>	
<b>Gemcitabina</b>	26

Ibrutinibe

```
In [ ]: #Ibrutinibe
Ibru = AQLLC2_2L.groupby(['Ibrutinibe', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Ibru.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Ibru.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [268.. AQLLC2_2L.groupby('Ibrutinibe').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[268]:
```

AP_CNСПCN	
<b>Ibrutinibe</b>	
<b>Ibrutinibe</b>	4

Ofatumumab

```
In [ ]: #Ofatumumab
Ofat = AQLLC2_2L.groupby(['Ofatumumab', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Ofat.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Ofat.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [270.. AQLLC2_2L.groupby('Ofatumumab').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[270]:
```

AP_CNСПCN	
<b>Ofatumumab</b>	
<b>Ofatumumab</b>	2

Alentuzumabe

```
In [ ]: #Alentuzumabe
Alen = AQLLC2_2L.groupby(['Alentuzumabe', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Alen.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Alent.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [272.. AQLLC2_2L.groupby('Alentuzumabe').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[272]:
```

AP_CNСПCN	
<b>Alentuzumabe</b>	

Nilotinibe

```
In [ ]: #Nilotinibe
Nilo = AQLLC2_2L.groupby(['Nilotinibe', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Nilo.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Nilo.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [274.. AQLLC2_2L.groupby('Nilotinibe').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[274]:
```

AP_CNСПCN	
<b>Nilotinibe</b>	
<b>Nilotinibe</b>	1

Obinutuzumabe

```
In [ ]: #Obinutuzumabe
Obin = AQLLC2_2L.groupby(['Obinutuzumabe', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Obin.to_excel('AQLLC2_2L_DFFinal&Regimes_Obin.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [276.. AQLLC2_2L.groupby('Obinutuzumabe').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

Out[276]: AP\_CNSPCN

```
Obinutzumabe
Obinutzumabe 4
```

## Análise - pacientes que iniciaram a 2L no período

Nesta etapa, serão feitas as seguintes análises:

- Distribuição de sexo
- Distribuição de raça
- Distribuição de idade na primeira linha
- Distribuição de idade na segunda linha
- Distribuição de pacientes por UF
- Distribuição de pacientes por instituição

```
In [140... #Seleção de população primeiro claim da segunda linha
SegundaLinhaLimpoIndex = AQLLC2.loc[AQLLC2['AP_PRTPAL'] == '0304030066',:]
```

```
In [143... #Distribuição de sexo
SegundaLinhaLimpoIndex_Sex = SegundaLinhaLimpoIndex.groupby('AP_CNSPCN').agg({'AP_SEXO':min})
SegundaLinhaLimpoIndex_Sex['AP_SEXO'].value_counts()
```

```
Out[143]: M    920
          F    658
          Name: AP_SEXO, dtype: int64
```

```
In [145... #Distribuição de raça
SegundaLinhaLimpoIndex_race = SegundaLinhaLimpoIndex.groupby('AP_CNSPCN').agg({'AP_RACACOR':min})
SegundaLinhaLimpoIndex_race['AP_RACACOR'].value_counts()
```

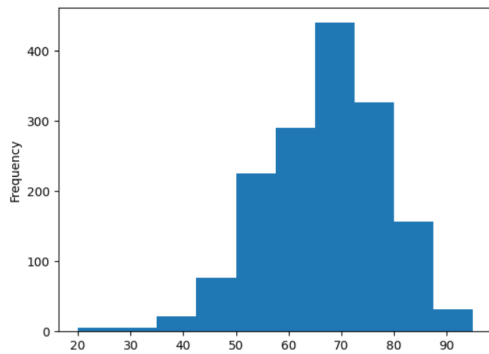
```
Out[145]: 01    786
          03    459
          99    233
          02     79
          04     21
          Name: AP_RACACOR, dtype: int64
```

```
In [146... #Distribuição de idade na segunda linha
SegundaLinhaLimpoIndex_age2L = SegundaLinhaLimpoIndex.groupby('AP_CNSPCN').agg({'AP_NUIDADE2':min}).reset_index().rename(columns={'AP_NUIDADE2':'AP_NUIDADE2min2L2'})
SegundaLinhaLimpoIndex_age2L['AP_NUIDADE2min2L2'].describe()
```

```
Out[146]: count    1578.000000
          mean     66.551965
          std      11.180091
          min      20.000000
          25%      59.000000
          50%      67.500000
          75%      74.000000
          max      95.000000
          Name: AP_NUIDADE2min2L2, dtype: float64
```

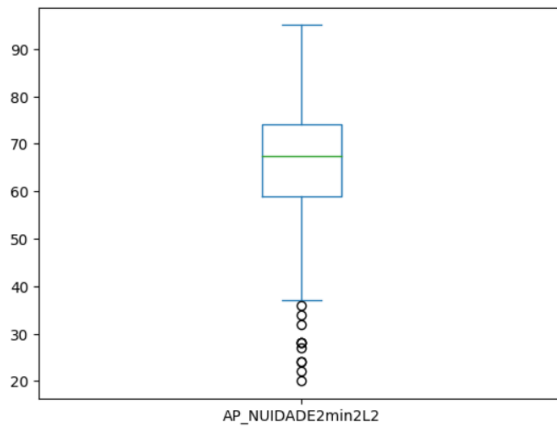
```
In [147... SegundaLinhaLimpoIndex_age2L['AP_NUIDADE2min2L2'].plot(kind='hist')
```

```
Out[147]: <AxesSubplot: ylabel='Frequency'>
```



```
In [148]: SegundaLinhaLimpoIndex_age2L['AP_NUIDADE2min2L2'].plot(kind='box')
```

```
Out[148]: <AxesSubplot: >
```



```
In [149]: #Idade
def age_groups(x):
    if x < 25:
        return '18-24'
    elif x < 30:
        return '25-29'
    elif x < 35:
        return '30-34'
    elif x < 40:
        return '35-39'
    elif x < 45:
        return '40-44'
    elif x < 50:
        return '45-49'
    elif x < 55:
        return '50-54'
    elif x < 60:
        return '55-59'
    elif x < 65:
        return '60-64'
    elif x < 70:
        return '65-69'
    elif x < 75:
        return '70-74'
    elif x < 80:
        return '75-79'
    elif x < 85:
        return '80-84'
    elif x < 90:
        return '85-89'
    elif x >=90:
        return '90+'
    else:
        return 'other'
```

```
In [150]: SegundaLinhaLimpoIndex_age2L['AgeGroups'] = SegundaLinhaLimpoIndex_age2L['AP_NUIDADE2min2L2'].apply(age_groups)
SegundaLinhaLimpoIndex_age2L['AgeGroups'].value_counts()
```

```
Out[150]: 65-69    293
70-74    281
60-64    212
75-79    193
55-59    188
80-84    123
50-54    115
45-49     63
85-89     52
40-44     21
90+        14
35-39     13
18-24      4
25-29      4
30-34      2
Name: AgeGroups, dtype: int64
```

```

In [151]: SegundaLinhaLimpIndex_age2L.loc[SegundaLinhaLimpIndex_age2L['AP_NUIDADE2min2L'] >= 70]['AP_CNСПCN'].nunique()
Out[151]: 663

In [152]: SegundaLinhaLimpIndex_age2L.loc[SegundaLinhaLimpIndex_age2L['AP_NUIDADE2min2L'] < 70]['AP_CNСПCN'].nunique()
Out[152]: 915

In [ ]: #Distribuição de pacientes por UF
In [ ]: Lista_MUN_UF = pd.read_excel("C:/Users/rwatan10/Documents/SIA/AQ/Projeto_MM/Lista_UFMUN_BR.xlsx", engine='openpyxl', dtype=str)
In [ ]: SegundaLinhaLimpIndex_UF = SegundaLinhaLimpIndex.merge(Lista_MUN_UF, on='AP_UFMUN', how='left')
In [ ]: SegundaLinhaLimpIndex_UF = SegundaLinhaLimpIndex_UF.groupby('UF').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_CNСПCN':'AP_CNСПCN1'})
In [ ]: SegundaLinhaLimpIndex_UF.to_excel('AQLLC2_So2ndLinha15a19_UF_2Linha.xlsx', index=False)

In [ ]: #Distribuição de pacientes por instituição
SegundaLinhaLimpIndex_Inst = SegundaLinhaLimpIndex.groupby('AP_CODUNI').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_CNСПCN':'AP_CNСПCNInst'})
In [ ]: SegundaLinhaLimpIndex_Inst.to_excel('AQLLC2_So2ndLinha15a19_Inst_2Linha.xlsx', index=True)

In [ ]: #Novos pacientes em segunda linha por ano
SegundaLinhaLimpIndex['AP_CMP2minANO'] = SegundaLinhaLimpIndex['AP_CMP2min'].dt.year

In [154]: SegundaLinhaLimpIndex_ano = SegundaLinhaLimpIndex.groupby('AP_CMP2minANO').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_CNСПCN':'AP_CNСПCNANO'})

In [155]: SegundaLinhaLimpIndex_ano
Out[155]:
  AP_CMP2minANO  AP_CNСПCNANO
0             2015             337
1             2016             313
2             2017             317
3             2018             294
4             2019             317

In [ ]: #novos pacientes com 70+ iniciando segunda linha por ano
SegundaLinhaLimpIndex_70mais = SegundaLinhaLimpIndex.loc[SegundaLinhaLimpIndex['AP_NUIDADE2min2L'] >= 70]
SegundaLinhaLimpIndex_70mais['AP_CMP2minANO'] = SegundaLinhaLimpIndex_70mais['AP_CMP2min'].dt.year

In [159]: SegundaLinhaLimpIndex_70mais_ano = SegundaLinhaLimpIndex_70mais.groupby('AP_CMP2minANO').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_CNСПCN':'AP_CNСПCNANO'})

In [160]: SegundaLinhaLimpIndex_70mais_ano
Out[160]:
  AP_CMP2minANO  AP_CNСПCNANO
0             2015             134
1             2016             119
2             2017             152
3             2018             124
4             2019             134

```

## Seleção da coorte e limpeza específica - pacientes que tiveram registro de 2L no período

Nessa etapa, foram aplicados os seguintes filtros: Coorte 2:

- Exclusão de pacientes com outros CIDs
- Exclusão de pacientes que não possuem claim de segunda linha
- Exclusão de claims fora do período de interesse
- Exclusão de pacientes que receberam primeira linha depois da segunda linha
- Exclusão de pacientes com menos de 18 anos

Exclusão de pacientes com outros CIDs

```

In [323]: #Após selecionar apenas pacientes que tinham 1 CID, selecionou-se apenas pacientes que tinham CID C911
AQLLC_Geral = AQLLC1.loc[AQLLC1['AP_CIDPRI'] == 'C911', :]

```

```

In [48]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 10152
#Linhas, colunas: 116429, 23
#AQLLC_Geral
#AQLLC_Geral['AP_CNСПCN'].nunique()
#AQLLC_Geral['AP_CIDPRI'].value_counts()

```

Exclusão de pacientes que não possuem claim de segunda linha

```

In [324]: #Fazer uma lista de pacientes unicos que possuem 2L e selecionar apenas esses no dataframe final
SegundaLinha_Geral = AQLLC_Geral.loc[AQLLC_Geral['AP_PRIPAL'] == '0304030066', :]
AQLLC_Geral = AQLLC_Geral.loc[AQLLC_Geral['AP_CNСПCN'].isin(SegundaLinha_Geral['AP_CNСПCN'])]

```

```

In [52]: #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 3465
#Linhas, colunas: 49268, 32
#AQLLC_Geral
#SegundaLinha_Geral['AP_PRIPAL'].nunique()
#SegundaLinha_Geral['AP_CNСПCN'].nunique()
#AQLLC_Geral['AP_PRIPAL'].nunique()
#AQLLC_Geral['AP_CNСПCN'].nunique()

```

Exclusão de pacientes que receberam primeira linha depois da segunda linha

```
In [325.. #Selecionar pacientes que fizeram 1 linha e pacientes que fizeram 2 linha
Primeiralinha = AQLLC_Geral.loc[AQLLC_Geral['AP_PRIPAL'] == '0304030058',:]
SegundaLinha_Geral = AQLLC_Geral.loc[AQLLC_Geral['AP_PRIPAL'] == '0304030066', :]

In [326.. Primeiralinha_CMPmin = Primeiralinha.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_CMP':min}).reset_index().rename(columns={'AP_CMP':'AP_CMP1min'})
AQLLC_Geral = AQLLC_Geral.merge(Primeiralinha_CMPmin, on='AP_CNСПCN', how='left')

In [327.. Primeiralinha_CMPmax = Primeiralinha.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_CMP':max}).reset_index().rename(columns={'AP_CMP':'AP_CMP1max'})
AQLLC_Geral = AQLLC_Geral.merge(Primeiralinha_CMPmax, on='AP_CNСПCN', how='left')

In [328.. SegundaLinha_GeralCMPmin = SegundaLinha_Geral.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_CMP':min}).reset_index().rename(columns={'AP_CMP':'AP_CMP2min'})
AQLLC_Geral = AQLLC_Geral.merge(SegundaLinha_GeralCMPmin, on='AP_CNСПCN', how='left')

In [329.. SegundaLinha_GeralCMPmax = SegundaLinha_Geral.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_CMP':max}).reset_index().rename(columns={'AP_CMP':'AP_CMP2max'})
AQLLC_Geral = AQLLC_Geral.merge(SegundaLinha_GeralCMPmax, on='AP_CNСПCN', how='left')

In [330.. #Verificar se a data do último registro de 1L for maior que a data do primeiro registro de 2L
AQLLC_Geral['AP_CMP1max2min'] = AQLLC_Geral.apply(lambda x: True if x.AP_CMP1max > x.AP_CMP2min else False, axis=1)

In [331.. #Verificar numero de pacientes
PrimeiralinhaSegundaLinha = AQLLC_Geral.groupby('AP_CMP1max2min').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'AP_CNСПCN':'AP_CNСПCN1'})

In [332.. #Remover pacientes que tiveram registro de 1L após o primeiro registro de 2L.
AQLLC_Geral = AQLLC_Geral.loc[(AQLLC_Geral['AP_CMP1max2min'] == False)]

In [335.. #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 3255
#Linhas, colunas: 44636, 28
#AQLLC_Geral
#AQLLC_Geral['AP_CNСПCN'].nunique()
#AQLLC_Geral['AP_CMP1max2min'].describe()
```

Exclusão de pacientes sem claims de segunda linha no periodo estabelecido

```
In [336.. #Primeiro foram separados apenas os claims de segunda linha
SegundaLinha_Geral2 = AQLLC_Geral.loc[AQLLC_Geral['AP_PRIPAL'] == '0304030066', :]

In [337.. #Depois selecionou-se apenas os claims de segunda linha dentro do timeframe
SegundaLinha_Geral2 = SegundaLinha_Geral2.loc[SegundaLinha_Geral2['AP_CMP'].between('2015-01-01', '2019-12-31')]

In [338.. #Buscou-se os pacientes selecionados dos claims de segunda linha no periodo
AQLLC_Geral = AQLLC_Geral.loc[AQLLC_Geral['AP_CNСПCN'].isin(SegundaLinha_Geral2['AP_CNСПCN'])]

In [339.. #Em seguida selecionou-se apenas os claims desses pacientes no periodo de interesse.
AQLLC_Geral = AQLLC_Geral.loc[AQLLC_Geral['AP_CMP'].between('2015-01-01', '2019-12-31')]

In [342.. #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 1978
#Linhas, colunas: 21167, 32
#AQLLC_Geral
#AQLLC_Geral['AP_CNСПCN'].nunique()
#AQLLC_Geral['AP_DTINIC'].describe()
#AQLLC_Geral[['AP_CMP', 'AP_DTINIC', 'AP_DTFIM']].describe()
#AQLLC_Geral.groupby('AP_PRIPAL').agg({'AP_CMP':min})
```

Exclusão de pacientes com menos de 18 anos

```
In [343.. #Selecionar pacientes com 18 anos ou mais no primeiro claim de segunda linha no periodo.
SegundaLinhaLimp0 = AQLLC_Geral.loc[AQLLC_Geral['AP_PRIPAL'] == '0304030066', :]

In [344.. Idade_2Lgeral = SegundaLinhaLimp0.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_NUIDADE2':min}).reset_index().rename(columns={'AP_NUIDADE2':'AP_NUIDADE2min2L'})
AQLLC_Geral = AQLLC_Geral.merge(Idade_2Lgeral, on='AP_CNСПCN', how='left')

In [345.. AQLLC_Geral = AQLLC_Geral.loc[AQLLC_Geral['AP_NUIDADE2min2L'] >= 18]

In [348.. #Verificar resultado
#Pacientes unicos: 1978
#Linhas, colunas: 21167, 29
#AQLLC_Geral
#AQLLC_Geral['AP_CNСПCN'].nunique()
#AQLLC_Geral.groupby('AP_PRIPAL').agg({'AP_CMP2min':min})
#AQLLC_Geral.groupby('AP_CNСПCN').agg({'AP_NUIDADE2':min})
```



Todos os regimes

```
In [351]_ AQLLC_Geral = AQLLC_Geral.drop(columns=['AP_MVM', 'AP_UNISOL', 'AP_TPUPS',
'AQ_CID10', 'AQ_DTINTR', 'AQ_ESQU_P1', 'AQ_ESQU_P2'])

In [352]_ #Importar lista de regimes
Regimes = pd.read_excel('C://Users/rwatan10/OneDrive - JNJ/Documents/RWE/Projetos/Feasibility - LLC/Demographics/AQLLC2_DFFinal_ListaRegime.xlsx', dtype=str)

In [353]_ #Transformar termos em listas
NI = Regimes['NI'].tolist()
Ciclofosfamida = Regimes['Ciclofosfamida'].tolist()
Clorambucil = Regimes['Clorambucil'].tolist()
Fludarabina = Regimes['Fludarabina'].tolist()
Vincristina = Regimes['Vincristina'].tolist()
Doxorrubicina = Regimes['Doxorrubicina'].tolist()
Rituximab = Regimes['Rituximab'].tolist()
Imatinib = Regimes['Imatinib'].tolist()
Bortezomib = Regimes['Bortezomib'].tolist()
Prednisona = Regimes['Prednisona'].tolist()
Filgrastim = Regimes['Filgrastim'].tolist()
Eritropoetina = Regimes['Eritropoetina'].tolist()
Gemcitabina = Regimes['Gemcitabina'].tolist()
Cisplatina = Regimes['Cisplatina'].tolist()
Citarabina = Regimes['Citarabina'].tolist()
Melfalano = Regimes['Melfalano'].tolist()
Obinutuzumabe = Regimes['Obinutuzumabe'].tolist()
Mitoxantrona = Regimes['Mitoxantrona'].tolist()
Metotrexato = Regimes['Metotrexato'].tolist()
Cladribina = Regimes['Cladribina'].tolist()
Etoposideo = Regimes['Etoposideo'].tolist()
Nilotinibe = Regimes['Nilotinibe'].tolist()
Bactrim = Regimes['Bactrim'].tolist()
Leuprorrelina = Regimes['Leuprorrelina'].tolist()
Hidroxiureia = Regimes['Hidroxiureia'].tolist()
Ifosfamida = Regimes['Ifosfamida'].tolist()
Carboplatina = Regimes['Carboplatina'].tolist()
Fluorouracil = Regimes['Fluorouracil'].tolist()
Ondansentrona = Regimes['Ondansentrona'].tolist()
Ibrutinibe = Regimes['Ibrutinibe'].tolist()
Interferon = Regimes['Interferon'].tolist()
Mesna = Regimes['Mesna'].tolist()
Solumedrol = Regimes['Solumedrol'].tolist()
Alentuzumabe = Regimes['Alentuzumabe'].tolist()
Paclitaxel = Regimes['Paclitaxel'].tolist()
Ofatumumab = Regimes['Ofatumumab'].tolist()
Mercaptopurina = Regimes['6-mercaptopurina'].tolist()
Vinorelbina = Regimes['Vinorelbina'].tolist()
Oxaliplatina = Regimes['Oxaliplatina'].tolist()
Noripurum = Regimes['Noripurum'].tolist()
Dasatinibe = Regimes['Dasatinibe'].tolist()
Letrozol = Regimes['Letrozol'].tolist()
Vimblastina = Regimes['Vimblastina'].tolist()
Pemetrexede = Regimes['Pemetrexede'].tolist()
Adriamicina = Regimes['Adriamicina'].tolist()
Dacarbazina = Regimes['Dacarbazina'].tolist()
Bleomicina = Regimes['Bleomicina'].tolist()
Anagrelida = Regimes['Anagrelida'].tolist()
Tamoxifeno = Regimes['Tamoxifeno'].tolist()
Megestrol = Regimes['Megestrol'].tolist()
Regorafenibe = Regimes['Regorafenibe'].tolist()
Outros = Regimes['Outros'].tolist()
Unk = Regimes['Unk'].tolist()

n [354]_ #Verificar em qual lista o regime reportado se encontra
AQLLC_Geral['NI'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "NI" if x in NI else np.nan)
AQLLC_Geral['Ciclofosfamida'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Ciclofosfamida" if x in Ciclofosfamida else np.nan)
AQLLC_Geral['Clorambucil'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Clorambucil" if x in Clorambucil else np.nan)
AQLLC_Geral['Fludarabina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Fludarabina" if x in Fludarabina else np.nan)
AQLLC_Geral['Vincristina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Vincristina" if x in Vincristina else np.nan)
AQLLC_Geral['Doxorrubicina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Doxorrubicina" if x in Doxorrubicina else np.nan)
AQLLC_Geral['Rituximab'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Rituximab" if x in Rituximab else np.nan)
AQLLC_Geral['Imatinib'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Imatinib" if x in Imatinib else np.nan)
AQLLC_Geral['Bortezomib'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Bortezomib" if x in Bortezomib else np.nan)
AQLLC_Geral['Prednisona'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Prednisona" if x in Prednisona else np.nan)
AQLLC_Geral['Filgrastim'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Filgrastim" if x in Filgrastim else np.nan)
AQLLC_Geral['Eritropoetina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Eritropoetina" if x in Eritropoetina else np.nan)
AQLLC_Geral['Gemcitabina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Gemcitabina" if x in Gemcitabina else np.nan)
AQLLC_Geral['Cisplatina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Cisplatina" if x in Cisplatina else np.nan)
AQLLC_Geral['Citarabina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Citarabina" if x in Citarabina else np.nan)
AQLLC_Geral['Melfalano'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Melfalano" if x in Melfalano else np.nan)
AQLLC_Geral['Obinutuzumabe'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Obinutuzumabe" if x in Obinutuzumabe else np.nan)
AQLLC_Geral['Mitoxantrona'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Mitoxantrona" if x in Mitoxantrona else np.nan)
```

```

AQLLC_Geral['Metotrexato'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Metotrexato" if x in Metotrexato else np.nan)
AQLLC_Geral['Cladribina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Cladribina" if x in Cladribina else np.nan)
AQLLC_Geral['Etoposideo'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Etoposideo" if x in Etoposideo else np.nan)
AQLLC_Geral['Nilotinibe'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Nilotinibe" if x in Nilotinibe else np.nan)
AQLLC_Geral['Bactrim'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Bactrim" if x in Bactrim else np.nan)
AQLLC_Geral['Leuprorrelina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Leuprorrelina" if x in Leuprorrelina else np.nan)
AQLLC_Geral['Hidroxiureia'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Hidroxiureia" if x in Hidroxiureia else np.nan)
AQLLC_Geral['ifosfamida'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "ifosfamida" if x in ifosfamida else np.nan)
AQLLC_Geral['Carboplatina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Carboplatina" if x in Carboplatina else np.nan)
AQLLC_Geral['Fluorouracil'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Fluorouracil" if x in Fluorouracil else np.nan)
AQLLC_Geral['Ondansentrona'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Ondansentrona" if x in Ondansentrona else np.nan)
AQLLC_Geral['Ibrutinibe'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Ibrutinibe" if x in Ibrutinibe else np.nan)
AQLLC_Geral['Interferon'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Interferon" if x in Interferon else np.nan)
AQLLC_Geral['Mesna'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Mesna" if x in Mesna else np.nan)
AQLLC_Geral['Solumedrol'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Solumedrol" if x in Solumedrol else np.nan)
AQLLC_Geral['Alentuzumabe'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Alentuzumabe" if x in Alentuzumabe else np.nan)
AQLLC_Geral['Paclitaxel'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Paclitaxel" if x in Paclitaxel else np.nan)
AQLLC_Geral['Ofatumumab'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Ofatumumab" if x in Ofatumumab else np.nan)
AQLLC_Geral['Mercaptopurina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "6-mercaptopurina" if x in Mercaptopurina else np.nan)
AQLLC_Geral['Vinorelbina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Vinorelbina" if x in Vinorelbina else np.nan)
AQLLC_Geral['Oxaliplatina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Oxaliplatina" if x in Oxaliplatina else np.nan)
AQLLC_Geral['Noripurum'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Noripurum" if x in Noripurum else np.nan)
AQLLC_Geral['Dasatinibe'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Dasatinibe" if x in Dasatinibe else np.nan)
AQLLC_Geral['Letrozol'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Letrozol" if x in Letrozol else np.nan)
AQLLC_Geral['Vimblastina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Vimblastina" if x in Vimblastina else np.nan)
AQLLC_Geral['Pemetrexede'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Pemetrexede" if x in Pemetrexede else np.nan)
AQLLC_Geral['Adriamicina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Adriamicina" if x in Adriamicina else np.nan)
AQLLC_Geral['Dacarbazina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Dacarbazina" if x in Dacarbazina else np.nan)
AQLLC_Geral['Bleomicina'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Bleomicina" if x in Bleomicina else np.nan)
AQLLC_Geral['Anagrelida'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Anagrelida" if x in Anagrelida else np.nan)
AQLLC_Geral['Tamoxifeno'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Tamoxifeno" if x in Tamoxifeno else np.nan)
AQLLC_Geral['Megestrol'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Megestrol" if x in Megestrol else np.nan)
AQLLC_Geral['Regorafenibe'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Regorafenibe" if x in Regorafenibe else np.nan)
AQLLC_Geral['Outros'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Outros" if x in Outros else np.nan)
AQLLC_Geral['Unk'] = AQLLC_Geral['Regime1'].apply(lambda x: "Unk" if x in Unk else np.nan)

```

```

In [355.. #Juntar as colunas com regimes reportados
AQLLC_Geral["Regime2"] = AQLLC_Geral[["NI",
'Ciclofosfamida', 'Clorambucil', 'Fludarabina', 'Vincristina',
'Doxorrubicina', 'Rituximab', 'Imatinib', 'Bortezomib', 'Predinisona',
'Filgrastim', 'Eritropoetina', 'Gemcitabina', 'Cisplatina',
'Citarabina', 'Melfalano', 'Obinutuzumabe', 'Mitoxantrona',
'Metotrexato', 'Cladribina', 'Etoposideo', 'Nilotinibe', 'Bactrim',
'Leuprorrelina', 'Hidroxiureia', 'ifosfamida', 'Carboplatina',
'Fluorouracil', 'Ondansentrona', 'Ibrutinibe', 'Interferon', 'Mesna',
'Solumedrol', 'Alentuzumabe', 'Paclitaxel', 'Ofatumumab',
'Mercaptopurina', 'Vinorelbina', 'Oxaliplatina', 'Noripurum',
'Dasatinibe', 'Letrozol', 'Vimblastina', 'Pemetrexede', 'Adriamicina',
'Dacarbazina', 'Bleomicina', 'Anagrelida', 'Tamoxifeno', 'Megestrol',
'Regorafenibe', 'Outros', 'Unk']].apply(lambda x: '+'.join(x.dropna()), axis=1)

In [357.. #Contagem de numero de pacientes unicos por procedimento e regime reportado
PacientesLinhaRegime = AQLLC_Geral.groupby(['AP_PRIPAL', 'Regime2']).agg({'AP_CNPCN':pd.Series.nunique})

In [358.. #Selecionar apenas registros de pacientes que fizeram 2L
AQLLC_Geral_2L = AQLLC_Geral.loc[AQLLC_Geral['AP_PRIPAL'] == '0304030066']

In [359.. #Contagem de numero de pacientes unicos por regime reportado
PacientesLinhaRegime2L = AQLLC_Geral_2L.groupby('Regime2').agg({'AP_CNPCN':pd.Series.nunique})

In [ ]: #Exportar procedimentos e regimes
PacientesLinhaRegime.to_excel('AQLLC_Geral_DFFinal&Regimes_PacRegime.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
PacientesLinhaRegime2L.to_excel('AQLLC_Geral_DFFinal&Regimes_PacRegime2L.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

Fludarabina

In [ ]: #Fludarabina
Fluda = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Fludarabina', 'Regime2']).agg({'AP_CNPCN':pd.Series.nunique})
Fluda.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Fluda.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

In [362.. AQLLC_Geral_2L.groupby('Fludarabina').agg({'AP_CNPCN':pd.Series.nunique})

```

```

Out[362]:
AP_CNСПСN
Fludarabina
Fludarabina      628

Ciclofosfamida

In [ ]:
#Ciclofosfamida
Ciclo = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Ciclofosfamida', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПСN':pd.Series.nunique})
Ciclo.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Ciclo.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

In [364..
AQLLC_Geral_2L.groupby('Ciclofosfamida').agg({'AP_CNСПСN':pd.Series.nunique})

Out[364]:
AP_CNСПСN
Ciclofosfamida
Ciclofosfamida  1314

Clorambucil

In [ ]:
#Clorambucil
Clor = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Clorambucil', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПСN':pd.Series.nunique})
Clor.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Clor.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

In [366..
AQLLC_Geral_2L.groupby('Clorambucil').agg({'AP_CNСПСN':pd.Series.nunique})

Out[366]:
AP_CNСПСN
Clorambucil
Clorambucil      667

Vincristina

In [ ]:
#Vincristina
Vinc = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Vincristina', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПСN':pd.Series.nunique})
Vinc.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Vinc.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

In [368..
AQLLC_Geral_2L.groupby('Vincristina').agg({'AP_CNСПСN':pd.Series.nunique})

Out[368]:
AP_CNСПСN
Vincristina
Vincristina      606

Doxorrubicina

In [ ]:
#Doxorrubicina
Doxo = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Doxorrubicina', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПСN':pd.Series.nunique})
Doxo.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Doxo.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

In [370..
AQLLC_Geral_2L.groupby('Doxorrubicina').agg({'AP_CNСПСN':pd.Series.nunique})

Out[370]:
AP_CNСПСN
Doxorrubicina
Doxorrubicina    167

Rituximab

In [ ]:
#Rituximab
Ritu = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Rituximab', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПСN':pd.Series.nunique})
Ritu.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Ritu.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

In [372..
AQLLC_Geral_2L.groupby('Rituximab').agg({'AP_CNСПСN':pd.Series.nunique})

Out[372]:
AP_CNСПСN
Rituximab
Rituximab        327

Imatinib

```

```

In [ ]: #Imatinib
Imat = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Imatinib', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Imat.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Imat.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

In [374]: AQLLC_Geral_2L.groupby('Imatinib').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})

Out[374]:
      AP_CNСПCN
Imatinib
Imatinib      1

Bortezomib

In [ ]: #Bortezomib
Bort = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Bortezomib', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Bort.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Bort.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

In [376]: AQLLC_Geral_2L.groupby('Bortezomib').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})

Out[376]:
      AP_CNСПCN
Bortezomib
Bortezomib    2

Gemcitabina

In [ ]: #Gemcitabina
Gemc = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Gemcitabina', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Gemc.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Gemc.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

In [378]: AQLLC_Geral_2L.groupby('Gemcitabina').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})

Out[378]:
      AP_CNСПCN
Gemcitabina
Gemcitabina   32

Ibrutinibe

In [ ]: #Ibrutinibe
Ibru = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Ibrutinibe', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Ibru.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Ibru.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

In [380]: AQLLC_Geral_2L.groupby('Ibrutinibe').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})

Out[380]:
      AP_CNСПCN
Ibrutinibe
Ibrutinibe    6

Ofatumumab

In [ ]: #Ofatumumab
Ofat = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Ofatumumab', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Ofat.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Ofat.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

In [382]: AQLLC_Geral_2L.groupby('Ofatumumab').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})

Out[382]:
      AP_CNСПCN
Ofatumumab
Ofatumumab    2

Alentuzumabe

In [ ]: #Alentuzumabe
Alen = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Alentuzumabe', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Alen.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Alen.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)

```

```
In [384]: AQLLC_Geral_2L.groupby('Alentuzumabe').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[384]:
```

AP_CNСПCN	
Alentuzumabe	

Nilotinibe

```
In [ ]: #Nilotinibe
Nilo = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Nilotinibe', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Nilo.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Nilo.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [386]: AQLLC_Geral_2L.groupby('Nilotinibe').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[386]:
```

AP_CNСПCN	
Nilotinibe	
Nilotinibe	1

Obinutuzumabe

```
In [ ]: #Obinutuzumabe
Obin = AQLLC_Geral_2L.groupby(['Obinutuzumabe', 'Regime2']).agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
Obin.to_excel('AQLLC_Geral_2L_DFFinal&Regimes_Obin.xlsx', encoding='ISO-8859-1', index=True)
```

```
In [388]: AQLLC_Geral_2L.groupby('Obinutuzumabe').agg({'AP_CNСПCN':pd.Series.nunique})
```

```
Out[388]:
```

AP_CNСПCN	
Obinutuzumabe	
Obinutuzumabe	4

```
In [1]: !jupyter nbconvert --to html 20221202_LLC_Analise.ipynb
```

```
[NbConvertApp] Converting notebook 20221202_LLC_Analise.ipynb to html
[NbConvertApp] Writing 1000148 bytes to 20221202_LLC_Analise.html
```

# ANEXO 6. Análise do perfil de hospitalizações de pacientes com LLC no SUS.

## Análise do perfil de hospitalização de pacientes com LLC

Nessa análise, descreveu-se o perfil demográfico e as características das hospitalizações dos pacientes com 18 anos ou mais, com diagnóstico de LLC, entre 2015 a 2019

### Importando o banco de dados e as bibliotecas

Comentários sobre o banco de dados

- O banco de dados RD foi pré preparado a partir do Tabwin, transformando os arquivos .dbc em csv
- No Tabwin, foram selecionados os claims de pacientes com CID C91X de Janeiro de 2015 a Abril de 2022

```
In [1]: #Importar bibliotecas aplicáveis
import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib as mpl

In [2]: #Importar o banco de dados
RDLLC = pd.read_csv('C://Users/rwatan10/Documents/SIH/RD/Projeto LLC/20230404_RD_LLC_2015a2022_Py.csv', encoding='ISO-8859-1', dtype=str)

In [9]: #Avaliação das variáveis contidas no banco:
#n de linhas e colunas: 159402, 34 - todos unicos
#n de AIHs únicos: 159378
#Variáveis com valores nulos: DIAG_SECUN, CID_ASSO, CID_MORTE
#Procedimentos: 92 unicos

#RDLLC
#RDLLC.dtypes #Tipos de dados
#RDLLC.isnull().sum() #Contagem de valores nulos
#RDLLC['N_AIH'].unique() #Contagem de AIHs unicos
#display(RDLLC) #Confirmação de numero de colunas e Linhas
#RDLLC.info #Confirmação de numero de colunas e Linhas
#RDLLC['PROC_REA'].describe()
#RDLLC.describe() #descrição geral
#RDLLC['DIAG_PRINC'].value_counts()
#RDLLC['PROC_REA'].value_counts()
#RDLLC['PROC_REA'].unique()
#RDLLC['DT_SAIDA'].isnull().sum()
```

### Limpeza do banco

Nessa etapa, foi realizada a limpeza do banco. As variáveis foram transformadas em valores corretos. Foram realizadas checagens para identificar possíveis dados discrepantes.

- Transformar variáveis para o formato correto
- Exclusão de claims fora do intervalo de interesse

Transformar variáveis para o formato correto

```
In [10]: # Transformar as variáveis para o formato correto
#Juntar dados de ANO e MES, depois transformar em data
from ntpath import join
RDLLC['ANO_CMPT'] = RDLLC['ANO_CMPT'].str.strip()
RDLLC['MES_CMPT'] = RDLLC['MES_CMPT'].str.strip()
RDLLC['AM_CMPT'] = RDLLC[['ANO_CMPT', 'MES_CMPT']].agg(''.join, axis=1)

In [11]: RDLLC['AM_CMPT'] = pd.to_datetime(RDLLC['AM_CMPT'], format='%Y%m') #AM_CMPT - transformar em data

In [12]: RDLLC['QT_DIARIAS'] = RDLLC['QT_DIARIAS'].astype(int) #QT_DIARIAS - int
RDLLC['VAL_TOT'] = RDLLC['VAL_TOT'].astype(float) #VAL_TOT - float
RDLLC['US_TOT'] = RDLLC['US_TOT'].astype(float) #US_TOT - float
RDLLC['NASC'] = RDLLC['NASC'].str.strip()
RDLLC['NASC'] = pd.to_datetime(RDLLC['NASC'], format='%Y%m%d') #NASC - data
RDLLC['COD_IDADE'] = RDLLC['COD_IDADE'].astype(int) #Cod IDADE - int
RDLLC['IDADE'] = RDLLC['IDADE'].astype(int) #IDADE - int
RDLLC['DT_INTER'] = RDLLC['DT_INTER'].str.strip()
RDLLC['DT_INTER'] = pd.to_datetime(RDLLC['DT_INTER'], format='%Y%m%d') #DT_INTER - data
RDLLC['DT_SAIDA'] = RDLLC['DT_SAIDA'].str.strip()
RDLLC['DT_SAIDA'] = pd.to_datetime(RDLLC['DT_SAIDA'], format='%Y%m%d') #DT_SAIDA - data
```

```
In [14]: #Passar todas as idade para anos
RDLLC['IDADE2'] = 0
Idade = 0
for i in RDLLC.index:
    if RDLLC.loc[i, 'COD_IDADE'] == 3:
        Idade = RDLLC.loc[i, 'IDADE'] / 12
    elif RDLLC.loc[i, 'COD_IDADE'] == 2:
        Idade = RDLLC.loc[i, 'IDADE'] / 365
    elif RDLLC.loc[i, 'COD_IDADE'] == 5:
        Idade = RDLLC.loc[i, 'IDADE'] + 100
    else:
        Idade = RDLLC.loc[i, 'IDADE']
    RDLLC.loc[i, 'IDADE2'] = Idade
```

```
In [15]: RDLLC['IDADE3'] = RDLLC['DT_INTER'] - RDLLC['NASC']
RDLLC['IDADE3'] = RDLLC['IDADE3'].dt.days.astype(int)
RDLLC['IDADE3'] = RDLLC['IDADE3']/365
RDLLC['IDADE3'] = RDLLC['IDADE3'].astype(int)
Idade = RDLLC.loc[RDLLC['IDADE2'] > 105]
Idade[['IDADE3', 'IDADE2']]
```

```
Out[15]:
```

	IDADE3	IDADE2
68653	106	106.0

```
In [19]: #Verificar resultados
#RDLLC.dtypes
#RDLLC['AM_CNPT'].describe()
#RDLLC['IDADE2'].describe()
```

Exclusão de claims foram do intervalo de interesse

```
In [20]: #Remover claims que tiveram internação entre Janeiro de 2015 a Dezembro de 2019. Nessa seleção entram apenas
#as hospitalizações que iniciaram no intervalo, porém o término pode ter ocorrido depois de 2019.
RDLLC1 = RDLLC.loc[RDLLC['DT_INTER'].between('2015-01-01', '2019-12-31')]
```

```
In [25]: #Ver resultados
#n de linhas e colunas: 106510, 37
#n de AIHs únicos: 106497

#display(RDLLC1)
#RDLLC1['N_AIH'].nunique()
#RDLLC1['DT_INTER'].describe()
#RDLLC1['AM_CNPT'].describe()
```

## Seleção da coorte

Nesta etapa foram selecionados os claims com as seguintes características:

- Claims com idade de 18 anos ou mais
- Claims com CID C911

Claims com CID C911

```
In [26]: #Selecionar apenas hospitalizações com C911. Como na base o numero de hospitalizações totais é igual ao número
#de AIHs unicas, não será necessário selecionar com base no número de AIHs unicas.
RDLLC1 = RDLLC1.loc[RDLLC1['DIAG_PRINC'] == 'C911']
```

```
In [31]: #Ver resultados
#n de linhas e colunas: 6249, 37
#n de AIHs únicos: 6245

#display(RDLLC1)
#RDLLC1['N_AIH'].nunique()
#RDLLC1['DIAG_PRINC'].describe()
#RDLLC1['DIAG_PRINC'].value_counts()
```

Claims com idade de 18 anos ou mais

```
In [32]: #Seleção de pacientes com 18 anos ou mais. Mesmo racional acima, como não temos AIHs ou pacientes unicos, cada
# hospitalização é unica, logo podemos selecionar diretamente.
RDLLC1 = RDLLC1.loc[RDLLC1['IDADE2'] >= 18]
```

```
In [38]: #Ver resultados
#n de linhas e colunas: 6081, 37
#n de AHS únicos: 6077

#display(RDLC1)
#RDLC1['N_ATH'].nunique()
#RDLC1['IDADE2'].describe()
#RDLC1['DIAG_PRINC'].value_counts()
```

## Analises

Nessa etapa, analisou-se o perfil demografico e de hospitalização

- Distribuição de sexo, raça, instrução e idade
- Distribuição de hospitalizações por Estado
- Distribuição de hospitalizações por instituição
- Distribuição de procedimentos realizados
- Distribuição de valor da hospitalização
- Distribuição de tempo de internação
- Distribuição de hospitalização com UTI e seu respectivo tempo
- Distribuição de claims com obito
- Distribuição de hospitalizações por ano

Distribuição de sexo, raça, instrução e idade

```
In [39]: #Sexo
display(RDLC1['SEXO'].value_counts())

1    3658
3    2423
Name: SEXO, dtype: int64
```

```
In [40]: #Raça
display(RDLC1['RACA_COR'].value_counts())

01    2906
03    2029
99     753
02     334
04     59
Name: RACA_COR, dtype: int64
```

```
In [41]: #Instrução
display(RDLC1['INSTRU'].value_counts())

0    6081
Name: INSTRU, dtype: int64
```

```
In [42]: #Idade
def age_groups(x):
    if x < 25:
        return '18-24'
    elif x < 30:
        return '25-29'
    elif x < 35:
        return '30-34'
    elif x < 40:
        return '35-39'
    elif x < 45:
        return '40-44'
    elif x < 50:
        return '45-49'
    elif x < 55:
        return '50-54'
    elif x < 60:
        return '55-59'
    elif x < 65:
        return '60-64'
    elif x < 70:
        return '65-69'
    elif x < 75:
        return '70-74'
    elif x < 80:
        return '75-79'
    elif x >= 80:
```



```
        return '80+'
    else:
        return 'other'
```

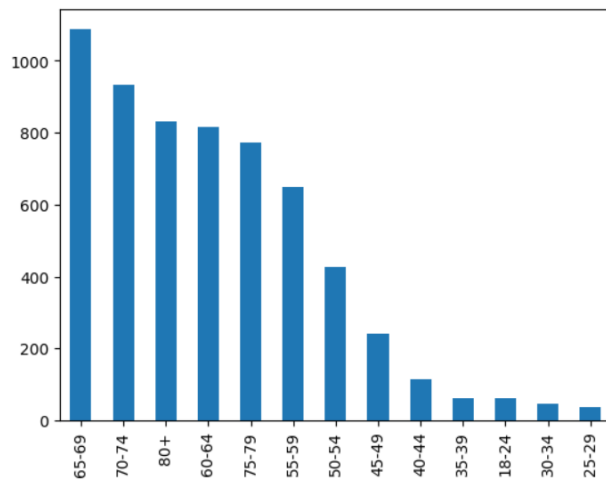
```
In [43]: RDLLC1['AgeGroups'] = RDLLC1['IDADE2'].apply(age_groups)
```

```
In [44]: RDLLC1['AgeGroups'].value_counts()
```

```
Out[44]: 65-69    1088
70-74     933
80+       832
60-64     815
75-79     774
55-59     649
50-54     426
45-49     242
40-44     115
35-39      63
18-24      62
30-34      45
25-29      37
Name: AgeGroups, dtype: int64
```

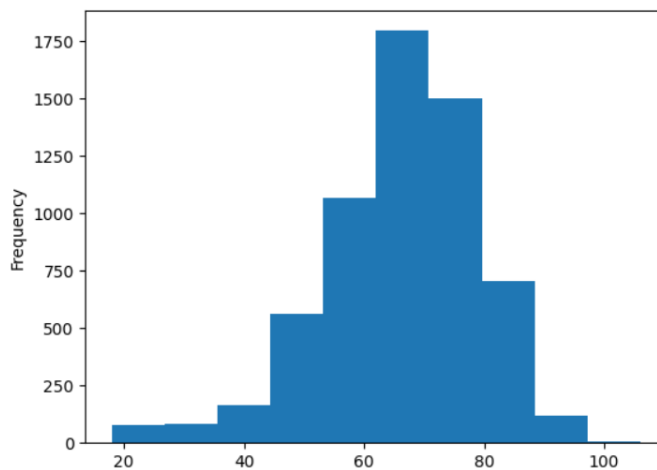
```
In [83]: RDLLC1['AgeGroups'].value_counts().plot(kind='bar')
```

```
Out[83]: <AxesSubplot: >
```



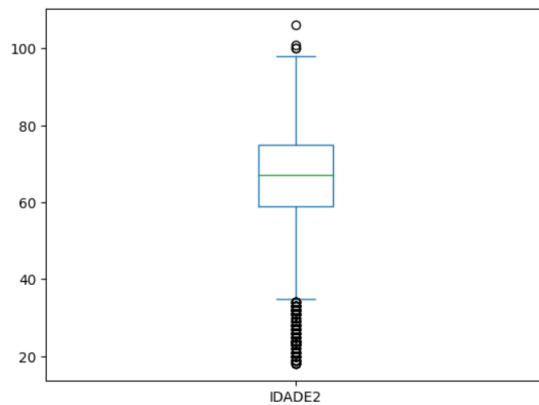
```
In [84]: RDLLC1['IDADE2'].plot(kind='hist')
```

```
Out[84]: <AxesSubplot: ylabel='Frequency'>
```



```
In [46]: RDLLC1['IDADE2'].plot(kind='box')
```

```
Out[46]: <AxesSubplot: >
```



```
In [47]: RDLLC1['IDADE2'].describe()
```

```
Out[47]: count    6081.000000
         mean     66.151949
         std      12.906098
         min      18.000000
         25%      59.000000
         50%      67.000000
         75%      75.000000
         max     106.000000
         Name: IDADE2, dtype: float64
```

Distribuição de hospitalizações por Estado

```
In [49]: Lista_MUN_UF = pd.read_excel("C://Users/rwatan10/Documents/SIH/RD/Lista_UFMUN_BR_SIH.xlsx", engine='openpyxl', dtype=str)
```

```
In [50]: RDLLC1 = RDLLC1.merge(Lista_MUN_UF, on='MUNIC_MOV', how='left')
```

```
In [51]: RDLLC1_UF = RDLLC1.groupby('UF').agg({'N_AIH':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'N_AIH':'N_AIH1'})
```

```
In [52]: RDLLC1['UF'].isnull().sum()
```

```
Out[52]: 8
```

```
In [53]: RDLLC1_UF.to_excel('RDLLC1_UF.xlsx', index=False)
```

Distribuição de hospitalizações por instituição

```
In [54]: RDLLC1_Inst = RDLLC1.groupby('CNES').agg({'N_AIH':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'N_AIH':'N_AIH2'})
```

```
In [55]: RDLLC1_Inst.to_excel('RDLLC1_Inst.xlsx', index=False)
```

Distribuição de procedimentos realizados

```
In [56]: RDLLC1_PROC = RDLLC1['PROC_REA'].value_counts()
```

```
In [57]: RDLLC1_PROC.to_excel('RDLLC1_PROC.xlsx', index=True)
```

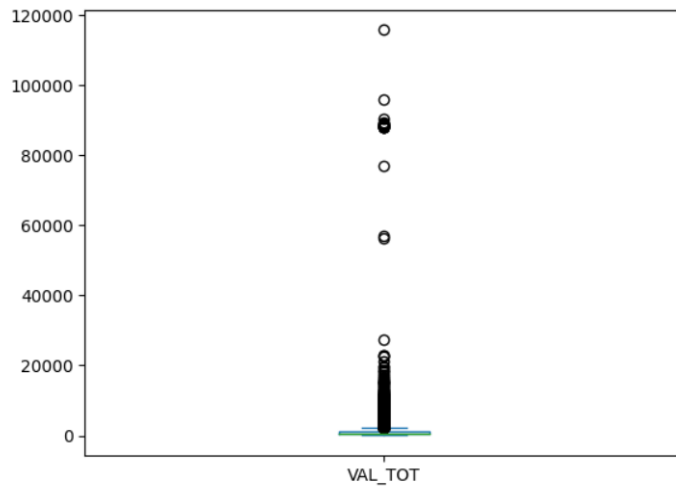
Distribuição de valor da hospitalização

```
In [58]: RDLLC1['VAL_TOT'].describe()
```

```
Out[58]: count    6081.000000
         mean    1407.150998
         std     5301.654374
         min      21.980000
         25%     371.540000
         50%     550.200000
         75%    1100.000000
         max    115738.840000
         Name: VAL_TOT, dtype: float64
```

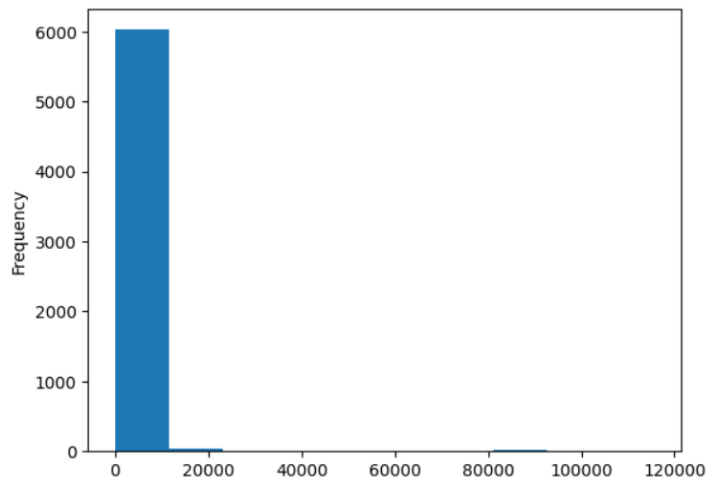
```
In [59]: RDLLC1['VAL_TOT'].plot(kind='box')
```

```
Out[59]: <AxesSubplot: >
```



```
In [60]: RDLLC1['VAL_TOT'].plot(kind='hist')
```

```
Out[60]: <AxesSubplot: ylabel='Frequency'>
```



```
In [80]: RDLLC_VAL_Ano = RDLLC1.groupby(['DT_INTER_ANO']).agg(Unique=('N_AIH',pd.Series.nunique),NTotal=('N_AIH',len),
Sum=('VAL_TOT', np.sum), Mean=('VAL_TOT', np.mean),
STD=('VAL_TOT', np.std), Median=('VAL_TOT', np.median), Min=('VAL_TOT', min), Max=('VAL_TOT', max))
```

```
In [85]: RDLLC_VAL_Ano.to_excel('RDLLC_VAL_Ano.xlsx', index=True)
```

Distribuição de tempo de internação

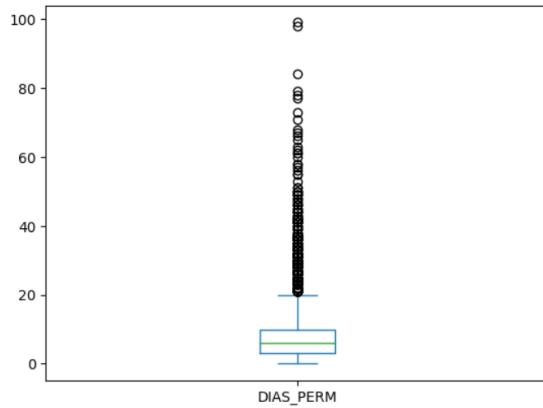
```
In [61]: RDLLC1['DIAS_PERM'] = RDLLC1['DIAS_PERM'].astype(int)
```

```
In [62]: RDLLC1['DIAS_PERM'].describe()
```

```
Out [62]: count    6881.000000
          mean      8.024174
          std       8.430145
          min       0.000000
          25%       3.000000
          50%       6.000000
          75%      10.000000
          max      99.000000
          Name: DIAS_PERM, dtype: float64
```

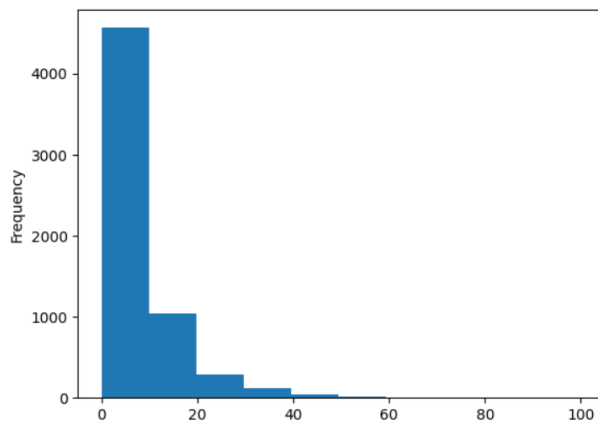
```
In [63]: RDLLC1['DIAS_PERM'].plot(kind='box')
```

```
Out [63]: <AxesSubplot: >
```



```
In [64]: RDLLC1['DIAS_PERM'].plot(kind='hist')
```

```
Out [64]: <AxesSubplot: ylabel='Frequency'>
```



Distribuição de hospitalização com UTI e seu respectivo tempo

```
In [65]: RDLLC1['UTI_MES_TO'] = RDLLC1['UTI_MES_TO'].astype(int)
```

```
In [66]: from statistics import median
```

```
RDLLC1_UTI = RDLLC1.groupby('MARCA_UTI').agg({'UTI_MES_TO':median}).reset_index().rename(columns={'UTI_MES_TO':'UTI_MES_TO2'})
```

```
In [67]: RDLLC1_UTI
RDLLC1_UTI.to_excel('RDLLC1_UTI.xlsx', index=False)
```

```
In [68]: #Quantos pacientes ficaram na UTI
RDLLC1['MARCA_UTI'].value_counts()
```

```
Out[68]: 00    5606
         75     329
         76     142
         85         2
         01         1
         74         1
         Name: MARCA_UTI, dtype: int64
```

```
In [69]: #Dos que ficaram na UTI, qual foi o periodo
RDLLC1_UTITempo = RDLLC1.loc[RDLLC1['MARCA_UTI'] != '00']
RDLLC1_UTITempo['UTI_MES_TO'] = RDLLC1['UTI_MES_TO'].astype(int)
RDLLC1_UTITempo['UTI_MES_TO'].describe()
```

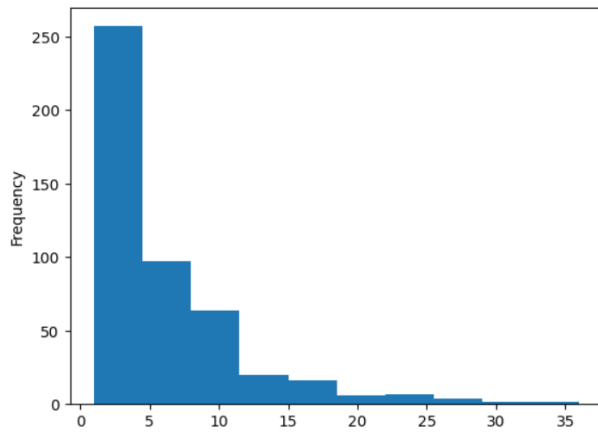
```
C:\Users\rwatan10\AppData\Local\Temp\1\ipykernel_31136\252103547.py:3: SettingWithCopyWarning:
A value is trying to be set on a copy of a slice from a DataFrame.
Try using .loc[row_indexer,col_indexer] = value instead
```

```
See the caveats in the documentation: https://pandas.pydata.org/pandas-docs/stable/user\_guide/indexing.html#returning-a-view-versus-a-copy
RDLLC1_UTITempo['UTI_MES_TO'] = RDLLC1['UTI_MES_TO'].astype(int)
```

```
Out[69]: count    475.000000
         mean     5.816842
         std     5.565313
         min     1.000000
         25%     2.000000
         50%     4.000000
         75%     8.000000
         max    36.000000
         Name: UTI_MES_TO, dtype: float64
```

```
In [70]: RDLLC1_UTITempo['UTI_MES_TO'].plot(kind='hist')
```

```
Out[70]: <AxesSubplot: ylabel='Frequency'>
```



```
In [71]: RDLLC1_UTITempo.groupby('MARCA_UTI').agg({'UTI_MES_TO':median})
```

```
Out[71]:
```

MARCA_UTI	UTI_MES_TO
01	22.0
74	1.0
75	4.0
76	4.0
85	4.5

Distribuição de claims com obito

```
In [72]: RDLLC1['MORTE'].value_counts()
Out[72]: 0    5239
         1    842
         Name: MORTE, dtype: int64
```

```
In [73]: RDLLC1['DT_INTER_ANO'] = RDLLC1['DT_INTER'].dt.year
```

```
In [74]: RDLLC1_morte = RDLLC1.loc[(RDLLC1['MORTE'] == '1')]
```

```
In [75]: RDLLC1_morteAno = RDLLC1_morte.groupby('DT_INTER_ANO').agg({'N_AIH':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'MORTE':'MORTE1'})
```

```
In [76]: RDLLC1_morteAno
```

```
Out[76]:
```

	DT_INTER_ANO	N_AIH
0	2015	140
1	2016	162
2	2017	181
3	2018	172
4	2019	187

Distribuição de hospitalizações por ano

```
In [77]: RDLLC1['DT_INTER_ANO'] = RDLLC1['DT_INTER'].dt.year
```

```
In [78]: RDLLC1_hosp = RDLLC1.groupby('DT_INTER_ANO').agg({'N_AIH':pd.Series.nunique}).reset_index().rename(columns={'N_AIH':'N_AIH3'})
```

```
In [79]: RDLLC1_hosp
```

```
Out[79]:
```

	DT_INTER_ANO	N_AIH3
0	2015	1045
1	2016	1088
2	2017	1213
3	2018	1238
4	2019	1493