

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BRUKINSA (ZANUBRUTINIB)

BRUKINSA como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC).

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

26/03/2025

Brukinsa (zanubrutinib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 16/04/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Zanubrutinib

Nome do medicamento: Brukinsa

Apresentação: 120 cápsulas, doseadas a 80 mg, nº registo 5833827

Titular da AIM: BeiGene Ireland Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: BRUKINSA como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Brukinsa (Zanubrutinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC), em monoterapia*.

Em doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, **não previamente tratados, sem del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado**, concluiu-se que existe **sugestão de valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável** de zanubrutinib face a bendamustina-rituximab e a obinutuzumab-clorambucilo. Zanubrutinib **não demonstrou VTA** face a ibrutinib; não foram apresentados dados comparativos face a venetoclax-otinutuzumab.

Em doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, **não previamente tratados, com del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado**), **não foi apresentada evidência** credível para a comparação de zanubrutinib face a ibrutinib e venetoclax-otinutuzumab.

Em doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, **previamente tratados**), concluiu-se que existe **sugestão VTA não quantificável** de zanubrutinib face a ibrutinib. Zanubrutinib **não demonstrou VTA** face

Brukinsa (zanubrutinib)

a venetoclax-rituximab; não foram apresentados dados comparativos face a clorambucilo-obinutuzumab e idelalisib-rituximab.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Brukinsa (Zanubrutinib), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual. No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A leucemia linfocítica crónica (LLC) é uma patologia hematológica caracterizada por uma acumulação progressiva de linfócitos B maduros no sangue periférico, medula óssea e nódulos linfáticos.

A LLC é a leucemia mais comum nos adultos estando estimada uma incidência de 4-6 casos por 100.000 nos países ocidentais, sendo mais comum em homens caucasianos e com uma idade mediana de 72 anos aquando do diagnóstico. O *Global Burden of Disease* 2019, estima que a incidência em Portugal seja de 6,34 casos por 100.000 habitantes e a prevalência de 38,65 por 100.000 habitantes. Será causa de 2,45 mortes por 100.000 habitantes e responsável por 40,38 DALYs (*Disability-Adjusted Life Years*).

Cerca de 10% dos doentes apresentam sintomas B (suores noturnos, perda ponderal, fadiga e febre) mas a maioria são assintomáticos. A presença de adenopatias é o sintoma mais comum. Os sintomas causados pela doença podem incluir fadiga extrema, doença volumosa com esplenomegalia e adenopatias >10cm e eventual hepatomegalia, anemia progressiva e envolvimento extranodal noutros órgãos.

De acordo com o *National Cancer Institute*, o diagnóstico da LLC envolve a presença de sintomas típicos (adenopatias, organomegalia e citopenias com sintomas respetivos), leucocitose >5.000 células/mm³ e linfócitos B monoclonais detetados por citometria de fluxo.

As complicações da doença incluem anemia hemolítica (1-11% dos doentes); púrpura trombocitopénica imune (2-5% dos doentes), infeções relacionadas com a doença e também com as terapêuticas utilizadas tipicamente encontradas em imunossupressão e falências específicas de órgão.

A LLC é uma doença incurável e tem uma evolução variável com um terço dos doentes a não necessitar de tratamento. A remissão é atingível na maioria dos doentes tratados, mas é frequente ocorrerem recidivas. A sobrevida a 5 anos está estimada em 66%, mas é variável entre meses a décadas. Os fatores de pior prognóstico são: sexo masculino, idade avançada, doença em estado avançado, mau performance *status*, tempo de duplicação de linfócitos inferior a 12 meses, aumento de percentagem de prolinfócitos, LDH elevada, presença de doença residual mínima após tratamento e progressão precoce da doença.

A LLC tem um impacto económico e social significativo nos doentes, nas famílias e nos sistemas de saúde. Estudos europeus revelam variações nos custos médicos diretos anuais por doente: 10.291€ no Reino Unido, 3.824€ em Espanha e 1.312€ em Itália. Na Alemanha, estimou-se um custo anual médio de 9.331€ por doente, refletindo-se num impacto económico global de 201,1 milhões de euros por ano para o sistema de saúde alemão. Estes

Brukinsa (zanubrutinib)

custos são, predominantemente, resultado de internamentos hospitalares e medicamentos. Em Portugal, os dados de 2019 indicam a perda de 4.301 anos de vida ajustados por incapacidade devido à LLC.

Além dos internamentos, o seguimento em ambulatório, incluindo medicação e procedimentos, também contribui para o custo económico significativo da LLC. Num estudo holandês, os custos médicos diretos rondaram os 41.417€ por doente ao longo de um seguimento médio de 6,4 anos. Nos Estados Unidos, o tratamento pode alcançar os 16.000\$ por mês, com custos adicionais em casos de resposta insuficiente ao tratamento. Assim, a LLC representa uma considerável sobrecarga económica e social, refletindo-se em elevados consumos de recursos de saúde.

Número de doentes estimados:

Estima-se que o número de novos casos seja entre 400 e 500 por ano, a partilhar entre as alternativas terapêuticas disponíveis no SNS.

Horizonte temporal da doença:

A terapêutica será para realizar a longo prazo, sendo previsivelmente mantida ao longo da vida e podendo os resultados dos estudos serem extrapolados para um período de 20 anos.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O zanubrutinib é um inibidor da tirosina cinase de *Bruton* (inibidor BTK) de segunda geração, concebido para assegurar maior seletividade e especificidade na ligação BTK. Pretende-se, assim, melhorar a eficácia e o perfil de efeitos secundários dos fármacos de primeira geração (nomeadamente ibrutinib).

A implementação de uma abordagem terapêutica individualizada na LLC é possível e requer a avaliação de diferentes fatores relacionados com o doente (nomeadamente idade, *fitness*, co-morbididades preexistentes, medicação concomitante, preferência de tratamento limitado no tempo vs. contínuo, potencial adesão à terapêutica), a doença (estadio clínico, sintomas, perfil genético - mutações TP53/del(17p), número de linhas de tratamento prévias e duração da resposta) e os tratamentos disponíveis (eficácia, toxicidade e farmacocinética).

- Terapêutica de Primeira Linha - O estadio clínico, o *fitness*, o estado mutacional dos genes IGHV e a mutação TP53 ou del(17p) são os fatores críticos determinantes da escolha do tratamento:

- Doentes *fit*, com uma boa condição física, possuem uma função renal normal (ClCr >70 mL/min) e poucas ou nenhuma comorbilidades (*score* CIRS ≤ 6). O regime FC-R é a opção terapêutica preferencial nestes doentes, particularmente nos que têm menos de 65 anos e apresentam os genes IGHV mutados. Em alternativa, o regime bendamustina-rituximab deve ser considerado nos doentes com idade superior a 65 anos, devido às elevadas taxas de infeção e neoplasias mieloides secundárias com FC-R. O ibrutinib é o fármaco preferencial para doentes com ausência de mutações IGHV, devendo ser evitada a quimio(imuno)terapia por desvantagens a nível da sobrevivência.
- Os doentes *unfit* têm uma condição física comprometida, sendo caracterizados por comorbilidades significativas (*score* CIRS > 6) ou função renal alterada (ClCr < 70 mL/min), representando a maioria dos doentes com LLC. A combinação de duração fixa venetoclax-obinutuzumab, seria a escolha preferencial nestes doentes, em comparação com quimioimunoterapia. Outras alternativas incluem os inibidores das cinases ou, caso a terapêutica dirigida não seja uma opção, quimio(imuno)terapia com clorambucilo-obinutuzumab. Atualmente, não há uma evidência clara que favoreça uma destas três opções, uma vez que não foi documentado qualquer benefício de sobrevivência para nenhuma.

Vários aspetos devem ser discutidos para a escolha entre o tratamento com venetoclax-obinutuzumab ou inibidores das cinases:

- Modo de administração e adesão à terapêutica - intravenoso vs. oral;

Brukina (zanubrutinib)

- Perfil de toxicidade - doentes com elevada carga tumoral, neutropenia ou função renal alterada têm risco significativo de desenvolver SLT com venetoclax, enquanto que doentes com doença cardiovascular significativa ou com elevado risco de hemorragia podem não beneficiar de ibrutinib;
- Medicação concomitante - antiagregantes plaquetários, anticoagulantes ou inibidores fortes do CYP3A4 não devem ser coadministrados com ibrutinib;
- Número e complexidade dos controlos clínicos - titulação da dose durante 5 semanas com venetoclax vs. acompanhamento mais curto com ibrutinib.

Por fim, o diferente perfil de toxicidade cardíaca do ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib pode auxiliar na escolha de um destes agentes.

- **Doença de alto risco** - Esta categoria é representada, principalmente, por doentes com mutação TP53 e/ou del(17p), nos quais a quimio(imuno)terapia não é eficaz e, portanto, não recomendada. Outras opções oferecem geralmente um bom controlo da doença, embora não definitivo. Os inibidores das cinases, são a escolha de eleição para estes doentes. Alternativamente, o venetoclax em monoterapia contínua ou terapêutica limitada no tempo com venetoclax-obinutuzumab, seria a opção preferencial. Por fim, a combinação idelalisib-rituximab pode ser utilizada em doentes que não são elegíveis para nenhuma das terapêuticas anteriores.

- Terapêutica de Segunda Linha - A recidiva é definida como evidência de progressão da doença num doente que tenha atingido anteriormente a RC ou RP durante 6 meses ou mais. Praticamente todos os doentes irão recair num determinado momento, mas apenas os sintomáticos ou com doença ativa necessitarão de tratamento, tal como recomendado pelo IWCLL. A duração da resposta e a tolerabilidade aos tratamentos anteriores são cruciais para a seleção da terapêutica de segunda linha. As alterações genéticas, como a aquisição de mutação TP53, também devem ser reavaliadas para identificação da evolução genética. Regra geral, a terapêutica de primeira linha pode ser repetida, caso a duração da primeira remissão exceda 3 anos, após tratamento com terapêutica de duração fixa. Assim, tal não é uma opção caso a progressão tenha ocorrido com terapêutica contínua. Contrariamente, na LLC refratária ao tratamento (definida como falha da terapêutica ou progressão nos primeiros 6 meses após o último tratamento) ou na recaída nos 3 anos seguintes ao tratamento, o regime terapêutico deve ser alterado para venetoclax-rituximab ou ibrutinib ou acalabrutinib. Em caso de progressão com um inibidor das cinases após quimioimunoterapia prévia, a utilização de venetoclax é preferencial, enquanto os doentes refratários ao venetoclax demonstraram melhores resultados quando tratados subsequentemente com ibrutinib. Em caso de intolerância ao ibrutinib, o acalabrutinib e o zanubrutinib são considerados uma alternativa. Opções terapêuticas alternativas incluem: idelalisib-rituximab ou quimio(imuno)terapia. No entanto, certos doentes devem ser tratados com um regime que não inclua quimioterapia ou incluídos num ensaio clínico,

Brukina (zanubrutinib)

nomeadamente os que apresentam: resistência à quimio(imuno)terapia de primeira linha; remissão curta (<3 anos); mutação TP53/del(17p). Em casos específicos, deve ser considerado o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de zanubrutinib em “monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC)”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de avalglucosidase alfa.

Tabela 1. População, intervenção e comparadores selecionados			
	População	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado.	- Zanubrutinib	-Inibidor cinase BTK em monoterapia (ibrutinib) - Venetoclax + obinutuzumab - Clorambucilo + obinutuzumab -Regime de imuno(quimio)terapia (protocolo R-FC ou R-bendamustina)
2	Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado.	- Zanubrutinib	-Inibidor cinase BTK em monoterapia (ibrutinib) - Venetoclax + obinutuzumab
3	Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, previamente tratados	- Zanubrutinib	-Inibidor cinase BTK em monoterapia (ibrutinib) - Venetoclax + rituximab - Clorambucilo + obinutuzumab - Rituximab + idelalisib

Tabela 2. Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Zanubrutinib: 160mg (duas cápsulas), por via oral, duas vez por dia (num total de quatro cápsulas diárias, equivalente a uma dose diária total de 320 mg). Trata-se de uma terapêutica sem necessidade de titulação e que não é determinada pelo peso do doente. No caso de toxicidade, a dose deve ser suspensa ou reduzida para 80 mg duas vezes por dia, sendo recomendada uma segunda redução para 80mg uma vez por dia. Não se recomenda reduzir a dose abaixo dos 80 mg uma vez por dia. O tratamento com zanubrutinib deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	De acordo com o RCM
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	- Imunoquimioterapia ▪ anti-emético com granisetrom 3mg ev ▪ paracetamol 1000mg IV/per os, 30 minutos antes de infusão anti-histamínico IV/per os, 30 minutos antes de infusão

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticas” e “importantes mas não críticas.”

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítica
Qualidade de vida	8	Crítica
Internamentos	7	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta completa	6	Importante
Doença residual mínima	5	Importante
Mortalidade por eventos adversos	9	Crítica
Eventos adversos G3-4	7	Crítica
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

Lista de estudos submetidos à avaliação: SEQUOIA³; ALPINE⁴, Revisão sistemática da literatura (RSL)⁵ e meta-análise em rede (NMA)⁶

O estudo SEQUOIA (BGB-3111-304)³ foi um estudo de fase 3, em regime aberto, randomizado e multicêntrico. Este estudo visou avaliar a eficácia e segurança de zanubrutinib vs. o regime de quimio(imuno)terapia bendamustina-rituximab, no tratamento de primeira linha de doentes com LLC, com ≥ 65 anos ou entre 18 e 65 anos e inelegíveis para tratamento com FC-R (fludarabina/ciclofosfamida/rituximab), (unfit). Os resultados do estudo foram avaliados na data de corte de 7 de maio de 2021 (análise interina, correspondendo a um tempo mediano de seguimento de 26 meses) e 7 de março de 2022 (análise adicional, correspondendo a um tempo mediano de seguimento de 36 meses). O estudo incluiu quatro coortes, definidas com base na presença ou ausência de del(17p) ou mutação TP53. A coorte 1 do estudo (n=479), que avaliou a eficácia de zanubrutinib em comparação com o regime BR, em doentes com LLC com ≥ 65 anos ou entre 18 e 65 anos e inelegíveis para tratamento com FC-R (unfit), não tratados previamente, dos quais 93,7% (449/479) não apresentavam del(17p) ou mutação TP53 e 45,7% (219/479) não apresentavam IGHV não-mutado, foi considerada a coorte de interesse para esta avaliação. A medida de resultado de eficácia primária consistiu em avaliar a eficácia de zanubrutinib para prolongar a sobrevivência livre de progressão (PFS) em comparação com o regime bendamustina-rituximab.

O ensaio ALPINE (BGB-3111-305)⁵ foi um ensaio multicêntrico, de fase 3, aberto, randomizado e multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança de zanubrutinib (n=327) vs. ibrutinib (n=325) no tratamento de doentes adultos ≥ 18 anos de idade, com LLC recidivante/refratária (R/R) a pelo menos uma terapêutica prévia. O estudo decorreu em 113 centros de quinze países da América do Norte, Europa e Ásia. O primeiro doente recebeu zanubrutinib a 01 de novembro 2018. A previsão de duração do estudo foi de 51 meses. A medida de resultado de eficácia primária foi avaliar a taxa de resposta completa (ORR) de zanubrutinib vs. ibrutinib, em doentes com LLC R/R, de acordo com a avaliação do investigador.

O ensaio SEQUOIA e ALPINE isoladamente, não foram considerados relevantes para esta avaliação, uma vez que se pretende a comparação com todos os comparadores definidos para cada subpopulação.

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e os restantes comparadores e subpopulações selecionados, nomeadamente: zanubrutinib versus ibrutinib, via oral, ou clorambucilo-

obinutuzumab (CLBO) em doentes adultos com LLC não previamente tratados, sem del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado; zanubrutinib versus venetoclax-rituximab (VR), CLBO, ou rituximab-idelalisib em doentes adultos com LLC previamente tratados, definidos na matriz de avaliação, o TAIM apresentou uma revisão sistemática da literatura (RSL)⁵ e comparações indiretas através de meta-análise em rede (*network meta-analysis* - NMA).⁶ Esta NMA foi considerada relevante para esta avaliação.

Posteriormente, a empresa submeteu uma atualização da evidência (13 outubro 2023), uma vez que para doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não previamente tratados, com del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado, não existiam, à data da submissão do dossier de 29 de maio 2023, dados de comparação direta ou indireta que permitissem avaliar zanubrutinib *versus* ibrutinib e venetoclax-obinutuzumab através de métodos padrão, como uma NMA. Assim, foram disponibilizados resultados de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparison* - MAIC). Importa referir que métodos de comparação indireta não ancorada não devem ser usados quando uma comparação ancorada é possível já que têm um maior potencial para viés e menos precisão do que as comparações ancoradas. Destas situações excecionais destacam-se:

- doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10.000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido;
- doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência $\leq$ a um doente por 100.000 pessoas.

Nestes casos, quando não exista evidência de estudos aleatorizados, considera-se aceitável como demonstração de prova de benefício adicional, a utilização de comparações indiretas ajustadas (MAIC e STC) não ancoradas, de estudos só com um braço.

Este estudo de síntese de evidência para avaliar a eficácia comparativa de zanubrutinib, face a diversos comparadores, em populações de doentes adultos com LLC, foi considerado não relevante para esta avaliação, uma vez que a LLC não se enquadra no pressuposto aplicado a doenças raras ou ultra-raras.

Estudo SEQUOIA (BGB-3111-304)^{3 4}

Desenho do estudo

O estudo SEQUOIA foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, randomizado, que avaliou a eficácia e segurança de zanubrutinib vs. o regime de quimio(imuno)terapia bendamustina + rituximab no tratamento de primeira linha de doentes com LLC, com ≥ 65 anos ou entre 18 e 65 anos e inelegíveis para tratamento com F-RC-fludarabina/rituximab/ciclofosfamida, (*unfit*). O estudo incluiu quatro coortes, definidas com base na presença ou ausência de del(17p) ou TP53. A coorte 1 do estudo (n=479), que avaliou a eficácia de zanubrutinib em comparação com o regime BR, em doentes com LLC com ≥ 65 anos ou entre 18 e 65 anos e inelegíveis para tratamento com F-RC (*unfit*), não tratados previamente, dos quais 93,7% (449/479) não apresentavam del(17p) ou mutação TP53 e 45,7% (219/479) não apresentavam IGHV não-mutado, foi considerada a coorte de interesse para esta avaliação. O estudo foi realizado em 153 centros de catorze países e uma região (Áustria; Austrália; Bélgica; França; Itália; Espanha; República Checa; Polónia; Suécia; Reino Unido; Rússia; Estados Unidos; China; Nova Zelândia e Taiwan-China).

O estudo englobou quatro fases: Triagem, avaliações a realizar no prazo de 35 dias antes do recrutamento, salvo indicação em contrário; Tratamento, desde a toma da primeira dose do tratamento até à toma da última dose do tratamento; Seguimento pós-tratamento, desde o dia seguinte à toma da última dose do tratamento até progressão da doença, confirmada pelo comité de revisão independente (*Independent Review Committee*, IRC); Seguimento de longo prazo, desde o dia seguinte à progressão da doença confirmada pelo IRC até ao fim do estudo ou morte do doente, aquela que ocorrer primeiro.

Este ensaio incluiu doentes com LLC sem tratamento prévio, distribuídos em diferentes coortes, nomeadamente: Coorte 1, doentes sem del(17p); Coorte 1a, doentes chineses sem del(17p); Coorte 2, doentes com del(17p); Coorte 3, doentes com del(17p) ou variante patogénica TP53.

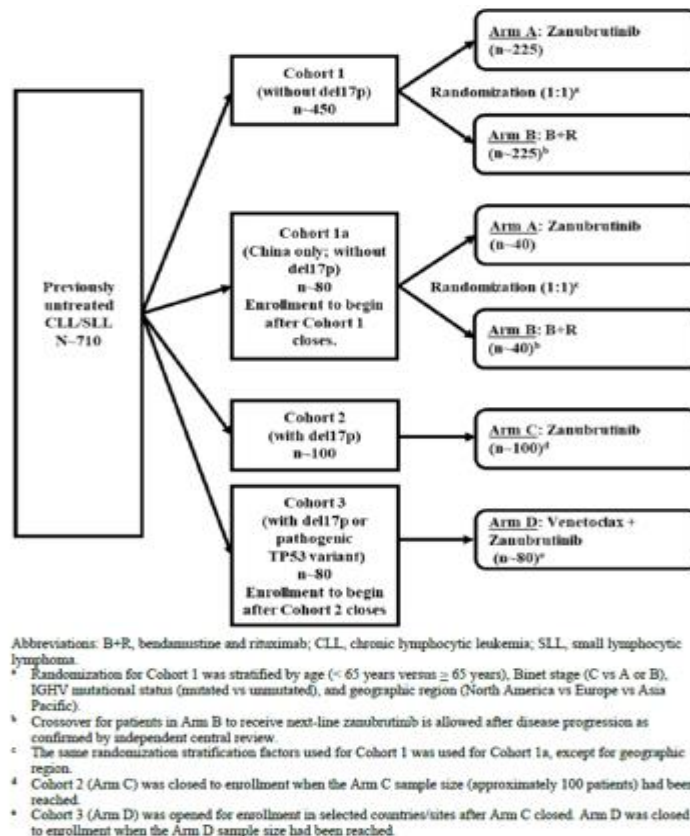


Figura 1. Desenho do estudo SEQUOIA

Fonte: Extraído de referência 3

Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão no estudo foram: Pelo menos 65 anos de idade, ou entre 18 e 64 anos com pelo menos uma das seguintes condições: pontuação *Cumulative illness rating scale* (CIRS) > 6; *clearance* de creatinina (CrCl) <70mL/min (equação *Cockcroft-Gault*); histórico de infecções frequentes ou graves; diagnóstico de LLC de acordo com os critérios iwCLL; LLC ativa com indicação para tratamento de acordo com os critérios iwCLL; pontuação de estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0, 1 ou 2.

Foram excluídos os doentes com terapêutica prévia para LLC; presença de del(17p) (coortes 1 e 1a); doença cardiovascular significativa.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Trata-se de um estudo em regime aberto. Contudo, a avaliação da resposta foi feita por revisão central independente oculta, em relação ao tratamento em estudo. O Comité de Monitorização de Dados (DMC) não estava oculto.

A randomização foi centralizada e independente (recorrendo a sistema IRT), numa proporção de 1:1, para aleatorizar os doentes do Coorte 1 a um dos seguintes tratamentos em estudo: Braço A: zanubrutinib; Braço B: bendamustina + rituximab. Deste modo, foi possível manter a ocultação da aleatorização.

A randomização foi estratificada em função da idade (< 65 anos *versus* ≥ 65 anos), sistema de *Binet* (estadio C *versus* estadio A ou estadio B), do *status* mutacional IGHV (mutado *versus* não mutado) e da região geográfica (América do Norte *versus* Europa *versus* Ásia-Pacífico).

Procedimentos

Zanubrutinib administrado na dosagem de 160mg, por via oral, duas vezes por dia até toxicidade inaceitável ou progressão da doença; bendamustina administrada via intravenosa (IV) na dosagem de 90 mg/m² /dia nos 2 primeiros dias de cada ciclo durante 6 ciclos de 28 dias; rituximab administrado, via IV, na dosagem de 375 mg/m² no primeiro ciclo e na dosagem de 500 mg/m² nos ciclos 2 a 6, em ciclos de 28 dias.

Dependendo da aprovação do investigador do estudo, no caso de ocorrer progressão da doença confirmada pelo IRC, os doentes do braço BR poderiam fazer *crossover* para o tratamento com zanubrutinib.

Para avaliação da resposta, foram realizadas tomografias computadorizadas (TC) do pescoço, tórax, abdómen e zona pélvica, no basal, a cada 12 semanas durante 96 semanas e, de seguida, a cada 24 semanas até progressão da doença, incluindo nos doentes que descontinuaram ou completaram o tratamento.

A monitorização foi feita a cada cerca de 12 semanas e incluiu, entre outros, avaliação bioquímica e hemograma completo. Adicionalmente, foram realizadas avaliações medulares para documentar a resposta completa.

A segurança foi avaliada pelo investigador a cada 4 semanas durante as primeiras 24 semanas e posteriormente a cada 12 semanas. Foram avaliados os eventos adversos até progressão da doença ou início de terapêutica subsequente.

A qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) foi avaliada através das ferramentas de auto-reporte *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) e *European Quality of Life, 5- Dimensions, 5-Level* (EQ-5D-5L). Os doentes foram avaliados até progressão da doença, morte, ou retirada do consentimento, e os questionários foram aplicados no primeiro ciclo e nos pontos temporais de avaliação da resposta.

Medidas de resultado

A medida de resultado de eficácia primária, consistiu em avaliar a eficácia de zanubrutinib para prolongar a sobrevivência livre de progressão (PFS) em comparação com o regime bendamustina-rituximab, em doentes com LLC com ≥ 65 anos ou entre 18 e 65 anos e inelegíveis para tratamento com fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (*unfit*), não previamente tratados, sem del(17p), de acordo com avaliação do IRC. A coorte de interesse para esta avaliação é a coorte 1.

As medidas de resultado secundárias, da coorte 1, compreenderam a comparação entre os dois braços de tratamento relativamente a: Taxa de resposta global (ORR) de acordo com as avaliações do IRC e do investigador; sobrevivência global (OS); duração da resposta (DOR) de acordo com as avaliações do IRC e do investigador; PFS de acordo com a avaliação do investigador; *Patient Reported Outcomes* (PRO); dados de segurança; dados farmacocinéticos de zanubrutinib.

Análise estatística

A análise centrou-se nas comparações de eficácia entre os braços A (zanubrutinib) e B (bendamustina-rituximab) na Coorte 1. A população com intenção de tratar (*intention-to-treat* - ITT) incluiu todos os doentes que foram alocados a um grupo de tratamento, enquanto o conjunto de segurança incluiu aqueles que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo. Os resultados da PFS foram o principal *endpoint* de eficácia, analisados através do teste *log-rank* estratificado, e foram estimados usando o método de *Kaplan-Meier*. A hipótese nula e alternativa testavam se a razão de riscos (HR) do braço A em relação a braço B era igual a 1 ou 0,58, respetivamente. O estudo planeou incluir cerca de 450 doentes para observar 118 eventos de PFS, com um poder de 83,5% e um nível de significância bilateral de 0,05.

Foi programada uma análise interina para ocorrer após 86 eventos de PFS, correspondendo a 73% dos eventos esperados. O *endpoint* primário foi atingido nessa fase, permitindo que a análise interina fosse considerada a análise final (com data de *cutoff* a 7 de maio de 2021).

Foram realizadas análises secundárias e exploratórias de eficácia e segurança, utilizando métodos semelhantes aos da análise primária, e os resultados foram reportados com intervalos de confiança de 95%. As análises de subgrupo foram feitas utilizando modelos de riscos proporcionais de Cox não-estratificados, considerando fatores demográficos e clínicos relevantes.

Resultados

Fluxo de doentes

Até à data de corte, 07 de maio de 2021, foram randomizados 479 doentes, com 241 alocados ao braço de zanubrutinib e 238 ao braço de bendamustina-rituximab. Foram identificadas discrepâncias entre os dados da randomização e os dados clínicos em 23 doentes no braço zanubrutinib e 26 no braço bendamustina-rituximab, principalmente relacionadas com o estadio de *Binet* e o *status* mutacional IGHV.

Um total de doze doentes randomizados não recebeu qualquer tratamento, um no braço de zanubrutinib e onze no braço bendamustina-rituximab. No braço zanubrutinib, 34 doentes (14,1%) descontinuaram o tratamento, principalmente por eventos adversos e progressão da doença. Por outro lado, no braço bendamustina-rituximab, todos os 227 doentes tratados descontinuaram a terapêutica, uma vez que esta tinha uma duração fixa.

A maioria completou o tratamento antes da progressão da doença, com 188 doentes (79,0%) a concluir a terapêutica prescrita. Em relação aos eventos adversos, 5 doentes (2,1%) no braço zanubrutinib descontinuaram o tratamento devido a efeitos relacionados com a COVID-19, enquanto no braço bendamustina-rituximab não se registaram modificações de dose relacionadas com a pandemia. As taxas de mortalidade foram de 6,6% no braço de zanubrutinib e de 5,9% no braço bendamustina-rituximab.

Os tempos medianos de seguimento para os doentes alocados a zanubrutinib e bendamustina-rituximab foram de 26,35 meses e 25,92 meses, respetivamente. Apesar do impacto da COVID-19, este não afetou significativamente o *endpoint* primário do estudo.

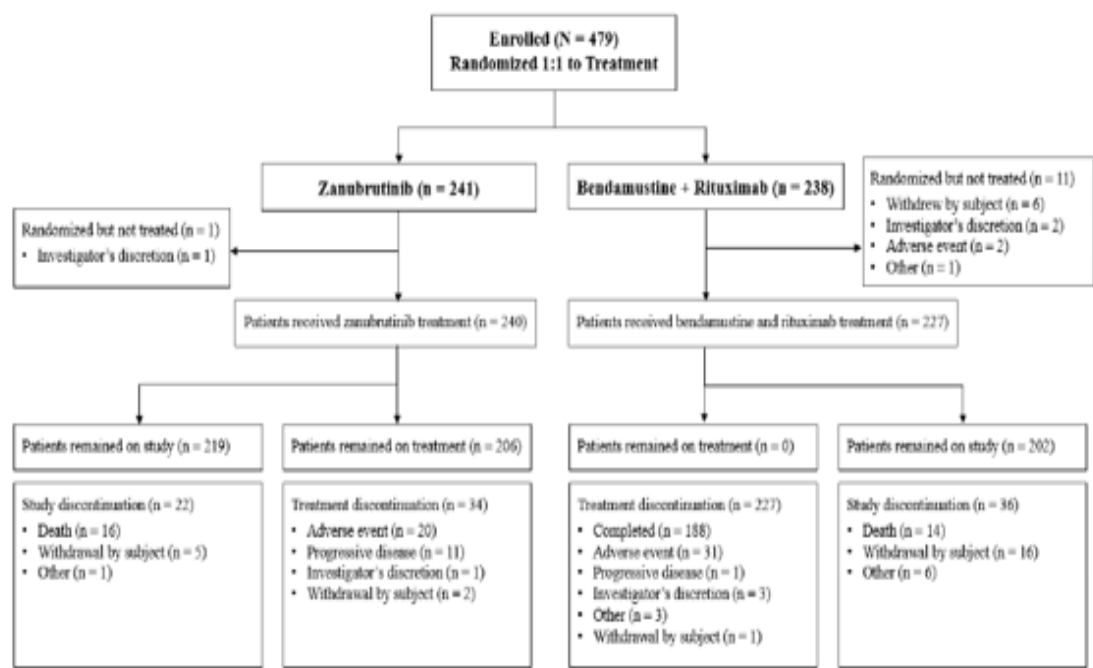


Figura 2. Fluxo de doentes no estudo SEQUOIA

Fonte: Extraído de referência 3

Características clínico-demográficas dos doentes incluídos

As características clínico-demográficas basais foram geralmente equilibradas entre braços de tratamento. No entanto, foram observadas ligeiras diferenças em relação à raça e à idade. O braço zanubrutinib apresentou uma proporção ligeiramente mais elevada de doentes caucasianos (91,7%) em comparação com o braço bendamustina-rituximab (86,6%). A idade mediana era de 70 anos em ambos os braços e a proporção de doentes com ≥65 anos foi comparável em ambos os braços. O braço zanubrutinib teve uma proporção ligeiramente superior de doentes com ≥75 anos (26,1%) em comparação com o braço bendamustina-rituximab (22,3%). A grande maioria dos doentes, em ambos os braços, apresentava um estado de desempenho ECOG de 0 ou 1.

Tabela 4. Características demográficas e clínicas dos doentes – Coorte 1 - estudo SEQUOIA (pop. ITT)

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)	Total (Cohort 1) (N = 479)
Sex, n (%)			
Male	144 (60.5)	154 (63.9)	298 (62.2)
Female	94 (39.5)	87 (36.1)	181 (37.8)
Race, n (%)			
White	206 (86.6)	221 (91.7)	427 (89.1)
Not Reported	21 (8.8)	9 (3.7)	30 (6.3)
Asian	9 (3.8)	4 (1.7)	13 (2.7)
Black or African American	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (1.0)
Unknown	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Age (years)			
n	238	241	479
Mean (SD)	69.35 (7.391)	69.82 (7.735)	69.58 (7.562)
Median	70.00	70.00	70.00
Q1, Q3	66.00, 74.00	66.00, 75.00	66.00, 74.00
Min, Max	35.0, 87.0	40.0, 86.0	35.0, 87.0
Age Group, n (%)			
< 65 years	46 (19.3)	45 (18.7)	91 (19.0)
≥ 65 years	192 (80.7)	196 (81.3)	388 (81.0)
65-75 years	139 (58.4)	133 (55.2)	272 (56.8)
≥ 75 years	53 (22.3)	63 (26.1)	116 (24.2)
Geographic Region, n (%)			
Europe	172 (72.3)	174 (72.2)	346 (72.2)
Asia Pacific *	38 (16.0)	33 (13.7)	71 (14.8)
North America	28 (11.8)	34 (14.1)	62 (12.9)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	101 (42.4)	110 (45.6)	211 (44.1)
1	117 (49.2)	116 (48.1)	233 (48.6)
2	20 (8.4)	15 (6.2)	35 (7.3)
Systolic blood pressure (mmHg)			
n	238	241	479
Mean (SD)	130.84 (15.710)	132.66 (17.934)	131.76 (16.872)
Median	130.00	131.00	130.00
Q1, Q3	121.00, 140.00	120.00, 143.00	120.00, 141.00
Min, Max	95.0, 180.0	93.0, 190.0	93.0, 190.0
Diastolic blood pressure (mmHg)			
n	238	241	479
Mean (SD)	74.04 (9.666)	74.25 (10.962)	74.15 (10.328)
Median	75.00	75.00	75.00
Q1, Q3	68.00, 80.00	67.00, 80.00	67.00, 80.00
Min, Max	51.0, 100.0	40.0, 108.0	40.0, 108.0

Data cutoff: 07May2021; Data extraction: 28Jun2021; Data Source: ADSL, ADBASE

Fonte: Extraído de referência 3

No que diz respeito especificamente às alterações genéticas de interesse, nos doentes que fizeram parte da coorte 1, 93,7% não apresentavam del(17p) ou mutação TP53. Relativamente ao *status* IGHV, a proporção entre doentes mutados e não mutados foi semelhante e equilibrada entre os braços de tratamento.

Tabela 5. Características genéticas dos doentes (Coorte 1-população ITT) - estudo SEQUOIA

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)	Total (Coorte 1) (N = 479)
Del17p or TP53 mutation			
Yes	13 (5.5)	17 (7.1)	30 (6.3)
No	225 (94.5)	224 (92.9)	449 (93.7)
IGHV mutational status			
Mutated	110 (46.2)	109 (45.2)	219 (45.7)
Unmutated	121 (50.8)	125 (51.9)	246 (51.4)
QNS	4 (1.7)	3 (1.2)	7 (1.5)
Missing	3 (1.3)	4 (1.7)	7 (1.5)

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

As populações de análise apresentam-se na Tabela 6.

Tabela 6. Populações de análise (Coorte 1-população ITT) - estudo SEQUOIA

	BR (N = 278) n (%)	Zanubrutinib (N = 392) n (%)	Total (N = 670) n (%)
Intent-to-Treat Analysis Set ^a			
Cohort 1	238 (85.6)	241 (61.5)	479 (71.5)
Cohort 1a	40 (14.4)	40 (10.2)	80 (11.9)
Cohort 2 with del17p	0 (0.0)	110 (28.1)	110 (16.4)
Analysis Set of Patients from Chinese Sites ^b	44 (15.8)	42 (10.7)	86 (12.8)
Safety Analysis Set ^c			
Cohort 1	227 (81.7)	240 (61.2)	467 (69.7)
Cohort 1a	38 (13.7)	40 (10.2)	78 (11.6)
Cohort 2	0 (0.0)	111 (28.3)	111 (16.6)
Analysis Set of Patients from Chinese Sites ^b	42 (15.1)	42 (10.7)	84 (12.5)
Per-Protocol Analysis Set ^d			
Cohort 1	226 (81.3)	237 (60.5)	463 (69.1)
Cohort 1a	38 (13.7)	40 (10.2)	78 (11.6)
Cohort 2	0 (0.0)	110 (28.1)	110 (16.4)
Analysis Set of Patients from Chinese Sites ^b	42 (15.1)	42 (10.7)	84 (12.5)
Pharmacokinetics Analysis Set ^e			
Cohort 1	NA	239 (61.0)	239 (35.7)
Cohort 1a	NA	40 (10.2)	40 (6.0)
Cohort 2	NA	111 (28.3)	111 (16.6)
Analysis Set of Patients from Chinese Sites ^b	NA	42 (10.7)	42 (6.3)

Data cutoff: 07May2021; Data extraction: 28Jun2021; Data Source: ADSL

Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência global

Até à data de corte de 07 de maio de 2021, na Coorte 1, foram reportadas 16 mortes (6,6%) no braço zanubrutinib e 14 mortes (5,9%) no braço bendamustina-rituximab. A mediana de sobrevivência global não foi alcançada no braço zanubrutinib e no braço bendamustina-rituximab foi de 37,8 meses, sem diferença significativa entre os braços de tratamento, razão de riscos (HR) 1,07; IC95% 0,51 a 2,22; p=0,87).

A taxa livre de eventos aos 24 meses foi de 94,3% no braço zanubrutinib e de 94,6% no braço bendamustina-rituximab. A maioria dos doentes estava viva e censurada na data de corte dos dados.

Tabela 7. Análise da OS (Coorte 1-população ITT) - estudo SEQUOIA, data de corte, 07 de maio 2021

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)	Total (N = 479)
Overall Survival			
Deaths, n (%)	14 (5.9)	16 (6.6)	30 (6.3)
Censored, n (%)	224 (94.1)	225 (93.4)	449 (93.7)
Not known to have died	224 (94.1)	225 (93.4)	449 (93.7)
Follow-up Time (Months)			
Median (95% CI) ^a	25.1 (24.9, 25.6)	26.5 (25.7, 27.0)	25.7 (25.2, 26.3)
(Min, Max)	(0.0, 38.9)	(0.3, 41.4)	(0.0, 41.4)
Hazard Ratio (95% CI) ^b		1.07 (0.51, 2.22)	
1-sided p-value (Log-Rank) ^c		0.5672 (0.169)	
Overall Survival (Months) ^d			
Median (95% CI)	37.8 (37.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (37.8, NE)
Q1 (95% CI)	37.8 (37.8, NE)	NE (NE, NE)	37.8 (37.8, NE)
Q3 (95% CI)	NE (37.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) ^e			
12 Months	96.4 (93.0, 98.2)	98.3 (95.6, 99.4)	97.4 (95.5, 98.5)
18 Months	96.0 (92.4, 97.9)	97.1 (93.9, 98.6)	96.5 (94.4, 97.9)
24 Months	94.6 (90.6, 96.9)	94.3 (90.4, 96.7)	94.4 (91.7, 96.2)
30 Months	93.6 (88.9, 96.3)	92.3 (87.6, 95.3)	92.8 (89.7, 95.0)
36 Months	93.6 (88.9, 96.3)	92.3 (87.6, 95.3)	92.8 (89.7, 95.0)

Fonte: Extraído de referência 3

Brukina (zanubrutinib)

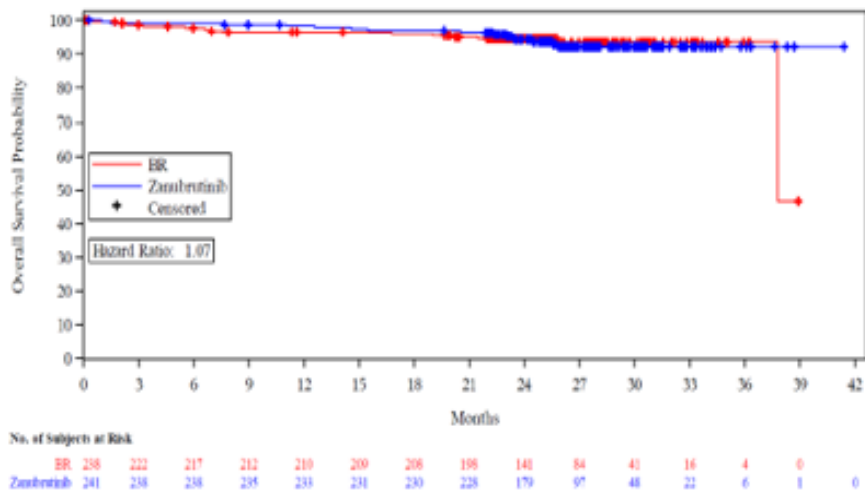


Figura 3. Curvas de Kaplan Meier de OS (Coorte 1-população ITT) - estudo SEQUOIA, data de corte, 07 de maio 2021

Fonte: Extraído de referência 3

Na análise adicional com data de corte a 7 de março de 2022, correspondendo a 10 meses adicionais, o seguimento mediano foi de 36,1 meses no braço zanubrutinib e de 35,4 meses no braço bendamustina-rituximab. Verificaram-se mais quatro mortes no braço zanubrutinib e mais três no braço BR.

Os resultados obtidos na análise adicional eram imaturos e foram consistentes com a análise interina. A mediana da OS não tinha sido atingida em nenhum dos braços de tratamento, razão de risco (HR) 0,93; IC95% 0,52 a 1,67, p=0,4070, diferença sem significado estatístico.

Tabela 8. Análise da OS (Coorte 1-população ITT) - estudo SEQUOIA, data de corte, 07 de março 2022

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)
Overall Survival		
Deaths, n (%)	22 (9.2)	23 (9.5)
Censored, n (%)	216 (90.8)	218 (90.5)
Not known to have died	216 (90.8)	218 (90.5)
Follow-up Time (Months)		
Median (95% CI) ^a	35.4 (34.1, 35.8)	36.1 (35.8, 36.5)
(Min, Max)	(0.0, 48.8)	(0.3, 52.2)
Hazard Ratio (95% CI) ^b		0.93 (0.52, 1.67)
1-sided p-value (Log-Rank) ^c		0.4070 (-0.235)
Overall Survival (Months) ^d		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) ^e		
	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)
12 Months	96.4 (93.0, 98.2)	98.3 (95.6, 99.4)
18 Months	96.0 (92.4, 97.9)	97.1 (93.9, 98.6)
24 Months	94.6 (90.7, 96.9)	94.5 (90.7, 96.8)
30 Months	92.7 (88.4, 95.5)	92.0 (87.7, 94.8)
36 Months	89.5 (84.2, 93.1)	90.9 (86.3, 94.0)

Fonte: Extraído de referência 4

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de eficácia secundária e os dados foram analisados essencialmente de forma descritiva. Relativamente à pontuação do questionário EORTC QLQ C30, a média dos mínimos quadrados (LS *mean*) da alteração em relação ao valor basal, indicou melhorias significativas para o braço zanubrutinib, evidenciadas pela diferença média do LS (IC95%) no *Global Health Status/quality of life* (GHS) na Semana 24, com um aumento de 4,9 [IC95% 0,9 a 9,0]. Foram também observadas melhorias na função física (3,5 [IC95% 0,6 a 6,5]), capacidade funcional (4,1 [IC95% -0,7 a 9,0]), fadiga (-4,4 [IC95% -8,9 a 0,1]), náuseas/vómitos (-4,0 [IC95% -6,4 a -1,5]) e diarreia (-5,7 [IC95% -9,5 a -2,0]) em comparação com o braço bendamustina-rituximab. A diferença entre os dois braços em relação à dor foi significativa na Semana 12 (4,5 [IC95% 0,0 a 9,0]), diferença que não se manteve na Semana 24.

Relativamente à ferramenta EQ-5D-5L, observou-se uma melhoria comparável entre os braços de tratamento na escala visual analógica (*visual analogue scale*, VAS) na Semana 12: 4,3 (desvio padrão [*standard deviation*, SD] =15,17) vs. 3,5 (SD=17,20); Semana 24: 4,5 (SD=16,48) vs. 4,9 (SD=18,67).

Internamentos

Brukina (zanubrutinib)

Verificou-se uma maior proporção de internamentos programados no braço bendamustina-rituximab (21,4%) em comparação com o braço zanubrutinib (10,4%). A proporção de doentes que necessitaram de idas ao hospital não programadas foi superior no braço bendamustina-rituximab, com 27,3% em comparação com 14,5% no braço zanubrutinib.

A duração média dos internamentos foi de 3,0 dias no braço zanubrutinib e de 4,0 dias no braço bendamustina-rituximab.

Tabela 9. Utilização de recursos de saúde (Coorte 1-população ITT) - estudo SEQUOIA

	BR (N = 238)	Zanubrutinib (N = 241)	Total (Cohort 1) (N = 479)
Patients with, n (%)			
Planned hospitalization/admission	51 (21.4)	25 (10.4)	76 (15.9)
Unplanned hospital visit	65 (27.3)	35 (14.5)	100 (20.9)
Emergency room only	14 (5.9)	7 (2.9)	21 (4.4)
Emergency room and hospital admission	47 (19.7)	40 (16.6)	87 (18.2)
Emergency room and "Short stay" observation visit	6 (2.5)	3 (1.2)	9 (1.9)
Total number of visits			
n	133	90	223
Mean (SD)	2.8 (2.86)	2.2 (2.58)	2.6 (2.76)
Median	2.0	1.0	2.0
Q1, Q3	1.0, 3.0	1.0, 3.0	1.0, 3.0
Min, Max	1, 20	1, 18	1, 20

Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência livre de progressão

A PFS de acordo com a avaliação do IRC foi a medida de resultado principal deste estudo. Na análise interina, com um tempo mediano de seguimento de 25,0 meses, foram observados 36 eventos (14,9%) no braço zanubrutinib e 71 eventos (29,8%) no braço bendamustina-rituximab, verificando-se uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante do risco de progressão da doença ou morte com zanubrutinib em comparação com o tratamento com BR, razão de riscos (HR) de 0,42 (IC95% 0,28 a 0,63); $p < 0,0001$. A mediana da PFS não foi alcançada no braço zanubrutinib e no braço bendamustina + rituximab foi de 33,7 meses. As curvas de *Kaplan-Meier* para a PFS, de acordo com a avaliação do IRC, ilustram estes resultados.

Brukina (zanubrutinib)

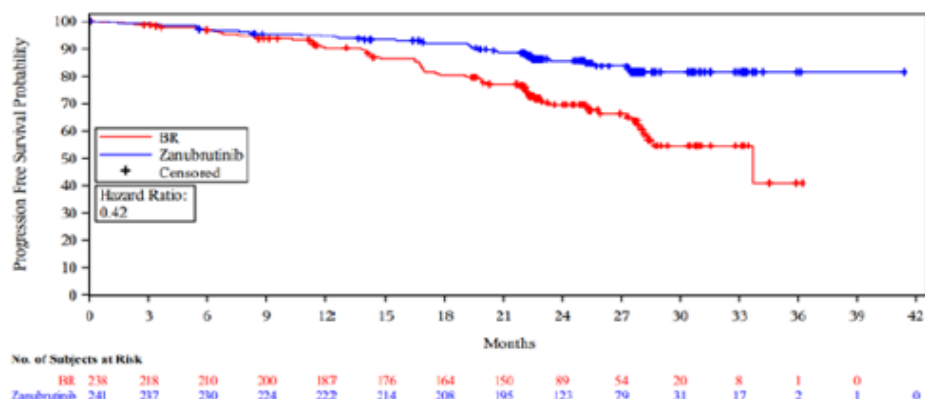


Figura 3. Curvas de Kaplan Meier de PFS (Coorte 1-população ITT) - estudo SEQUOIA, data de corte, 07 de maio 2021

Fonte: Extraído de referência 3

Os resultados da avaliação pelo investigador sustentaram uma razão de riscos de 0,42 (IC 95% 0,27 a 0,66), demonstrando consistência com os dados do IRC. Na análise de subgrupos, a PFS foi globalmente melhor no braço zanubrutinib comparativamente a bendamustina + rituximab.

Tabela 10. Análise da PFS or IRC (Coorte 1-população ITT) - estudo SEQUOIA, data de corte, 07 de maio 2021

	BR (N = 238)	Zanutrutinib (N = 241)	Total (N = 479)
Progression-Free Survival			
Events, n (%)	71 (29.8)	36 (14.9)	107 (22.3)
Progressive disease	59 (24.8)	27 (11.2)	86 (18.0)
Death	12 (5.0)	9 (3.7)	21 (4.4)
Censored, n (%)	167 (70.2)	205 (85.1)	372 (77.7)
No documented progressive disease/death	140 (58.8)	195 (80.9)	335 (69.9)
No baseline/post-baseline assessment	16 (6.7)	2 (0.8)	18 (3.8)
No documented progressive disease/death: Withdrew consent/lost to follow-up	6 (2.5)	3 (1.2)	9 (1.9)
Progressive disease/death after missing 2 consecutive planned disease assessments	4 (1.7)	4 (1.7)	8 (1.7)
No documented progressive disease/death: Non-protocol anti-cancer therapy	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Follow-up Time (Months)			
Median (95% CI) *	24.6 (22.8, 25.2)	25.1 (24.9, 25.4)	25.0 (24.6, 25.2)
(Min, Max)	(0.0, 36.2)	(0.0, 41.4)	(0.0, 41.4)
Hazard Ratio (95% CI) *		0.42 (0.28, 0.63)	
1-sided p-value (Log-Rank) *		<.0001 (-4.349)	
Progression-Free Survival (Months) *			
Median (95% CI)	33.7 (28.1, NE)	NE (NE, NE)	NE (33.7, NE)
Q1 (95% CI)	22.1 (17.5, 25.2)	NE (27.5, NE)	27.2 (22.9, 28.4)
Q3 (95% CI)	NE (33.7, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Event-Free Rate at, % (95% CI) *			
12 Months	90.2 (85.4, 93.5)	94.5 (90.8, 96.8)	92.5 (89.7, 94.6)
18 Months	80.5 (74.4, 85.2)	91.9 (87.7, 94.8)	86.5 (83.0, 89.4)
24 Months	69.5 (62.4, 75.5)	85.5 (80.1, 89.6)	78.0 (73.6, 81.7)
30 Months	54.4 (43.8, 63.9)	81.5 (74.6, 86.6)	68.1 (61.5, 73.9)
36 Months	40.8 (17.5, 63.1)	81.5 (74.6, 86.6)	61.3 (46.0, 73.5)

Fonte: Extraído de referência 3

Taxa de resposta completa

A taxa de resposta completa (ORR) na Coorte 1, de acordo com avaliação por IRC, foi superior nos doentes tratados com zanubrutinib (94,6% [IC95% 91,0 a 97,1]) em comparação com bendamustina-rituximab (85,3% [IC95% 80,1 a 89,5]). A razão de chances (OD) foi de 3,162 (IC95% 1,608 a 6,220; p=0,0006).

A taxa de resposta completa (CR ou Cri) foi de 6,6% no braço zanubrutinib, em contraste com 15,1% no braço bendamustina-rituximab. Estes resultados indicam uma eficácia superior do tratamento com zanubrutinib em comparação com a combinação de bendamustina-rituximab na população estudada.

A duração da resposta ao tratamento foi avaliada até à data de corte de 7 de maio de 2021, com base na avaliação do IRC. A mediana da duração da resposta no braço bendamustina-rituximab foi de 30,6 meses. Não foi possível estimar esta mediana no braço zanubrutinib, o que sugere que os doentes tratados com zanubrutinib conseguiram respostas mais duradouras ao tratamento.

A taxa de sobrevida livre de eventos, avaliadas pelo IRC, aos 12 meses, foi de 90,8% no braço bendamustina + rituximab, *versus* 96,0% no braço zanubrutinib; aos 18 meses, 81,3% no braço bendamustina + rituximab e 91,7% no braço zanubrutinib; aos 24 meses, 70,3% no braço bendamustina + rituximab e 87,5% no braço zanubrutinib; aos 30 meses, 58,8% no braço bendamustina + rituximab e 85,0% no braço zanubrutinib e aos 36 meses, não foi possível estimar a taxa no braço bendamustina-rituximab, e no braço zanubrutinib permaneceu em 85,0%. Esses resultados, foram consistentes com os dados obtidos através da avaliação feita pelo investigador.

Doença residual mínima

Esta medida não foi avaliada

Segurança

As análises de segurança foram realizadas com base na população de segurança, que incluiu todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose do tratamento em estudo. A duração mediana do tratamento foi de 5,52 meses para bendamustina, 5,59 meses para rituximab, e foi de 26,07 meses com zanubrutinib, resultando numa exposição ao tratamento 4,7 vezes superior.

Eventos adversos

A incidência de eventos adversos (EA) foi comparável entre braços de tratamento, com 96,0% no braço bendamustina-rituximab e 93,3% no braço zanubrutinib. A incidência de EA relacionados com o tratamento foi menor no braço zanubrutinib (70,0%) em comparação com o braço BR (89,0%). Foram identificados EA com diferenças superiores a 5% entre os grupos: náuseas (32,6% no braço BR vs. 10,0% no braço zanubrutinib); vômitos (14,5% no braço BR vs. 7,1% no braço zanubrutinib); obstipação (18,9% no braço BR vs. 10,0% no braço zanubrutinib); *rash* (19,4% no braço BR vs. 10,8% no braço zanubrutinib); febre (26,4% no braço BR vs. 7,1% no braço zanubrutinib); neutropenia (45,8% no braço BR vs. 12,9% no braço zanubrutinib); contagem de neutrófilos reduzida (12,3% no braço BR vs. 2,5% no braço zanubrutinib); anemia (18,9% no braço BR vs. 4,6% no braço zanubrutinib); trombocitopenia (19,4% no braço BR vs. 10,8% no braço zanubrutinib); contusões (3,5% no braço BR vs. 19,2% no braço zanubrutinib); infecção respiratória das vias aéreas superiores (11,9% no braço BR vs. 17,1% no braço zanubrutinib).

Eventos adversos graves, Grau 3-4

A proporção de doentes com EA de grau 3 ou superior foi inferior no braço zanubrutinib (52,5%) em comparação com o BR (79,7%). Os EA mais comuns foram neutropenia e hipertensão. No braço zanubrutinib: neutropenia (9,2%), hipertensão (6,3%), COVID-19 (4,6%) e pneumonia por COVID-19 (2,9%). No braço BR: neutropenia (41,4%), contagem de neutrófilos reduzida (10,6%), neutropenia febril (7,5%) e trombocitopenia (7,0%).

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

A descontinuação do tratamento, por EA relacionados com o tratamento, foi menor no braço zanubrutinib (2,9%) *versus* o braço BR (11,5%).

Mortalidade por eventos adversos

Foram registados onze eventos fatais em ambos os braços, dos quais dois foram relacionados com o tratamento no braço zanubrutinib e quatro no braço BR.

Estudo ALPINE (BGB-3111-305)^{5 6}

Desenho do estudo

Brukina (zanubrutinib)

O estudo ALPINE foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, randomizado, que avaliou a eficácia e segurança de zanubrutinib vs. ibrutinib no tratamento de doentes adultos com LLC R/R.

O estudo decorreu em 113 centros de quinze países da América do Norte, Europa e Ásia. O primeiro doente recebeu zanubrutinib a 01 de novembro 2018. A previsão de duração do estudo foi de 51 meses.

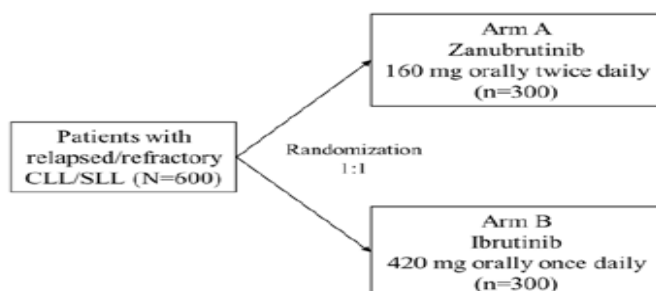


Figura 4. Desenho do estudo ALPINE

Fonte: [Extraído de referência 5](#)

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão no estudo foram: Pelo menos 18 anos de idade; Diagnóstico de LLC ou LLPC de acordo com os critérios iwCLL, com indicação para tratamento; Doença R/R a pelo menos uma linha de tratamento prévia; Doença mensurável por TC ou ressonância magnética (RM).

Foram excluídos os doentes com tratamento prévio com um inibidor da tirosina cinase (BTKi), doentes com distúrbios hemorrágicos, infeções ativas, acidentes vasculares cerebrais/hemorragias intracranianas, neoplasias malignas anteriores ou cirurgias importantes recentes.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Brukina (zanubrutinib)

Trata-se de um estudo em regime aberto. Os doentes foram aleatorizados na proporção de 1:1 para o braço A (zanubrutinib 160 mg, administrado por via oral, duas vezes por dia) ou braço B (ibrutinib 420 mg, administrado por via oral, uma vez por dia).

A randomização foi estratificada por idade, região geográfica, *status* refratário e presença de mutação del(17p) e mutação TP53. O tratamento prosseguiu até progressão da doença ou a ocorrência de outros eventos especificados.

A randomização foi centralizada e independente (recorrendo a sistema IRT), deste modo, foi possível manter a ocultação da aleatorização.

Procedimentos

Zanubrutinib administrado na dosagem de 160mg, por via oral, duas vezes por dia até toxicidade inaceitável ou progressão da doença e ibrutinib na dosagem de 420 mg, por via oral, uma vez por dia.

Os procedimentos no estudo ALPINE estão indicados na Tabela 11.

Tabela 11. Procedimentos no estudo ALPINE

Cycle	Screening	Enrollment/ Randomization ^a	Treatment Period (1 cycle = 28 days)					Post-Treatment Follow-Up
	–		1	2 to 3	4	5 to 6	Every 3 Cycles beginning Cycle 7 (C7, 10, etc.)	
Cycle Day	–35 to randomization	–5 to –1 prior to C1D1	1 ^c	1	1	1	1	End of Treatment ^b
Window (Days)	–		–	± 2	± 2	± 2	± 6 ^f	30 days after EOT + 7 days
Informed consent, screen number ^g	X							Long-term Follow-up ^e
Medical & cancer history	X							Every 24 weeks ± 14 days
Eligibility authorization packet ^h	X							
Randomization/Treatment arm assignment ⁱ	X							
Zanubrutinib & ibrutinib dispensing/accountability ^j			X	X	X	X	X ^j	
Sparse PK sampling ^k			X	C3 only	X			
Safety Assessments								
Cardiac function	X							
Vital signs (temperature, BP, heart rate)	X		X	X	X	X	X	X
Physical examination ^l	X		X	X	X	X	X	X
ECOG performance status	X		X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG (local read) ^m	X		X	X	X	X	X	X
Concomitant medications review	X		X	X	X	X	X	X
AE review ⁿ	X	X	X	X	X	X	X	X
Survival status of patient								X
Efficacy Assessments								
Overall response assessment					X		X ^o	X

Continue until End of Treatment (Section 6.7 of the study protocol in Appendix 16.1.1)

Brukina (zanubrutinib)

Disease-related constitutional symptoms	X				X			X		X		
Physical exam of liver, spleen & lymph nodes	X				X			X		X		
CT with contrast ^b	X				X			X ^c		X ^d		
Bone marrow examination ^e	X									As needed	X	
PRO Questionnaires ^a												
EQ-5D-5L				X		X			X		X	
EORTC QLQ-C30				X		X			X		X	
Self-administered Activity and Quality of Life Evaluation (Optional) ^f												
Laboratory Assessments												
Hematology ^g , chemistry ^h	X ^g			X	X	X	X		X		X	
Serum immunoglobulins	X						X		C7 then every 6 cycles			
Coagulation	X											
Hepatitis B & C testing ⁱ	X											
HIV testing ^j	X											
Pregnancy test (if applicable) ^k	X			X	X	X	X		Every cycle		X	
Biomarker Assessments												
del(17p) by FISH ^{la}	X											
Molecular analyses ^{lb}	X					X ^{lb}					X ^{lb}	
HBV DNA screening by PCR ^{lc}									Every cycle			
Flow cytometry ^{ld}	X					X						

Fonte: Extraído de referência 5

Medidas de resultado

A medida de resultado de eficácia primária foi avaliar a taxa de resposta completa (ORR) de zanubrutinib vs. Ibrutinib, em doentes com LLC R/R, de acordo com a avaliação do investigador.

As medidas de resultado secundárias, incluíram a comparação entre os dois braços de tratamento relativamente a: Sobrevivência livre de progressão (PFS) de acordo com as avaliações do IRC e do investigador; sobrevivência global (OS); taxa objetiva de resposta (ORR) de acordo com avaliação do IRC; duração da resposta (DOR) de acordo com as avaliações do IRC e do investigador; tempo até falência do tratamento; taxa de resposta parcial (*partial response*, PR) com linfocitose (PR-L) ou superior de acordo com a avaliação do IRC; *Patient Reported Outcomes* (PRO); dados de segurança.

Análise estatística

O estudo ALPINE foi projetado para incluir cerca de 600 doentes com o objetivo de demonstrar a não-inferioridade de zanubrutinib em comparação com ibrutinib, utilizando uma margem de 0,8558 relativamente à taxa de resposta global (ORR), que constituiu o a medida de resultado primária.

Foi definido um procedimento hierárquico para controlar a multiplicidade e o erro de tipo I. A análise interina foi realizada com os primeiros 415 participantes aleatorizados, enquanto a análise final envolveu todos os 600 participantes, aproximadamente 12 meses após a aleatorização.

Os limites para o teste de não-inferioridade foram definidos pela função de consumo *Lan-DeMets*, com um nível global unilateral de 0,025. A análise interina utilizou um nível de significância de 0,005, enquanto o nível para a análise final foi de 0,0235.

Com a demonstração da não-inferioridade, o estudo previa a realização de um teste subsequente para a superioridade da ORR. A sobrevida livre de progressão (PFS), avaliada pelo investigador, foi testada para não-inferioridade através do teste *log-rank* estratificado e a razão de riscos (HR) foi estimada por regressão de *Cox*.

As distribuições de PFS, sobrevida global (OS) e duração da resposta (DoR) foram estimadas pelo método de *Kaplan-Meier*. Os *endpoints* de eficácia foram analisados na população de intenção-a-tratar (ITT) e na população de segurança.

Caso a não-inferioridade de zanubrutinib fosse atingida, o seguimento era continuado até serem observados 205 eventos de PFS, o que se aconteceu no momento da análise final, com data de corte a 8 de agosto de 2022.

Resultados

Fluxo de doentes

Entre 01 de novembro de 2018 e 14 de dezembro de 2020, foram recrutados 652 doentes, em 113 centros de quinze países da América do Norte, Europa e Ásia. Na análise interina foram randomizados 415 doentes, aleatorizados na proporção de 1:1 para zanubrutinib (n=207) ou ibrutinib (n=208).

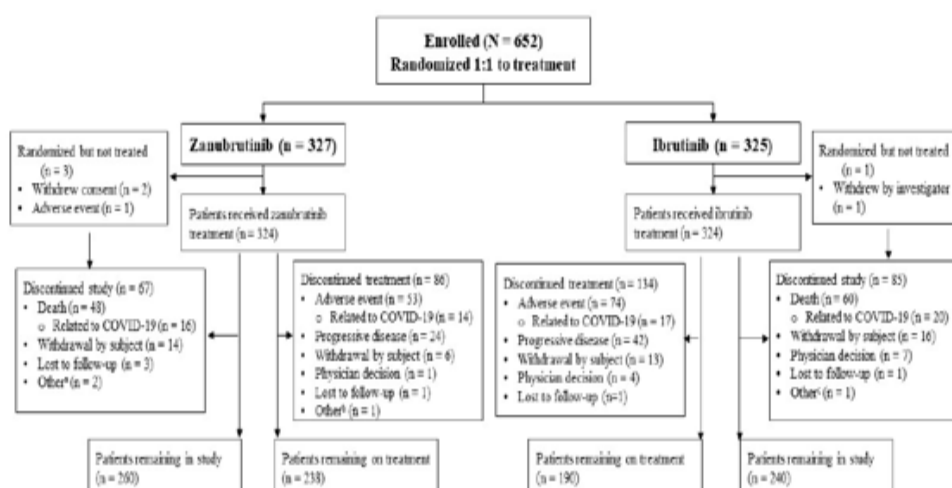


Figura 5. Fluxo de doentes no estudo ALPINE

Fonte: Extraído de referência 5

Características clínico-demográficas dos doentes incluídos

As características clínico-demográficas basais, da população ITT foram geralmente equilibradas entre braços de tratamento. O braço zanubrutinib apresentou uma maior proporção de doentes do sexo feminino (34,9%) em comparação com o braço ibrutinib (28,6%). A idade mediana dos doentes foi de 67,0 anos no braço zanubrutinib e de 68,0 anos no braço ibrutinib. A maioria dos doentes tinha ≥ 65 anos (61,5% em ambos os braços), de raça caucasiana (79,8% no braço zanubrutinib e 81,5% no braço ibrutinib) e a randomização foi realizada maioritariamente em centros situados na Europa (60,6% no braço zanubrutinib e 58,8% no braço ibrutinib). A maioria dos doentes, em ambos os braços, apresentava um estado de desempenho ECOG de 0 ou 1, 97,9% no braço zanubrutinib e 96,0% no braço ibrutinib.

Tabela 12. Características demográficas e clínicas dos doentes – estudo ALPINE (população ITT)

	Zanubrutinib (N = 327) n (%)	Ibrutinib (N = 325) n (%)
Sex, n (%)		
Male	213 (65.1)	232 (71.4)
Female	114 (34.9)	93 (28.6)
Age (years)		
n	327	325
Mean (SD)	66.7 (10.18)	67.1 (9.18)
Median	67.0	68.0
Q1, Q3	60.0, 74.0	61.0, 73.0
Min, Max	35, 90	35, 89
Age Group, n (%)		
< 65 years	126 (38.5)	125 (38.5)
≥ 65 and <75 years	127 (38.8)	131 (40.3)
≥ 75 years	74 (22.6)	69 (21.2)
Geographic Region, n (%)		
Asia	49 (15.0)	45 (13.8)
Australia/New Zealand	28 (8.6)	30 (9.2)
Europe	198 (60.6)	191 (58.8)
North America	52 (15.9)	59 (18.2)
Race, n (%)^a		
Asian	47 (14.4)	44 (13.5)
White	261 (79.8)	265 (81.5)
Other	10 (3.1)	4 (1.2)
Unknown	9 (2.8)	12 (3.7)
ECOG Performance Status, n (%)		
0-1	320 (97.9)	312 (96.0)
2	7 (2.1)	13 (4.0)
Patients with positive HBcAb, n (%)^b	37 (11.3)	43 (13.2)
Time from Initial Diagnosis to Randomization (months)		
n	327	325
Mean (SD)	90.0 (55.07)	93.7 (60.17)
Median	83.5	82.0
Q1, Q3	47.8, 122.4	50.5, 121.1
Min, Max	1, 346	1, 326
Disease Type, n (%)		
CLL	314 (96.0)	309 (95.1)
SLL	13 (4.0)	16 (4.9)
Disease Stage, n (%)		
Binet stage A/B or Ann Arbor stage I/II bulky	182 (55.7)	189 (58.2)
Binet stage C or Ann Arbor stage III/IV	145 (44.3)	135 (41.5)
Missing	0 (0.0)	1 (0.3)
Bulky Disease, n (%)		
Any target lesion longest diameter ≥ 5 cm	145 (44.3)	149 (45.8)

Any target lesion longest diameter $\geq$ 10 cm	30 (9.2)	29 (8.9)
Del 17p status, n (%)		
Deleted / Abnormal	45 (13.8)	50 (15.4)
Not deleted / Normal	282 (86.2)	275 (84.6)
Del 11q status, n (%)		
Deleted / Abnormal	91 (27.8)	88 (27.1)
Not deleted / Normal	236 (72.2)	236 (72.6)
Missing	0 (0.0)	1 (0.3)
TP53 mutation status, n (%)		
Mutated	50 (15.3)	45 (13.8)
Unmutated	276 (84.4)	280 (86.2)
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)
Del 17p and/or TP53 mutation status, n (%)		
Present	75 (22.9)	75 (23.1)
Absent	251 (76.8)	250 (76.9)
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)
Beta 2 microglobulin, n (%)		
$\leq$ 3.5 mg/L	105 (32.1)	92 (28.3)
$>$ 3.5 mg/L	176 (53.8)	183 (56.3)
Missing	46 (14.1)	50 (15.4)
IGHV mutation status		
Mutated	79 (24.2)	70 (21.5)
Unmutated	239 (73.1)	239 (73.5)
Missing	9 (2.8)	16 (4.9)
Complex Karyotype ^c		
Yes	56 (17.1)	70 (21.5)
No	153 (46.8)	130 (40.0)
Missing	118 (36.1)	125 (38.5)

Fonte: Extraído de referência 5

Eficácia

Em relação às populações analisadas, foram incluídos 652 doentes (população ITT), dos quais 327 doentes foram randomizados para o braço zanubrutinib e 325 para o braço ibrutinib. Para a análise interina, dos primeiros 415 doentes randomizados, 207 foram alocados ao braço zanubrutinib e 208 ao braço de ibrutinib. A população de análise de segurança excluiu 4 doentes que não receberam qualquer medicamento em estudo, consistindo assim em 324 doentes em ambos os braços de tratamento. A população de análise *per protocol* incluiu 647 doentes, excluindo quatro que não receberam nenhum fármaco de estudo e um doente por desvio crítico ao protocolo.

As populações de análise apresentam-se na Tabela 13.

Tabela 13. Populações de análise - estudo ALPINE

	Zanubrutinib (N = 327) n (%)	Ibrutinib (N = 325) n (%)
Intent-to-Treat Analysis Set ^a	327 (100.0)	325 (100.0)
First 415 patients randomized	207 (63.3)	208 (64.0)
Safety Analysis Set ^b	324 (99.1)	324 (99.7)
Safety Analysis Set among first 415 patients randomized	204 (62.4)	207 (63.7)
Per-Protocol Analysis Set ^c	323 (98.8)	324 (99.7)
Per-Protocol Analysis Set among first 415 patients randomized	203 (62.1)	207 (63.7)

Fonte: Extraído de referência 5

Sobrevivência global

Na análise final da OS, os dados revelaram um total de 48 mortes (14,7%) no braço zanubrutinib e 60 mortes (18,5%) no braço ibrutinib, razão de riscos (HR) 0,76 (IC95% 0,51 a 1,11); $p=0,1533$, sem diferença estatisticamente significativa entre braços de tratamento. A mediana de OS não tinha sido atingida em nenhum dos braços de estudo.

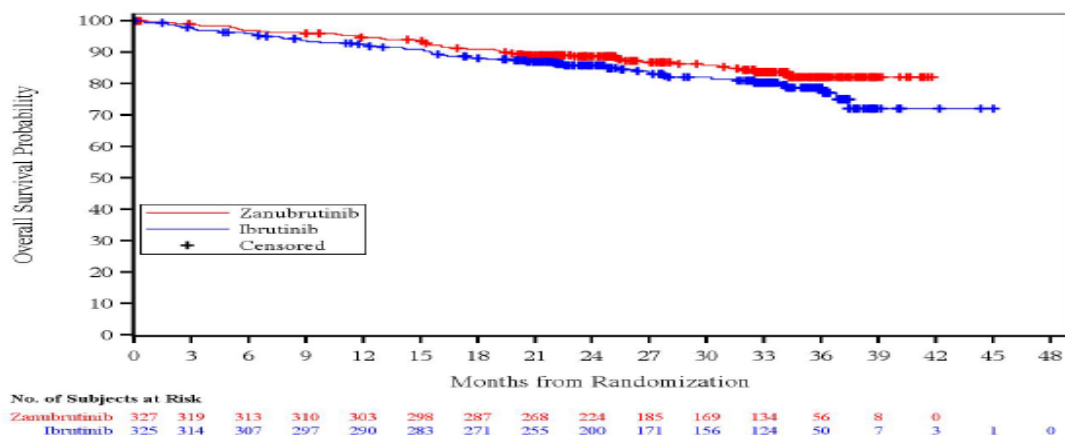


Figura 6. Curvas de Kaplan Meier de OS (população ITT) - estudo ALPINE, data de corte, 08 de agosto 2022

Fonte: Extraído de referência 6

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de eficácia secundária e os dados foram analisados essencialmente de forma descritiva. Relativamente à pontuação do questionário EORTC QLQ-C30, indicou melhorias mais acentuadas para o braço zanubrutinib, evidenciadas pela escala *Global Health Status/quality of life* (GHS-QoL) ao ciclo 7, com uma pontuação de 8,18 [IC95% 6,25 a 10,12], em comparação com o braço ibrutinib com uma pontuação de 5,18 (IC95% 3,20 a 7,17), diferença sem significado estatístico.

Relativamente à ferramenta EQ-5D-5L, observou-se uma melhoria comparável entre os braços de tratamento, em todas as dimensões avaliadas. A variação média desde o basal na escala visual analógica (*visual analogue scale*, VAS) demonstrou uma melhoria mais acentuada nos doentes tratados com zanubrutinib, em comparação com os tratados com ibrutinib, nos ciclos considerados críticos: no ciclo 7, a melhoria foi de 7,92 (DP=18,245) no

Brukina (zanubrutinib)

grupo zanubrutinib *versus* 3,44 (DP=16,972) no grupo de ibrutinib; e no ciclo 13, a melhoria foi de 7,75 (DP=18,806) para zanubrutinib em comparação com 3,92 (DP=16,778) para ibrutinib.

Internamentos

Esta medida não foi avaliada.

Sobrevivência livre de progressão

À data da análise final da PFS avaliada pelo investigador, com um tempo mediano de seguimento de 29,6 meses, verificaram-se 87 eventos (26,6%) no braço zanubrutinib e 118 eventos (36,3%) no braço ibrutinib, com uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante de 35% no risco de progressão da doença ou morte, de zanubrutinib em comparação com ibrutinib, razão de riscos (HR) de 0,65 (IC95%: 0,49 a 0,86; $p=0,0024$). A mediana da PFS não foi alcançada no braço zanubrutinib, e no braço ibrutinib foi de 34,2 meses (33,3 a NE). Estes resultados foram consistentes com os obtidos na avaliação por IRC.

Tabela 14. Resultados de PFS (população ITT) - estudo ALPINE, data de corte de 08 de agosto de 2022

	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Progression-free Survival		
Events, n (%)	87 (26.6)	118 (36.3)
Progressive disease	54 (16.5)	78 (24.0)
Death	33 (10.1)	40 (12.3)
Censored, n (%)	240 (73.4)	207 (63.7)
No documented PD/death	226 (69.1)	188 (57.8)
No documented PD/death: Withdrew consent/lost to follow-up	8 (2.4)	12 (3.7)
No baseline/post-baseline assessment	5 (1.5)	4 (1.2)
No documented PD/death: Study terminated by sponsor/physician decision	0 (0.0)	3 (0.9)
PD/death after >1 missing planned disease assessments	1 (0.3)	0 (0.0)
Follow-up Time (Months)		
Median (95% CI) ^a	31.4 (27.7, 33.1)	27.8 (27.6, 33.1)
(Min, Max)	(0.0, 40.0)	(0.0, 43.7)
Hazard Ratio ^b (95% CI)		0.65 (0.49, 0.86)
		Noninferiority 1-sided p-value = < .0001
		Superiority 2-sided p-value = 0.0024
Progression-free Survival (Months) ^c		
Median (95% CI)	NE (34.3, NE)	34.2 (33.3, NE)
Q1 (95% CI)	27.7 (22.4, 32.7)	17.4 (14.2, 21.4)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (37.4, NE)
Event Free Rate at, % (95% CI) ^d		
6 Months	94.7 (91.6, 96.7)	93.1 (89.7, 95.4)
12 Months	91.3 (87.6, 93.9)	84.1 (79.6, 87.7)

18 Months	83.3 (78.7, 87.0)	75.0 (69.8, 79.4)
24 Months	78.4 (73.3, 82.7)	65.9 (60.1, 71.1)
30 Months	72.6 (66.7, 77.6)	62.2 (56.1, 67.8)
36 Months	57.5 (44.5, 68.6)	49.0 (36.6, 60.4)

Fonte: Extraído de referência 6

Taxa de resposta completa

A taxa de resposta completa (ORR) foi a medida de resultado de eficácia, primária, do estudo. À data da análise interina, com data de corte a 31 de dezembro de 2021, foi alcançada a medida de resultado primária do estudo, tendo sido demonstrada de forma estatisticamente significativa a não-inferioridade e, posteriormente, a superioridade de zanubrutinib em comparação com ibrutinib no tratamento de doentes adultos previamente tratados com LLC para a ORR, conforme avaliado pelo investigador.

Na análise final, com data de corte a 8 de agosto de 2022, a ORR foi superior nos doentes tratados com zanubrutinib (83,5% [IC95% 79% a 87,3%]) relativamente aos tratados com ibrutinib (74,2% [IC95% 69% a 78,8%]), resultando numa razão de resposta de 1,12 (IC95% 1,04 a 1,22; p=0,0035). A proporção de doentes que alcançou resposta completa ou resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea também foi superior no braço zanubrutinib (7,0%) em comparação com o braço ibrutinib (4,9%).

Na análise de subgrupos, a ORR foi, de forma global, maior nos doentes tratados com zanubrutinib, particularmente entre aqueles com prognóstico mais reservado, como a presença de del(17p) e mutação TP53. Os resultados da avaliação do IRC foram consistentes com os obtidos pela avaliação do investigador.

Doença residual mínima

Esta medida não foi avaliada

Segurança

As análises de segurança foram realizadas com base na população de segurança, que inclui todos os doentes que receberam pelo menos uma dose do tratamento em estudo. A duração mediana global do tratamento foi de 28,4 meses no braço zanubrutinib e de 24,3 meses no braço ibrutinib.

Eventos adversos

A incidência de eventos adversos (EA) foi semelhante entre braços de tratamento. A proporção de EA relacionados com o tratamento foi inferior no braço zanubrutinib (75,0%) em comparação com o braço ibrutinib (82,4%). Os EA que apresentaram uma diferença de $\geq 5\%$ entre braços incluíram diarreia (8,0% zanubrutinib vs. 14,2% ibrutinib), espasmos musculares (1,2% vs. 8,0%) e fibrilhação auricular (2,5% vs. 9,9%).

Eventos adversos graves, Grau 3-4

A proporção de doentes com EA de grau 3 ou superior foi inferior no grupo tratado com zanubrutinib (67,3%) versus ibrutinib (70,4%). Os EA mais comuns com incidência $\geq 5\%$ incluíram neutropenia (16,0% vs. 13,9%) e hipertensão (14,8% vs. 11,1%).

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a EA foi inferior no braço zanubrutinib, com 50 (15,4%) doentes a descontinuar o tratamento, comparativamente com 72 (22,2%) no braço ibrutinib.

Mortalidade por eventos adversos

Registaram-se 33 eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE) fatais no braço zanubrutinib (10,2%) e 36 no braço ibrutinib (11,1%). Entre estes, apenas cinco eventos (1,5%) no braço zanubrutinib e sete (2,2%) no braço ibrutinib foram considerados relacionados com o tratamento.

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁷ e comparação indireta através de meta-análise em rede (Network meta-analysis - NMA)⁷

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e todos os comparadores definidos na matriz de avaliação, o TAIM apresentou uma revisão sistemática da literatura (RSL) e comparações indiretas pelo método de meta-análise em rede (NMA), que tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança de zanubrutinib face aos comparadores de interesse à presente avaliação.

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁷

Relativamente à revisão sistemática da literatura, a pesquisa foi realizada em 01 de julho de 2022.

A pesquisa foi realizada em diversas bases de dados (*Embase*, *MEDLINE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *Cochrane Database of Systematic Reviews*), bem como no *clinicaltrials.gov* e em fontes de literatura cinzenta (conferências e organismos de avaliação de tecnologias de saúde), tendo sido seguidas as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic and Meta-analyses* (PRISMA) e *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão da RSL

Os critérios de inclusão e exclusão de estudos na RSL basearam-se na metodologia PICO. Os critérios de elegibilidade aplicados aos resultados das pesquisas apresentam-se na Tabela 15.

Tabela 15. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos na RSL (PICO)

Selection criteria	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	- Patients with treatment naive chronic lymphocytic leukaemia - Patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia	Studies that do not include patients of interest to the SLR
Interventions/comparators	Any treatment alone or in combination with the following regimens: - Brukina® (zanubrutinib) - Imbruvica® (ibrutinib) - Calquence® (acalabrutinib) - Levact® (bendamustine) - Venclyxto® (venetoclax) - Mabthera® (rituximab) - Fludara® (fludarabine) - Cytosan® (cyclophosphamide) - Zydelig® (idelalisib) - Gazyvaro® (obinutuzumab) - Leukeran® (chlorambucil)	No intervention / comparators of interest
Outcomes	- Efficacy (e.g. PFS, ORR, OS, DOR, TTF, HRQoL, TTP, TTD, PPS, TTID) - Safety (e.g. adverse events)	No reported outcomes of interest, i.e., only reporting pharmacodynamics, pharmacokinetics, genetic, cellular, or molecular outcomes
Study type	- RCTs - Non-RCTs - Observational studies (including patient registries)	- Cross-sectional studies - Animal studies - In vitro/ex vivo studies - Individual case study reports
Publication type	Article, conference abstract, conference paper, article in press	- Short survey - Reviews

		- Letters - Comment articles
Language	English	Non-English

Fonte: Extraído de referência 7

Seleção de estudos

A seleção das publicações teve uma primeira fase de revisão de títulos e *abstracts* por dois revisores de forma independente. Os artigos não excluídos foram revistos (*full text*) por dois investigadores independentes na segunda fase. Se não existisse consenso, um terceiro investigador era envolvido. Relativamente às fontes de literatura cinzenta e aos registos de ensaios clínicos, a pesquisa foi feita por um revisor e validada por um segundo revisor. As discrepâncias foram resolvidas após discussão com um terceiro revisor.

Foram identificadas 5.957 publicações. Após a remoção de duplicados, foram avaliados 5.638 estudos de acordo com os critérios de elegibilidade pré-definidos, tendo sido identificados 974 estudos potencialmente relevantes, destes, foram excluídos 333 após a revisão dos textos completos. Adicionalmente, foram identificadas 11 referências via “literatura cinzenta”, perfazendo um total de 652 referências.

Das 652 referências incluídas na RSL, 581 não cumpriram os critérios de elegibilidade para a avaliação de exequibilidade de comparação indireta, resultando num total de 71 referências, que incluíram 37 publicações para populações sem tratamento prévio (relativas a sete ensaios) e 34 publicações para populações R/R (relativas a quatro ensaios).

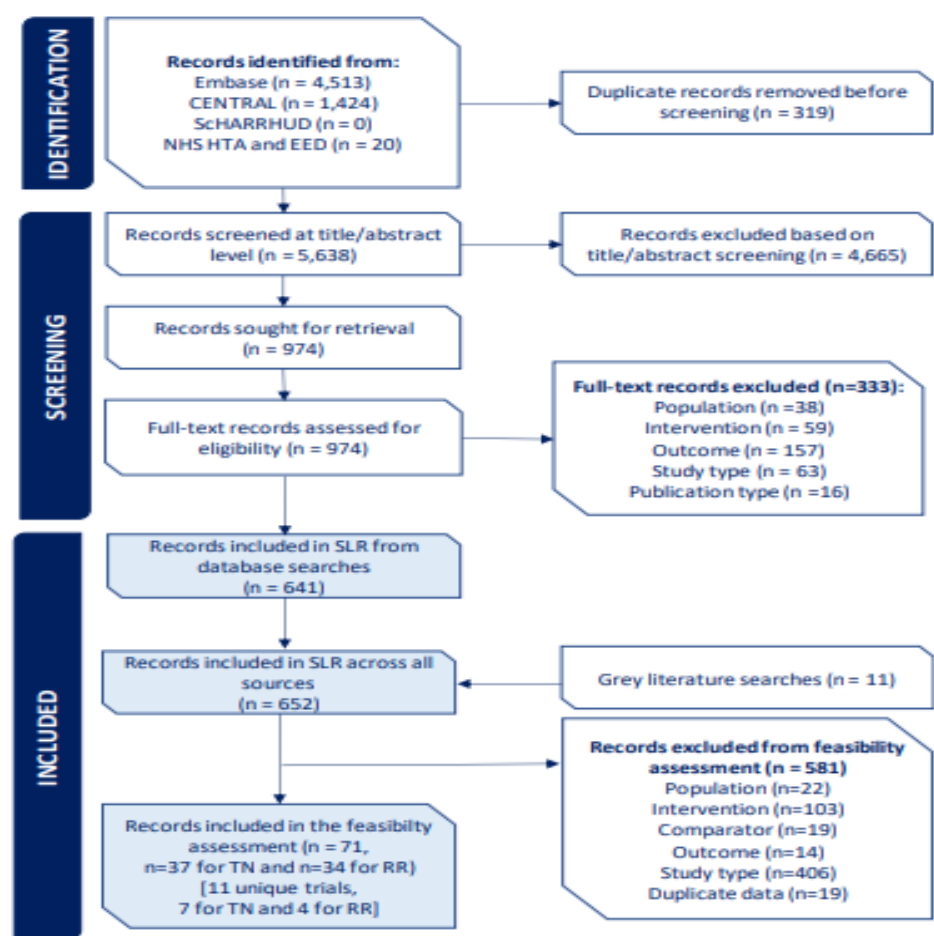


Figura 7. Diagrama PRISMA da seleção dos estudos incluídos na RSL

Fonte: Extraído de referência 7

Risco de viés

O risco de viés dos RCT foi avaliado com base no *Cochrane Risk of Bias Assessment Tool 2.0*, tendo os restantes estudos sido avaliados com recurso à *Downs and Black Checklist for Clinical Trial Quality Assessment*.

Metodologia da comparação indireta (NMA)⁷

Análise de exequibilidade de comparação indireta por meta-análise em rede (NMA)

Com base nos estudos identificados na RSL, foi avaliada a viabilidade de realizar comparações indiretas pelo método de meta-análise em rede (*network meta-analysis*, NMA) entre zanubrutinib e os comparadores de interesse à presente avaliação.

A validade das comparações realizadas baseia-se em vários pressupostos, nomeadamente a transitividade, de forma a assegurar que: os ensaios incluídos numa rede foram desenhados e conduzidos de maneira equiparável; os doentes recrutados têm características no basal e características relacionadas com a doença semelhantes; e que os principais *outcomes* foram definidos e quantificados de forma comparável. Assim, os estudos relevantes para a condução da NMA, foram selecionados na RSL de acordo com os seguintes critérios: População: *Outcomes* de interesse reportados separadamente para as populações sem tratamento prévio (*treatment-naïve*, TN) e R/R; Intervenção/comparadores: População TN: Zanubrutinib, ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax, CLBO, BR; População R/R: Zanubrutinib, ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax e BR; *Outcomes*: foram apresentadas as razões de chance (HR) ou curvas de *Kaplan-Meier* reportadas para PFS e/ou OS, de acordo com a avaliação do investigador ou do IRC; Desenho do estudo: ensaios clínicos aleatorizados.

Análise estatística aplicada na NMA (população TN e população R/R)

A NMA baseou-se no método *Bayesiano*, de acordo com as orientações do NICE, e foi selecionado o modelo de efeitos fixos para os *outcomes* de interesse, nomeadamente OS e PFS. O modelo de efeito-fixos, pressupõe que todas estimativas do efeito da intervenção provenientes de diferentes estudos primários estimam o mesmo (verdadeiro) efeito na população de interesse, e que as diferenças observadas entre os diferentes estudos incluídos na meta-análise refletem unicamente uma variação aleatória (devido a serem provenientes de uma amostra).

Os efeitos do tratamento, bem como os respetivos limites inferior e superior de credibilidade, foram estimados através de métodos *Markov Chain Monte Carlo*. Foram calculadas as probabilidades de classificação dos diferentes tratamentos em cada análise com base no SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking Curve*). Foram testados modelos polinomiais para encontrar os que melhor se ajustam aos dados, de acordo com o *Deviance information criteria* (DIC), cujos valores não são reportados.

A heterogeneidade e inconsistência não puderam ser exploradas devido à limitação dos dados, com um só ensaio a informar cada comparação e dada a ausência de uma ansa fechada na rede de evidência, respetivamente.

Os resultados foram apresentados sob a forma de razão de riscos (*hazard ratio*, HR), com Intervalos de Credibilidade (ICr) de 95%, tendo os efeitos relativos dos tratamentos sido apresentados para zanubrutinib vs. comparador. A NMA apenas avaliou medidas de efeito de eficácia. Não houve avaliação de dados de segurança.

Comparação indireta por meta-análise em rede na população de doentes adultos com LLC, naïve para tratamento (TN) (subpopulação 1)

No total foram incluídos sete estudos únicos (de 37 publicações) na análise de exequibilidade para comparações indiretas, na população sem tratamento prévio.

Tabela 16. Estudos identificados na RSL para a população naïve para tratamento (TN)

Trial Name	NCT Number	Intervention/Comparator	Primary Reference	# References Identified	Primary endpoint	Latest Data Cut-off
SEQUOIA	NCT03336333	Zanubrutinib; Bendamustine + Rituximab	Tam 2022	3	PFS	PFS IRC and INV: March 2022
ALLIANCE	NCT01886872	Bendamustine + Rituximab; Ibrutinib; Ibrutinib + Rituximab	Woyach 2018	1	PFS	PFS**: October 2018
CLL11	NCT02053610	Rituximab + Chlorambucil; Chlorambucil; Obinutuzumab + Chlorambucil	Hallek 2013	4	PFS	PFS IRC and INV: May 2013
CLL14	NCT02242942	Obinutuzumab + Chlorambucil; Obinutuzumab + Venetoclax	Al-Sawaf 2022	7	PFS	PFS: NR
ELEVATE-TN	NCT02475681	Acalabrutinib; Acalabrutinib + Obinutuzumab; Obinutuzumab + Chlorambucil	Sharman 2022	9	PFS	PFS IRC and INV: NR
MABLE	NCT01056510	Rituximab + Bendamustine; Rituximab + Chlorambucil	Michallet 2018	1	CR	PFS INV: NR
RESONATE-2	NCT01722487 and NCT01724346	Ibrutinib; Chlorambucil	Barr 2022	12	PFS	PFS IRC and INV: NR

Abbreviations: AE = adverse event; CR = complete response; IRC = independent review committee; INV = investigator-assessed; NCT = National Clinical Trial; NR = not reported; OS = overall survival; PFS = progression-free survival

Fonte: Extraído de referência 7

Desenho dos estudos

Globalmente, foram incluídos estudos clínicos aleatorizados, multicêntricos (num único país) e em regime aberto, com exceção de dois ensaios que foram realizados internacionalmente (ALLIANCE foi conduzido nos Estados Unidos e Canadá e o MABLE ocorreu na Europa, em oito países).

No geral, os estudos foram considerados suficientemente comparáveis em termos de tamanho, geografia dos locais de estudo e natureza dos *endpoints* primários, permitindo uma síntese conjunta. Contudo, verificou-se que a duração mediana de seguimento dos ensaios variou: MABLE e SEQUOIA tiveram os seguimentos mais curtos, entre 23,3 e 26,2 meses; outros ensaios como ALLIANCE, CLL14, ELEVATE-TN e CLL11 tiveram seguimentos progressivamente mais longos, com CLL11 a atingir 62,5 meses.

Quatro dos sete ensaios, após progressão da doença, permitiram o "crossover" de doentes do grupo controlo para o grupo de intervenção. As taxas de "crossover" variaram, 6,3% no SEQUOIA até 56,4% no RESONATE-2.

Tabela 17. Desenho dos estudos (população TN)

Trial	Study Phase and Design	Country/Region	Median follow-up in months (range)	Sample Size
ELEVATE-TN	RCT, phase III, OL	Multi-national (18 countries)	58.25 (0-72.0)	535
ALLIANCE	RCT, phase III, OL	US and Canada	38.0	547
CLL11	RCT, phase III, OL	Multi-national (26 countries)	62.5	663
CLL14	RCT, phase III, OL	Multi-national (20 countries)	52.4 months	432
MABLE	RCT, phase III, OL	Europe (8 countries)	BR: 23.5 RCIb: 23.3	357 (241 TN patient)
RESONATE-2	RCT, phase III, OL	Multi-national (16 countries)	60 (0.1-66)	269
SEQUOIA	RCT, phase III, OL	Multi-national (14 countries)	BR:24.61 (23.4-29.6); zanubrutinib: 26.35 (0.3-42.2)	479

Fonte: Extraído de referência 7

Critérios de inclusão e exclusão dos estudos

Na Tabela 18 estão indicados os critérios de inclusão e exclusão dos estudos incluídos na análise para a população sem tratamento prévio.

Tabela 18. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos (população TN)

Trial	Population	Inclusion criteria	Exclusion criteria
ELEVATE-TN	Untreated CLL requiring treatment per Internal Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) criteria	- Age ≥65 years, or ≥ 18 years and <65 years with comorbidities (creatinine clearance of 30–69 mL/min calculated by use of the Cockcroft-Gault equation or Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics score >6) - ECOG PS score 0-2 and adequate hematologic, hepatic, and renal function	Significant cardiovascular disease and concomitant treatment with warfarin or equivalent vitamin K antagonists was prohibited.
ALLIANCE	Untreated CLL requiring treatment per 2008 IWCLL criteria	- Age ≥65 years diagnosed in accordance with 2008 IWCLL criteria - Treatment with rituximab and/or high-dose corticosteroids for autoimmune complications of CLL must be complete at least four weeks prior to enrollment; palliative steroids must be at a dose not higher than 20 mg/day of prednisone or equivalent corticosteroid at the time of registration - ECOG PS score 0-2 - Absolute neutrophil count (ANC) ≥ 1,000/uL unless due to bone marrow involvement - Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) ≤ 2.5 x upper limits of normal except if due to disease infiltration of the liver - Bilirubin ≤ 1.5 x upper limits of normal (unless due to liver involvement, hemolysis, or Gilbert's disease) - Creatinine clearance ≥ 40 mL/min - To be calculated by modified Cockcroft-Gault formula - Platelet count (untransfused) ≥ 30,000/uL	- Patients with class III or class IV heart failure by New York Heart Association, those with unstable angina, and those with uncontrolled arrhythmia are not eligible. - Patients who have had a myocardial infarction, intracranial bleed, or stroke within the past six months are not eligible.
CLL11	Untreated CLL that requiring treatment according to NCI criteria	- Age ≥18 years - Documented CD20+ B-Cell CLL - Total Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) > 6 and/or creatinine clearance < 70 mL/min	- Transformation of CLL to aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (Richter's transformation). - History of other malignancy unless the malignancy has been in remission without treatment for ≥2 years prior to enrollment, and except for carcinoma in situ of the cervix, basal or squamous cell skin cancer, surgically treated low-grade prostate cancer, or ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast treated with lumpectomy alone. - Positive hepatitis serology (HBV, HCV) or positive HIV or Human T-Cell Leukemia Virus (HTLV) testing

			Patients with active infection requiring systemic treatment.
CLL14	Untreated patients with CLL	- Previously untreated CLL according to the IWCLL criteria. - Age ≥18 years. - Total CIRS score > 6 or CrCl <70 mL/min. - Adequate marrow function independent of growth factor or transfusion support within 2 weeks of screening. - Adequate liver function as indicated by a total bilirubin, AST, and ALT ≤2x the institutional ULN value unless directly attributable to the patient's CLL.	- Transformation of CLL to aggressive non-Hodgkin lymphoma (Richter's transformation or pro-lymphocytic leukemia). - Known central nervous system involvement. - Patients with a history of confirmed progressive multifocal leukoencephalopathy. - Received agents known to be strong and moderate Cytochrome P450 3A inhibitors or inducers within 7 days prior to the first dose of study drug
MABLE	Fludarabine-ineligible CLL patients requiring treatment according to IWCLL criteria	- Age ≥18 years - Binet stage B/C disease - ECOG 0-2	Transformation to aggressive B-cell malignancy and previous malignancy within five years of enrollment (unless treated with curative intent).
RESONATE-2	Previously untreated CLL/SLL requiring therapy	- Age ≥65 years - ECOG PS 0-2 - ANC of 1,000 cells or more per cubic millimeter, a platelet count of 50,000 or more per cubic millimeter, and adequate liver and kidney function	Patients with chromosome 17p13.1 deletion.
SEQUOIA	Previously untreated CLL/SLL without del(17p) requiring treatment according to IWCLL criteria	- Unsuitable for chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) - Confirmed diagnosis of CD20-positive CLL or SLL, requiring treatment - Measurable disease by imaging - ECOG PS of 0, 1 or 2 - Life expectancy ≥ 6 months - Adequate bone marrow function - Adequate renal and hepatic function	- Previous systemic treatment for CLL/SLL. - Requires ongoing need for corticosteroid treatment. - Known prolymphocytic leukemia or history of or suspected Richter's transformation - Clinically significant cardiovascular disease. - Prior malignancy within the past 3 years, except for curatively treated basal or squamous cell skin cancer, non-muscle-invasive bladder cancer, carcinoma in situ of the cervix of breast, or localized Gleason score 6 prostate cancer - History of severe bleeding disorder - History of stroke or intracranial hemorrhage within 6 months before the first dose of study drug. - Severe or debilitating pulmonary disease - Inability to swallow capsules or disease affecting gastrointestinal function - Active infection requiring systemic treatment.

		• Known central nervous system involvement by leukemia or lymphoma • Underlying medical condition that will render the administration of study drug hazardous or obscure interpretation of toxicity or AEs • Known infection with human immunodeficiency virus (HIV) or active hepatitis B or C infection • Major surgery ≤ 4 weeks prior to start of study treatment • Pregnant or nursing females • Vaccination with live vaccine within 35 days prior to the first dose of study drug • Ongoing alcohol or drug addiction • Known hypersensitivity to zanubrutinib, bendamustine, rituximab, or venetoclax (as applicable) or any other ingredients of the study drugs • Requires ongoing treatment with strong cytochrome P450 (CYP3A) inhibitor or inducer • Concurrent participation in another therapeutic clinical trial
--	--	--

Fonte: Extraído de referência 7

Rede de evidência

Relativamente à conectividade da rede, os estudos SEQUOIA e ALLIANCE estavam ligados através do braço bendamustina-rituximab como comparador comum. Para ligar ao estudo ELEVATE-TN, era necessária a inclusão do estudo CL11 e, opcionalmente, do estudo RESONATE-2 ou do estudo MABLE, enquanto a ligação ao estudo CLL14 também requeria os estudos CL11 e MABLE.

A rede resultante foi composta por um único ensaio por nó, permitindo comparações de zanubrutinib com ibrutinib, obinutuzumab-clorambucilo, acalabrutinib e venetoclax- obinutuzumab. Contudo, a distância entre zanubrutinib e venetoclax- obinutuzumab/acalabrutinib, juntamente com o facto de serem ligados via vários nós de um único estudo, era esperada aumentar o grau de incerteza nas comparações. As diferenças entre os ensaios, na duração do ciclo e dosagem de clorambucilo (12 meses no RESONATE-2 e 6 meses noutros estudos), contribuíram para a inconsistência da evidência indireta entre os estudos CL11 e RESONATE-2. Foram excluídos da NMA de base o estudo RESONATE-2 e, pela mesma razão, os dados do braço clorambucilo do estudo CL11.

Devido às diferenças nos critérios de inclusão, como a del(17p) e del(11) e o *status* da mutação IGHV, assim como o número de nós necessários para ligar venetoclax- obinutuzumab e acalabrutinib à rede, foram excluídos da NMA os estudos ELEVATE-TN e CLL14.

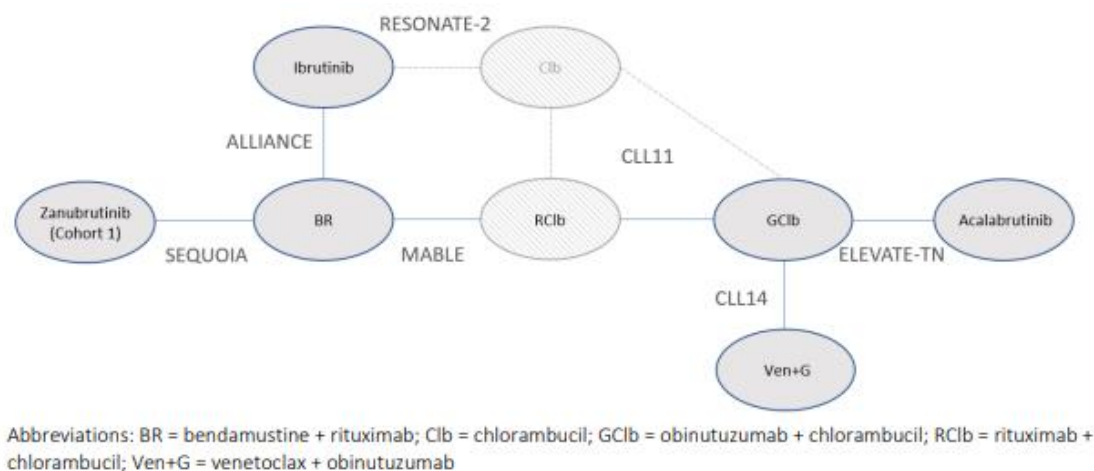


Figura 8. Rede de evidência de base da NMA na população TN

Fonte: Extraído de referência 7

Características dos doentes nos estudos

Os ensaios clínicos analisados apresentaram diferenças nos critérios de inclusão, particularmente em relação a mutações específicas e características basais dos doentes. No estudo SEQUOIA, foram incluídos doentes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) sem a del(17p), ao passo que os ensaios ELEVATE-TN e CLL14 incluíram 9% e 7% de doentes com essa deleção, respetivamente. A del(11) variou entre 16% no estudo MABLE e 21% no RESONATE-2, e o *status* da mutação IGHV mostrou ser um modificador de efeito significativo no estudo ELEVATE-TN, onde 66% dos doentes tinham IGHV não mutado, em comparação com 51,4% no estudo SEQUOIA e 60,4% no estudo ALLIANCE.

Os ensaios SEQUOIA, ALLIANCE e ELEVATE-TN incluíram especificamente doentes com mais de 65 anos ou doentes com mais de 18 anos e comorbilidades que os tornavam inelegíveis para o tratamento com FC-R (*unfit*), assim, a extensão do eventual viés causado por estas diferenças não é clara.

Tabela 19. Características basais dos doentes nos estudos da NMA (população TN)

Trial name	Study arm	Sample Size	Median age (range)	% male	ECOG (%)	Rai stage (%)	11q deletion with (%)	17p deletion with (%)	Unmutated (%)
ELEVATE-TN	Acalabrutinib	179	70.0 (IQR 66.0-75.0)	62	0-1: 92.2; 2: 7.8	Stage 0: 0; Stage I: 26.8; Stage II: 24.6; Stage III: 27.9; Stage IV: 20.7	17.3	8.9	66.5
	Acalabrutinib + Obinutuzumab	179	70.0 (IQR 65.0-75.0)	62	0-1: 94.4; 2: 5.6	Stage 0: 1.7; Stage I: 30.2; Stage II: 20.1; Stage III: 26.8; Stage IV: 21.2	17.3	9.5	57.5
	Obinutuzumab + Chlorambucil	177	71.0 (67.0-76.0)	59.9	0-1: 94.4; 2: 5.6	Stage 0: 0.6; Stage I: 28.2; Stage II: 27.1; Stage III: 22.6; Stage IV: 21.5	18.6	9	65.5
ALLIANCE	Ibrutinib	182	71 (65-89)	68	0: 48; 1: 49; 2: 3	Intermediate: 46; High 54	19	5	63
	Bendamustine + Rituximab	183	70 (65-86)	65	0: 54; 1: 41; 2: 5	Intermediate: 46; High 54	18	8	58
	Ibrutinib + Rituximab	182	71 (65-86)	69	0: 47; 1: 52; 2: 1	Intermediate: 46; High: 54	21	6	61
CLL11	Rituximab + Chlorambucil	330	Mean [SD]: 71.5 [8.82]	61.8	NR	NR	NR	NR	NR
	Obinutuzumab + Chlorambucil	333	Mean [SD]: 71.9 [8.68]	61	NR	NR	NR	NR	NR
CLL14	Chlorambucil + Obinutuzumab	216	71 (66-77)	66	0: 48; 1: 40; 2: 12	NR	18	7	59

	Venetoclax + Obinutuzumab	216	72 (67-77)	68	0: 41; 1: 46; 2: 13; 3: <1	NR	17	8	61
MABLE	Rituximab + Bendamustine	121	72 (41-86)	58	0: 51; 1: 41; 2: 7	NR	20	8	60
	Rituximab + Chlorambucil	120	72 (38-91)	67	0: 49; 1: 43; 2: 7; Missing: 2	NR	16	3	49
RESONATE-2	Ibrutinib	136	73 (65-89)	65	0: 44; 1: 48; 2: 8	NR	21	0	43
	Chlorambucil	133	72 (65-90)	61	EO: 41; 1: 50; 2: 9	NR	19	0	45
SEQUOIA	Zanubrutinib	241	70 (40-86)	63.9	0: 45.6; 1: 48.1; 2: 6.2	NR	17.8	0	51.9
	Bendamustine + Rituximab	238	70 (35-87)	60.5	0: 42.4; 1: 49.2; 2: 8.4	NR	19.3	0	50.8

Fonte: Extraído de referência 7

Medidas de resultado

Relativamente às medidas de resultado, o estudo MABLE só reportou sobrevivência livre de progressão (PFS) com base na avaliação do investigador, enquanto o estudo ALLIANCE não especificou entre avaliação pelo comité de revisão independente ou por avaliação do investigador. Assim, de forma a garantir a similaridade entre os resultados incluídos, a análise de cenário base baseou-se nos resultados da PFS com base na avaliação do investigador.

As curvas de *Kaplan-Meier* foram analisadas para verificar o pressuposto de riscos proporcionais. No entanto, convergências inesperadas no estudo MABLE levaram à recomendação de realizar uma NMA com polinómios fracionários como análise de sensibilidade.

Face à imaturidade dos dados de sobrevivência global, foi considerado não adequado efetuar uma NMA para esta medida de resultado.

Rede de evidência para Sobrevivência livre de progressão

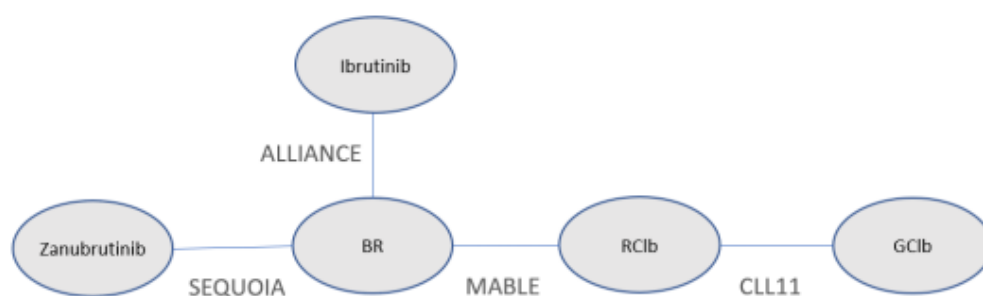


Figura 9. Rede de evidência final para análise da PFS - população não tratada previamente.

Fonte: Extraído de referência 7

As características clínicas e genéticas dos doentes com LLC, não previamente tratados e sem del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado, mostram que a maioria dos doentes nos quatro ensaios da rede de evidência para PFS não apresentava del(17p), com percentagens entre 93,7% e 99,6%. Nos ensaios SEQUOIA e ALLIANCE, a maioria dos doentes não tinha mutação TP53, registando 94,2% e 90,0%, respetivamente. Relativamente ao *status* mutacional IGHV, as proporções encontravam-se equilibradas na maioria dos ensaios, indicando uma

Brukina (zanubrutinib)

homogeneidade nesta característica entre os doentes. Assim, a Comissão concorda que a população não previamente tratada (TN) avaliada na NMA é suficientemente representativa do PICO definido para “doentes adultos com LLC, não previamente tratados, sem del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado”.

Para a análise desta medida de resultado, foram incluídos quatro estudos e cinco intervenções.

Tabela 20. Estudos e intervenções incluídos na comparação da PFS (população TN)

Trial	Latest Data Cut	Median Follow-up (Months)	Treatment Arm	N	HR (95% CI)	P-value
ALLIANCE	October 4, 2018	38	Ibrutinib	178	0.39 (0.26 to 0.58)	<0.001
			Bendamustine + Rituximab	176		
CLL11	October 10, 2017	62.5	Rituximab + Chlorambucil	330	0.49 (0.41 to 0.58)	<0.0001
			Obinutuzumab + Chlorambucil	333		
			Chlorambucil + Obinutuzumab	216		
MABLE	NR	23.3 to 23.5	Rituximab + Chlorambucil	120	0.523 (0.339 to 0.806)	0.003
			Bendamustine + Rituximab	121		
SEQUOIA	March 7, 2022	37.44	Zanubrutinib	241	0.33 (0.22 to 0.48)	P<0.0001
			Bendamustine + Rituximab	238		

Fonte: Extraído de referência 7

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação para o caso base, resultados confirmados pelo investigador, foi utilizado o modelo de efeitos fixos. Em doentes com LLC TN, zanubrutinib apresentou vantagem estatística e clinicamente significativa em comparação com clorambucilo + obinutuzumab, razão de riscos (HR)=0,35; ICr 95%: 0,19 a 0,65, bendamustina + rituximab, razão de risco (HR)=0,33; ICr95%: 0,22 a 0,49. A razão de risco de zanubrutinib vs. ibrutinib não foi estatisticamente significativa HR=0,84; ICr95% 0,48 a 1,49.

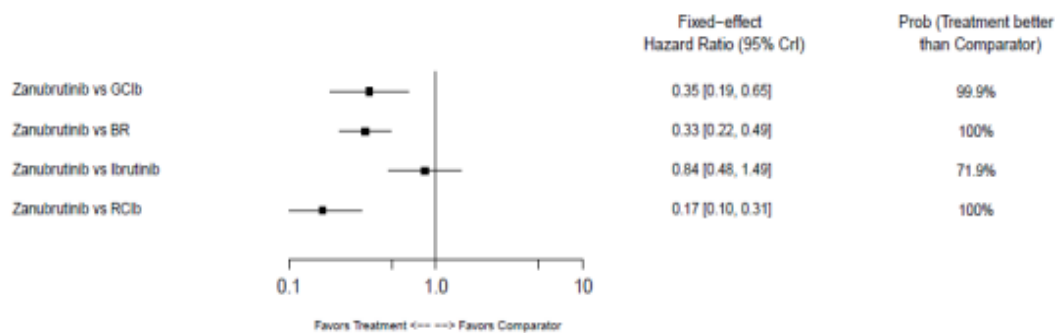


Figura 10. Gráfico de Forest Plot da análise da PFS - população TN.

Fonte: Extraído de referência 7

Aplicando a técnica estatística de modelação de relações não lineares, com base em polinómios fracionários (FP), o desempenho de zanubrutinib foi consistente com os resultados apresentados. Na comparação do par zanubrutinib *versus* ibrutinib, a razão de riscos diminuiu ao longo do tempo, sugerindo que zanubrutinib se tornou mais eficaz após o 20.º mês. As probabilidades de PFS projetadas para zanubrutinib foram relativamente altas (superiores a 80%) até ao 45.º mês. Salientar que os intervalos de credibilidade eram amplos, com diferenças, entre zanubrutinib e os outros tratamentos, não estatisticamente significativas, indicando incerteza e que os resultados devem ser interpretados com precaução.

Comparação indireta por meta-análise em rede na população de doentes adultos com LLC, população de doentes Recidivante/Refratária ao tratamento (R/R) (subpopulação 3)

No total foram incluídos quatro estudos únicos (de 34 publicações) na análise de exequibilidade para comparações indiretas, na população de doentes recidivante/refratária ao tratamento (R/R).

Tabela 21. Estudos identificados na RSL para a população recidivante/refratária ao tratamento (R/R)

Trial Name	NCT Number	Intervention/ Comparator	Primary Reference	# References Identified	Primary endpoint	Latest Data Cut-off
ALPINE	NCT03734016	Zanubrutinib; Ibrutinib	CSR 2022	4	ORR	OS: August 2022 PFS INC and IRC: August 2022
ASCEND	NCT02970318	Acalabrutinib; Rituximab + Idelalisib or Bendamustine	Ghia 2022	12	PFS	OS: September 2021 PFS INV and IRC: September 2021
ELEVATE-RR	NCT02477696	Acalabrutinib; Ibrutinib	Byrd 2021	6	PFS	OS: September 2020 PFS INV and IRC: September 2020
MURANO	NCT02005471	Venetoclax + Rituximab; Bendamustine + Rituximab	Kater 2020	11	PD	OS: May 2020 PFS INV: May 2020

Fonte: Extraído de referência 7

Desenho dos estudos

Globalmente, foram incluídos estudos clínicos aleatorizados, multicêntricos, internacionais e em regime aberto, considerados suficientemente comparáveis em tamanho amostral, geografia dos locais de estudo e *endpoints* primários para permitir uma análise conjunta. Contudo, verificou-se que a duração mediana de seguimento dos ensaios variou: O estudo ALPINE teve um seguimento mais curto, 11,6 meses, o estudo ASCEND 36 meses, o estudo ELEVATE-RR 40,9 meses e o estudo MURANO 59,2 meses.

Os estudos ASCEND e MURANO reportaram *outcomes* em datas de corte mais precoces (16,1 e 23,8 meses, respetivamente), pelo que foi recomendado uma análise de cenário usando estes cortes de dados intercalares, alinhando com o seguimento do estudo ALPINE.

O estudo ASCEND, após progressão da doença, permitiu o "*crossover*" de doentes do grupo controlo para o grupo de intervenção, em 35 dos 68 doentes (51,4%). O estudo MURANO permitiu "*crossover*" ou retratamento, com 25 de 194 (12,9%) doentes a serem retratados nove de 195 (4,6%) doentes com *crossover*. De realçar que não estavam disponíveis resultados de OS ajustados para "*crossover*", pelo que estas diferenças devem ser tidas em consideração aquando da interpretação dos resultados de OS na NMA.

Tabela 22. Desenho dos estudos (população R/R)

Trial	Study Phase and Design	Country/Region	Median follow-up in months (range)	Sample Size
ALPINE	RCT, phase III, OL	Multi-national	24.9 (0.1-37.0)	652
ASCEND	RCT, phase III, OL	Multi-national	45.3-46.5-	310
ELEVATE-RR	RCT, phase III, OL	Multi-national (15 countries)	40.9	808
MURANO	RCT, phase III, OL	Multi-national (20 countries)	59.2 (0-71.5)	489

Fonte: Extraído de referência 7

Critérios de inclusão e exclusão dos estudos

Na Tabela 23 estão indicados os critérios de inclusão e exclusão dos estudos incluídos na análise para a população recidivante/refratária ao tratamento (R/R).

Tabela 23. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos (população R/R)

Trial	Population	Inclusion criteria	Exclusion criteria
ALPINE	Adults with confirmed CLL/SLL that meets the Internal Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) criteria for disease and for requiring treatment	- Aged ≥18 years, be able to provide written informed consent and have a confirmed diagnosis of CLL or SLL that meets the IWCLL criteria for disease and for requiring treatment - R/R disease with ≥1 prior systemic therapies consisting of ≥2 cycles of treatment, measurable disease, an ECOG performance status of 0–2, adequate bone marrow function with or without growth factors and transfusions, adequate organ function and a life expectancy ≥6 months	Known polymphocytic leukemia or Richter’s transformation, clinically significant cardiovascular disease, QTcF prolongation >480 ms, history of a severe bleeding disorder, stroke or intracranial hemorrhage within 180 days, other malignancy within the past three years (except skin cancer, superficial bladder cancer, or carcinoma in situ of the cervix or breast), debilitating pulmonary disease, recent major surgery, ongoing infections or any prior treatment with a Bruton’s tyrosine kinase (BTK) inhibitor.
ASCEND	Adults with R/R CLL	- Aged ≥18 years with R/R CLL; ECOG 0-2 - Documented CD20-positive CLL, active disease meeting ≥ 1 of the following IWCLL 2008 criteria for requiring treatment, (see NCT registry for more info)	Known CNS lymphoma or leukemia.
ELEVATE-RR	Previously treated CLL patients with del(17p) or del(11q) by central lab	Adult patients with previously treated CLL with del(17p) or del(11q) by central lab, ECOG PS of ≤2	Significant cardiovascular disease, concomitant warfarin, or equivalent vitamin K antagonist treatment, prior BTK or BCL2 inhibitor treatment, or requiring treatment with proton-pump inhibitors.
MURANO	Previously treated adult patients with R/R CLL requiring therapy	Aged ≥18 years, had a diagnosis of R/R CLL that required therapy, had received one to three previous treatments (including at least one chemotherapy-containing regimen), had an ECOG status score of 0 or 1 (on a 5-point scale, with higher numbers indicating greater disability), and had adequate bone marrow, renal, and hepatic function	NR

Fonte: Extraído de referência 7

Rede de evidência

Relativamente à conectividade da rede, os estudos ALPINE e ELEVATE-RR estavam ligados através do braço ibrutinib como comparador comum. Os estudos ELEVATE-RR e ASCEND estavam ligados pelo comparador acalabrutinib e ASCEND e MURANO pelo comparador bendamustina-rituximab.

A rede resultante foi composta por um único ensaio por nó, permitindo comparações de zanubrutinib com ibrutinib, acalabrutinib, bendamustina-rituximab e venetoclax- rituximab. Contudo, comparações envolvendo venetoclax-rituximab devem ser analisadas com precaução, devido ao distanciamento, na rede, relativamente a zanubrutinib.

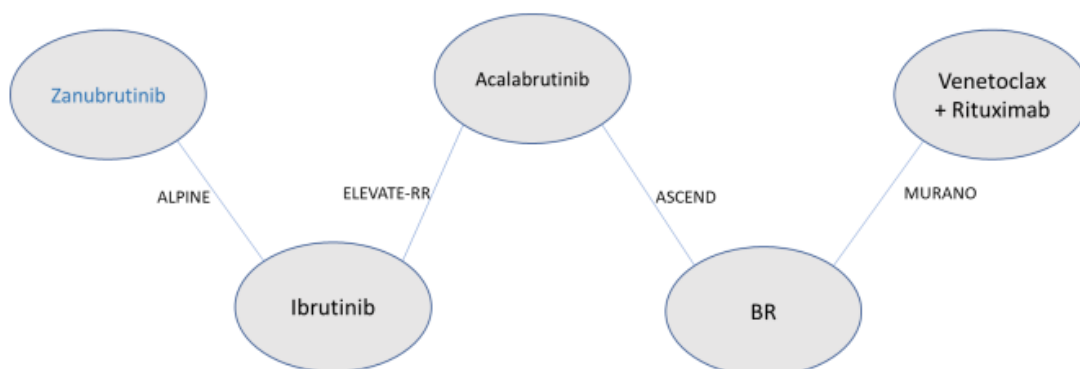


Figura 11. Rede de evidência de base da NMA na população R/R

Fonte: Extraído de referência 7

Características dos doentes nos estudos

Em relação às características dos doentes incluídos, estas variaram, com o estudo ALPINE a incluir doentes com LLC/LLPC, enquanto a maioria dos outros ensaios focava-se em LLC. A exceção foi o estudo ELEVATE-RR, que incluiu doentes com mutação del(17p) ou del(11q). As características basais foram semelhantes quanto à idade dos doentes (65 a 68 anos), estado ECOG (todos com >87% em ECOG 0-1) e estadio Rai (0-II de 58%-67%). Contudo, foram identificadas diferenças nas mutações del(17p) e del(11), com o estudo ELEVATE-RR a ter uma maior proporção de doentes com estas mutações (cerca de 64% del(11) e cerca de 46% del(17p)) comparado com os outros ensaios. No estudo ALPINE, a mutação del(17p) mostrou modificar a taxa de resposta global (ORR), e no estudo ASCEND demonstrou modificações de efeito em doentes de alto risco. O estado de mutação IGHV foi um modificador de efeito no estudo ELEVATE-RR. Apesar dessas diferenças, foi considerada a adequabilidade da realização de uma NMA, na condição de que essas diferenças seriam tidas em consideração aquando da interpretação dos resultados.

Tabela 24. Características basais dos doentes nos estudos da NMA (população R/R)

Trial name	Study arm	Sample Size	Median age (Range)	% male	ECOG (%)	Rai stage (%)	11q deletion with (%)	17p deletion with (%)	Unmutated (%)
ALPINE	Zanubrutinib	327	67 (35 -90)	65.1	0-1: 97.9; 2: 2.1	NR	27.8	13.8	70
	Ibrutinib	325	68 (35-89)	71.4	0-1: 96.0; 2: 4.0	NR	27.1	15.4	72
ASCEND	Acalabrutinib	155	68 (32-89)	69.7	0-1: 88.4; 2: 11.6	Stage 0-II: 58.1; Stage III-IV: 41.9	25	18.1	77
	Idelalisib + Rituximab or Bendamustine + Rituximab	155	67 (34-90)	64.5	0-1: 87.1; 2: 12.9	Stage 0-II: 58.1; Stage III-IV: 41.3; Missing: 0.6	29	14	82
ELEVATE-RR	Acalabrutinib	268	66 (41-89)	69	0-1: 92.2; 2: 7.5	Stage 0-II: 58.1; Stage III-IV: 48.9	62.3	46.3	82.1
	Ibrutinib	265	65 (28-88)	73.2	0-1: 91.7; 2: 8.3	Stage 0-II: 58.1; Stage III-IV: 50.6	66	45.7	89.4
MURANO	Venetoclax + Rituximab	194	64.5 (28-83)	70.1	0: 57.2; 1: 42.3; 2: 0.5	Stage 0-II: 67.7; Stage III-IV: 23.1	NR	26.6	68.3
	Bendamustine + Rituximab	195	66 (22-85)	77.4	0: 55.7; 1: 43.3; 2: 1.0	Stage 0-II: 73.6; Stage III-IV: 12.9	NR	27.2	68.3

Fonte: Extraído de referência 7

Medidas de resultado

Globalmente, foi considerada exequível a NMA nesta população para sobrevivência livre de progressão, avaliada pelo investigador e sobrevivência global, embora com limitações e assumindo determinados pressupostos.

Relativamente às medidas de resultado, foi adotada a PFS de acordo com a avaliação do investigador na análise do cenário base. No que diz respeito à OS, embora se verificasse maturidade dos dados apresentados nos quatro ensaios, não estão disponíveis dados separados para o braço comparador no ensaio ASCEND (escolha do investigador entre idelalisib-rituximab [n=119] ou BR [n=36]), sendo apenas apresentados dessa forma para a PFS. Assim, de forma a incluir o ensaio na rede de evidência, foi assumido que os efeitos relativos vs. idelalisib-rituximab e bendamustina-rituximab seriam semelhantes aos efeitos relativos vs. bendamustina-rituximab.

Sobrevivência global

Para a análise desta medida de resultado, foram incluídos quatro estudos e seis intervenções. Foi adotado o modelo de efeitos fixos na população ITT.

Brukina (zanubrutinib)

Não foram detetadas diferenças para o *outcome* OS no tratamento com zanubrutinib *versus* qualquer dos comparadores, nomeadamente, os de interesse para esta avaliação (ibrutinib e venetoclax + rituximab).

Tabela 25. Estudos e intervenções incluídos na comparação da OS (população R/R)

Trial	Latest Data Cut	Median Follow-up (Months)	Treatment Arm	N Rand.	HR (95% CI)	P-value
ALPINE	August 2022	29.6	Zanubrutinib	327	0.76 (0.51-1.11)	NR
			Ibrutinib	325		
ASCEND	September 3, 2020	46.5	Acalabrutinib	155	0.69 (0.46-1.04)	0.078
		45.3	Idelalisib + Rituximab Or Bendamustine + Rituximab	155		
ELEVATE-RR	September 15, 2020	41.1	Acalabrutinib	268	0.82 (0.59-1.15)	NR
			Ibrutinib	265		
MURANO	May 8, 2020	59.2	Venetoclax + Rituximab	194	0.4 (0.26-0.62)	<0.0001
			Bendamustine + Rituximab	195		

Fonte: Extraído de referência 7

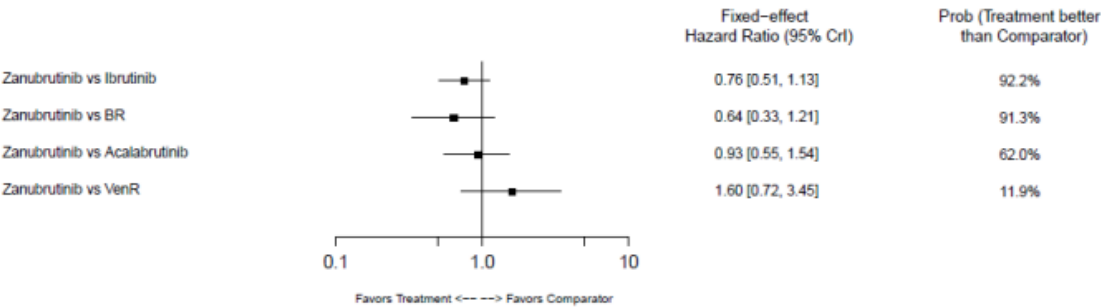


Figura 12. Gráfico de Forest Plot da análise da OS - população R/R.

Fonte: Extraído de referência 7

Sobrevivência livre de progressão

Relativamente aos comparadores de interesse, zanubrutinib foi associado a uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante do risco de progressão de doença ou morte, comparativamente ao tratamento com ibrutinib (razão de riscos, HR=0,65; ICr95% 0,49 a 0,86). Na comparação de zanubrutinib com

Brukinsa (zanubrutinib)

venetoclax-rituximab não se verificaram diferenças estatisticamente significativas (razão de riscos, HR=0,91; ICr 95% 0,48 a 1,72).

Tabela 26. Estudos e intervenções incluídos na comparação da PFS (população R/R)

Trial	Latest Data Cut	Median Follow-up (Months)	Treatment Arm	N rand.	HR (95% CI)	P-value
ALPINE	August 2022	29.6	Zanubrutinib	327	0.65 (0.49-0.86)	0.002
			Ibrutinib	325		
ASCEND		46.5	Acalabrutinib	155	0.24 (0.16-0.38)	<0.001
	September 3, 2021	45.3 ^a	Bendamustine + Rituximab	36		
ELEVATE-RR	September 15, 2020	40.9	Acalabrutinib	268	0.9 (0.69-1.16)	NR
			Ibrutinib	265		
MURANO	May 8, 2020	59.2	Venetoclax + Rituximab	194	0.19 (0.15-0.26)	<0.0001
			Bendamustine + Rituximab	195		

Fonte: Extraído de referência 7

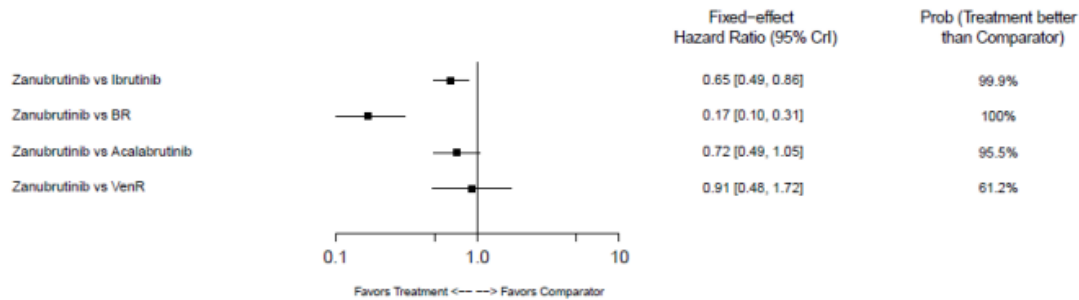


Figura 13. Gráfico de Forest Plot da análise da PFS - população R/R.

Fonte: Extraído de referência 7

Não foram apresentados resultados comparativos para qualidade de vida, internamentos, taxa de resposta completa, doença residual mínima, e medidas de segurança.

Comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC)⁷

Relativamente à população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC), não previamente tratados e com del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado, na primeira submissão em maio 2023, não existiam dados comparativos diretos ou indiretos que permitissem a comparação de zanubrutinib com os comparadores (ibrutinib e venetoclax- obinutuzumab) por métodos padrão, como a meta-análise em rede (NMA) submetida para outras populações.

Em outubro de 2023, a empresa submeteu uma comparação indireta ajustada não ancorada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), que permitem avaliar a eficácia comparativa de zanubrutinib *versus* vários comparadores, em doentes adultos com LLC, com ou sem tratamento prévio.

À data da análise interina, a Coorte 1 do estudo SEQUOIA era composta por 479 doentes sem del(17p), 241 no braço zanubrutinib e 238 no braço bendamustina-rituximab (BR). A Coorte 2 incluía 111 doentes com del(17p) tratados com zanubrutinib.

Na comparação indireta através de meta-análise em rede, apenas a Coorte 1 pode ser considerada, por não incluir doentes com del(17p). A utilização do método de comparação indireta por MAIC, permite a agregação dos dados da Coorte 1, doentes sem del(17p), e da Coorte 2, doentes com del(17p). Contudo, esta junção quebra a aleatorização em relação ao braço BR, dificultando a realização de uma MAIC ancorada, limitando-se, assim, a comparação indireta a uma MAIC não ancorada, introduzindo incerteza na análise dos resultados pelas limitações do método.

Comparação indireta por MAIC de zanubrutinib versus ibrutinib (população de doentes adultos com LLC, não previamente tratados e com del17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado) (Subpopulação 2)

Os resultados que avaliam a eficácia e segurança comparativas de zanubrutinib face a ibrutinib, na população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados e com del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado, baseiam-se na comparação indireta ajustada não ancorada por MAIC, usando os dados individuais agregados do estudo de zanubrutinib (estudo SEQUOIA, Coorte 1 e 2, n=352) e os dados do braço ibrutinib no estudo ALLIANCE (n=182).

O estudo ALLIANCE é um ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança de bendamustina-rituximab (BR), ibrutinib-rituximab (IR) ou ibrutinib em monoterapia, em doentes com LLC não tratados previamente. Um total de 547 doentes foi aleatorizado na proporção de 1:1:1 para os braços BR (n=183), IR (n=182) ou ibrutinib (n=182).

Na comparação indireta de zanubrutinib *versus* ibrutinib, foi efetuada uma análise de cenários. A análise naïve considerou as populações ITT não ajustadas. Os Modelos 1, 2 e 3 ajustaram as populações agregadas de zanubrutinib ao braço de ibrutinib no estudo ALLIANCE, resultando em tamanhos amostrais efetivos (ESS) de 198,44, 193,53 e 73,06 doentes, respetivamente.

Características dos doentes no estudo SEQUOIA (zanubrutinib) e ALLIANCE (ibrutinib)

As características basais dos doentes, na população ITT do estudo SEQUOIA (zanubrutinib) e do estudo ALLIANCE (ibrutinib) apresentam-se na Tabela 27.

Tabela 27. Características dos doentes (MAIC), zanubrutinib vs. ibrutinib - Análise naïve não ajustada

Population Characteristics		Ibrutinib ITT Population in ALLIANCE (N = 182)	Zanubrutinib ITT Population in SEQUOIA (N = 352)
IGHV mutation	Mutated (vs. unmutated), %	36.90%	43.60%
Cytogenetic mutation as per hierarchy	del17p (vs. del13q), %	5.00%	31.80%
	del11q (vs. del13q), %	19.30%	11.60%
	Trisomy 12 (vs. del13q), %	22.10%	12.50%
	None (vs. del13q), %	17.70%	15.90%
TP53 mutation	Yes (vs. no), %	8.90%	18.20%
β_2 -microglobulin, mg/L	Elevated (vs. normal), %	87.90%	63.60%
Age, years	Median	71	70
Sex	Male (vs. female), %	67.60%	66.20%
Complex karyotype (≥ 3 abnormalities)	Yes (vs. no), %	23.60%	26.60%
Rai stage	High risk [III-IV] (vs. intermediate [I-II]), %	54.40%	47.20%
ECOG PS	0, %	47.80%	43.80%
	1, %	49.50%	48.00%
Cancer type	CLL (vs. SLL), %	100.00%	91.20%
Creatinine clearance, mL/min	Median	69	70
Hemoglobin, g/dL	Median	11	12
Platelet count, $\times 10^9$ cells/L	Median	130	152
White blood count, $\times 10^3$ /uL	Median	79	69
Splenomegaly	Yes (vs. no), %	36.30%	62.80%
Lactate Dehydrogenase, U/L	Elevated (vs. normal), %	43.40%	35.80%

Fonte: Extraído de referência 8

Medidas de resultado

As medidas de resultado, de interesse, incluíram os indicadores tempo até evento sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global.

Análise estatística

Comparação indireta ajustada não ancorada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), usando os dados individuais agregados das Coortes 1 e 2 do estudo de zanubrutinib (SEQUOIA) e os dados do braço ibrutinib (estudo ALLIANCE).

Foram identificadas as características prognósticas e modificadoras de efeito do tratamento e aplicada a derivação dos ponderadores na população agregada do ensaio com zanubrutinib de forma a ajustar à população do estudo ALLIANCE, utilizando um modelo de regressão logística.

Foi aplicada a ponderação para estimar resultados ajustados de medidas de resultado nos doentes na população agregada do ensaio com zanubrutinib e calcular o tamanho amostral efetivo (*effective sample size*).

Resultados

Comparação 1: zanubrutinib vs. ibrutinib

Na análise vs. ibrutinib, os potenciais fatores de prognóstico e modificadores de efeito do tratamento foram identificados, comparando o nível de efeito desses fatores nos resultados de PFS, nos estudos publicados em doentes com LLC não tratados previamente. Com base nessa evidência, foram considerados modificadores de efeito as seguintes características basais: mutação IGHV (mutado vs. não mutado); mutação citogenética (e.g., del(17q), del(11q), mutação TP53); β 2-microglobulina (e.g., >3,5 mg/L vs. $\leq$ 3,5 mg/L); metilação ZAP-70 (não metilado vs. metilado); estadios da LLC (e.g., estadios de *Binet*, estadios Rai). Foram também identificadas as variáveis de prognóstico com potencial modificador de efeito do tratamento e as variáveis de prognóstico.

Com base nesses modificadores de efeito e variáveis de prognóstico foi feito o ajustamento nos diferentes cenários e calculado o tamanho efetivo da amostra (ESS), (Tabela 28).

Tabela 28. Características identificadas como potenciais modificadores de efeito e ESS

Population Characteristics		Model 1 (ESS = 198.44)	Model 2 (ESS = 193.53)	Model 3 (ESS = 73.06)
IGHV mutation	Mutated (vs. unmutated), %	✓	✓	✓
Cytogenetic mutation as per hierarchy	del17p (vs. del13q), %	✓	✓	✓
	del11q (vs. del13q), %	✓	✓	✓
	Trisomy 12 (vs. del13q), %	✓	✓	✓
	None (vs. del13q), %	✓	✓	✓
TP53 mutation	Yes (vs. no), %	✓	✓	✓
β ₂ -microglobulin, mg/L	Elevated (vs. normal), %		✓	
Age, years	Median	✓	✓	✓
Sex	Male (vs. female), %	✓	✓	✓
Complex karyotype (≥3 abnormalities)	Yes (vs. no), %			✓
Rai stage	High risk [III-IV] (vs. intermediate [I-II]), %	✓	✓	✓
ECOG PS	0, %	✓	✓	✓
	1, %	✓	✓	✓
Cancer type	CLL (vs. SLL), %	✓	✓	✓
Creatinine clearance, mL/min	Median			
Hemoglobin, g/dL	Median			
Platelet count, x 10 ⁹ cells/L	Median			
White blood count, x 10 ³ /uL	Median			
Splenomegaly	Yes (vs. no), %			
Lactate Dehydrogenase, U/L	Elevated (vs. normal), %			

Fonte: Extraído de referência 8

Na Tabela 29 estão indicadas as características dos doentes, após ajustamento, em cada cenário de análise. A população da intervenção em cada cenário foi recalculada.

Tabela 29. Características dos doentes (MAIC), zanubrutinib vs. ibrutinib - Análise ajustada

Population Characteristics		Ibrutinib ITT Population In ALLIANCE (N = 182)	Re-weighted Zanubrutinib Population In SEQUOIA		
			Model 1 (ESS = 198.86)	Model 2 (ESS = 193.62)	Model 3 (ESS = 127.35)
IGHV mutation	Mutated (vs. unmutated), %	36.90%	36.90%	36.90%	36.90%
Cytogenetic mutation as per hierarchy	del17p (vs. del13q), %	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
	del11q (vs. del13q), %	19.30%	19.30%	19.30%	19.30%
	Trisomy 12 (vs. del13q), %	22.10%	22.10%	22.10%	22.10%
	None (vs. del13q), %	17.70%	17.70%	17.70%	17.70%
TP53 mutation	Yes (vs. no), %	8.90%	8.90%	8.90%	8.90%
β ₂ -microglobulin, mg/L	Elevated (vs. normal), %	87.90%	61.90%	87.90%	58.80%
Age, years	Median	71	71	70	71
Sex	Male (vs. female), %	67.60%	67.60%	67.60%	67.60%
Complex karyotype (≥3 abnormalities)	Yes (vs. no), %	23.60%	14.50%	14.60%	23.60%
Rai stage	High risk [III-IV] (vs. intermediate [I-II]), %	54.40%	54.40%	54.40%	54.40%
ECOG PS	0, %	47.80%	47.80%	47.80%	47.80%
	1, %	49.50%	49.50%	49.50%	49.50%
Cancer type	CLL (vs. SLL), %	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
Creatinine clearance, mL/min	Median	69	68	68	68
Hemoglobin, g/dL	Median	11	11.7	11.7	11.8
Platelet count, x 10 ⁹ cells/L	Median	130	141.28	142.09	135.79
White blood count, x 10 ³ /uL	Median	79	73.32	76.34	77.81
Splenomegaly	Yes (vs. no), %	36.30%	65.90%	66.10%	61.50%
Lactate Dehydrogenase, U/L	Elevated (vs. normal), %	43.40%	35.20%	34.90%	31.50%

Brukinsa (zanubrutinib)

Fonte: Extraído de referência 8

Eficácia

Sobrevivência global

Relativamente ao indicador sobrevivência global, análise ajustada, não se verificaram diferenças com significado estatístico entre zanubrutinib e ibrutinib, em nenhum dos cenários.

Tabela 30. Eficácia relativa na comparação de OS (zanubrutinib vs. ibrutinib)

Matching Model	OS of Zanubrutinib vs. Ibrutinib (HR, 95% CI, p-value)	
	Naïve Comparison	Population-adjusted Comparison
Model 1 (ESS=198.44)	0.73 (95% CI: 0.39-1.35), p-value=0.3166	0.79 (95% CI: 0.38-1.64), p-value=0.5287
Model 2 (ESS=193.53)		0.79 (95% CI: 0.38-1.63), p-value=0.5209
Model 3 (ESS=73.06)		0.57 (95% CI: 0.22-1.51), p-value=0.2610

Fonte: Extraído de referência 8

Sobrevivência livre de progressão

Na avaliação da sobrevivência livre de progressão, análise ajustada, não se verificaram diferenças com significado estatístico entre zanubrutinib e ibrutinib, em nenhum dos cenários.

Tabela 31. Eficácia relativa na comparação de PFS (zanubrutinib vs. ibrutinib)

Matching Model	PFS-INV of Zanubrutinib vs. Ibrutinib (HR, 95% CI, p-value)	
	Naïve Comparison	Population-adjusted Comparison
Model 1 (ESS=198.44)	1.04 (95% CI: 0.64-1.70), p-value=0.8758	1.04 (95% CI: 0.57-1.86), p-value=0.9082
Model 2 (ESS=193.53)		1.04 (95% CI: 0.58-1.88), p-value=0.8926
Model 3 (ESS=73.06)		0.64 (95% CI: 0.30-1.34), p-value=0.2371

Fonte: Extraído de referência 8

Segurança

Eventos adversos Grau 3-4

A avaliação comparativa da segurança entre zanubrutinib e ibrutinib baseou-se em nove efeitos adversos (EA), de grau 3 ou superior, identificados no ensaio ALLIANCE. Desses, seis apresentavam definições comparáveis às do ensaio SEQUOIA, enquanto os restantes três foram excluídos devido à falta de informação suficiente para uma comparação válida. A análise comparativa foi realizada através dos cenários naïve (não ajustada) e Modelo 1 para os seis EA de interesse.

A duração mediana do tratamento com ibrutinib, no ensaio ALLIANCE, foi de 32 meses, e no ensaio SEQUOIA, a mediana de tratamento com zanubrutinib foi de 27 meses. Esta diferença poderá causar um enviesamento a favor de zanubrutinib, pelo que os resultados devem ser interpretados com precaução.

Os resultados indicaram uma melhoria estatisticamente significativa a favor do tratamento com zanubrutinib para os EA, anemia, fibrilhação auricular e hipertensão em ambos os cenários, além de contagem de plaquetas diminuída no cenário naïve. Não foram detetadas diferenças significativas entre os tratamentos para contagem de neutrófilos diminuída e neutropenia febril.

Tabela 32. Segurança relativa - EA Grau 3-4 (zanubrutinib vs. ibrutinib)

Grade 3+ AE	Ibrutinib in ALLIANCE, N=180	Zanubrutinib in SEQUOIA (A+C safety), N=351	Naïve Comparison OR (95% CI, p-value)	Adjusted Comparison, (by Model 1, ESS=198) OR (95% CI, p-value)
Anemia	21 (11.7%)	1 (0.3%)	0.02 (0.00, 0.16), p<0.001	0.04 (0.00, 0.29), p=0.002
Decreased neutrophil count	27 (15.0%)	46 (13.1%)	0.85 (0.51, 1.43), p=0.549	0.79 (0.43, 1.42), p=0.422
Decreased platelet count	12 (6.7%)	6 (1.7%)	0.24 (0.09, 0.66), p=0.005	0.46 (0.17, 1.23), p=0.120
Febrile neutropenia	3 (1.7%)	3 (0.9%)	0.51 (0.10, 2.55), p=0.411	0.70 (0.12, 3.94), p=0.687
Atrial fibrillation	17 (9.4%)	5 (1.4%)	0.14 (0.05, 0.38), p<0.001	0.06 (0.01, 0.38), p=0.003
Hypertension	53 (29.4%)	22 (6.3%)	0.16 (0.09, 0.27), p<0.001	0.16 (0.08, 0.31), p<0.001

Fonte: Extraído de referência 8

Comparação 2: zanubrutinib vs. venetoclax-obinutuzumab

Os resultados que avaliam a eficácia comparativa de zanubrutinib em relação a venetoclax-obinutuzumab (VO) na população de adultos com LLC, não previamente tratados, com del17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado, provêm de uma comparação indireta (MAIC) entre a população de zanubrutinib do ensaio SEQUOIA (n=352) e os doentes tratados com VO no ensaio CLL14 (n=216).

O ensaio CLL14 é um estudo clínico de fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança do VO em doentes com LLC não tratados previamente. Um total de 432 doentes foi aleatorizado na proporção 1:1 para venetoclax-obinutuzumab (n=216) ou para clorambucilo-obinutuzumab (CLBO), (n=216).

Na comparação indireta, foram utilizadas diferentes análises. A análise naïve considerou as populações com intenção-de-tratar (ITT) não ajustadas. Nos Modelos 1 e 2, a população de zanubrutinib foi ajustada ao braço VO, resultando em tamanhos amostrais efetivos (ESS) de 161 e 153 doentes, respetivamente.

Características dos doentes no estudo SEQUOIA (zanubrutinib) e CLL14 (venetoclax- obinutuzumab)

As características basais dos doentes, na população ITT do estudo SEQUOIA (zanubrutinib) e do estudo CLL14 (venetoclax + obinutuzumab) apresentam-se na Tabela 33.

Tabela 33. Características dos doentes (MAIC), zanubrutinib vs. venetoclax + obinutuzumab - Análise naïve não ajustada

Population Characteristics		VEN-OB ITT Population in CLL14 (N = 216)	Zanubrutinib ITT Population in SEQUOIA (N = 352)
Cytogenetic subgroup as per hierarchy	del17p (vs. del13q), %	8.10%	31.80%
	del11q (vs. del13q), %	17.10%	11.60%
	Trisomy 12 (vs. del13q), %	17.10%	12.50%
	None (vs. del13q), %	23.80%	15.90%
TP53 mutation	Yes (vs. no), %	12.00%	18.20%
IGHV mutation	Mutated (vs. unmutated), %	38.60%	43.60%
β ₂ -Microglobulin, mg/L	>3.5 (vs. ≤3.5), %	59.40%	63.60%
	Median	3.9	4
Age, years	≥75 (vs. <75), %	33.30%	25.60%
	Median	72	70
Sex	Male (vs. female), %	67.60%	66.20%
ECOG PS	1 (vs. 0), %	45.80%	48.00%
	2+ (vs. 0), %	13.00%	8.20%
Binet stage	B (vs. A), %	35.20%	54.50%
	C (vs. A), %	43.50%	31.00%
CLL-IPI	Intermediate (2-3) (vs. Low), %	25.00%	22.40%
	High (4-6) (vs. Low), %	60.00%	54.50%
	Very high (7-10) (vs. Low), %	6.00%	14.40%
Creatinine clearance, mL/min	<70 (vs. ≥70), %	59.50%	48.30%
	Median	65.2	70
Complex karyotype (≥3 abnormalities)	Yes (vs. no), %	17.00%	26.60%
Cancer type	CLL (vs. SLL), %	100.00%	91.20%
Time from initial diagnosis, months	Median	31.2	29

Brukina (zanubrutinib)

B-symptoms (Fever, night sweats, fatigue, or weight loss)	Yes (vs. no), %	48.00%	57.10%
CIRS	>6 (vs ≤6), %	86.10%	25.40%

Fonte: Extraído de referência 8

Medidas de resultado

As medidas de resultado, de interesse, incluíram os indicadores tempo até evento sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global.

Análise estatística

Comparação indireta ajustada não ancorada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), usando os dados individuais agregados das Coortes 1 e 2 do estudo de zanubrutinib (SEQUOIA) e os dados do braço venetoclax-obinutuzumab (estudo CLL14).

Foram identificadas as características prognósticas e modificadoras de efeito do tratamento e aplicada a derivação dos ponderadores na população agregada do ensaio com zanubrutinib de forma a ajustar à população do estudo CLL14, utilizando um modelo de regressão logística.

Foi aplicada a ponderação para estimar resultados ajustados de medidas de resultado nos doentes na população agregada do ensaio com zanubrutinib e calcular o tamanho amostral efetivo (*effective sample size*).

Características dos doentes incluídos nos estudos da MAIC

Na análise vs. venetoclax-obinutuzumab, os potenciais fatores de prognóstico e modificadores de efeito do tratamento foram identificados, comparando o nível de efeito desses fatores nos resultados de PFS, nos estudos publicados em doentes com LLC não tratados previamente. Com base nessa evidência, foram considerados modificadores de efeito as seguintes características basais: mutação IGHV (mutado vs. não mutado); mutação citogenética (e.g., del(17q), del(11q), mutação TP53); β 2-microglobulina (e.g., >3,5 mg/L vs. ≤3,5 mg/L); estadio

Brukina (zanubrutinib)

da LLC (e.g., estadios de Binet), LLC-IPI, tempo desde o diagnóstico e CIRS (>6 vs. ≤6). Foram também identificadas as variáveis de prognóstico com potencial modificador de efeito do tratamento e as variáveis de prognóstico.

Com base nesses modificadores de efeito e variáveis de prognóstico foi feito o ajustamento nos diferentes cenários e calculado o tamanho efetivo da amostra (ESS), (Tabela 34).

Tabela 34. Características identificadas como potenciais modificadores de efeito e ESS

Population Characteristics		Model 1 ESS=161	Model 2 ESS=153
	del17p (vs. del13q), %	✓	✓
Cytogenetic subgroup as per hierarchy	del11q (vs. del13q), %	✓	✓
	Trisomy 12 (vs. del13q), %	✓	✓
	None (vs. del13q), %	✓	✓
TP53 mutation	Yes (vs. no), %	✓	✓
IGHV mutation	Mutated (vs. unmutated), %	✓	✓
β ₂ -Microglobulin, mg/L	>3.5 (vs. ≤3.5), %	✓	✓
	Median	✓	✓
Age, years	≥75 (vs. <75), %	✓	✓
	Median	✓	✓
Sex	Male (vs. female), %	✓	✓
ECOG PS	1 (vs. 0), %	✓	✓
	2+ (vs. 0), %	✓	✓
Binet stage	B (vs. A), %	✓	✓
	C (vs. A), %	✓	✓
CLL-IPI	Intermediate (2-3) (vs. Low), %		✓
	High (4-6) (vs. Low), %		✓
	Very high (7-10) (vs. Low), %		✓
Creatinine clearance, mL/min	<70, %	✓	✓
	Median	✓	✓
Complex karyotype (≥3 abnormalities)	Yes (vs. no), %		
Cancer type	CLL (vs. SLL), %	✓	✓
Time from initial diagnosis, months	Median	✓	✓
B-symptoms (Fever, night sweats, fatigue, or weight loss)	Yes (vs. no), %	✓	✓
CIRS	>6 (vs. ≤6), %		

Fonte: Extraído de referência 8

Na Tabela 35 estão indicadas as características dos doentes, após ajustamento, em cada cenário de análise. A população da intervenção em cada cenário foi recalculada.

Tabela 35. Características dos doentes (MAIC), zanubrutinib vs. venetoclax + obinutuzumab - Análise ajustada

Population Characteristics		VEN-OBI ITT Population In CLL14 (N = 216)	Re-weighted Zanubrutinib Population In SEQUOIA (ESS = 161)
Cytogenetic subgroup as per hierarchy	del17p (vs. del13q), %	8.10%	8.10%
	del11q (vs. del13q), %	17.10%	17.10%
	Trisomy 12 (vs. del13q), %	17.10%	17.10%
	None (vs. del13q), %	23.80%	23.80%
TP53 mutation	Yes (vs. no), %	12.0%	12.0%
IGHV mutation	Mutated (vs. unmutated), %	38.60%	38.60%
β ₂ -Microglobulin, mg/L	>3.5 (vs. ≤3.5), %	59.40%	59.40%
	Median	3.9	3.875
Age, years	≥75 (vs. <75), %	33.30%	33.30%
	Median	72	71.399
Sex	Male (vs. female), %	67.60%	67.60%
	1 (vs. 0), %	45.80%	45.80%
ECOG PS	2+ (vs. 0), %	13.00%	13.00%
	B (vs. A), %	35.20%	35.20%
Binet stage	C (vs. A), %	43.50%	43.50%
	Intermediate (2-3) (vs. Low), %	25.00%	23.50%
CLL-IPI	High (4-6) (vs. Low), %	60.00%	55.30%
	Very high (7-10) (vs. Low), %	6.00%	9.50%
Creatinine clearance, mL/min	<70 (vs. ≥70), %	59.50%	59.50%
	Median	65.2	65.297
Complex karyotype (≥3 abnormalities)	Yes (vs. no), %	17.00%	20.20%
Cancer type	CLL (vs. SLL), %	100.00%	100.00%
Time from initial diagnosis, months	Median	31.2	31.21

B-symptoms (Fever, night sweats, fatigue, or weight loss)	Yes (vs. no), %	48.00%	48.00%
CIRS	>6 (vs ≤6), %	86.10%	25.60%

Fonte: Extraído de referência 8

Eficácia

Sobrevivência global

Na análise da medida de resultado sobrevivência global, análise ajustada, não se verificaram diferenças com significado estatístico entre zanubrutinib e venetoclax- obinutuzumab, nos dois cenários.

Tabela 36. Eficácia relativa para a comparação de OS

Matching Model	OS for Zanubrutinib vs. VEN-OBI (HR, 95% CI, p-value)	
	Naïve Comparison	Population-adjusted Comparison
Model 1 (ESS=161)	0.72 (95% CI: 0.40-1.31), p-value=0.2884;	0.92 (95% CI: 0.45-1.87), p-value=0.8150
Model 2 (ESS=153)		0.89 (95% CI: 0.42-1.90), p-value=0.7727

Fonte: Extraído de referência 8

Sobrevivência livre de progressão

Relativamente à sobrevivência livre de progressão, na análise ajustada, verificou-se uma diferença sem significado estatístico entre zanubrutinib e venetoclax-obinutuzumab, nos dois cenários.

Tabela 37. Eficácia relativa para a comparação de PFS

Matching Model	PFS-IRC of Zanubrutinib vs. VEN-Obi (HR, 95% CI, p-value)	
	Naïve Comparison	Population-adjusted Comparison
Model 1 (ESS=161)	HR=0.97 (95% CI: 0.61-1.55), p-value=0.9069	0.93 (95% CI: 0.52-1.65), p-value=0.7930
Model 2 (ESS=153)		0.94 (95% CI: 0.51-1.73), p-value= 0.8521

Fonte: Extraído de referência 8

Esta avaliação de evidência por MAIC foi considerada não adequada para esta avaliação.

6. Avaliação da evidência por *outcomes*

O benefício adicional de zanubrutinib foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 38 a 46).

Subpopulação 1- Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado (NMA - TN).

Tabela 38. Doentes adultos com LLC, não previamente tratados, sem del17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Bendamustina-rituximab (BR)	Não provado	Não avaliado
Qualidade de vida	8	Zanubrutinib	Bendamustina-rituximab (BR)	Não provado	Não avaliado
Internamentos	7	Zanubrutinib	Bendamustina-rituximab (BR)	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	6	Zanubrutinib	Bendamustina-rituximab (BR)	Provado	
Taxa de resposta completa	6	Zanubrutinib	Bendamustina-rituximab (BR)	Não provado	Não avaliado
Doença residual mínima	5	Zanubrutinib	Bendamustina-rituximab (BR)	Não provado	Não avaliado
Mortalidade por eventos adversos	9	Zanubrutinib	Bendamustina-rituximab (BR)	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Bendamustina-rituximab (BR)	Não provado	Não avaliado
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Zanubrutinib	Bendamustina-rituximab (BR)	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Zanubrutinib	Bendamustina-rituximab (BR)	Não provado	Não avaliado

Tabela 39. Doentes adultos com LLC, não previamente tratados, sem del17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Clorambucilo-obinutuzumab (CLBOI)	Não provado	Não avaliado
Qualidade de vida	8	Zanubrutinib	Clorambucilo-obinutuzumab (CLBOI)	Não provado	Não avaliado
Internamentos	7	Zanubrutinib	Clorambucilo-obinutuzumab (CLBOI)	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	6	Zanubrutinib	Clorambucilo-obinutuzumab (CLBOI)	Provado	
Taxa de resposta completa	6	Zanubrutinib	Clorambucilo-obinutuzumab (CLBOI)	Não provado	Não avaliado
Doença residual mínima	5	Zanubrutinib	Clorambucilo-obinutuzumab (CLBOI)	Não provado	Não avaliado
Mortalidade por eventos adversos	9	Zanubrutinib	Clorambucilo-obinutuzumab (CLBOI)	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Clorambucilo-obinutuzumab (CLBOI)	Não provado	Não avaliado
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Zanubrutinib	Clorambucilo-obinutuzumab (CLBOI)	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Zanubrutinib	Clorambucilo-obinutuzumab (CLBOI)	Não provado	Não avaliado

Tabela 40. Doentes adultos com LLC, não previamente tratados, sem del17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Qualidade de vida	8	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Internamentos	7	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	6	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Sem diferença estatística
Taxa de resposta completa	6	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Doença residual mínima	5	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Mortalidade por eventos adversos	9	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado

Tabela 41. Doentes adultos com LLC, não previamente tratados, sem del17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Não avaliado
Qualidade de vida	8	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Não avaliado
Internamentos	7	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	6	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Não avaliado
Taxa de resposta completa	6	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Não avaliado
Doença residual mínima	5	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Não avaliado
Mortalidade por eventos adversos	9	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Não avaliado
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Não avaliado

Subpopulação 2 - Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado (MAIC não ancorada).

Tabela 42. Doentes adultos com LLC, não previamente tratados, com del17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Evidência não adequada
Qualidade de vida	8	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Evidência não adequada
Internamentos	7	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Evidência não adequada
Sobrevivência livre de progressão	6	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Evidência não adequada
Taxa de resposta completa	6	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Evidência não adequada
Doença residual mínima	5	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Evidência não adequada
Mortalidade por eventos adversos	9	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Evidência não adequada
Eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Evidência não adequada
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Evidência não adequada
Eventos adversos	6	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Evidência não adequada

Tabela 43. Doentes adultos com LLC, não previamente tratados, com del17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Evidência não adequada
Qualidade de vida	8	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Evidência não adequada
Internamentos	7	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Evidência não adequada
Sobrevivência livre de progressão	6	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Evidência não adequada
Taxa de resposta completa	6	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Evidência não adequada
Doença residual mínima	5	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Evidência não adequada
Mortalidade por eventos adversos	9	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Evidência não adequada
Eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Evidência não adequada
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Evidência não adequada
Eventos adversos	6	Zanubrutinib	Venetoclax-obinutuzumab (VO)	Não provado	Evidência não adequada

Subpopulação 3 - Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, previamente tratados (NMA – R/R).

Tabela 44. Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, previamente tratados

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Sem diferença estatística
Qualidade de vida	8	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Internamentos	7	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	6	Zanubrutinib	Ibrutinib	Provado	
Taxa de resposta completa	6	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Doença residual mínima	5	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Mortalidade por eventos adversos	9	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não provado	Não avaliado

Tabela 45. Doentes adultos com leucemia linfocítica crônica, previamente tratados

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Venetoclax-rituximab	Não provado	Sem diferença estatística
Qualidade de vida	8	Zanubrutinib	Venetoclax-rituximab	Não provado	Não avaliado
Internamentos	7	Zanubrutinib	Venetoclax-rituximab	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	6	Zanubrutinib	Venetoclax-rituximab	Não provado	Sem diferença estatística
Taxa de resposta completa	6	Zanubrutinib	Venetoclax-rituximab	Não provado	Não avaliado
Doença residual mínima	5	Zanubrutinib	Venetoclax-rituximab	Não provado	Não avaliado
Mortalidade por eventos adversos	9	Zanubrutinib	Venetoclax-rituximab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Venetoclax-rituximab	Não provado	Não avaliado
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Zanubrutinib	Venetoclax-rituximab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Zanubrutinib	Venetoclax-rituximab	Não provado	Não avaliado

Tabela 46. Doentes adultos com leucemia linfocítica crônica, previamente tratados

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Obinutuzumab-clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Qualidade de vida	8	Zanubrutinib	Obinutuzumab-clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Internamentos	7	Zanubrutinib	Obinutuzumab-clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	6	Zanubrutinib	Obinutuzumab-clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Taxa de resposta completa	6	Zanubrutinib	Obinutuzumab-clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Doença residual mínima	5	Zanubrutinib	Obinutuzumab-clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Mortalidade por eventos adversos	9	Zanubrutinib	Obinutuzumab-clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Obinutuzumab-clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Zanubrutinib	Obinutuzumab-clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Zanubrutinib	Obinutuzumab-clorambucilo	Não provado	Não avaliado

Tabela 47. Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, previamente tratados					
Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Idelalisib-rituximab	Não provado	Não avaliado
Qualidade de vida	8	Zanubrutinib	Idelalisib-rituximab	Não provado	Não avaliado
Internamentos	7	Zanubrutinib	Idelalisib-rituximab	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	6	Zanubrutinib	Idelalisib-rituximab	Não provado	Não avaliado
Taxa de resposta completa	6	Zanubrutinib	Idelalisib-rituximab	Não provado	Não avaliado
Doença residual mínima	5	Zanubrutinib	Idelalisib-rituximab	Não provado	Não avaliado
Mortalidade por eventos adversos	9	Zanubrutinib	Idelalisib-rituximab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Idelalisib-rituximab	Não provado	Não avaliado
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	7	Zanubrutinib	Idelalisib-rituximab	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Zanubrutinib	Idelalisib-rituximab	Não provado	Não avaliado

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. A certeza da evidência foi classificada como baixa (ver limitações no ponto 8.).

A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de zanubrutinib para *“tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC).”*

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de zanubrutinib em três subpopulações: Subpopulação 1- Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado; em que a intervenção era zanubrutinib; e os comparadores eram inibidor cinase BTK em monoterapia (ibrutinib), Venetoclax-obinutuzumab, Clorambucilo-obinutuzumab e Regime de imuno(químio)terapia (protocolo R-FC ou R-bendamustina; Subpopulação 2-Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado; em que a intervenção era zanubrutinib; e os comparadores eram Inibidor cinase BTK em monoterapia (ibrutinib) e Venetoclax-obinutuzumab; Subpopulação 3-Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, previamente tratados; em que a intervenção era zanubrutinib; e os comparadores eram inibidor cinase BTK em monoterapia (ibrutinib), Venetoclax-rituximab, Clorambucilo- obinutuzumab e Rituximab + idelalisib.

O TAIM submeteu o CSR do estudo SEQUOIA. O estudo SEQUOIA (BGB-3111-304)³ foi um estudo de fase 3, em regime aberto, randomizado e multicêntrico. Este estudo visou avaliar a eficácia e segurança de zanubrutinib vs. o regime de químio(imuno)terapia bendamustina-rituximab, no tratamento de primeira linha de doentes com LLC, com ≥ 65 anos ou entre 18 e 65 anos e inelegíveis para tratamento com FC-R (fludarabina/ciclofosfamida/rituximab), (unfit). Os resultados do estudo foram avaliados na data de corte de 7 de maio de 2021 (análise interina, correspondendo a um tempo mediano de seguimento de 26 meses) e 7 de março

de 2022 (análise adicional, correspondendo a um tempo mediano de seguimento de 36 meses). O estudo incluiu quatro coortes, definidas com base na presença ou ausência de del(17p) ou mutação TP53. A coorte 1 do estudo (n=479), que avaliou a eficácia de zanubrutinib em comparação com o regime BR, em doentes com LLC com ≥65 anos ou entre 18 e 65 anos e inelegíveis para tratamento com FC-R (unfit), não tratados previamente, dos quais 93,7% (449/479) não apresentavam del(17p) ou mutação TP53 e 45,7% (219/479) não apresentavam IGHV não-mutado, foi considerada a coorte de interesse para esta avaliação. A medida de resultado de eficácia primária consistiu em avaliar a eficácia de zanubrutinib para prolongar a sobrevivência livre de progressão (PFS) em comparação com o regime bendamustina-rituximab. Este estudo, isoladamente, foi considerado não relevante para esta avaliação, uma vez que não permite a comparação com todos os comparadores definidos no PICO.

O TAIM submeteu ainda o estudo ALPINE. O ensaio ALPINE (BGB-3111-305)⁵ foi um ensaio multicêntrico, de fase 3, aberto, randomizado e multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança de zanubrutinib (n=327) vs. ibrutinib (n=325) no tratamento de doentes adultos ≥18 anos de idade, com LLC recidivante/refratária (R/R) a pelo menos uma terapêutica prévia. O estudo decorreu em 113 centros de quinze países da América do Norte, Europa e Ásia. O primeiro doente recebeu zanubrutinib a 01 de novembro 2018. A previsão de duração do estudo foi de 51 meses. A medida de resultado de eficácia primária foi avaliar a taxa de resposta completa (ORR) de zanubrutinib vs. ibrutinib, em doentes com LLC R/R, de acordo com a avaliação do investigador. Este estudo, isoladamente, foi considerado não relevante para esta avaliação, uma vez que não permite a comparação com todos os comparadores definidos no PICO.

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e todos os comparadores definidos na matriz de avaliação, o TAIM apresentou uma revisão sistemática da literatura (RSL)⁵ e comparações indiretas pelo método de meta-análise em rede (NMA)⁶, que tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança de zanubrutinib face aos comparadores de interesse à presente avaliação. Este método foi considerado adequado para avaliação da evidência comparativa de zanubrutinib, face aos comparadores, para a subpopulação 1 e 3.

Das 652 referências incluídas na RSL, 581 não cumpriram os critérios de elegibilidade para a avaliação de exequibilidade de comparação indireta, resultando num total de 71 referências, que incluíram 37 publicações para populações sem tratamento prévio (relativas a sete ensaios) e 34 publicações para populações R/R (relativas a quatro ensaios).

Os estudos relevantes para a condução da NMA, foram selecionados na RSL de acordo com os seguintes critérios: População: Sem tratamento prévio (treatment-naïve, TN) e R/R; Intervenção/comparadores: População TN: Zanubrutinib, ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax, CLBO, BR; População R/R: Zanubrutinib, ibrutinib,

acalabrutinib, venetoclax e BR; Outcomes: foram apresentadas as razões de chance (HR) ou curvas de Kaplan-Meier reportadas para PFS e/ou OS, de acordo com a avaliação do investigador ou do IRC; Desenho do estudo: ensaios clínicos aleatorizados.

A NMA baseou-se no método Bayesiano, de acordo com as orientações do NICE, e foi selecionado o modelo de efeitos fixos para os outcomes de interesse, nomeadamente OS e PFS. Destacar o reduzido número de estudos para cada comparação e a falta de evidência comparativa de zanubrutinib face a vários comparadores de interesse.

Os efeitos do tratamento, bem como os respetivos limites inferior e superior de credibilidade, foram estimados através de métodos Markov Chain Monte Carlo. Foram calculadas as probabilidades de classificação dos diferentes tratamentos em cada análise com base no SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking Curve). Foram testados modelos polinomiais para encontrar os que melhor se ajustam aos dados, de acordo com o Deviance information criteria (DIC), cujos valores não são reportados.

Relativamente à comparação indireta por meta-análise em rede na população de doentes adultos com LLC, naïve para tratamento (TN) (subpopulação 1), foram incluídos, para a análise, quatro estudos e cinco intervenções (estudo SEQUOIA, zanubrutinib). De forma a garantir a similaridade entre os resultados incluídos, a análise de cenário base baseou-se nos resultados da PFS com base na avaliação do investigador. Face à imaturidade dos dados de sobrevivência global, foi considerado não adequado efetuar uma NMA para esta medida de resultado. Em doentes com LLC TN, zanubrutinib apresentou vantagem estatística e clinicamente significativa em comparação com clorambucilo + obinutuzumab, razão de riscos (HR)=0,35; IC95%: 0,19 a 0,65, bendamustina + rituximab, razão de risco (HR)=0,33; IC95%: 0,22 a 0,49. A razão de risco de zanubrutinib vs. ibrutinib não foi estatisticamente significativa HR=0,84; IC95% 0,48 a 1,49. Não foi avaliada a comparação com venetoclax-obinutuzumab. Salientar que os dados de PFS de zanubrutinib (estudo SEQUOIA) usados na comparação indireta eram dados imaturos, o que aumenta a incerteza dos resultados obtidos na NMA.

Relativamente à comparação indireta por meta-análise em rede na população de doentes adultos com LLC, população de doentes Recidivante/Refratária ao tratamento (R/R) (subpopulação 3), foi considerada exequível a NMA nesta população para sobrevivência livre de progressão, avaliada pelo investigador e sobrevivência global, embora com limitações e assumindo determinados pressupostos, o que aumenta a incerteza na magnitude dos resultados. Para a análise da OS, foram incluídos quatro estudos e seis intervenções (estudo ALPINE, zanubrutinib). Foi adotado o modelo de efeitos fixos na população ITT. Não foram detetadas diferenças para a OS no tratamento com zanubrutinib versus qualquer dos comparadores, sendo os resultados, respetivamente,

para zanubrutinib vs. ibrutinib, razão de riscos (HR)=0,76; IC95%: 0,51 a 1,13, venetoclax-rituximab, razão de risco (HR)=1,60; IC95%: 0,72 a 3,45. Relativamente aos comparadores de interesse, zanubrutinib foi associado a uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante do risco de progressão de doença ou morte, comparativamente ao tratamento com ibrutinib (razão de riscos, HR=0,65; IC95% 0,49 a 0,86). Na comparação de zanubrutinib com venetoclax-rituximab não se verificaram diferenças estatisticamente significativas (razão de riscos, HR=0,91; IC 95% 0,48 a 1,72). Não são apresentados resultados para a comparação da OS ou PFS com obinutuzumab-clorambucilo e idelalisib-rituximab. Salientar que os dados de OS e PFS de zanubrutinib (estudo ALPINE) usados na comparação indireta eram dados imaturos, o que aumenta a incerteza dos resultados obtidos na NMA.

Relativamente às comparações indiretas por meta-análise em rede, os autores assumiram que todos os estudos partilham um efeito comum, sendo as variações observadas atribuídas principalmente ao tamanho da amostra e ao número de eventos verificados em cada estudo. Adicionalmente, é referido que o modelo de efeitos aleatórios não foi utilizado por existirem poucos dados disponíveis para estimar a variância dos efeitos aleatórios (todas as comparações realizadas dependem de um único estudo). A Comissão considera que o modelo de efeitos aleatórios é o mais adequado para lidar com a heterogeneidade dos estudos. Foram testados modelos polinomiais para encontrar os que melhor se ajustavam aos dados, de acordo com o deviance information criteria (DIC), cujos valores não são reportados.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta. Deste modo, a análise da certeza da evidência usando a metodologia apropriada é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise

Não são apresentados dados comparativos para medidas críticas como qualidade de vida, internamentos e mortalidade por eventos adversos, descontinuação do tratamento por eventos adversos e eventos adversos graves, nem para outras medidas importantes de eficácia e de segurança. As diferenças com significado estatístico foram apenas associadas à sobrevivência livre de progressão, para alguns comparadores.

Na NMA, alguns pressupostos não foram testados, esses pressupostos estavam relacionados com diferenças nas características do tratamento e resultados. O reduzido número de estudos em cada nó da rede de evidência não permitiu uma abordagem da NMA por meta-regressão, uma vez que teria de haver mais de dez estudos no total da rede e pelo menos um ou dois nós com um elevado número de estudos.

Relativamente á Subpopulação 2 (doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado), o TAIM submeteu uma comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC) não ancorada para a comparação de zanubrutinib face a ibrutinib e venetoclax-obinutuzumab. Importa referir que métodos de comparação indireta não ancorada não devem ser usados quando uma comparação ancorada é possível já que têm um maior potencial para viés e menos precisão do que as comparações ancoradas. Destas situações excecionais destacam-se:

- doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10.000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido;
- doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência $\leq$ a um doente por 100.000 pessoas.

Dado que a LLC não é considerada como pertencendo a umas destas situações excecionais, a utilização de comparações indiretas ajustadas (MAIC e STC) não ancoradas, não é aceitável para a avaliação da subpopulação 2.

Resumo da avaliação global de benefício

Tabela 48. Resumo da avaliação global do benefício				
	População	Intervenção	Comparador(es)	Valor Terapêutico Acrescentado
1	Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del 17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado.	Zanubrutinib	Ibrutinib	Não demonstrado
			Venetoclax-obinutuzumab	Não avaliado
			Clorambucilo-obinutuzumab	Sugestão de VTA não quantificável
			Bendamustina-rituximab	Sugestão de VTA não quantificável
2	Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del 17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado.	Zanubrutinib	-Inibidor cinase BTK em monoterapia (ibrutinib) - Venetoclax + obinutuzumab	Não foi submetida evidência adequada
3	Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, previamente tratados	Zanubrutinib	Ibrutinib	Sugestivo de VTA não quantificável
			Venetoclax-rituximab	Não demonstrado
			Clorambucilo-obinutuzumab	Não avaliado
			Idelalisib-rituximab	Não avaliado

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de zanubrutinib “como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC).”

A Comissão considera que relativamente a:

- Subpopulação 1 (doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado), a Comissão conclui que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável de zanubrutinib face a bendamustina-rituximab e a obinutuzumab-clorambucilo. Zanubrutinib não demonstrou VTA face a ibrutinib; não foram apresentados dados comparativos face a venetoclax-obinutuzumab.
- Subpopulação 2 (doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado), não foi apresentada evidência credível para a comparação de zanubrutinib face a ibrutinib e venetoclax-obinutuzumab.
- Subpopulação 3 (doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, previamente tratados), a Comissão conclui que existe sugestão VTA não quantificável de zanubrutinib face a ibrutinib. Zanubrutinib não demonstrou VTA face a venetoclax-rituximab; não foram apresentados dados comparativos face a clorambucilo-obinutuzumab e idelalisib-rituximab.

A Comissão recomenda que zanubrutinib seja financiado ao abrigo da legislação em vigor.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- A comparação indireta por meta-análise em rede na população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado (subpopulação 1), zanubrutinib apresentou vantagem estatística e clinicamente significativa em comparação com clorambucilo- obinutuzumab, razão de riscos (HR)=0,35; IC95%: 0,19 a 0,65, bendamustina-rituximab, razão de risco (HR)=0,33; IC95%: 0,22 a 0,49. A razão de riscos de zanubrutinib vs. ibrutinib não foi estatisticamente significativa HR=0,84; IC95% 0,48 a 1,49. Não foi avaliada a comparação com venetoclax-obinutuzumab.

- Não foi possível avaliar o efeito de zanubrutinib comparativamente a ibrutinib e venetoclax-obinutuzumab na população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado (subpopulação 2), por não ter sido submetida evidência credível para essa comparação.
- A comparação indireta por meta-análise em rede na população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, previamente tratados (subpopulação 3), não mostrou diferenças para a sobrevivência global (OS) no tratamento com zanubrutinib versus qualquer dos comparadores, sendo os resultados, respetivamente, para zanubrutinib vs. ibrutinib, razão de riscos (HR)=0,76; IC95%: 0,51 a 1,13, venetoclax-rituximab, razão de risco (HR)=1,60; IC95%: 0,72 a 3,45. Zanubrutinib foi associado a uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante do risco de progressão de doença ou morte, comparativamente ao tratamento com ibrutinib (razão de riscos, HR=0,65; IC95% 0,49 a 0,86). Na comparação de zanubrutinib com venetoclax-rituximab não se verificaram diferenças estatisticamente significativas (razão de riscos, HR=0,91; IC 95% 0,48 a 1,72) para a sobrevivência livre de progressão (PFS). Não são apresentados resultados para a comparação da OS ou PFS com obinutuzumab-clorambucilo e idelalisib-rituximab.
- Não foram incluídos dados comparativos indiretos para medidas identificadas como críticas e medidas de segurança.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Brukina (zanubrutinib) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de zanubrutinib “como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC).”

A Comissão considera que relativamente a:

- Subpopulação 1 (doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado), a Comissão conclui que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável de zanubrutinib face a bendamustina-rituximab e a obinutuzumab-clorambucilo. Zanubrutinib não demonstrou VTA face a ibrutinib; não foram apresentados dados comparativos face a venetoclax-obinutuzumab.
- Subpopulação 2 (doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado), não foi apresentada evidência credível para a comparação de zanubrutinib face a ibrutinib e venetoclax-obinutuzumab.
- Subpopulação 3 (doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, previamente tratados), a Comissão conclui que existe sugestão VTA não quantificável de zanubrutinib face a ibrutinib. Zanubrutinib não demonstrou VTA face a venetoclax-rituximab; não foram apresentados dados comparativos face a clorambucilo-obinutuzumab e idelalisib-rituximab.

A Comissão recomenda que zanubrutinib seja financiado ao abrigo da legislação em vigor.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- A comparação indireta por meta-análise em rede na população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado (subpopulação 1), zanubrutinib apresentou vantagem estatística e clinicamente significativa em comparação com clorambucilo- obinutuzumab, razão de riscos (HR)=0,35; IC95%: 0,19 a 0,65, bendamustina-rituximab, razão de risco (HR)=0,33; IC95%: 0,22 a 0,49. A razão de riscos de zanubrutinib vs. ibrutinib não foi estatisticamente significativa HR=0,84; IC95% 0,48 a 1,49. Não foi avaliada a comparação com venetoclax-obinutuzumab.

- Não foi possível avaliar o efeito de zanubrutinib comparativamente a ibrutinib e venetoclax-obinutuzumab na população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del(17p), mutação TP53 ou IGHV não mutado (subpopulação 2), por não ter sido submetida evidência credível para essa comparação.
- A comparação indireta por meta-análise em rede na população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, previamente tratados (subpopulação 3), não mostrou diferenças para a sobrevivência global (OS) no tratamento com zanubrutinib versus qualquer dos comparadores, sendo os resultados, respetivamente, para zanubrutinib vs. ibrutinib, razão de riscos (HR)=0,76; IC95%: 0,51 a 1,13, venetoclax-rituximab, razão de risco (HR)=1,60; IC95%: 0,72 a 3,45. Zanubrutinib foi associado a uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante do risco de progressão de doença ou morte, comparativamente ao tratamento com ibrutinib (razão de riscos, HR=0,65; IC95% 0,49 a 0,86). Na comparação de zanubrutinib com venetoclax-rituximab não se verificaram diferenças estatisticamente significativas (razão de riscos, HR=0,91; IC 95% 0,48 a 1,72) para a sobrevivência livre de progressão (PFS). Não são apresentados resultados para a comparação da OS ou PFS com obinutuzumab-clorambucilo e idelalisib-rituximab.
- Não foram incluídos dados comparativos indiretos para medidas identificadas como críticas e medidas de segurança.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório de avaliação farmacoterapêutica de zanubrutinib, INFARMED, Versão: 01, Data: 17/10/2024
2. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de Brukinsa® (zanubrutinib) como monoterapia no tratamento de doentes adultos com linfoma da zona marginal que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20, EVIGRADE, 21/02/2024.
3. Clinical Study Report (data cutoff date: 07 May 2021), An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, Beigene, Report Date: 06 January 2022
4. Clinical Study Report Addendum (data cutoff date: 07 March 2022), ADDENDUM TO CLINICAL STUDY REPORT-OVERALL SURVIVAL, An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma
5. Clinical Study Report (data cutoff date: 31 December 2020), A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, BeiGene, Report Date: 27 December 2021
6. Clinical Study Report (data cutoff date: 08 August 2022), A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, BeiGene, Report Date: 20 December 2022
7. Systematic Review and Network Meta-Analysis for Zanubrutinib for Treatment-Naïve (TN) and Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) EU Draft Report, EVG-32075 | 8 February 2023 | Version 7.0
8. Matching Adjusted Indirect Comparison of Efficacy and Safety Outcomes for Zanubrutinib vs. Comparators in Patients with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Statistical Analysis Report, EVG-32075-10 | 19 Oct 2023 | Version 2.1