

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

CALQUENCE (ACALABRUTINIB)

Calquence em monoterapia ou em associação com obinutuzumab é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente.

Calquence em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma linha de tratamento anterior.

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

30/01/2024

Calquence (Acalabrutinib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/02/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Acalabrutinib

Nome do medicamento: Calquence

Apresentações:

- Blister – 56 unidades, comprimidos revestidos por película, 100mg, n.º registo 5853437;
- Blister – 56 unidades, cápsulas, 100mg, n.º registo 5802046.

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Calquence em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente.

Calquence em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma linha de tratamento anterior.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Calquence (Acalabrutinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC).

- Na subpopulação 1, não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado de acalabrutinib ou acalabrutinib mais obinutuzumab em comparação com ibrutinib.
- Na subpopulação 2, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do regime acalabrutinib em monoterapia em comparação com obinutuzumab mais clorambucil, bendamustina mais rituximab e ibrutinib.

- Na subpopulação 3, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do regime acalabrutinib em monoterapia em comparação com idelalisib mais rituximab. Nesta população a evidência submetida é insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado de acalabrutinib em comparação com venetoclax mais rituximab, mas a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco em monoterapia, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO

Acalabrutinib mais obinutuzumab não mostrou diferença estatisticamente significativa em comparação com acalabrutinib em monoterapia, em relação ao efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão ou sobrevivência global. Assim, as conclusões referem apenas o benefício adicional de acalabrutinib em monoterapia.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Calquence (acalabrutinib) é inferior ao custo da terapêutica com Venclyxto (venetoclax) + Mabthera (Rituximab).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Leucemia Linfocítica Crónica, é uma hemopatia maligna pela proliferação de linfócitos B maduros monoclonais, caracterizada por linfocitose no sangue periférico e que progride com poliadenopatias, hepato e esplenomegalia e insuficiência medular por invasão. A este quadro junta-se frequentemente disfunção imune, com quadros de anemia hemolítica ou trombocitopenia imune e infeções de repetição. É uma doença de incidência crescente a partir da sexta década de vida, com idade média ao diagnóstico de 72 anos, mais comum no sexo masculino. A incidência estimada é de 3 a 4 casos novos por 100 000 habitantes (300 a 400 novos casos por ano em Portugal). Relativamente à incidência, o estudo do ROR-SUL remetido por firma referente a 2 anos (2013 e 2014) sugere uma incidência superior de 5,1/100.000 habitantes, o que apontaria para 500 casos/ano em Portugal. Embora se refira apenas a 2 anos consecutivos, considerando cálculos anteriores em que a incidência estimada de LLC nos anos até 2010 foi de 3,2 casos /100.000 habitantes, considerando o aumento de incidência da LLC reconhecido internacionalmente, seria de aceitar um valor entre 400 a 500 novos doentes por ano, a partilhar entre as alternativas terapêuticas disponíveis no SNS. O curso da doença é muito variável, oscilando entre os casos assintomáticos e os doentes com doença rapidamente progressiva. A estratificação da gravidade da doença é realizada pelo estadiamento da mesma, com utilização de dois sistemas com definições semelhantes (Rai e Binet), idade, marcadores moleculares (estado de hipermutação, expressão de CD38 e Zap-70) e, com carácter mais determinante, alterações genéticas de bom e de mau prognóstico, nomeadamente a deleção do 17p, a mutação do Tp53, a trissomia 12, a deleção 11q e a deleção 13q. Relativamente à estratificação por alterações genéticas, assume particular relevância a deleção do 17p e a mutação do TP53, pelo grau de refratariedade à quimioimunoterapia, que corresponde à base do tratamento da LLC (uma associação de um anticorpo anti-células B com um citotóxico da família dos alquilantes ou dos análogos das purinas).

O impacto social desta doença é muito marcado, nos doentes que têm necessidade de tratamento. A dependência do hospital é significativa, com idas frequentes à urgência, episódios infecciosos comuns, necessidade frequente de suporte transfusional e de terapêutica de substituição com imunoglobulina. A evolução para estados de dependência é inevitável. Apesar de mais frequente com o aumento da idade, uma fração significativa dos doentes ainda se encontra em vida ativa aquando do diagnóstico, sendo por isso causa de absentismo.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O acalabrutinib é um inibidor de proteína cinase que atua por inibição da tirosina cinase de Bruton (BTK), evitando assim a sinalização para a sobrevivência e proliferação de células B e resultando no bloqueio da adesão celular e quimiotaxia.

O atual tratamento de primeira linha da LLC baseia-se na associação de um alquilante ou um análogo das purinas com um anticorpo monoclonal anti células B. A associação de quimioimunoterapia tem resultados insatisfatórios nos doentes com citogenética desfavorável, nomeadamente deleção 17p ou mutação do TP53.

O atual tratamento de segunda linha de LLC (recaída / refratoriedade) tem também várias alternativas, incluindo quimioimunoterapia, mas acaba por se basear fundamentalmente nos inibidores da tirosina cinase de Bruton, inibidores da BCL-2, anticorpo anti células B e inibidor da PI3K δ .

Horizonte temporal

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

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

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

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de acalabrutinib “para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente e para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma linha de tratamento anterior”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação do acalabrutinib.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com LLC 1ª linha com alterações citogenéticas de alto risco (del17p e mutação p53) (sub-população 1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acalabrutinib ▪ Acalabrutinib mais obinutuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib
Doentes adultos com LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco (del17p e mutação p53) (sub-população 2)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acalabrutinib ▪ Acalabrutinib mais obinutuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fludarabina+ciclofosfamida+rituximab ▪ fludarabina+rituximab ▪ rituximab+bendamustina ▪ clorambucil+obinutuzumab ▪ ibrutinib
Doentes adultos com LLC 2ª linha e posteriores (sub-população 3)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acalabrutinib 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibrutinib ▪ venetoclax+rituximab ▪ rituximab+idelalisib

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidas encontram-se na Tabela 3. estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Duração de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	8	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3 e 4	7	Crítico
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

A Comissão avaliou a evidência submetida pelo TAIM que incluiu:

- O CSR do estudo ELEVATE-TEN (acalabrutinib em associação a obinutuzumab, acalabrutinib em monoterapia, clorambucilo em associação a obinutuzumab) na 1L da LLC;
- O CSR do estudo ASCEND (acalabrutinib, escolha do investigador - idelalisib + rituximab ou bendamustina + rituximab - em monoterapia na R/R da LLC);
- Uma revisão sistemática da literatura do tratamento da leucemia linfocítica crónica;
- Uma meta-análise em rede incluindo estudos na LLC em 1L e em R/R, para as variáveis sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão;
- Uma comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC) com dados de eficácia e segurança.

A Comissão considerou que a evidência relevante para a presente avaliação era a meta-análise em rede. Assim, a fonte essencial nesta avaliação para os dados de eficácia / efetividade foi a meta-análise em rede. A Comissão considerou que, não sendo a LLC uma neoplasia rara, a utilização de comparações indiretas ajustadas por correspondência (MAIC) não ancoradas, para avaliação da eficácia e segurança não é aceitável.

Meta-análise² em rede comparando acalabrutinib com os regimes comparadores de interesse

Métodos

Identificação de informação

A empresa submeteu uma revisão sistemática³ que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança do tratamento de doentes com leucemia linfocítica crónica.

A pesquisa foi realizada em agosto de 2019 e não foi atualizada. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede).

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: Medline, Embase, e Cochrane Library.

Meta-análise e comparações múltiplas

A empresa procedeu a comparações múltiplas utilizando meta-análise em rede².

Para cada *medida de resultado*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%, e foram usadas distribuições *à priori* não informativas, para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede.

Para as comparações foi utilizado o modelo *fixed-effect*, e foram utilizadas técnicas Bayesianas.

Resultados

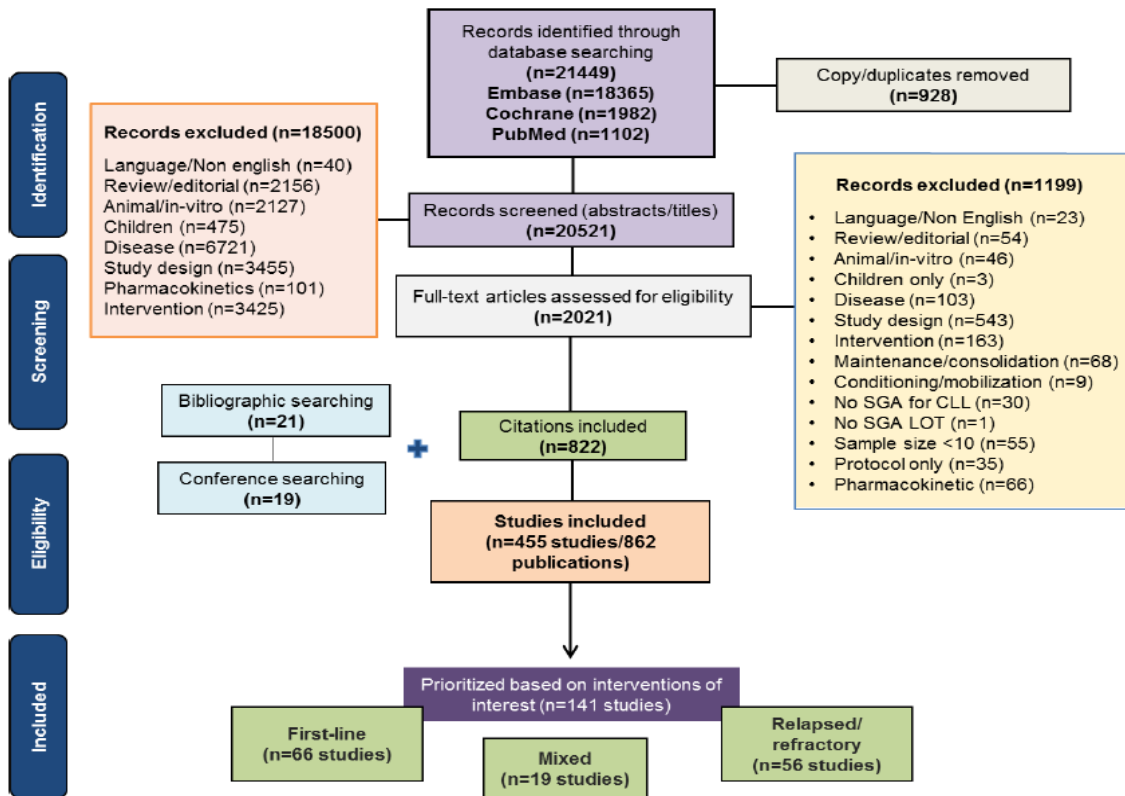
Identificação de informação

A revisão sistemática¹⁵ identificou 21.449 citações, tendo a revisão de títulos e Abstracts excluído 18.500 citações. Foram revistos os textos completos das 2.021 citações restantes, tendo sido excluídas 1.129 citações, pelo que a revisão incluiu 822 citações referentes a 455 estudos, dos quais 141 estudos eram estudos aleatorizados, que incluíam as comparações selecionadas: 66 estudos de tratamento de primeira linha, 56 estudos em doentes com recidivas/refratários, e 19 estudos mistos.

Tendo em conta os critérios de elegibilidade para a meta-análise em rede, foram considerados relevantes 9 estudos de primeira linha e 8 estudos em doentes com recidivas/refratários que foram incluídos na meta-análise em rede.

Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados na Figura 1.

Figura 1: Resultados da revisão sistemática



Fonte: extraído de Ref.³ 15

População de doentes adultos com LLC 1^a linha independentemente da existência (sub-população 1) ou não (sub-população 2) de alterações citogenéticas de alto risco (del17p e mutação p53)

Características dos estudos incluídos

Dos 9 estudos incluídos na rede de evidência, 2 estudos (COMPLEMENT-1 e CAM307) não incluíam comparadores de interesse. Assim, descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 7 estudos com as intervenções de interesse incluídos na rede de evidência.

Estudo ELEVATE-TN³

O estudo ELEVATE-TN³ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 18 países da Europa, América do Sul, EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelândia (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 535 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica não previamente tratada, com 65 ou mais anos, ou com idades entre os 18 e os 65 anos e com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 ou depuração de

Calquence (Acalabrutinib)

creatinina inferior a 70 mL/min, e indicação para tratamento, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1:1 para receberem acalabrutinib (n=179), acalabrutinib e obinutuzumab (n= 179) ou clorambucil-obinutuzumab (n=177).

Os doentes receberam tratamento por ciclos de 28 dias. Os doentes aleatorizados para o braço de acalabrutinib em monoterapia receberam acalabrutinib por via oral, na dose de 100 mg duas vezes por dia. Os doentes aleatorizados para o braço de acalabrutinib e obinutuzumab receberam acalabrutinib na mesma dose e obinutuzumab na dose de 1000 mg endovenoso nos dias 1 (100 mg no dia 1 e 900 mg no dia 2), 8 e 15 do ciclo 2, e 1000 mg endovenoso no dia 1 dos ciclos 3 a 7. Os doentes aleatorizados para o braço clorambucil-obinutuzumab receberam obinutuzumab 1000 mg endovenoso nos dias 1, 8 e 15 do ciclo 2, e 1000 mg endovenoso no dia 1 dos ciclos 3 a 6 (total, 6 ciclos de tratamento), e clorambucil oral na dose de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo, durante 6 ciclos. Os doentes eram seguidos para avaliar progressão e segurança a cada 3 meses até ao ciclo 25, e depois a cada 6 meses.

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente entre o braço acalabrutinib-obinutuzumab e o braço clorambucil-obinutuzumab. As medidas de resultado secundárias incluíram a sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente entre o braço acalabrutinib em monoterapia e o braço clorambucil-obinutuzumab, sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador, taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão independente e pelo investigador, tempo até ao próximo tratamento, e sobrevivência global.

As análises de eficácia foram avaliadas na população *intenção de tratar* que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo utilizou um procedimento hierarquizado para controlar para um erro de tipo I em 5%, usando a seguinte sequência: 1- sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente entre o braço acalabrutinib em monoterapia e o braço clorambucil-obinutuzumab; 2- taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão independente entre acalabrutinib-obinutuzumab e clorambucil-obinutuzumab; 3- taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão independente entre acalabrutinib em monoterapia e clorambucil-obinutuzumab; 4- Sobrevivência global entre acalabrutinib-obinutuzumab e clorambucil-obinutuzumab; 5- Sobrevivência global entre acalabrutinib em monoterapia e clorambucil-obinutuzumab. Estimou-se que seriam necessários 167 eventos sobrevivência livre de progressão (PFS) e uma razão de riscos de 0,60 na comparação entre acalabrutinib-obinutuzumab e clorambucil-obinutuzumab, para detetar com um poder de 90%, uma diferença entre grupos de tratamento, assumindo uma análise interina de eficácia quando tivessem ocorrido 67% dos eventos PFS. Estava planeada uma análise interina quando tivessem ocorrido 111 eventos PFS avaliados por comissão central independente (67% dos estimados como necessários) ou quando tivessem decorridos 24 meses desde a data de alocação do último doente.

Calquence (Acalabrutinib)

Na data de corte de 8 de Fevereiro de 2019, tinham recebido tratamento, 178/179 doentes (99,4%) no grupo acalabrutinib-obinutuzumab, 179/179 doentes (100%) no grupo acalabrutinib em monoterapia, e 169/177 doentes (95,5%) no grupo clorambucil-obinutuzumab. Descontinuaram do estudo 37/179 doentes (20,7%) no grupo acalabrutinib-obinutuzumab, 36/179 doentes (20,1%) no grupo acalabrutinib em monoterapia, e 32/177 doentes (18,1%) no grupo clorambucil-obinutuzumab, a maioria por eventos adversos.

Do total, 49 doentes (9%) apresentavam del(17)(q22.3), 95 doentes (18%) apresentavam del(11)(q22.3), 61 doentes (11%) mutação TP53, 338 doentes (63%) apresentavam IGHV não mutada, e 92 doentes (17%) apresentavam um cariotipo complexo. No basal, as características demográficas e clínicas estavam razoavelmente equilibradas entre grupos de tratamento.

Na data de corte de 8 de Fevereiro de 2019 (data da análise interina de eficácia), quando se tinham observado 107 eventos PFS (foi utilizado o critério 24 meses decorridos desde a data de alocação do último doente), o tempo mediano de seguimento era de 28,3 meses, a mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada revisão centralizada não tinha sido atingida no grupo acalabrutinib-obinutuzumab (IC95% NA a NA) e era de 22,6 meses (IC95% 20,2 a 27,6) no grupo clorambucil-obinutuzumab (razão de riscos 0,10; IC95% 0,06 a 0,17; $p < 0,0001$). A mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada revisão centralizada não tinha sido atingida no grupo acalabrutinib em monoterapia (IC95% 34,2 a NA), sendo a razão de riscos em relação ao grupo clorambucil-obinutuzumab de 0,20 (IC95% 0,13 a 0,30; $p < 0,0001$). A resposta global foi de 94% (IC95% 89 a 97) no grupo acalabrutinib-obinutuzumab, 86% (IC95% 80 a 90) no grupo acalabrutinib em monoterapia, e 79% (IC95% 72 a 84) no grupo clorambucil-obinutuzumab (acalabrutinib-obinutuzumab vs clorambucil-obinutuzumab: $p < 0,0001$; acalabrutinib em monoterapia vs clorambucil-obinutuzumab: $p = 0,08$). A mediana de sobrevivência global não foi atingida em nenhum dos grupos de tratamento. Na comparação acalabrutinib-obinutuzumab vs clorambucil-obinutuzumab a razão de riscos foi de 0,47 (IC95% 0,21 a 1,06; p nominal= 0,06). Na comparação acalabrutinib em monoterapia vs clorambucil-obinutuzumab a razão de riscos foi de 0,60 (IC95% 0,28 a 1,27; p nominal= 0,16).

Estudo CLL14⁴

O **estudo CLL14⁴** foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 21 países da Europa, América do Sul e Central, EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelandia (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 432 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica CD20+ não previamente tratada, com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min, e indicação para tratamento, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1 para receberem venetoclax-obinutuzumab (n=216), ou clorambucil-obinutuzumab (n=216).

Calquence (Acalabrutinib)

Os doentes receberam tratamento por ciclos de 28 dias. Os doentes aleatorizados para o braço de obinutuzumab mais venetoclax receberam obinutuzumab 1000 mg endovenoso nos dias 1, 8 e 15 do ciclo 1, e 1000 mg endovenoso no dia 1 dos ciclos 2 a 6 (total, 6 ciclos de tratamento), e venetoclax oral iniciado no dia 22 do ciclo 1, na dose diária de 20 mg com aumento semanal ao longo de 5 semanas (20, 50, 100, 100 e 400 mg) até aos 400 mg, continuando com essa dose até ao final do ciclo 12. Os doentes aleatorizados para o braço obinutuzumab mais clorambucil, receberam a mesma dose de obinutuzumab e clorambucil oral na dose de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo, durante 12 ciclos. Após completarem o tratamento, os doentes eram seguidos para avaliar progressão e segurança a cada 3 meses até aos 2 anos, e depois a cada 6 meses.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador. Os *endpoints* secundários incluíram sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente, negatividade para doença residual mínima no sangue periférico e medula óssea, resposta completa, negatividade para doença residual mínima no sangue periférico e medula óssea em doentes com resposta completa (avaliados 3 meses após terminar o tratamento), e sobrevivência global.

As análises de eficácia foram avaliadas na população *intenção de tratar* que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo utilizou um procedimento hierarquizado para controlar para um erro de tipo I em 5%, usando a seguinte sequência: 1- sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente (0,0019); 2- negatividade para doença residual mínima na medula óssea 3 meses após o tratamento (0,0019); 3- resposta completa avaliada pelo investigador 3 meses após fim de tratamento (0,05); 4- negatividade para doença residual mínima no sangue periférico 3 meses após o tratamento (0,05); 5- negatividade para doença residual mínima na medula óssea em doentes com resposta completa (avaliados 3 meses após terminar o tratamento) [0,05]; 6- negatividade para doença residual mínima no sangue periférico em doentes com resposta completa, avaliados 3 meses após terminar o tratamento (0,05); 7- taxa de resposta global 3 meses após terminar o tratamento (0,05) e 8- sobrevivência global (0,007). Entre parêntesis encontra-se o consumo de alfa em cada um dos testes hierarquizados. Estimou-se que seriam necessários 170 eventos sobrevivência livre de progressão (PFS) e uma razão de riscos de 0,74, para detetar com um poder de 80%, uma diferença entre grupos de tratamento, assumindo uma taxa de saídas anual de 10%, e uma análise interina de eficácia quando tivessem ocorrido 75% dos eventos PFS. De acordo com o TAIM, a Emenda 7 ao protocolo, incluiu uma análise interina adicional que teria lugar quando tivessem ocorrido 110 eventos (65% dos eventos estimados como necessários), que não necessitou de nenhuma alteração na estimativa do tamanho da amostra. Esta análise foi posteriormente considerada como a análise primária dos *endpoints* primário e secundários.

Na data de corte de 17 de Agosto de 2018, tinham recebido os dois agentes, 203/216 doentes (94,0%) no grupo venetoclax e 212/216 doentes (98,2%) no grupo clorambucil. Descontinuaram do estudo 16/216 doentes (7,4%) no grupo venetoclax, e 18/216 doentes (8,3%) no grupo clorambucil, a maioria por eventos adversos.

Calquence (Acalabrutinib)

No basal, as características demográficas e clínicas estavam equilibradas entre grupos de tratamento.

Na data de corte de 17 de Agosto de 2018 (data da primeira análise interina de eficácia e data da análise primária de PFS), quando se tinham observado 107 eventos PFS, a mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,35; IC95% 0,23 a 0,53; $p < 0,0001$). A mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente também não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,33; IC95% 0,22 a 0,51; $p < 0,0001$). Do total, 37/216 doentes (17,1%) no grupo clorambucil e 123/216 doentes (56,9%) no grupo venetoclax eram negativos para doença residual mínima avaliada na medula óssea (diferença: 39,8%; IC95% 31,3 a 48,4; $p < 0,0001$). A taxa de resposta completa era de 23,1% no grupo clorambucil e de 49,5% no grupo venetoclax (diferença: 26,4; IC95% 17,4 a 35,4; $p < 0,0001$). Do total, 76/216 doentes (35,2%) no grupo clorambucil e 163/216 doentes (75,5%) no grupo venetoclax eram negativos para doença residual mínima avaliada no sangue periférico (diferença: 40,3%; IC95% 31,5 a 49,1; $p < 0,0001$). Do total, 23/216 doentes (10,6%) no grupo clorambucil e 73/216 doentes (33,8%) no grupo venetoclax eram negativos para doença residual mínima avaliada na medula óssea na população com resposta completa (diferença: 23,2%; IC95% 15,4 a 30,9; $p < 0,0001$). Do total, 31/216 doentes (14,4%) no grupo clorambucil e 91/216 doentes (42,1%) no grupo venetoclax eram negativos para doença residual mínima avaliada no sangue periférico na população com resposta completa (diferença: 27,8%; IC95% 19,5 a 36,1; $p < 0,0001$). A taxa de resposta global era de 71,3% no grupo clorambucil e de 84,7% no grupo venetoclax (diferença: 13,4; IC95% 5,5 a 21,4; $p < 0,0001$). Na data de corte de 23 de Agosto de 2019, quando se tinham observado 54 mortes, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 1,03; IC95% 0,60 a 1,75; $p = 0,9210$).

Estudo iLLUMINATE⁵

O estudo **iLLUMINATE⁵** foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em países da Europa, Israel, Turquia, Rússia, EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelandia (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 229 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células não previamente tratados, sem indicação para quimioterapia à base de fludarabina (definido como uma idade de mais de 65 anos ou com uma pontuação da *Cumulative Illness Rating Scale* superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min, ou presença de del17p ou mutação TP53) e indicação para tratamento, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1 para receberem ibrutinib-obinutuzumab ($n=113$), ou clorambucil-obinutuzumab ($n=116$).

Para serem incluídos os doentes tinham de ter mais de 18 anos, terem leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células não previamente tratados, com indicação para tratamento, sem indicação para

Calquence (Acalabrutinib)

quimioterapia à base de fludarabina (definida como idade superior a 65 anos ou com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min, ou presença de del17p ou mutação TP53). Os doentes tinham de ter um estado funcional ECOG de 0-2, doença ganglionar mensurável (>1,5 cm de diâmetro mais longo) medido por TAC, e função renal adequada definida como uma depuração de creatinina superior a 30 mL/minuto.

Os doentes receberam tratamento por ciclos de 28 dias. Os doentes aleatorizados para o braço de obinutuzumab mais ibrutinib receberam obinutuzumab 100 mg endovenoso no dia 1 e 900 mg no dia 2, e 1000 mg nos dias 8 e 15 do ciclo 1, e 1000 mg endovenoso no dia 1 dos ciclos 2 a 6 (total, 6 ciclos de tratamento), e ibrutinib oral 420 mg uma vez por dia até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes aleatorizados para o braço obinutuzumab mais clorambucil, receberam a mesma dose de obinutuzumab e clorambucil oral na dose de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo, durante 6 ciclos. Em caso de progressão da doença, os doentes do grupo clorambucil podiam receber a próxima linha de tratamento com ibrutinib.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente. Os *endpoints* secundários incluíram sobrevivência livre de progressão em doentes de alto risco (del17p ou mutação TP53, del11q, ou IGHV não mutado), taxa de resposta global, proporção de doentes com doença residual mínima indetetável, proporção de doentes com melhoria sustentada das plaquetas e hemoglobina, sobrevivência global, e segurança.

As análises de eficácia foram avaliadas na população *intenção de tratar* que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo utilizou um procedimento hierarquizado para controlar para um erro de tipo I em 5%, usando a seguinte sequência: 1- sobrevivência livre de progressão em doentes de alto risco (del17p ou mutação TP53, del11q, ou IGHV não mutado); 2- proporção de doentes com melhoria sustentada da hemoglobina; 3- proporção de doentes com doença residual mínima indetetável; 4- taxa de resposta global; 5- sobrevivência global; e 6- segurança.

Estimou-se que seriam necessários 94 eventos sobrevivência livre de progressão (PFS) e uma razão de riscos de 0,55, para detetar com um poder de 80%, uma diferença entre grupos de tratamento.

Na data de corte, tinham recebido os dois agentes, 113/113 doentes (100%) no grupo ibrutinib e 115/116 doentes (99,1%) no grupo clorambucil. Descontinuaram do estudo 22/113 doentes (19,5%) no grupo ibrutinib, e 26/116 doentes (22,4%) no grupo clorambucil, a maioria por morte. Na data de corte de 26 de Março de 2018, no grupo ibrutinib, 70% dos doentes continuava medicado com ibrutinib, e 88% dos doentes tinham recebido 6 ciclos de obinutuzumab. No grupo clorambucil, 89% tinham recebido 6 ciclos de clorambucil, e 86% tinham recebido 6 ciclos de obinutuzumab.

Calquence (Acalabrutinib)

A maioria dos doentes incluídos no estudo tinham leucemia linfocítica crónica (ibrutinib 95%; clorambucil 92%). No basal, o grupo clorambucil apresentava maior proporção de homens (68% vs 59%), de mutação TP53 ou del17p (20% vs 16%), e de del11q (19% vs 12%), e menor proporção de trombocitopenia (19% vs 25%) e de IGHV não mutado (53% vs 62%). As restantes características demográficas e clínicas estavam equilibradas entre grupos de tratamento.

Na data de corte de 26 de Março de 2018, quando se tinham observado 131 eventos PFS, a mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente não tinha sido atingida no grupo ibrutinib (IC95% 33,6 a NE) e era de 19,0 meses (IC95% 15,1 a 22,1) no grupo clorambucil (razão de riscos 0,23; IC95% 0,15 a 0,37; $p < 0,0001$). A mediana da sobrevivência livre de progressão em doentes de alto risco (del17p ou mutação TP53, del11q, ou IGHV não mutado), não tinha sido atingida no grupo ibrutinib (IC95% NE a NE) e era de 14,7 meses (IC95% 12,4 a 16,9) no grupo clorambucil (razão de riscos 0,15; IC95% 0,09 a 0,27; $p < 0,0001$). Não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento na proporção de doentes com melhoria sustentada da hemoglobina. Assim, e como resultado da hierarquização de testes estatísticos, o efeito do tratamento na proporção de doentes com doença residual mínima indetetável, na taxa de resposta global, na sobrevivência global e na segurança já não deveriam ter sido testados.

Na data do corte, 17/113 doentes (15%) no grupo ibrutinib e 19/116 doentes (16%) no grupo clorambucil tinham morrido. A mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,92; IC95% 0,48 a 1,77).

Estudo RESONATE-2⁶

O estudo **RESONATE-2⁶** foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 16 países (Portugal não participou), fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 269 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células não previamente tratados, sem indicação para quimioterapia à base de fludarabina, com mais de 65 anos, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1 para receberem ibrutinib (n=136), ou clorambucil (n=133).

Para serem incluídos os doentes tinham de ter mais de 65 anos, terem leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células não previamente tratados, com indicação para tratamento. Os doentes tinham de ter um estado funcional ECOG de 0-2, e ter função hematológica, hepática e renal adequadas. Doentes com del17p foram excluídos.

Calquence (Acalabrutinib)

Os doentes aleatorizados para o braço de ibrutinib receberam ibrutinib oral 420 mg uma vez por dia até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes aleatorizados para o braço clorambucil, receberam clorambucil oral na dose de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo, durante 12 ciclos de 28 dias.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente. Os *endpoints* secundários incluíram sobrevivência global, taxa de resposta global, taxa de melhoria dos parâmetros hematológicos, e segurança.

As análises de eficácia foram avaliadas na população *intenção de tratar* que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo utilizou um procedimento hierarquizado para controlar para um erro de tipo I em 5%, usando a seguinte sequência: 1- sobrevivência livre de progressão; 2- taxa de resposta global; 3- sobrevivência global; 4- proporção de doentes com melhoria sustentada hematológica.

Estimou-se que seriam necessários 81 eventos sobrevivência livre de progressão (PFS) e uma razão de riscos de 0,50, para detetar com um poder de 85%, uma diferença entre grupos de tratamento, a um nível de alfa de 0,025 (unilateral). Não foi planeada qualquer análise interina.

Receberam a medicação de estudo, 135/136 doentes (99,3%) no grupo ibrutinib e 132/133 doentes (99,3%) no grupo clorambucil. À data do corte, tinham descontinuado do estudo 17/136 doentes (12,5%) no grupo ibrutinib, e 79/133 doentes (59,4%) no grupo clorambucil, a maioria por toxicidade inaceitável ou morte.

A maioria dos doentes incluídos no estudo tinham leucemia linfocítica crónica (ibrutinib 90%; clorambucil 95%).

No basal, o grupo clorambucil apresentava maior proporção de doentes com depuração de creatinina inferior a 60 mL/min (50% vs 44%), e menor proporção de trombocitopenia (21% vs 26%). As restantes características demográficas e clínicas estavam equilibradas entre grupos de tratamento. Do total, 45% tinham doença avançada (estadio III ou IV Rai), e 20% tinham del11q.

Na data de corte, a mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente não tinha sido atingida no grupo ibrutinib e era de 18,9 meses no grupo clorambucil (razão de riscos 0,16; IC95% 0,09 a 0,28; $p < 0,0001$). A taxa de resposta global foi de 86% no grupo ibrutinib e de 35% no grupo clorambucil (risco relativo 2,42; IC95% 1,91 a 3,07; $p < 0,001$). A mediana de sobrevivência global não foi atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,16; IC95% 0,05 a 0,56; $p = 0,001$).

Estudo ALLIANCE⁷

O estudo **ALLIANCE⁷** foi um estudo multicêntrico, que teve lugar nos EUA, fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 547 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com mais de 65 anos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1 para receberem ibrutinib (n=182), ibrutinib mais rituximab (n= 182) ou bendamustina mais rituximab (n=183).

Para serem incluídos os doentes tinham de ter mais de 65 anos, terem leucemia linfocítica crónica não previamente tratados (podiam ter feito previamente rituximab ou corticosteroides para tratamento das complicações auto-imunes da LLC), com indicação para tratamento. Os doentes tinham de ter um estado funcional ECOG de 0-2, e ter função hematológica, hepática e renal adequadas.

Os doentes receberam o tratamento em ciclos de 28 dias. Os doentes aleatorizados para o braço de bendamustina mais rituximab receberam 6 ciclos de bendamustina por via endovenosa administrada na dose de 90 mg/m² nos dias 1 e 2 de cada ciclo e rituximab na dose de 375 mg/m² no dia 1 do ciclo 1 e depois na dose de 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6. Os doentes aleatorizados para o braço de ibrutinib em monoterapia receberam ibrutinib administrado na dose de 420 mg por dia por via oral até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O braço ibrutinib mais rituximab fez o ibrutinib na dose descrita anteriormente, e rituximab na dose de 375 mg/m² semanal durante 4 semanas a começar no dia 1 do ciclo 2, e depois no dia 1 dos ciclos 3 a 6.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão. Os *endpoints* secundários incluíram sobrevivência global, e negatividade para doença residual mínima.

Não foi feito qualquer ajustamento para multiplicidade.

Para a comparação de ibrutinib com bendamustina mais rituximab, estimou-se que seriam necessários 159 eventos sobrevivência livre de progressão (PFS) e 332 doentes, uma razão de riscos de 0,586, para detetar com um poder de 90%, uma diferença entre grupos de tratamento, a um nível de alfa de 0,025 (unilateral). A mesma estimativa foi feita para a comparação ibrutinib mais rituximab com bendamustina mais rituximab. Para a comparação ibrutinib mais rituximab com ibrutinib em monoterapia, estimou-se que seriam necessários 332 doentes e 119 eventos PFS, para fornecer um poder de 90% para detetar uma razão de riscos de 0,57. Assim, a amostra total estimada era 498, com 166 doentes por grupo de tratamento. Para as comparações de ibrutinib em monoterapia e ibrutinib mais rituximab com bendamustina mais rituximab, foram planeadas 3 análises interinas. A análise incluída no relatório refere-se à segunda análise interina que foi considerada a análise final para as comparações dos dois regimes contendo ibrutinib com bendamustina mais rituximab.

Calquence (Acalabrutinib)

As características demográficas e clínicas estavam equilibradas entre grupos de tratamento. Do total, 6% tinham del17p, 19% del11q, e 10% mutação TP53.

Na data de corte, na população ITT, a mediana da sobrevivência livre de progressão no braço bendamustina mais rituximab foi de 43 meses (IC95% 38 a NE), e não era estimável nos braços ibrutinib em monoterapia e ibrutinib mais rituximab. Na análise primária, os regimes contendo ibrutinib mostraram superioridade em relação à sobrevivência livre de progressão em comparação com bendamustina mais rituximab (I vs BR: razão de riscos 0,37; IC95% 0,25 a 0,56 – IR vs BR: razão de riscos 0,40; IC95% 0,27 a 0,60). Na data de corte tinham ocorrido 66 mortes. A mediana do tempo de sobrevivência global não era estimável em nenhum dos grupos de tratamento. Não se observava nenhuma diferença com significado estatístico entre os três grupos de tratamento ($p \geq 0,05$ para todas as comparações emparelhadas).

Estudo MaBLE⁸

O estudo **MaBLE⁸** foi um estudo multicêntrico, fase 3B, aleatorizado, aberto, que incluiu 357 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receberem rituximab mais bendamustina (n=121), ou rituximab mais clorambucil (n=120).

Para serem incluídos os doentes tinham de ter mais de 18 anos, terem leucemia linfocítica crónica não previamente tratados, com indicação para tratamento, mas sem indicação para regimes contendo fludarabina. Os doentes tinham de ter um estado funcional ECOG de 0-2, e ter função hematológica, hepática e renal adequadas. O protocolo foi depois emendado para excluir doentes em segunda linha mas, os doentes já recrutados, foram incluídos na análise final.

Os doentes receberam o tratamento em ciclos de 28 dias. Os doentes aleatorizados para o braço de bendamustina mais rituximab receberam 6 ciclos de bendamustina por via endovenosa administrada na dose de 90 mg/m² nos dias 1 e 2 de cada ciclo e rituximab na dose de 375 mg/m² no dia 1 do ciclo 1 e depois na dose de 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6. Os doentes alocados ao braço de clorambucil receberam clorambucil oral na dose de 10 mg/m² do dia 1 ao dia 7 dos ciclos 1 a 6 e rituximab na dose descrita anteriormente.

A *endpoint primário* foi a taxa de remissão completa após o ciclo 6 nos doentes tratados em primeira linha. Os *endpoints secundários* incluíram a taxa de remissão completa após o ciclo 6 de tratamento nos doentes tratados em segunda linha, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global.

As análises foram efetuadas na população intenção de tratar.

Calquence (Acalabrutinib)

Do total, 241/357 doentes (67,5%) foram tratados em primeira linha, e 116/357 doentes (32,5%) foram tratados em segunda linha. As características demográficas e clínicas estavam equilibradas entre grupos de tratamento.

Na população tratada em primeira linha, a mediana da sobrevivência livre de progressão no braço bendamustina mais rituximab foi de 39,6 meses (IC95% 38 a NE), e de 29,9 meses no braço clorambucil mais rituximab (razão de riscos 0,523; IC95% 0,339 a 0,806; $p=0,003$). A mediana do tempo de sobrevivência global, na população tratada em primeira linha, era de 43,8 meses no grupo bendamustina e não era estimável no grupo clorambucil (razão de riscos 0,975; IC95% 0,505 a 1,880; $p=0,939$).

Estudo CLL-11⁹

O **estudo CLL-11⁹** foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 26 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 781 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica CD20+ não previamente tratada, com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min, e indicação para tratamento, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 2:1:1 para receberem clorambucil em monoterapia ($n=118$), obinutuzumab mais clorambucil ($n=333$), ou rituximab mais clorambucil ($n=330$).

Os doentes receberam 6 ciclos de tratamento de 28 dias. Os doentes aleatorizados para o braço clorambucil em monoterapia receberam clorambucil oral na dose de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo. Os doentes aleatorizados para o braço de obinutuzumab mais clorambucil receberam obinutuzumab 1000 mg endovenoso nos dias 1, 8 e 15 do ciclo 1, e 1000 mg endovenoso no dia 1 dos ciclos 2 a 6 (total, 6 ciclos de tratamento), e clorambucil oral como descrito anteriormente. Os doentes aleatorizados para o braço clorambucil mais rituximab, receberam a mesma dose de clorambucil e rituximab na dose de 375 mg/m² no dia 1 do ciclo 1, e 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador. Os *endpoints* secundários incluíram sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente, negatividade para doença residual mínima, taxa de resposta, sobrevivência livre de eventos, tempo até novo tratamento, e sobrevivência global.

O estudo utilizou um limiar de eficácia de O'Brien-Fleming com uma função de consumo de alfa de Lan-DeMets para controlar para um erro de tipo I em 5%, tendo em conta as análises interinas. O estudo não foi ajustado para multiplicidade em relação ao efeito do tratamento nas medidas de eficácia secundárias. Os resultados referem-se à análise interina de Maio de 2013. O tamanho da amostra foi calculado partindo do pressuposto que a

Calquence (Acalabrutinib)

mediana de sobrevivência livre de progressão era de 12 meses no grupo clorambucil em monoterapia, 20 meses no grupo rituximab, e 27 meses no grupo obinutuzumab, tendo um poder de 80% para detetar estas diferenças.

A proporção de doentes com del17p variou nos diferentes grupos entre 5% e 10%.

Na data de corte de maio de 2013, a mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador era de 26,7 meses no grupo obinutuzumab mais clorambucil e de 11,1 meses no grupo clorambucil em monoterapia (razão de riscos 0,18; IC95% 0,13 a 0,24; $p < 0,001$). A mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador era de 16,3 meses no grupo rituximab mais clorambucil e de 11,1 meses no grupo clorambucil em monoterapia (razão de riscos 0,44; IC95% 0,34 a 0,57; $p < 0,001$). O regime obinutuzumab mais clorambucil mostrou diferença estatisticamente significativa (favorecendo o grupo obinutuzumab) em relação ao regime rituximab mais clorambucil em termos de sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 0,42; IC95% 0,33 a 0,54; $p < 0,001$). O regime obinutuzumab mais clorambucil mostrou diferença estatisticamente significativa (favorecendo o grupo obinutuzumab) em relação ao regime de clorambucil em monoterapia em termos de sobrevivência global (razão de riscos 0,41; IC95% 0,23 a 0,74; $p < 0,001$).

Resultados de eficácia e segurança comparada (meta-análise em rede)²

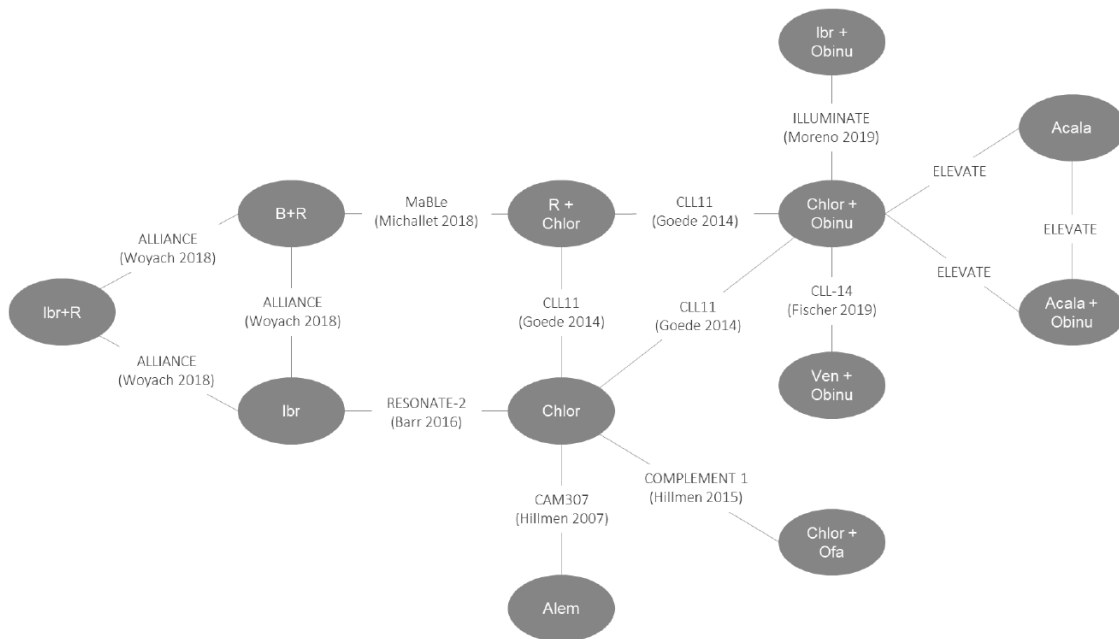
Comparações entre acalabrutinib e comparadores de interesse

A revisão sistemática da literatura na população com LLC não previamente tratada, identificou 9 estudos, mas 2 estudos (COMPLEMENT-1 e CAM307) não incluíam comparadores de interesse. Apenas um estudo (ELEVATE-TN) comparava diretamente acalabrutinib em monoterapia com clorambucil+obinutuzumab, e entre acalabrutinib+obinutuzumab com clorambucil+obinutuzumab. Assim, todas as outras comparações foram comparações indiretas. Cada comparação indireta incluía apenas um (par de) estudo(s).

A rede de evidência global na população naïve está representada abaixo (Figura 2).

Figura 2: Rede de evidência global na população não previamente tratada

Calquence (Acalabrutinib)



Abbreviations: Acala: Acalabrutinib, Alem: Alemtuzumab, B: Bendamustine, Chlor: Chlorambucil, lbr: Ibrutinib, Obinu: Obinutuzumab, Ofa: Ofatumumab, R: Rituximab, Ven: Venetoclax

Fonte: extraído de Ref.⁹ 2

Resultados de eficácia e segurança comparada (meta-análise em rede)²

Comparações entre acalabrutinib com ou sem obinutuzumab e comparadores de interesse

Na população com LLC em primeira linha, a matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em duas subpopulações: doentes com LLC com del17p ou mutação TP53 (sub-população 1); e doentes com LLC sem del17p ou mutação TP53 (sub-população 1). As populações incluídas na maioria dos estudos identificados na revisão sistemática da literatura (RSL) correspondia a uma população mista: as populações incluídas nos estudos incluídos na rede de evidência apresentavam uma proporção de doentes com del17p que variou entre 3,0% no estudo MaBLE e 16,0% no ILLUMINATE; com mutação TP53 que variava entre 8% (CLL-14) e 15% (iLLUMINATE), podendo genericamente ser consideradas representativas de uma população sem del17p ou mutação TP53. O TAIM procedeu a análise de subgrupos, avaliando, para cada comparação, o efeito do tratamento nos doentes com e sem deleção 17p, e com e sem mutação IgHV. Contudo, apenas foi analisado o efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão, devido a falta de dados sobre o efeito do tratamento na sobrevivência global nestas subpopulações.

Avaliação da exequibilidade da meta-análise em rede

Desenho de estudo

Todos os estudos apresentavam um desenho relativamente semelhante: todos os estudos eram estudos multicêntricos, aleatorizados, abertos, de fase 3, com alocação paralela.

Critérios de inclusão

Em geral, os critérios de inclusão e exclusão foram semelhantes nos estudos incluídos na rede de evidência.

Contudo, observaram-se algumas diferenças. Os estudos RESONANCE e ALLIANCE apenas incluíram doentes com mais de 65 anos, enquanto os outros estudos incluíram doentes com mais de 18 anos. Os estudos CLL-11, CLL-14 e ELEVATE-TN incluíram doentes com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min, não tendo este critério sido usado nos outros estudos. O estudo RESONATE excluiu doentes com del17p, não tendo nenhum outro estudo incluído este critério de exclusão.

Regimes terapêuticos e doses

Em geral, os regimes de tratamento foram equivalentes nos diferentes estudos. Contudo, verificaram-se diferenças na duração de tratamento com clorambucil (nº de ciclos) entre os diferentes estudos. Embora todos os estudos de clorambucil tenham incluído ciclos de 28 dias, os estudos RESONATE-2 e CLL-14 incluíram até 12 ciclos de tratamento, enquanto os outros estudos incluíram apenas 6 ciclos.

Tempo de seguimento

O tempo de seguimento dos estudos incluídos na rede de evidência foram em geral semelhantes, variando entre 23 meses no estudo MaBLE e 31 meses no estudo ILLUMINATE.

Cruzamento de tratamentos

Três estudos (RESONATE-2, ALLIANCE, e ELEVATE-TN) permitiram o cruzamento de doentes. Para as análises de sobrevivência global foi utilizada a população intenção de tratar, ignorando a existência de cruzamento.

Medidas de resultado

Foram selecionadas duas medidas de resultado para a análise comparativa: sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão. As definições das medidas de resultado foram consistentes entre estudos. A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte de qualquer causa. A sobrevivência livre de

Calquence (Acalabrutinib)

progressão foi definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira progressão da doença ou morte de qualquer causa. Contudo, em alguns estudos (RESONATE-2, MaBLE) a progressão foi apenas avaliada pelo investigador em estudos com desenho aberto. A análise caso-base utilizou a progressão avaliada por revisão centralizada onde disponível.

Características basais das populações

As idades medianas foram em geral semelhantes variando entre 70 anos (estudo ELEVATE-TN) e 74 anos (estudo CLL-11). As populações incluídas nos estudos incluídos na rede de evidência apresentavam uma proporção de doentes com del17p que variou entre 3,0% no estudo MaBLE e 16,0% no ILLUMINATE, e com mutação TP53 que variava entre 8% (CLL-14) e 15% (iLLUMINATE). O TAIM procedeu a análise de subgrupos, avaliando, para cada comparação, o efeito do tratamento nos doentes com e sem deleção 17p, e com e sem mutação IgHV. Contudo, apenas foi analisado o efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão, devido a falta de dados sobre o efeito do tratamento na sobrevivência global nestas subpopulações. A maioria dos doentes apresentava um estado funcional ECOG de 0 ou 1: a proporção com ECOG 0 variava entre 38% e 54%, e com ECOG 1 entre 41% e 54%. A proporção de doentes com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 variou largamente entre os diferentes estudos, com os valores mais baixos observados nos estudos RESONATE-2, ILLUMINATE, e ELEVATE-TN (entre 27% e 33%), e os valores mais elevados observados nos restantes estudos (72% a 86%).

Pressuposto do risco proporcional

O pressuposto do risco proporcional foi avaliado para cada estudo, para a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão. Em relação à sobrevivência global o pressuposto de risco proporcional era cumprido nos estudos CLL-11, MaBLE, e RESONATE-2, não era cumprido na comparação clorambucil mais rituximab vs clorambucil mais obinutuzumab do estudo CLL-11, e era incerto nos outros estudos.

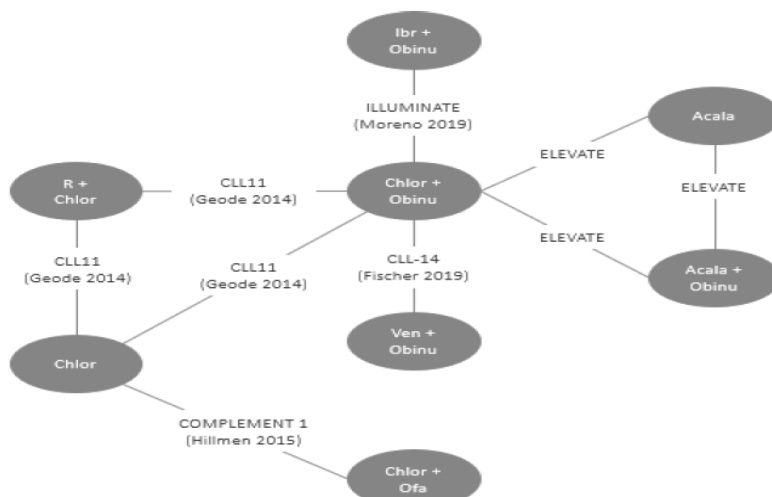
População de doentes adultos com LLC 1ª linha com alterações citogenéticas de alto risco (del17p e mutação p53) [subpopulação 1]

Comparação acalabrutinib em monoterapia vs ibrutinib

Sobrevivência livre de progressão

A rede de evidência do efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão na população com deleção 17p está representada na Figura 3.

Figura 3: Rede de evidência PFS na população com deleção 17p não previamente tratada (subpopulação 1)



Abbreviations: Acala: Acalabrutinib, Chlor: Chlorambucil, Ibr: Ibrutinib, Obinu: Obinutuzumab, Ofa: Ofatumumab, R: Rituximab, Ven: Venetoclax

Eficácia

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo acalabrutinib (razão de riscos 0,35; IC95% 0,18 a 0,66).

A rede de evidência na população com deleção 17p incluiu 4 estudos (CLL-11, ILLUMINATE, ELEVATE-TN, e CLL-14). O número de doentes incluídos variou entre 31 doentes (CLL-14) e 57 doentes (ELEVATE-TN). O relatório não reporta os dados de sobrevivência livre de progressão de acalabrutinib vs ibrutinib, referindo que se observaram intervalos de confiança 95% muito largos que incluiu o valor nulo, possivelmente como resultado do pequeno

Calquence (Acalabrutinib)

tamanho das amostras. Assim, em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, não existem dados de comparação entre acalabrutinib em monoterapia e ibrutinib na subpopulação 1.

Sobrevivência global

Eficácia

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e ibrutinib (razão de riscos 0,44; IC95% 0,16 a 1,27).

Contudo, na população com deleção 17p (subpopulação 1), e em relação à medida de resultado sobrevivência global, não existem dados de comparação entre acalabrutinib em monoterapia e ibrutinib.

Comparação acalabrutinib mais obinutuzumab vs ibrutinib

Sobrevivência livre de progressão

A rede de evidência do efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão na população com deleção 17p está representada na Figura 3 (anterior).

Eficácia

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo acalabrutinib (razão de riscos 0,19; IC95% 0,09 a 0,38).

A rede de evidência na população com deleção 17p incluiu 4 estudos (CLL-11, ILLUMINATE, ELEVATA-TN, e CLL-14). O número de doentes incluídos variou entre 31 doentes (CLL-14) e 57 doentes (ELEVATE-TN). O relatório não reporta os dados de sobrevivência livre de progressão de acalabrutinib em combinação com obinutuzumab vs ibrutinib, referindo que se observaram intervalos de confiança 95% muito largos que incluiu o valor nulo, possivelmente como resultado do pequeno tamanho das amostras. Assim, em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, não existem dados de comparação entre acalabrutinib mais obinutuzumab e ibrutinib na subpopulação 1.

Calquence (Acalabrutinib)

Sobrevivência global

Eficácia

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib mais obinutuzumab e ibrutinib (razão de riscos 0,35; IC95% 0,12 a 1,04).

Contudo, na população com deleção 17p (subpopulação 1), e em relação à medida de resultado sobrevivência global, não existem dados de comparação entre acalabrutinib mais obinutuzumab e ibrutinib.

População de doentes adultos com LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco (del17p e mutação p53) [subpopulação 2]

Na população com LLC em primeira linha, a matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em doentes com LLC sem del17p ou mutação TP53 (sub-população 2). As populações incluídas na maioria dos estudos identificados na revisão sistemática da literatura (RSL) correspondia a uma população mista, mas maioritariamente sem mutações podendo genericamente ser consideradas representativas de uma população sem del17p ou mutação TP53. Assim, a Comissão utilizou os resultados da população ITT para avaliar o efeito comparativo do tratamento nesta subpopulação.

Comparação acalabrutinib em monoterapia vs ibrutinib

Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo acalabrutinib (razão de riscos 0,35; IC95% 0,18 a 0,66).

Sobrevivência global

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e ibrutinib (razão de riscos 0,44; IC95% 0,16 a 1,27).

Comparação acalabrutinib mais obinutuzumab vs ibrutinib

Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo acalabrutinib (razão de riscos 0,19; IC95% 0,09 a 0,38).

Sobrevivência global

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib mais obinutuzumab e ibrutinib (razão de riscos 0,35; IC95% 0,12 a 1,04).

Comparação acalabrutinib em monoterapia vs rituximab mais bendamustina

Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo acalabrutinib (razão de riscos 0,15; IC95% 0,08 a 0,27).

Sobrevivência global

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e rituximab mais bendamustina (razão de riscos 0,45; IC95% 0,16 a 1,27).

Comparação acalabrutinib mais obinutuzumab vs rituximab mais bendamustina

Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo acalabrutinib mais obinutuzumab (razão de riscos 0,08; IC95% 0,04 a 0,16).

Sobrevivência global

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib mais obinutuzumab e rituximab mais bendamustina (razão de riscos 0,36; IC95% 0,12 a 1,05).

Comparação acalabrutinib em monoterapia vs clorambucil mais obinutuzumab

Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo acalabrutinib (razão de riscos 0,20; IC95% 0,13 a 0,31).

Sobrevivência global

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e clorambucil mais obinutuzumab (razão de riscos 0,60; IC95% 0,28 a 1,26).

Comparação acalabrutinib mais obinutuzumab vs clorambucil mais obinutuzumab

Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo acalabrutinib mais obinutuzumab (razão de riscos 0,11; ICr95% 0,06 a 0,18).

Sobrevivência global

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib mais obinutuzumab clorambucil mais obinutuzumab (razão de riscos 0,47; ICr95% 0,21 a 1,06).

População de doentes adultos com LLC 2ª linha e posteriores (sub-população 3)

Características dos estudos incluídos

Dos 8 estudos incluídos na rede de evidência, 3 estudos (Jones et al; Zelenetz et al; e HELIOS) não incluíam comparadores de interesse. Assim, descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 5 estudos com as intervenções de interesse incluídos na rede de evidência.

Estudo ASCEND¹⁰

O estudo ASCEND¹⁰ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 25 países da Europa, América do Norte, Médio Oriente e Ásia-Pacífico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 310 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica recidivante ou refratária, com 18 ou mais anos de idade, e indicação para tratamento, com um estado funcional ECOG entre 0 e 2, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1 para receberem acalabrutinib (n=155), ou tratamento à escolha do investigador (n= 155) que incluiu idelalisib mais rituximab (n=119) ou bendamustina mais rituximab (n= 36), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Os doentes previamente tratados com bendamustina podiam ser incluídos

Calquence (Acalabrutinib)

desde que a resposta a esse tratamento tivesse durado pelo menos 24 meses. À data de corte foi permitido o cruzamento de doentes de tratamento à escolha de investigador para acalabrutinib.

Os doentes aleatorizados para o braço de acalabrutinib em monoterapia receberam acalabrutinib por via oral, na dose de 100 mg duas vezes por dia. Os doentes aleatorizados para o braço idelalisib mais rituximab receberam rituximab endovenoso na dose de 375 mg por metro quadrado de área corporal, seguido de 500 mg por metro quadrado cada duas semanas durante 4 doses, seguido de 500 mg por metro quadrado cada 4 semanas durante 3 doses, num total de 8 infusões e idelalisib por via oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia. Os doentes aleatorizados para o braço bendamustina mais rituximab receberam bendamustina endovenosa na dose de 70 mg por metro quadrado de superfície corporal nos dias 1 e 2 de cada ciclo de 28 dias, e rituximab endovenoso na dose de 375 mg por metro quadrado de área corporal, seguido de 500 mg por metro quadrado no dia 1 dos ciclos 2 a 6.

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente. As medidas de resultado secundárias incluíram a taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão independente, e sobrevivência global.

As análises de eficácia foram avaliadas na população *intenção de tratar* que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo utilizou um procedimento hierarquizado para controlar para um erro de tipo I em 5%, usando a seguinte sequência: 1- sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente; 2- taxa de resposta global avaliada por comissão de revisão independente; 3- sobrevivência global. Estimou-se que seriam necessários 119 eventos sobrevivência livre de progressão (PFS) e uma amostra de 306 doentes, para detetar uma razão de riscos de 0,55, para detetar com um poder de 90%, uma diferença entre grupos de tratamento. Estava planeada uma análise interina quando tivessem ocorrido 79 eventos PFS avaliados por comissão central independente (67% dos estimados como necessários).

À data da análise interina (15 de Janeiro de 2019), o estudo foi interrompido precocemente por benefício. Na data de corte (análise interina), tinham recebido tratamento, 154/155 doentes (99,4%) no grupo acalabrutinib em monoterapia, e 153/155 doentes (95,5%) no grupo à escolha do investigador. Descontinuaram do estudo 30/154 doentes (20,7%) no grupo acalabrutinib em monoterapia, e 87/153 doentes (18,1%) no grupo à escolha do investigador, a maioria por eventos adversos.

Na data de corte de 15 de Janeiro de 2019 (data da análise interina de eficácia), o tempo mediano de seguimento era de 16,1 meses, a mediana da sobrevivência livre de progressão avaliada revisão centralizada não tinha sido atingida no grupo acalabrutinib e era de 16,5 meses (IC95% 14,0 a 17,1) no grupo tratamento à escolha do investigador (razão de riscos 0,31; IC95% 0,20 a 0,49; $p < 0,0001$). A resposta global foi de 81% (IC95% 74 a 87) no grupo acalabrutinib em monoterapia, e 75% (IC95% 68 a 82) no grupo tratamento à escolha do investigador

Calquence (Acalabrutinib)

($p=0,22$). A mediana de sobrevivência global não foi atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos foi de 0,84; IC95% 0,42 a 1,66).

Estudo de Furman et al¹¹

O **estudo de Furman et al¹¹** foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 220 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica que progrediu nos 24 meses após o último tratamento, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receberem idelalisib e rituximab ($n=110$), placebo e rituximab ($n=110$), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar leucemia linfocítica crónica que progrediu nos 24 meses após o último tratamento, e não serem elegíveis para terapêutica citotóxica por um dos seguintes motivos: neutropenia ou trombocitopenia grave causada por mielotoxicidade grave dos tratamentos anteriores, uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 60 mL/min. Os tratamentos anteriores tinham de incluir um regime baseado em anticorpos anti CD20 ou pelo menos dois regimes citotóxicos prévios.

Todos os doentes receberam rituximab endovenoso na dose de 375 mg por metro quadrado de área corporal, seguido de 500 mg por metro quadrado cada duas semanas durante 4 doses, seguido de 500 mg por metro quadrado cada 4 semanas durante 3 doses, num total de 8 infusões. Os doentes alocados aleatoriamente para receberem idelalisib por via oral, na dose de 150 mg duas vezes por dia ou placebo.

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão. As medidas de resultado secundárias incluíram a taxa de resposta global, taxa de resposta completa, resposta ganglionar, e sobrevivência global.

As análises de eficácia foram avaliadas na população *intenção de tratar* que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo utilizou um procedimento hierarquizado para controlar para um erro de tipo I em 5%, usando a seguinte sequência: 1- sobrevivência livre de progressão; 2- taxa de resposta global; 3- resposta ganglionar; 4- Sobrevivência global. Estimou-se que seriam necessários 119 eventos sobrevivência livre de progressão (PFS) e uma razão de riscos de 0,25, para detetar com um poder de 85%, uma diferença entre grupos de tratamento. Estavam planeadas duas análises interinas quando tivessem ocorrido 50% e 75% dos eventos PFS, avaliadas a um nível de alfa de 0,001 e 0,005, respetivamente.

Calquence (Acalabrutinib)

Na data de corte 30 de Agosto de 2013, tinham recebido tratamento, 110/110 doentes (100%) no grupo idelalisib, e 107/110 doentes (97,3%) no grupo placebo. Descontinuaram do estudo 21/110 doentes (19%) no grupo idelalisib, e 53/110 doentes (48%) no grupo placebo, a maioria por eventos adversos ou progressão da doença.

O tempo mediano desde o diagnóstico era de 9 anos. Quase dois terços dos doentes apresentava doença avançada. Os doentes dos dois grupos de tratamento tinham recebido previamente uma mediana de três agentes prévios, incluindo regimes contendo rituximab, ciclofosfamida, fludarabina, e bendamustina. Na data de corte, a duração mediana de tratamento era de 3,8 meses no grupo idelalisib, e de 2,9 meses no grupo placebo.

Na data de corte de 30 de agosto de 2013 (data da análise interina de eficácia), a mediana da sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida no grupo idelalisib e era de 5,5 meses no grupo placebo (razão de riscos 0,15; IC95% 0,08 a 0,28; $p < 0,001$). A resposta global foi de 81% (IC95% 71 a 88) no grupo idelalisib, e 13% (IC95% 6 a 21) no grupo placebo (razão de chances 29,9; $p < 0,001$). A mediana de sobrevivência global não foi atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,28; IC95% 0,09 a 0,86; $p = 0,02$).

Estudo de Huang et al¹²

O estudo de Huang et al¹² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar na China, Taiwan, Malásia e Austrália, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 160 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico, em recidiva ou refratário, e indicação para tratamento, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1 para receberem ibrutinib ($n=106$), ou rituximab ($n=54$), e avaliou a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador.

Para serem incluídos os doentes tinham de ter 18 ou mais anos, ter um diagnóstico confirmado de leucemia linfocítica crónica ou pequeno linfoma linfocítico ativo, terem recebido previamente tratamento com pelo menos um tratamento prévio, e que não fossem considerados candidatos para tratamento com análogos da purina.

Os doentes aleatorizados para o braço rituximab receberam rituximab endovenoso na dose de 375 mg por metro quadrado de área corporal, seguido de 500 mg por metro quadrado no dia 15 do ciclo 1, seguido de 500 mg por metro quadrado nos dias 1 e 15 do ciclo 2, e no dia 1 dos ciclos 3 a 6. Os doentes aleatorizados para ibrutinib receberam ibrutinib oral na dose de 420 mg uma vez por dia.

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador.

Na data de corte, a mediana da sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida no grupo ibrutinib, e era de 8,3 meses no grupo rituximab (razão de riscos 0,180; IC95% 0,105 a 0,308; $p < 0,0001$.) A mediana da

Calquence (Acalabrutinib)

sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,45; IC95% 0,22 a 0,90; $p= 0,0206$). A taxa de resposta global era de 53,8% no grupo ibrutinib e de 7,4% no grupo rituximab (risco relativo 7,32%; IC95% 2,79 a 19,18; $p<0,0001$).

Estudo RESONATE¹³

O estudo RESONATE¹³ foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 391 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica ou pequeno linfoma linfocítico, que receberam pelo menos um tratamento prévio, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receberem ibrutinib ($n=195$), ou ofatumumab em monoterapia ($n=196$), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Após a data de corte, foi permitido o cruzamento de doentes de ofatumumab para ibrutinib.

Para serem incluídos os doentes tinham de ter um diagnóstico confirmado de leucemia linfocítica crónica ou de pequeno linfoma linfocítico, terem recebido previamente pelo menos um tratamento e serem considerados não candidatos a tratamento com análogos da purina devido a terem apresentado um curto intervalo livre de progressão após quimio-imunoterapia, por apresentarem doenças co-existentes, por terem 70 ou mais anos de idade, ou apresentarem uma deleção do cromossoma 17p13.1. Os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e uma função hepática, renal, e hematológica adequada.

Os doentes aleatorizados para o braço ofatumumab em monoterapia receberam ofatumumab endovenoso (até 24 semanas), na dose de 300 mg no dia 1 e semana 1, seguido de 2000 mg semanal durante 7 semanas, e depois cada 4 semanas durante 16 semanas. Os doentes aleatorizados para o braço de ibrutinib, receberam ibrutinib por via oral, 420 mg uma vez por dia até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão. As medidas de resultado secundárias foram a sobrevivência global e a taxa de resposta.

As análises de eficácia foram avaliadas na população *intenção de tratar* que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo utilizou um procedimento hierarquizado para controlar para um erro de tipo I em 5%, usando a seguinte sequência: 1- sobrevivência livre de progressão; 2- sobrevivência global; 3- taxa de resposta global.

O protocolo previa uma análise interina de eficácia. Na data da análise interina foi decidido interromper precocemente o estudo por benefício. A maioria dos doentes apresentava doença avançada. Os doentes do grupo ibrutinib e os do grupo ofatumumab tinham recebido, respetivamente, uma mediana de três e dois

Calquence (Acalabrutinib)

tratamentos prévios, sendo que a maioria dos doentes tinham recebido análogos da purina (85% vs 77%), agentes alquilantes (93% vs 88%), e anticorpos anti CD20 (94% vs 90%), frequentemente em combinação.

Com um tempo mediano de seguimento de 9,4 meses, 57 doentes no grupo ofatumumab tinham cruzado para receber ibrutinib, e a mediana da sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida no grupo ibrutinib e era de 8,1 meses no grupo ofatumumab em monoterapia (razão de riscos 0,22; IC95% 0,15 a 0,32; $p < 0,001$). A mediana da sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,43; IC95% 0,24 a 0,79; $p = 0,005$).

Estudo de Seymour et al¹⁴

O estudo de Seymour et al¹⁴ foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 389 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica recidivante ou refratária após o último tratamento, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receberem bendamustina e rituximab ($n=195$), ou venetoclax e rituximab ($n=194$), e avaliou a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador.

Para serem incluídos os doentes tinham de ter 18 ou mais anos de idade, apresentar leucemia linfocítica crónica recidivante ou refratária que necessitavam de tratamento, tinham recebido um a três tratamentos prévios (incluindo um regime de quimioterapia), e tinham um estado funcional ECOG de 0 ou 1. Os doentes tinham ainda de apresentar função medular, renal e hepática adequada. Os doentes tratados previamente com bendamustina podiam ser incluídos desde que a resposta ao tratamento tivesse durado pelo menos 24 meses.

Todos os doentes receberam rituximab endovenoso na dose de 375 mg por metro quadrado de área corporal, seguido de 500 mg por metro quadrado cada duas semanas durante 4 doses, seguido de 500 mg por metro quadrado cada 4 semanas nos ciclos 2 a 6. Os doentes alocados aleatoriamente para receberem bendamustina, receberam por via endovenosa, na dose de 70 mg por metro quadrado nos dias 1 e 2 de cada ciclo de 28 dias. Os doentes alocados a venetoclax receberam por via endovenosa numa dose inicial de 20 mg por dia, com aumento progressivo ao longo de 5 semanas até 400 mg por dia. O venetoclax foi continuado na dose de 400 mg por dia durante 2 anos, ou até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador. As medidas de resultado secundárias incluíram a taxa de resposta completa avaliada por revisão centralizada, taxa de resposta global por revisão centralizada, e sobrevivência global.

Calquence (Acalabrutinib)

As análises de eficácia foram avaliadas na população *intenção de tratar* que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo utilizou um procedimento hierarquizado para controlar para um erro de tipo I em 5%, usando a sequência descrita anteriormente. Estimou-se que seriam necessários 186 eventos sobrevivência livre de progressão (PFS) e uma amostra com 370 doentes, para detetar uma razão de riscos de 0,66, com um poder de 80%, uma diferença entre grupos de tratamento. Estava planeada uma análise interina quando tivessem ocorrido 75% dos eventos PFS.

O estudo foi interrompido precocemente por benefício na data da primeira análise interina. Na data de corte (8 de Maio de 2017), tinham recebido tratamento, 187/194 doentes (96,4%) no grupo venetoclax, e 188/195 doentes (96,4%) no grupo bendamustina. Descontinuaram do estudo 48/194 doentes (24,7%) no grupo venetoclax, e 27/195 doentes (13,9%) no grupo bendamustina., sendo que no grupo venetoclax a maioria descontinuou tratamento por toxicidade, e no grupo bendamustina a maioria descontinuou por eventos adversos ou progressão da doença.

O tempo mediano de seguimento foi de 23,8 meses. Mais doentes no grupo bendamustina tinham recebido previamente 3 ou mais tratamentos (17,9% vs 13,3%), e estavam classificados como de alto risco (60,5% vs 56,2%), sem diferenças significativas entre grupos em relação ao tipo de tratamento: agentes alquilantes 95,4% vs 93,3%; análogos da purina 81,4% vs 80,5%; anticorpos anti CD20 76,3% vs 78,5%.

Na data de corte de 8 de maio de 2017 (data da análise interina de eficácia), a mediana da sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida no grupo venetoclax e era de 17 meses no grupo bendamustina (razão de riscos 0,17; IC95% 0,11 a 0,25; $p < 0,001$). A resposta global foi de 8,2% no grupo venetoclax, e 3,6% no grupo bendamustina ($p = 0,08$). A mediana de sobrevivência global não foi atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,48; IC95% 0,25 a 0,90). Como, na hierarquia de testes, a resposta global não teve significado estatístico, a sobrevivência global já não foi testada.

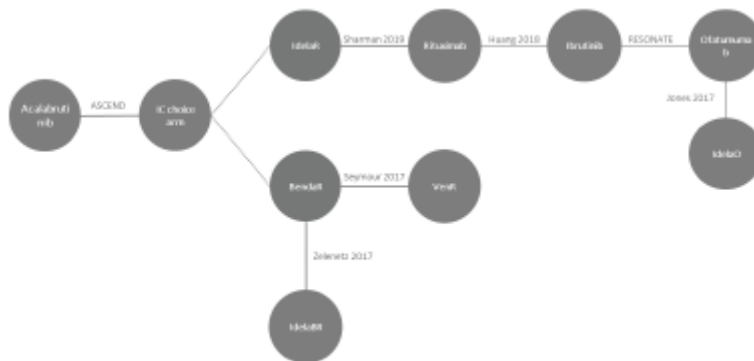
Resultados de eficácia e segurança comparada (meta-análise em rede)²

Comparações entre acalabrutinib e comparadores de interesse

A revisão sistemática da literatura identificou 8 estudos, mas 3 estudos (Jones et al; Zelenetz et al; e HELIOS) não incluíam comparadores de interesse. Apenas um estudo (ASCEND) comparava diretamente acalabrutinib em monoterapia com idelalisib mais rituximab. Assim, todas as outras comparações foram comparações indiretas. Cada comparação indireta incluía apenas um (par de) estudo(s).

A rede de evidência global na população previamente tratada está representada abaixo (Figura 4).

Figura 4: Rede de evidência global na população previamente tratada (subpopulação 3)



Abbreviations: BR: Bendamustine + rituximab, IC: Investigator's choice, O: Obinutuzumab, Ofa: Ofatumumab, R: Rituximab, Ven: Venetoclax

Fonte: extraído de Ref.ª 2

Resultados de eficácia e segurança comparada (meta-análise em rede)²

Comparações entre acalabrutinib e comparadores de interesse

Na população com LLC segunda linha e posteriores, a matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento numa única população (sub-população 3), sendo os comparadores selecionados ibrutinib, venetoclax mais rituximab, e idelalisib mais rituximab. Apenas foi analisado o efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão e na sobrevivência global.

Avaliação da exequibilidade da meta-análise em rede

Desenho de estudo

Todos os estudos apresentavam um desenho relativamente semelhante: todos os estudos eram estudos multicêntricos, aleatorizados, de fase 3, com alocação paralela. Contudo, o estudo de Furman et al teve um desenho em dupla ocultação, enquanto todos os outros estudos tinham um desenho aberto. Todos os estudos com desenho aberto incluíram medidas de mitigação do risco de viés através da avaliação da progressão da doença por revisão centralizada em ocultação.

Critérios de inclusão

Em geral, os critérios de inclusão e exclusão foram semelhantes nos estudos incluídos na rede de evidência.

Calquence (Acalabrutinib)

Contudo, observaram-se algumas diferenças. Os estudos RESONATE e de Seymour et al incluíram doentes com estado funcional ECOG de 0 ou 1, enquanto o estudo de Furman et al incluiu doentes com estado funcional ECOG entre 0 e 3, e o estudo ASCEND com estado funcional ECOG entre 0 e 2. Observaram-se também diferenças em relação aos tratamentos prévios: enquanto os estudos de Seymour et al e ASCEND incluíram doentes previamente tratados com bendamustina desde que a resposta a este tratamento tenha durado pelo menos 24 meses, o estudo de Furman et al excluiu doentes elegíveis para terapêutica citotóxica, e o estudo RESONATE não incluía esta limitação.

Regimes terapêuticos e doses

Em geral, e com pequenas diferenças, os regimes de tratamento foram equivalentes nos diferentes estudos.

Tempo de seguimento

O tempo de seguimento dos estudos incluídos na rede de evidência foram em geral semelhantes, variando entre 16 meses no estudo ASCEND e 24 meses no estudo de Seymour et al.

Cruzamento de tratamentos

Dois estudos (RESONATE e ASCEND) permitiram o cruzamento de doentes. Para as análises de sobrevivência global foi utilizada a população intenção de tratar, ignorando a existência de cruzamento.

Medidas de resultado

Foram selecionadas duas medidas de resultado para a análise comparativa: sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão. As definições das medidas de resultado foram consistentes entre estudos. A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte de qualquer causa. A sobrevivência livre de progressão foi definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira progressão da doença ou morte de qualquer causa. De salientar, todos os estudos foram interrompidos precocemente por benefício na data da primeira análise interina, e todos apresentavam imaturidade dos dados tanto da sobrevivência livre de progressão, como de sobrevivência global.

Características basais das populações

As idades medianas foram em geral semelhantes variando entre 64,5 anos (estudo de Seymour et al) e 71 anos (estudo de Furman et al). As populações incluídas nos estudos incluídos na rede de evidência apresentavam uma proporção de doentes do sexo masculino que variou entre 61% no estudo ASCEND e 77% no estudo de Seymour

Calquence (Acalabrutinib)

et al). A maioria dos doentes apresentava um estado funcional ECOG de 0 ou 1: a proporção com ECOG 0 variava entre 30,6% e 57,3%, e com ECOG 1 entre 50% e 59%.

Pressuposto do risco proporcional

O pressuposto do risco proporcional foi avaliado para cada estudo, para a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão. Em relação à sobrevivência global o pressuposto de risco proporcional era cumprido no estudo ASCEND, não era cumprido no estudo de Seymour et al, e era incerto no estudo RESONATE.

Eficácia

O estudo de acalabrutinib (ASCEND) incluía como comparador ‘tratamento à escolha do investigador’, que incluiu bendamustina mais rituximab e idelalisib mais rituximab. Assim, a ligação deste estudo à rede de evidência era problemática, e apenas foi possível partindo do pressuposto que o efeito do tratamento com bendamustina mais rituximab e com idelalisib mais rituximab é semelhante, e usando os resultados agregados dos dois comparadores. Este pressuposto permitiu a ligação do estudo ASCEND à rede de evidência através do ‘comparador comum’ idelalisib mais rituximab usando o estudo de Furman et al que comparou idelalisib mais rituximab com rituximab em monoterapia. Uma vez que a larga maioria dos doentes incluídos no braço de tratamento à escolha do investigador (estudo ASCEND) recebeu idelalisib mais rituximab, a Comissão considerou que este pressuposto era aceitável.

De salientar que a comparação entre acalabrutinib e ibrutinib apenas era possível usando o estudo de Huang et al que incluiu uma população exclusivamente asiática, o que não foi considerado pelo TAIM como aceitável. Assim, o TAIM partiu do pressuposto de que ofatumumab mais rituximab e idelalisib mais rituximab eram equivalentes, o que permitiria a comparação de acalabrutinib com ibrutinib sem usar o estudo de Huang et al. A Comissão discutiu este assunto e concluiu que a evidência de que ofatumumab mais rituximab e idelalisib mais rituximab são equivalentes é muito limitada, tendo considerado que este pressuposto não era aceitável. Assim, os dados da comparação entre acalabrutinib e ibrutinib não serão referidos neste relatório.

Comparação acalabrutinib em monoterapia vs idelalisib mais rituximab

O relatório com a meta-análise em rede não reporta os dados da comparação entre acalabrutinib e idelalisib mais rituximab. Assim, a Comissão utilizou os dados do estudo ASCEND, utilizando os dados agregados do comparador (bendamustina mais rituximab e idelalisib mais rituximab (ver ponto 6.152.).

Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, a mediana de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida no grupo acalabrutinib, e era de 16,5 meses (IC95% 14,0 a 17,1) no grupo comparador. Em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo acalabrutinib (razão de riscos 0,31; ICr95% 0,20 a 0,49; $p < 0,0001$).

Comparando o braço acalabrutinib com a subpopulação que recebeu idelalisib mais rituximab no braço comparador, a mediana da sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida no grupo acalabrutinib, e era de 15,8 meses (IC95% 13,9 a 17,1) no grupo idelalisib mais rituximab (razão de riscos 0,29; IC95% 0,18 a 0,46; $p < 0,0001$).

Sobrevivência global

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e idelalisib mais rituximab. A mediana de sobrevivência global não foi atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,84; IC95% 0,42 a 1,66).

Comparação acalabrutinib vs venetoclax mais rituximab

Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e venetoclax mais rituximab (razão de riscos 1,69; ICr95% 0,93 a 3,08).

Sobrevivência global

Na população ITT, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e venetoclax mais rituximab. (razão de riscos 1,66; ICr95% 0,64 a 4,38).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Em relação às 9 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, apenas existem dados de comparação com os comparadores de interesse, sobre o efeito do tratamento em 2 medidas de resultado: sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão. Não existem dados comparativos sobre taxa de resposta, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 e 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, e mortalidade por eventos adversos.

Na população com deleção 17p (subpopulação 1), não existem dados de comparação entre acalabrutinib em monoterapia ou acalabrutinib mais obinutuzumab e ibrutinib, tanto em termos de sobrevivência global, como de sobrevivência livre de progressão. Assim não foi demonstrado o benefício adicional de acalabrutinib isoladamente ou em associação com obinutuzumab nesta subpopulação.

Na subpopulação 2 (LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco), em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, acalabrutinib mostrou benefício adicional em relação a ibrutinib: na população ITT (que incluiu maioritariamente doentes sem alterações citogenéticas de alto risco), e em comparação com ibrutinib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o acalabrutinib em monoterapia (razão de riscos 0,35; IC95% 0,18 a 0,66). Na subpopulação 2, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não foi demonstrado benefício adicional de acalabrutinib em comparação com ibrutinib. Na população ITT, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e ibrutinib (razão de riscos 0,44; IC95% 0,16 a 1,27).

Na subpopulação 2, (LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco), em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, acalabrutinib mais obinutuzumab mostrou benefício adicional em relação a ibrutinib: na população ITT (que incluiu maioritariamente doentes sem alterações citogenéticas de alto risco), e em comparação com ibrutinib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo acalabrutinib mais obinutuzumab (razão de riscos 0,19; IC95% 0,09 a 0,38). Na subpopulação 2, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não foi demonstrado benefício adicional de acalabrutinib mais obinutuzumab em comparação com ibrutinib. Na população ITT, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib mais obinutuzumab e ibrutinib (razão de riscos 0,35; IC95% 0,12 a 1,04).

Na subpopulação 2, (LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco), em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, acalabrutinib mostrou benefício adicional em relação a rituximab mais bendamustina: na população ITT (que incluiu maioritariamente doentes sem alterações citogenéticas de alto risco), e em comparação com rituximab mais bendamustina, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo acalabrutinib (razão de riscos 0,15; IC95% 0,08 a 0,27). Na subpopulação 2, em relação

Calquence (Acalabrutinib)

à medida de resultado sobrevivência global, não foi demonstrado benefício adicional de acalabrutinib em comparação com rituximab mais bendamustina. Na população ITT, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e rituximab mais bendamustina (razão de riscos 0,45; IC_{95%} 0,16 a 1,27).

Na subpopulação 2, (LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco), em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, acalabrutinib mais obinutuzumab mostrou benefício adicional em relação a rituximab mais bendamustina: na população ITT (que incluiu majoritariamente doentes sem alterações citogenéticas de alto risco), e em comparação com rituximab mais bendamustina, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo acalabrutinib mais obinutuzumab (razão de riscos 0,08; IC_{95%} 0,04 a 0,16). Na subpopulação 2, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não foi demonstrado benefício adicional de acalabrutinib mais obinutuzumab em comparação com rituximab mais bendamustina. Na população ITT, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib mais obinutuzumab e rituximab mais bendamustina (razão de riscos 0,36; IC_{95%} 0,12 a 1,05).

Na subpopulação 2, (LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco), em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, acalabrutinib mostrou benefício adicional em relação a clorambucil mais obinutuzumab: na população ITT (que incluiu majoritariamente doentes sem alterações citogenéticas de alto risco), e em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo acalabrutinib (razão de riscos 0,20; IC_{95%} 0,13 a 0,31). Na subpopulação 2, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não foi demonstrado benefício adicional de acalabrutinib em comparação com clorambucil mais obinutuzumab. Na população ITT, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e clorambucil mais obinutuzumab (razão de riscos 0,60; IC_{95%} 0,28 a 1,26).

Na subpopulação 2, (LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco), em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, acalabrutinib mais obinutuzumab mostrou benefício adicional em relação a clorambucil mais obinutuzumab: na população ITT (que incluiu majoritariamente doentes sem alterações citogenéticas de alto risco), e em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo acalabrutinib mais obinutuzumab (razão de riscos 0,11; IC_{95%} 0,06 a 0,18). Na subpopulação 2, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não foi demonstrado benefício adicional de acalabrutinib mais obinutuzumab em comparação com clorambucil mais obinutuzumab. Na população ITT, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib mais obinutuzumab e clorambucil mais obinutuzumab (razão de riscos 0,47; IC_{95%} 0,21 a 1,06).

Calquence (Acalabrutinib)

Na subpopulação 3, (LLC 2ª linha e posteriores), em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, acalabrutinib mostrou benefício adicional em relação a rituximab mais idelalisib: na população ITT (que, no grupo comparador, incluiu majoritariamente idelalisib mais rituximab), e em comparação com rituximab mais idelalisib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo acalabrutinib (razão de riscos 0,31; IC95% 0,20 a 0,49; $p < 0,0001$). Na subpopulação 3, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não foi demonstrado benefício adicional de acalabrutinib em comparação com rituximab mais idelalisib. Na população ITT, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e rituximab mais idelalisib (razão de riscos 0,84; IC95% 0,42 a 1,66).

Na subpopulação 3, (LLC 2ª linha e posteriores), em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, acalabrutinib não mostrou benefício adicional em relação a rituximab mais venetoclax (razão de riscos 1,69; IC95% 0,93 a 3,08). Na subpopulação 3, em relação à medida de resultado sobrevivência global, não foi demonstrado benefício adicional de acalabrutinib em comparação com rituximab mais venetoclax. Na população ITT, não se observou uma diferença com significado estatístico entre acalabrutinib em monoterapia e rituximab mais venetoclax (razão de riscos 1,66; IC95% 0,64 a 4,38).

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

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.

Os métodos CiNeMA (Confidence in Network Meta-Analysis) e de análise de limiares (threshold analysis) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa. Os métodos CiNeMA ou de análise de limiares devem ser usados para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede.

O método CiNeMA é implementado usando o software R (package netmeta) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rucker (2012).

Calquence (Acalabrutinib)

A análise de limiares (threshold analysis) quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e qual a nova recomendação caso a evidência saia dos limiares calculados.

- A análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, ou para cada efeito relativo calculado pela meta-análise.
- A análise de limiares é implementada no software R (`nmathresh`) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas.
- O resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de acalabrutinib *“para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente e para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma linha de tratamento anterior”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de acalabrutinib em três sub-populações: 1- doentes adultos com LLC 1ª linha com alterações citogenéticas de alto risco (del17p e mutação p53) [sub-população 1]), em que a intervenção era acalabrutinib e acalabrutinib mais obinutuzumab, e o comparador era ibrutinib; 2- doentes adultos com LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco (del17p e mutação p53) [sub-população 2]), em que a intervenção era acalabrutinib e acalabrutinib mais obinutuzumab, e os comparadores eram ibrutinib, clorambucil mais obinutuzumab, rituximab mais bendamustina, fludarabina mais rituximab, e fludarabina em combinação com ciclofosfamida e rituximab; 3- doentes adultos com LLC 2ª linha e posteriores (sub-população 3), em que a intervenção era acalabrutinib, e os comparadores eram ibrutinib, venetoclax mais rituximab, e rituximab mais idelalisib.

Das 9 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, apenas existem dados de comparação com os comparadores de interesse, sobre o efeito do tratamento em 2 medidas de resultado: sobrevivência global, e sobrevivência livre de progressão. Não existem dados comparativos sobre taxa de resposta, duração da resposta, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 e 4, e mortalidade por eventos adversos.

A empresa submeteu uma revisão sistemática que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança do tratamento de doentes com leucemia linfocítica crónica. A pesquisa foi realizada em Agosto de 2019 e não foi atualizada. Este facto pode ter excluído estudos publicados em data posterior, pelo que a rede de evidência pode não incluir toda a evidência disponível. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede). Tendo em conta os critérios de elegibilidade para a meta-análise em rede, foram considerados relevantes 9 estudos de primeira linha e 8 estudos em doentes com recidivas/refratários que foram incluídos na meta-análise em rede.

Na população com LLC em primeira linha, a matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em duas subpopulações: doentes com LLC com del17p ou mutação TP53 (sub-população 1); e doentes com LLC sem del17p ou mutação TP53 (sub-população 2). As populações incluídas na maioria dos estudos identificados na revisão sistemática da literatura (RSL) correspondia a uma população mista: as populações incluídas nos estudos incluídos na rede de evidência apresentavam uma proporção de doentes com del17p que variou entre 3,0% no

Calquence (Acalabrutinib)

estudo MaBLE e 16,0% no ILLUMINATE; com mutação TP53 que variava entre 8% (CLL-14) e 15% (iLLUMINATE), podendo genericamente ser consideradas representativas de uma população sem del17p ou mutação TP53. O TAIM procedeu a análise de subgrupos, avaliando, para cada comparação, o efeito do tratamento nos doentes com e sem deleção 17p, e com e sem mutação IgHV. Contudo, apenas foi analisado o efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão, devido a falta de dados sobre o efeito do tratamento na sobrevivência global nestas subpopulações. As características basais das populações não previamente tratadas incluídas nos estudos da rede de evidência eram em geral semelhantes: as idades medianas foram em geral semelhantes variando entre 70 anos (estudo ELEVATE-TN) e 74 anos (estudo CLL-11). A maioria dos doentes apresentava um estado funcional ECOG de 0 ou 1: a proporção com ECOG 0 variava entre 38% e 54%, e com ECOG 1 entre 41% e 54%. A proporção de doentes com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 variou largamente entre os diferentes estudos, com os valores mais baixos observados nos estudos RESONATE-2, ILLUMINATE, e ELEVATE-TN (entre 27% e 33%), e os valores mais elevados observados nos restantes estudos (72% a 86%).

Na subpopulação 1 (LLC 1ª linha com alterações citogenéticas de alto risco), não foi demonstrado benefício adicional de acalabrutinib ou acalabrutinib mais obinutuzumab em comparação com ibrutinib, tanto em termos de sobrevivência global como de sobrevivência livre de progressão, uma vez que, na população com deleção 17p (subpopulação 1), não existem dados de comparação entre acalabrutinib em monoterapia ou em associação com obinutuzumab, e ibrutinib.

Na subpopulação 2 (LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco), existe indicação de que acalabrutinib isoladamente ou em associação com obinutuzumab apresenta benefício adicional em relação a ibrutinib, clorambucil mais obinutuzumab, e rituximab mais bendamustina em termos de sobrevivência livre de progressão, mas acalabrutinib tanto isoladamente como em associação com obinutuzumab não demonstrou benefício adicional, em relação a estes comparadores, em termos de sobrevivência global. Não foram submetidos dados de comparação com fludarabina mais rituximab ou fludarabina em combinação com ciclofosfamida e rituximab. De salientar, a maioria dos estudos foram interrompidos precocemente por benefício e apresentavam imaturidade de dados de sobrevivência livre de progressão, e todos apresentavam imaturidade dos dados de sobrevivência global. Este facto pode ter sobrestimado o efeito relativo do tratamento, e reduz a confiança nas estimativas de efeito.

Na subpopulação 3 (LLC 2ª linha e posteriores), a revisão sistemática da literatura identificou 8 estudos, mas 3 estudos (Jones et al; Zelenetz et al; e HELIOS) não incluíam comparadores de interesse. Apenas um estudo (ASCEND) comparava diretamente acalabrutinib em monoterapia com idelalisib mais rituximab. Assim, todas as outras comparações foram comparações indiretas. Cada comparação indireta incluía apenas um (par de) estudo(s). Dois estudos (RESONATE e ASCEND) permitiram o cruzamento de doentes, tendo o TAIM, para as

Calquence (Acalabrutinib)

análises de sobrevivência global, utilizado a população intenção de tratar, ignorando a existência de cruzamento. Este facto pode ter enviesado os dados de sobrevivência global. De salientar, todos os estudos foram interrompidos precocemente por benefício na data da primeira análise interina, e todos apresentavam imaturidade dos dados tanto de sobrevivência livre de progressão, como de sobrevivência global. Este facto pode ter sobrestimado o efeito relativo do tratamento, e reduz a confiança nas estimativas de efeito.

Na subpopulação 3 (LLC 2ª linha e posteriores), as características basais das populações incluídas nos estudos da rede de evidência eram razoavelmente semelhantes. Contudo, a rede de evidência apresentava alguns problemas: o estudo de acalabrutinib (ASCEND) incluía como comparador ‘tratamento à escolha do investigador’, que incluiu bendamustina mais rituximab e idelalisib mais rituximab. Assim, a ligação deste estudo à rede de evidência era problemática, e apenas foi possível partindo do pressuposto que o efeito do tratamento com bendamustina mais rituximab e com idelalisib mais rituximab é semelhante, e usando os resultados agregados dos dois comparadores. Este pressuposto permitiu a ligação do estudo ASCEND à rede de evidência através do ‘comparador comum’ idelalisib mais rituximab usando o estudo de Furman et al que comparou idelalisib mais rituximab com rituximab em monoterapia. Uma vez que a larga maioria dos doentes incluídos no braço de ‘tratamento à escolha do investigador’ (estudo ASCEND) recebeu idelalisib mais rituximab, a Comissão considerou que este pressuposto era aceitável. Ainda de salientar que a comparação entre acalabrutinib e ibrutinib apenas era possível usando o estudo de Huang et al que incluiu uma população predominantemente asiática, tendo o TAIM considerado que a resposta ao tratamento nesta população não é generalizável. Assim, o TAIM partiu do pressuposto de que ofatumumab mais rituximab e idelalisib mais rituximab eram equivalentes, o que permitiria a comparação de acalabrutinib com ibrutinib sem usar o estudo de Huang et al. A Comissão discutiu este assunto e concluiu que a evidência de que ofatumumab mais rituximab e idelalisib mais rituximab são equivalentes é muito limitada, tendo considerado que este pressuposto não era aceitável. Assim, os dados da comparação entre acalabrutinib e ibrutinib na subpopulação 3 não foram referidos neste relatório.

Na subpopulação 3 (LLC em 2ª linha e posteriores), não foi demonstrado benefício adicional de acalabrutinib em monoterapia em relação a rituximab mais idelalisib ou venetoclax mais rituximab em termos de sobrevivência global, havendo indicação de que, em termos de sobrevivência livre de progressão, acalabrutinib pode ter benefício adicional em relação a rituximab mais idelalisib, mas não em relação a venetoclax mais rituximab. Adicionalmente, e como já referido, não foi possível comparar acalabrutinib com ibrutinib nesta subpopulação.

Finalmente, salienta-se que a avaliação desviou-se do previsto na matriz de avaliação nos seguintes aspetos:

- Não foram submetidos dados informativos para a tomada de decisão em relação à **sub-população 1** e, conseqüentemente, o efeito comparativo do tratamento nesta população não foi possível ser avaliado.

Calquence (Acalabrutinib)

- Não foram submetidos dados informativos para a tomada de decisão em relação à comparação entre acalabrutinib ou acalabrutinib mais obinutuzumab e fludarabina mais rituximab, ou fludarabina em combinação com ciclofosfamida e rituximab na **subpopulação 2** e, conseqüentemente, o efeito do tratamento destas comparações não foi possível ser avaliado nesta subpopulação.
- Não foram submetidos dados informativos para a tomada de decisão em relação à comparação entre acalabrutinib e ibrutinib na **subpopulação 3** e, conseqüentemente, o efeito do tratamento desta comparação não foi possível ser avaliado nesta subpopulação.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de acalabrutinib “*para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente e para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma linha de tratamento anterior*”.

Foi concluído que:

- Na subpopulação 1, não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado de acalabrutinib ou acalabrutinib mais obinutuzumab em comparação com ibrutinib.
- Na subpopulação 2, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do regime acalabrutinib em monoterapia em comparação com obinutuzumab mais clorambucil, bendamustina mais rituximab e ibrutinib.
- Na subpopulação 3, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do regime acalabrutinib em monoterapia em comparação com idelalisib mais rituximab. Nesta população a evidência submetida é insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado de acalabrutinib em comparação com venetoclax mais rituximab, mas a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco em monoterapia, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Na **subpopulação 1** (LLC 1ª linha com alterações citogenéticas de alto risco), não existem dados de comparação entre acalabrutinib em monoterapia ou em associação com obinutuzumab, e ibrutinib.
- Na **sub-população 2** (LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco), um estudo de comparações diretas e indiretas (meta-análise em rede) mostrou diferenças estatisticamente significativas, entre acalabrutinib isoladamente ou em associação com obinutuzumab, e ibrutinib, clorambucil mais obinutuzumab, e rituximab mais bendamustina, favorecendo os grupos acalabrutinib, em termos de sobrevivência livre de progressão, mas não mostrou diferença com significado estatístico, em relação a estes comparadores, em termos de sobrevivência global.
- Na **subpopulação 3** (LLC 2ª linha e posteriores), um estudo de comparações diretas e indiretas (meta-análise em rede) mostrou diferença estatisticamente significativa, favorecendo acalabrutinib, entre acalabrutinib e idelalisib mais rituximab, em termos de sobrevivência livre de progressão, mas não mostrou diferença com significado estatístico, em relação a venetoclax mais rituximab ou idelalisib mais rituximab, em termos de sobrevivência global.

10. Avaliação económica

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

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Calquence (Acalabrutinib) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, Venclyxto (venetoclax) + Mabthera (Rituximab), em conformidade com o previsto no artigo 25.º (para APH) 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

Avaliou-se o benefício adicional de acalabrutinib *“para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente e para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) que receberam pelo menos uma linha de tratamento anterior”*.

Foi concluído que:

- Na subpopulação 1, não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado de acalabrutinib ou acalabrutinib mais obinutuzumab em comparação com ibrutinib.
- Na subpopulação 2, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do regime acalabrutinib em monoterapia em comparação com obinutuzumab mais clorambucil, bendamustina mais rituximab e ibrutinib.
- Na subpopulação 3, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do regime acalabrutinib em monoterapia em comparação com idelalisib mais rituximab. Nesta população a evidência submetida é insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado de acalabrutinib em comparação com venetoclax mais rituximab, mas a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco em monoterapia, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º99, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Calquence (Acalabrutinib)

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Na **subpopulação 1** (LLC 1ª linha com alterações citogenéticas de alto risco), não existem dados de comparação entre acalabrutinib em monoterapia ou em associação com obinutuzumab, e ibrutinib.
- Na **sub-população 2** (LLC 1ª linha sem alterações citogenéticas de alto risco), um estudo de comparações diretas e indiretas (meta-análise em rede) mostrou diferenças estatisticamente significativas, entre acalabrutinib isoladamente ou em associação com obinutuzumab, e ibrutinib, clorambucil mais obinutuzumab, e rituximab mais bendamustina, favorecendo os grupos acalabrutinib, em termos de sobrevivência livre de progressão, mas não mostrou diferença com significado estatístico, em relação a estes comparadores, em termos de sobrevivência global.
- Na **subpopulação 3** (LLC 2ª linha e posteriores), um estudo de comparações diretas e indiretas (meta-análise em rede) mostrou diferença estatisticamente significativa, favorecendo acalabrutinib, entre acalabrutinib e idelalisib mais rituximab, em termos de sobrevivência livre de progressão, mas não mostrou diferença com significado estatístico, em relação a venetoclax mais rituximab ou idelalisib mais rituximab, em termos de sobrevivência global.

O custo da terapêutica com Calquence (acalabrutinib) é inferior ao custo da terapêutica com Venclyxto (venetoclax) + Mabthera (Rituximab).

O medicamento foi alvo de contrato entre as partes com melhores condições para o SNS.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico. Acalabrutinib. INFARMED IP. Versão final. 26/11/2021
2. AMARIS. Network meta-analysis to assess the relative efficacy and safety of acalabrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Technical Report.
3. Sharman JP et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVEN-TN): a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1278-1291
4. Al-Sawaf O et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 21: 1188-1200
5. Moreno, C. et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20: 43-56
6. Barr, P. M. et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018; 103: 1502-1510
7. Woyach, J. A. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379, 2517-2528
8. Michallet, A. S. et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 103, 698-706, doi:10.3324/haematol.2017.170480 (2018).
9. Goede, V. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 29, 1602-1604, doi:10.1038/leu.2015.14 (2015).
10. Ghia P et al. ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2849-2861
11. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2014; 370: 997-1007.
12. Huang X et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med* 2018; Apr;7(4):1043-1055
13. Brown J, Hillmen P, O'Brien S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 2018; 32: 83.
14. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax–rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2018; 378: 1107-20.

Calquence (Acalabrutinib)

15. PAREXEL. Clinical Systematic Literature Review of chronic lymphocytic leukemia. Report 2019
16. ASTRAZENECA. Avaliação técnico-científica do valor terapêutico do medicamento Calquence (acalabrutinib) para o tratamento em primeira linha da leucemia linfocítica crónica (LLC) e do tratamento da LLC recidivante/refratária. Dezembro de 2020