

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

IMBRUVICA (IBRUTINIB)

IMBRUVICA, em associação com venetoclax é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente.

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

18/01/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 15/01/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ibrutinib

Nome do medicamento: Imbruvica

Apresentações: *Frasco - 90 Unidades, cápsulas, 140mg, n.º registo 5625231; Frasco - 120 Unidades, cápsulas, 140mg, n.º registo 5625249; Blister – 30 Unidades, comprimidos revestidos por película, 140mg, n.º registo 5770961; Blister – 30 Unidades, comprimidos revestidos por película, 280mg, n.º registo 5770938; Blister – 30 Unidades, comprimidos revestidos por película, 420mg, n.º registo 5770946.*

Titular da AIM: Janssen-Cilag International N.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

IMBRUVICA, em associação com venetoclax, é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado, que não são elegíveis para o regime FCR por comorbilidade, não tratados previamente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

Concluiu-se que, na população com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratada, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado, que não é elegível para o regime FCR por comorbilidades, existe sugestão de VTA não quantificável, de ibrutinib mais venetoclax em relação a bendamustina mais rituximab, e obinutuzumab mais clorambucilo. Nesta população, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ibrutinib mais venetoclax em relação a ibrutinib em monoterapia, mas a CATS ficou convencida da utilidade do regime ibrutinib mais venetoclax. Não foi submetida evidência que permitisse avaliar de forma adequada o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax na população de doentes adultos, fit (elegível para o regime FCR), com leucemia linfocítica crónica, não

previamente tratados, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado. Também não foi submetida evidência que permitisse avaliar de forma adequada o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax na população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado (subpopulação 2). A Comissão recomenda que o regime ibrutinib mais venetoclax não seja financiado na população com leucemia linfocítica crónica com del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado, ou que seja elegível para o regime FCR.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Exclui-se o financiamento para doentes adultos com leucemia linfocítica crónica não tratados previamente, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado, elegíveis para o regime FCR (*fit*); e para doentes com del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Imbruvica (ibrutinib), em associação com venetoclax, demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A incidência da leucemia linfocítica crónica (LLC) é de 4,9/100.000/ano. É o tipo mais comum das leucemias no mundo ocidental. A mediana de idade ao diagnóstico é de 70 anos e é mais frequente no sexo masculino (1,9:1). Apenas 9,1% dos doentes com LLC têm <45 anos de idade. A sobrevivência aos 5 anos nos doentes com LLC era de 65,1% em 1975 e nas últimas décadas aumentou substancialmente; 87,2% em 2021.

A LLC é caracterizada pela proliferação clonal e acumulação de células B maduras CD5+ no sangue periférico, medula óssea, gânglios linfáticos e baço e que geralmente se manifesta pelo número elevado de linfócitos circulantes no sangue periférico. A apresentação e evolução clínica é muito variável, desde assintomática ou doença indolente que podem nunca necessitar de tratamento (aproximadamente 30% dos doentes) até doença ativa que pode induzir linfocitose progressiva, citopenias (anemia e trombocitopenia), aumento de adenopatias, hepatoesplenomegalia, sintomas B (isto é, perda de peso, sudorese noturna e febre), fadiga, infeções recorrentes ou complicações autoimunes.

Os doentes com estadios precoces têm uma expectativa mediana de vida de aproximadamente 13 anos e geralmente não são tratados. Doentes com um ou mais marcadores de alto-risco: del(17p), del(11q), IGHV não mutado ou mutação TP53, caracteristicamente têm um tempo mais curto desde o diagnóstico até início de tratamento e remissões mais curtas após tratamentos com base em quimioterapia.

Os dados nacionais disponíveis de incidência de Leucemias Linfoides (LL) derivados do RON para o ano de 2018, estima que a incidência de LL, em Portugal, seja de 416 novos casos. De acordo com o RON de 2010, 62,3% corresponderão à forma crónica da doença. Desta forma, estima-se a existência de cerca de 259 novos doentes com LLC, por ano, em Portugal.

De acordo com a literatura internacional, o início do tratamento está indicado em $\pm$ 20-30% dos doentes aquando do diagnóstico inicial. Assim, estima-se que existam 52-78 novos doentes com LLC não tratados previamente, com indicação para tratamento de primeira linha, por ano, em Portugal. Ainda, de acordo com a literatura internacional, os doentes com LLC com presença de del 17p ou mutação TP53 representam $\pm$ 8% dos doentes sintomáticos, sendo que $\pm$ 60% dos doentes com necessidade de tratamento apresentam IGHV não mutado. Assim, estima-se que, por ano, existam $\pm$ 19-29 novos doentes adultos com LLC não tratados previamente, sem del 17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado (Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ibrutinib é um inibidor da tirosina cinase de Bruton (TCB). O ibrutinib forma uma ligação covalente com um resíduo da cisteína (Cys-481) no local de ativação da TCB, conduzindo a uma inibição sustentada da atividade enzimática da TCB. A TCB, um membro da família da Tec cinase, é uma importante molécula de sinalização do recetor de antígeno das células B (RCB) e das vias do recetor da citocina. A via do RCB está envolvida na patogénese de várias neoplasias das células B, incluindo o LCM, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma folicular e LLC. O importante papel da TCB na sinalização através dos recetores de superfície das células B resulta na ativação das vias necessárias para despoletar a circulação de células B, a quimiotaxia e a adesão. Estudos pré-clínicos demonstraram que o ibrutinib inibe eficazmente a proliferação maligna das células B e a sobrevivência *in vivo*, bem como a migração celular e a adesão do substrato *in vitro*.

O venetoclax é um inibidor potente e seletivo da proteína anti-apoptótica BCL-2, muito frequentemente sobre-expressa pelas células de LLC. O BCL-2 é também responsável pela resistência à quimio-imunoterapia, ao impedir a ativação de mecanismos de apoptose. O venetoclax liga-se diretamente à fenda de ligação BH3 da BCL-2, deslocando as proteínas pró-apoptóticas com domínio BH3, o que resulta na ativação da caspase e morte celular programada. Em estudos não-clínicos, venetoclax demonstrou atividade citotóxica em células tumorais que sobre-expressam BCL-2.

A terapêutica padrão para a Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) tem vindo a experimentar evoluções muito relevantes ao longo dos últimos anos. Até muito recentemente, a terapêutica da LLC baseava-se em combinações de imuno-quimioterapia entre agentes citotóxicos clássicos e anticorpos monoclonais anti-CD20. Dentro deste paradigma, os doentes eram tratados com esquemas de quimioterapia de intensidade variável, selecionados sobretudo em função da idade e condição clínica. Atualmente, a inclusão de diversas novas opções terapêuticas, nomeadamente dos já referidos inibidores TCB e BCL-2, tem tornado o algoritmo de tratamento consideravelmente mais complexo.

Em doentes considerados “fit” (condição clínica adequada e ausência de comorbilidades) e hipermutação somática no gene da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV), a terapêutica considerada padrão é a combinação entre rituximab, fludarabina e ciclofosfamida (FCR), sobretudo em doentes com idade inferior a 65 anos. Em doentes considerados “fit” com idade superior (mas ainda sem comorbilidades, ou nos doentes com infeções prévias), o esquema rituximab +

bendamustina (BR) pode ser usado como uma alternativa de menor toxicidade e efetividade semelhante.

Nos doentes considerados “*unfit*” ou “*less fit*” (quer <65 e ≥ 65 anos de idade), na presença de comorbilidades e inadequação ao tratamento com FCR, são opções preferenciais regimes de menor toxicidade como rituximab + clorambucilo ou obinutuzumab + clorambucilo. Também a administração de ibrutinib em monoterapia tem indicação aprovada e está disponível no SNS, com aparente vantagem sobre o regime rituximab + clorambucilo. Paralelamente, no subgrupo da população com deleção 17p/mutação TP53, o tratamento padrão era até há pouco tempo o ibrutinib. Contudo, recentemente, a associação entre os medicamentos venetoclax e obinutuzumab demonstrou valor terapêutico acrescentado em diversos contextos, encontrando-se financiada pelo SNS nas diversas populações referidas, exceto em doentes adultos com LLC não tratados previamente e sem mutação del 17p.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de ibrutinib “*em associação com venetoclax para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica não tratados previamente*”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de ibrutinib em combinação com venetoclax.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del 17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado (subpopulação 1)	Ibrutinib + Venetoclax	– Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab (FCR) – Obinutuzumab + clorambucilo – Bendamustina + Rituximab (BR) – Ibrutinib
Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del 17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado (subpopulação 2)	Ibrutinib + Venetoclax	– Ibrutinib – Venetoclax + Obinutuzumab

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

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

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência Global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de Resposta	5	Importante
Negatividade para doença residual mínima	6	Importante
Sobrevivência livre de progressão 2	6	Importante
Tempo até novo tratamento	6	Importante
Qualidade de vida	8	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítico
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura sobre o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica não tratados previamente.

A revisão sistemática da literatura identificou 16 estudos em doentes não elegíveis para fludarabina mais ciclofosfamida e rituximab (FCR), devido à idade ou à presença de comorbilidades. Um estudo (54179060CLL3011-GLOW) comparava diretamente ibrutinib mais venetoclax com clorambucil mais obinutuzumab. Nenhum dos 16 estudos comparava diretamente ibrutinib mais venetoclax com os comparadores bendamustina mais rituximab, ou com ibrutinib em monoterapia. Assim, o TAIM submeteu uma meta-análise em rede² comparando ibrutinib mais venetoclax com bendamustina mais rituximab, clorambucil mais obinutuzumab, e ibrutinib em monoterapia. A Comissão considerou esta evidência relevante para a presente avaliação.

A revisão sistemática da literatura identificou ainda 19 estudos em doentes elegíveis para o regime FCR. Nenhum estudo identificado comparava diretamente ibrutinib mais venetoclax com ibrutinib, ou com venetoclax + obinutuzumab (os comparadores de interesse). Adicionalmente, o único estudo de ibrutinib mais venetoclax identificado na população elegível para o regime FCR (estudo PCYC-1142-CA - CAPTIVATE), por ser um estudo de braço único, não permitia uma ligação à rede de evidência, pelo que não seria exequível utilizar uma meta-análise em rede para fazer comparações indiretas. Assim, o TAIM optou por fazer comparações indiretas ajustadas, não ancoradas (estudos PCSONC004727 e PCSONC004728). O estudo PCSONC004727, foi um estudo de comparação indireta ajustada, não ancorada, em doentes com leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células, ativos e requerendo tratamento, não previamente tratados, entre dois estudos de braço único, um estudo de ibrutinib mais venetoclax (CAPTIVATE) e um estudo de fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (ECOG1912), que o TAIM designou por *cross-study comparisons*. O estudo PCSONC004728, foi um estudo de comparação indireta ajustada, não ancorada, em doentes com leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células, ativos e requerendo tratamento, não previamente tratados, entre o braço de ibrutinib mais venetoclax do estudo GLOW e os braços bendamustina e rituximab, e ibrutinib em monoterapia, do estudo A041202 – ALLIANCE, que o TAIM designou por *cross-study comparisons*.

De salientar, que as subpopulações definidas na matriz de avaliação, em função da ausência (subpopulação 1), ou presença (subpopulação 2) de del11q, mutação TP 53, ou IGHV não mutado, não tem tradução na pesquisa bibliográfica efetuada. Assim, as populações incluídas na maioria dos estudos identificados, apresentava uma proporção de doentes com del11q e mutação TP53 de cerca de 10% a 15%, e uma proporção de doentes com IGHV não mutado de cerca de 40% a 50%, correspondendo assim, grosso modo, à subpopulação 1 definida na matriz de avaliação.

A primeira questão que se coloca é se estes métodos de comparação indireta podem ser considerados aceitáveis no contexto em avaliação. Em situações excecionais pode ser necessário, por falta de estudos aleatorizados, considerar evidência não aleatorizada, ou em “contexto real”. De notar que este tipo de evidência sofre de elevado risco de viés. Uma comparação não ancorada assume que o efeito absoluto da intervenção pode ser previsto com base nas características da população, ou seja pressupõe que todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito são incluídas no modelo de previsão. Este pressuposto é mais forte do que o pressuposto usado nas comparações ancoradas nas quais não é necessário considerar as variáveis prognósticas, e é praticamente impossível de se verificar. A falha deste pressuposto implica um nível de viés nas comparações efetuadas de difícil quantificação. Por este motivo, a Comissão apenas aceita estes métodos de comparação em situações excecionais que devem ser detalhadamente justificadas. Destas situações excecionais destacam-se:

- doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido.
- doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência $\leq$ a um doente por 100.000 pessoas.

A leucemia linfocítica crónica não previamente tratada poderia cumprir o critério de doença rara, mas trata-se de uma situação em que existem múltiplas alternativas terapêuticas, pelo que não se insere em nenhuma destas situações excecionais descritas anteriormente. Assim, estas análises *cross-study* foram consideradas não informativas para a tomada de decisão.

O TAIM submeteu ainda dois relatórios que tinham previamente sido submetidos ao NICE (Inglaterra), comparando ibrutinib mais venetoclax com acalabrutinib, e com venetoclax mais obinutuzumab,

utilizando métodos de comparação indireta, ancorados. Por estes relatórios não incluírem as comparações de interesse, foram considerados não relevantes para a presente avaliação.

Revisão sistemática da literatura

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos de eficácia e segurança, do tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica não tratados previamente.

A revisão sistemática da literatura identificou 16 estudos em doentes não elegíveis para fludarabina mais ciclofosfamida e rituximab (FCR), devido à idade ou à presença de comorbilidades. Um estudo (54179060CLL3011-GLOW) comparava diretamente ibrutinib mais venetoclax com clorambucil mais obinutuzumab. Nenhum dos 16 estudos comparava diretamente ibrutinib mais venetoclax com os comparadores bendamustina mais rituximab, ou com ibrutinib em monoterapia. Assim, o TAIM submeteu uma meta-análise em rede comparando ibrutinib mais venetoclax com bendamustina mais rituximab, clorambucil mais obinutuzumab, e ibrutinib em monoterapia. A rede de evidência incluía 4 estudos (GLOW³⁻⁴, ALLIANCE⁵, MaBle⁶ e CLL11⁷).

Descreve-se de seguida de forma resumida, os 4 estudos de interesse incluídos na rede de evidência.

Estudo 54179060CLL3011 – GLOW³⁻⁴

O estudo 54179060CLL3011 – GLOW³⁻⁴, foi um estudo aleatorizado, aberto, de fase 3, que teve lugar em 67 centros de 14 países (Portugal não participou), que incluiu 211 doentes com 65 ou mais anos ou com idades entre 18 e 64 anos e uma pontuação CIRS superior a 6 ou uma depuração de creatinina inferior a 70 mL/minuto, com os diagnósticos de leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células ativos e requerendo tratamento, não previamente tratados, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem ibrutinib na dose de 420 mg/dia em monoterapia durante 3 ciclos (de 28 dias), seguido de ibrutinib na dose de 420 mg/dia mais venetoclax em dose crescente até aos 400 mg/dia durante 12 ciclos, (n= 106), ou clorambucilo na dose de 0,5 mg/Kg nos dias 1 e 16 de cada ciclo, durante 6 ciclos (de 28 dias), em combinação com obinutuzumab na dose de 1000 mg nos dias 1, 2, 8, e 15 do ciclo 1, e dia 1 dos ciclos 2 a 6 (n= 105), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*) com duração de até 30 dias, fase de tratamento com duração de 15 meses, e fase de seguimento de tratamento até à progressão da doença, morte de qualquer causa, toxicidade inaceitável, ou decisão do doente.

O estudo incluiu doentes com 65 ou mais anos ou com idades entre 18 e 64 anos e uma pontuação CIRS superior a 6 ou uma depuração de creatinina inferior a 70 mL/minuto, com os diagnósticos de leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células ativos e requerendo tratamento, não previamente tratados. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar doença ganglionar mensurável por TAC definida pela presença de pelo menos um gânglio com mais de 1,5 cm de diâmetro mais longo, e um estado funcional ECOG entre 0 e 2.

Foram excluídos os doentes com tratamento anti-leucémico prévio para a leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células, com presença de del17p ou mutação TP53, com envolvimento do sistema nervoso central ou síndrome de Richter.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem ibrutinib mais venetoclax (n= 106), ou clorambucilo em combinação com obinutuzumab (n= 105), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo teve um desenho em aberto. A aleatorização foi estratificada por estado mutacional IGHV (mutado vs. não mutado vs. não disponível), e presença de del11q (sim vs. não). As avaliações de resposta foram efetuadas por uma comissão independente para quem os braços de tratamento estavam ocultos.

O estudo incluiu três fases: fase de seleção (*screening*) com duração de até 30 dias, fase de tratamento com duração de 15 meses, e fase de seguimento de tratamento até à progressão da doença, morte de qualquer causa, toxicidade inaceitável, ou decisão do doente.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ibrutinib mais venetoclax (n= 106), ou clorambucilo em combinação com obinutuzumab (n= 105). O ibrutinib era tomado na dose de 420 mg/dia (3 cápsulas de 140 mg) por via oral, uma vez por dia, durante 15 ciclos (de 28 dias), e venetoclax por via oral, iniciado na dose de 20 mg uma vez por dia, em dose crescente até aos 400 mg/dia ao longo de 5 semanas, uma vez por dia durante 12 ciclos, começando no ciclo 4 (n= 106). O venetoclax era tomado à mesma hora que o ibrutinib.

Os doentes que se tinham esquecido de tomar o venetoclax há mais de 8 horas, saltavam essa dose, e só tomavam a dose do dia seguinte. O clorambucilo era tomado por via oral, na dose de 0,5 mg/Kg nos dias 1 e 16 de cada ciclo, durante 6 ciclos (de 28 dias). O obinutuzumab era administrado, por via intravenosa, na dose de 1000 mg nos dias 1, 2, 8, e 15 do ciclo 1, e dia 1 dos ciclos 2 a 6.

No período de tratamento, os doentes tiveram 10 visitas ao longo de 15 meses de tratamento, uma visita após o fim do tratamento, e depois uma visita a cada 6 meses.

Em termos de progressão da doença, os doentes foram avaliados a cada 12 semanas até à semana 60, a cada 16 semanas da semana 60 até à semana 156, e depois a cada 24 semanas.

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão, definida como o tempo desde a aleatorização até à progressão da doença ou morte de qualquer causa.

As medidas de resultado secundárias foram, entre outras, a taxa de remissão com doença residual mínima negativa, a taxa de resposta global, a duração da resposta, sobrevivência global, tempo até ao próximo tratamento, e estado de saúde reportado pelo doente.

Doença residual mínima negativa é definida como a proporção de doentes que são negativos para doença residual mínima na medula óssea (<1 célula CLL por 10.000 leucócitos ou $<0,01\%$). Remissão completa é definida como a proporção de doentes que atingem remissão completa. Taxa de resposta global é definida como a proporção de doentes que atingem uma resposta (resposta completa, resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea, resposta parcial).

Para a análise de eficácia primária foi utilizada a população intenção de tratar, que incluiu todos os doentes aleatorizados. Os doentes foram analisados no grupo a que foram alocados. Para todas as análises de segurança foi utilizada a população que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seriam necessários 200 doentes (100 doentes por braço de tratamento), e 71 eventos sobrevivência livre de progressão, para o estudo ter um poder de 80%, a um nível de alfa de 0,05 (bilateral), para detetar uma razão de riscos de 0,50 na sobrevivência livre de progressão, tendo por base o pressuposto de que a mediana de sobrevivência livre de progressão no grupo controlo é de 27 meses. Não foram planeadas análises interinas. Foi usado um procedimento hierarquizado de testes para controlo de multiplicidade, em relação à medida de resultado primária, e medidas de resultado

secundárias, usando a seguinte sequência: 1- taxa de remissão com doença residual mínima negativa; 2- taxa de resposta completa; 3- taxa de resposta global; 4- sobrevivência global; 5- taxa sustentada de melhoria plaquetária; 6- taxa sustentada de melhoria na hemoglobina; 7- tempo até à melhoria na pontuação de fadiga (FACIT).

O estudo teve início a 19 de abril de 2018, sendo a data de corte a 26 de fevereiro de 2021.

O estudo 54179060CLL3011 – GLOW incluiu 100 doentes, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem ibrutinib mais venetoclax (n= 106), ou clorambucilo em combinação com obinutuzumab (n= 105). Todos os doentes receberam tratamento. Descontinuaram prematuramente o tratamento 24 doentes (22,6%) no grupo ibrutinib, e 5 doentes (4,8%) no grupo controlo, a maioria por eventos adversos (6,2%). Mais doentes no grupo ibrutinib descontinuaram tratamento por eventos adversos (10,4% vs. 1,4%). Mais doentes no grupo ibrutinib descontinuaram tratamento por morte relacionada com toxicidade (3,8% vs. 0%).

Os doentes tinham uma média de 71,5 anos, 42,2% eram do sexo feminino, 95,7% de raça branca, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento.

Basalmente, observaram-se alguns desequilíbrios entre grupos de tratamento nas características clínicas. No basal, mais doentes no grupo controlo tinham leucemia linfocítica crónica (96,5% vs. 90,6%), e mais doentes no grupo ibrutinib tinham linfoma linfocítico de pequenas células (9,4% vs. 3,8%). Os doentes do grupo ibrutinib apresentavam uma maior proporção de doentes com LLC em estadio mais avançado, avaliado pelo Rai (estadio III-IV 57,3% vs. 52,5%), pelo Binet (estadio C 44,8% vs. 39,6%), e pela pontuação do CIRS [*cumulative illness rating scale*] (CIRS>6 69,8% vs. 58,1%). Mais doentes no grupo controlo apresentavam doença volumosa (≥ 10 com 3,8% vs. 0%), citopenia (61,9% vs. 54,7%), e anemia (49,5% vs. 42,5%). Mais doentes no grupo ibrutinib apresentavam mutação TP53 (6,6% vs. 1,9%).

Na população ITT, na data de corte, observaram-se 22/106 eventos sobrevivência livre de progressão (20,8%) no grupo ibrutinib, e 67/105 eventos (63,8%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida no grupo ibrutinib (IC95% 31,24 a NE), e era de 20,96 meses (IC95% 16,59 a 24,67) no grupo controlo (razão de riscos 0,216; IC95% 0,131 a 0,357; $p < 0,0001$). A sobrevivência livre de progressão a 24 meses era de 84,4% no grupo ibrutinib, e era de 44,1% no grupo controlo.

O efeito do tratamento parece consistente em todos os subgrupos pré-especificados, nomeadamente, estadio da doença, estado funcional ECOG, pontuação total CIRS, mutação IGHV, ou deleção 11q.

Na data de corte, observou-se negatividade para doença residual mínima em 59/92 doentes (55,7%; IC95% 46,2 a 65,1) no grupo ibrutinib (população ITT n=106), e em 22/84 doentes (21,0%; IC95% 13,2 a 28,7) no grupo controlo (população ITT n=105) [risco relativo 2,65; IC95% 1,75 a 3,99; $p < 0,0001$].

Na data de corte, apresentavam resposta completa 41/106 doentes (38,7%; IC95% 29,4 a 48,0) no grupo ibrutinib, e 12/105 doentes (11,4%; IC95% 5,3 a 17,5) no grupo controlo (risco relativo 3,43; IC95% 1,91 a 6,15; $p < 0,0001$).

Na data de corte, apresentavam resposta global 92/106 doentes (86,8%; IC95% 80,3 a 93,2) no grupo ibrutinib, e 89/105 doentes (84,8%; IC95% 77,9 a 91,6) no grupo controlo (risco relativo 1,02; IC95% 0,92 a 1,14; $p = 0,6991$).

Na população ITT, na data de corte, observaram-se 11/106 eventos sobrevivência global (10,4%) no grupo ibrutinib, e 12/105 eventos (11,4%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida no grupo ibrutinib (IC95% NE a NE), e era de 32,49 meses (IC95% 32,49 a NE) no grupo controlo (razão de riscos 1,048; IC95% 0,454 a 2,419; p nominal= 0,921). O TAIM apresenta depois dados da data de corte de 25 de agosto de 2022, quando os doentes tinham um tempo mediano de seguimento de 46 meses. Estes dados não estão controlados para um erro de tipo I em 5%. Em primeiro lugar não é claro qual o número de análises interinas realizadas entre o final da análise primária (26 de fevereiro de 2021), e esta análise com 46 meses de seguimento (25 de Agosto de 2022), sendo claro que terá existido pelo menos uma análise adicional (19 de Agosto de 2021). Em segundo lugar, uma vez que pelo procedimento hierarquizado de testes para controlo de multiplicidade, a taxa de resposta global, que precedia a análise de sobrevivência global na sequência de testes, foi negativa, a análise de sobrevivência global já não poderia ser realizada. Assim, os dados de sobrevivência global devem ser considerados meramente exploratórios.

Na população ITT, na data de corte (25 de agosto de 2022), observaram-se 15/106 eventos sobrevivência global (14,2%) no grupo ibrutinib, e 30/105 eventos (28,6%) no grupo controlo. A mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (ibrutinib NE; IC95% NE a NE. Controlo NE; IC95% NE a NE), com uma razão de riscos de 0,487 (IC95% 0,262 a 0,907;

p nominal= 0,0205). Estes dados são difíceis de interpretar porque a mediana de sobrevivência global já tinha sido atingida no grupo controlo na data de corte de 26 de fevereiro de 2021.

Em relação ao tempo até à melhoria significativa na fadiga (FACIT), na população ITT, na data de corte, observaram-se 61/106 eventos melhoria na fadiga (57,5%) no grupo ibrutinib, e 73/105 eventos (69,5%) no grupo controlo. A mediana de tempo até à melhoria significativa na fadiga (FACIT), era de 5,59 meses (IC95% 3,81 a 11,20) no grupo ibrutinib e de 3,75 meses (IC95% 2,20 a 5,75) no grupo controlo (razão de riscos 1,369; IC95% 0,959 a 1,954; p nominal= 0,0776).

Em relação ao tempo até novo tratamento, na população ITT, na data de corte, observaram-se 4/106 eventos novo tratamento (3,8%) no grupo ibrutinib, e 27/105 eventos (25,7%) no grupo controlo. A mediana de tempo até novo tratamento não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 0,143; IC95% 0,050 a 0,410; p nominal<0,0001).

Observaram-se eventos adversos em 105/106 doentes (99,1%) no grupo ibrutinib, e em 99/105 doentes (94,3%) no grupo controlo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 80/106 doentes (75,5%) no grupo ibrutinib, e em 73/105 doentes (69,5%) no grupo controlo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 22/106 doentes (20,8%) no grupo ibrutinib, e 8/105 doentes (7,6%) no grupo controlo. Morreram por eventos adversos 7/106 doentes (6,6%) no grupo ibrutinib, e 2/105 doentes (1,9%) no grupo controlo. Eventos adversos mais frequentes no grupo ibrutinib foram, entre outros, diarreia (50,9% vs. 12,4%), obstipação (10,4% vs. 6,7%), infeção do trato urinário (16,0% vs. 4,8%), rash (17,0% vs. 6,7%), diminuição do apetite (13,2% vs. 5,7%), hiperfosfatémia (10,4 vs. 0%), edemas periféricos (15,1% vs. 2,9%), fadiga (15,1% vs. 9,5%), epistaxis (11,3% vs. 2,9%), distúrbios do sistema nervoso central (30,2% vs. 20,0%), e fibrilhação auricular (14,2% vs. 1,9%).

Estudo ALLIANCE⁵

O estudo ALLIANCE⁵ 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.

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 ($p \geq 0,65$ para todas as comparações emparelhadas).

Estudo MaBLe⁶

O estudo MaBLe⁶ foi um estudo multicêntrico, fase 3B, aleatorizado, aberto, que incluiu 357 doentes adultos, com leucemia linfocítica crônica, 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 crônica 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.

O *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.

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-11⁷

O estudo CLL-11⁷ 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 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; $p<0,001$).

Meta-análise em rede²

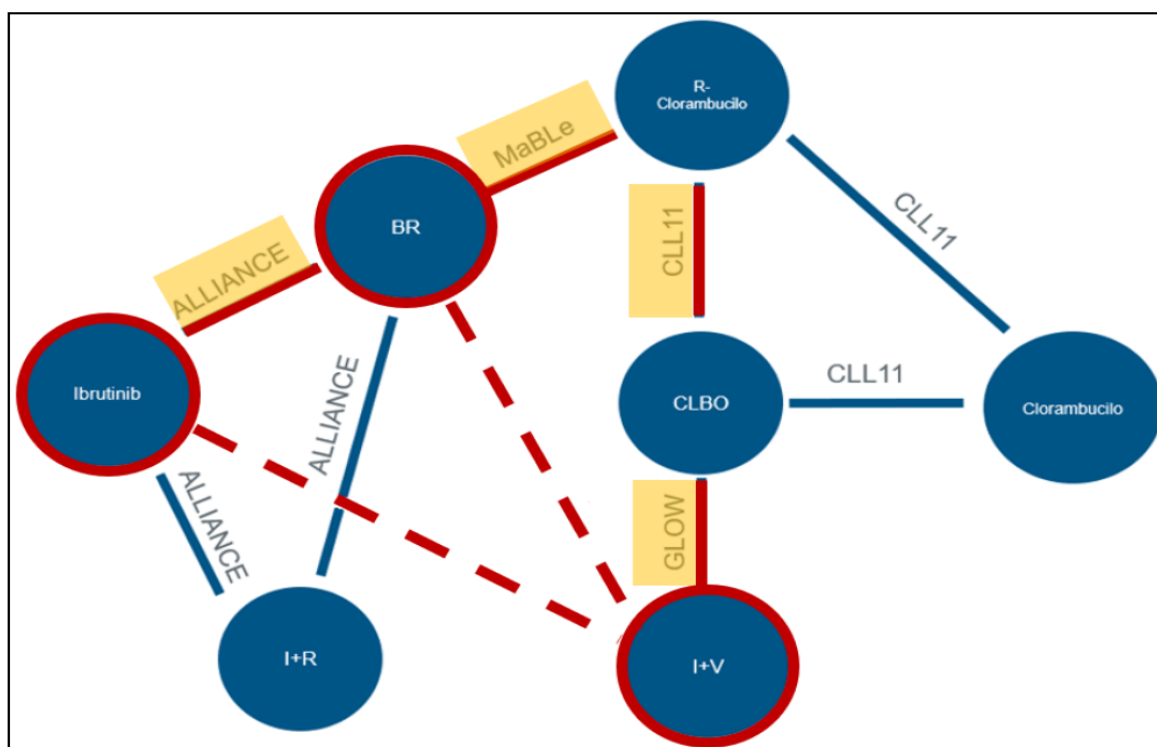
Rede de evidência

Relativamente às medidas de resultado, foram incluídos, para a extração e análise, as seguintes:

- Sobrevivência global
- Sobrevivência livre de progressão
- Taxa de resposta global

As Figura 1 apresenta a rede global de evidência, que incluía 4 estudos.

Figura 1 - Rede de evidência global (n=4)



Os acrônimos sublinhados a amarelo correspondem aos ensaios clínicos que compõem a rede de evidência.
BR, bendamustina / rituximab; CLBO, clorambucilo / obinutuzumab; I+R, ibrutinib / rituximab; I+V, ibrutinib / venetoclax;
R-Clorambucilo, rituximab / clorambucilo.

Fonte: extraído de referência 2

Aspetos metodológicos da meta-análise em rede

Modelo de efeito fixo versus modelo de efeitos aleatórios

A meta-análise em rede foi realizada segundo uma abordagem Bayesiana, com base numa simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov, e seguiu as recomendações estabelecidas nos Documentos de Suporte Técnico do NICE. Estas recomendações são semelhantes às recomendações portuguesas da CATS.

Para todas as comparações, foi selecionado o modelo de efeito fixo (FE) por todas as comparações de pares incluir apenas um estudo.

Avaliação da exequibilidade da meta-análise em rede

Inconsistência e heterogeneidade

Não foi avaliada a inconsistência (diferença entre estimativas diretas e indiretas) de cada comparação de pares incluídos em ciclos, utilizando o método de Bucher. Esta avaliação teria sido possível para a comparação ibrutinib mais venetoclax vs. clorambucil mais obinutuzumab.

Não foi avaliada a heterogeneidade de cada comparação de pares, utilizando o I^2 .

Assim, não foi possível objetivar a eventual existência de inconsistência, ou de heterogeneidade.

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. O método de aleatorização foi descrito nos 4 estudos, e foi considerado adequado. Nos quatro estudos a alocação aos braços de tratamento foi oculta. Os quatro estudos tiveram um desenho aberto, mas a progressão da doença foi avaliada, em três estudos, por comissão de revisão independente que desconhecia os braços a que os doentes estavam alocados (no estudo MaBLE a progressão apenas foi avaliada pelo investigador).

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra variou entre 211 doentes (GLOW), e 781 doentes (CLL11), tendo sido analisada a população ITT.

Crêterios de inclusão

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

Contudo, observaram-se algumas diferenças. O estudo ALLIANCE apenas incluiu doentes com mais de 65 anos, enquanto os outros estudos incluíram doentes com mais de 18 anos. Os estudos CLL-11 e GLOW incluíram doentes com uma pontua o da *Cumulative Illness Rating Scale* superior a 6 ou depura o de creatinina inferior a 70 mL/min (no caso do estudo GLOW nos doentes com idades entre 18 e 64 anos), não tendo este cr t rio sido usado nos outros estudos.

Regimes terapêuticos e doses

Em geral, 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 23,4 meses (MaBLE) e 38,0 meses (ALLIANCE).

Cruzamento de tratamentos

Apenas um estudo (ALLIANCE) permitiu o cruzamento de doentes. Para as análises de sobrevivência global foi utilizada a popula o inten o de tratar, ignorando a existência de cruzamento.

Medidas de resultado

Foram selecionadas três medidas de resultado para a análise comparativa: sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta. 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. Contudo, num estudo (MaBLE) a progressão foi apenas avaliada pelo investigador.

Características basais das populações

As idades medianas foram em geral semelhantes variando entre 72 anos (estudo GLOW) e 73 anos (estudo CLL-11). As populações incluídas nos estudos incluídos na rede de evidência apresentavam uma proporção de doentes com del17p que variou entre 0% (estudo GLOW) e 10,0% (CLL11), del11q que variava entre 14% (CLL11) e 21% (ALLIANCE), e com mutação TP53 que variava entre 4,3% (GLOW) e 12% (ALLIANCE). A maioria dos doentes apresentava um estado funcional ECOG de 0 ou 1: a proporção com ECOG 0 variava entre 35,1% (GLOW) e 54% (ALLIANCE). A proporção de doentes com ECOG 2, variava entre 3,0% (ALLIANCE) e 11,8% (GLOW). A proporção de doentes com uma pontuação da *Cumulative Illness Rating Scale* superior a 6, foi de 64% no estudo GLOW, e de 78% no estudo CLL11 (este dado não estava disponível nos estudos ALLIANCE e MaBLE).

Eficácia

Sobrevivência global

Ibrutinib mais venetoclax vs. bendamustina mais rituximab

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,67; IC95% 0,18 a 2,58).

Ibrutinib mais venetoclax vs. clorambucil mais obinutuzumab

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,05; IC95% 0,45 a 2,43).

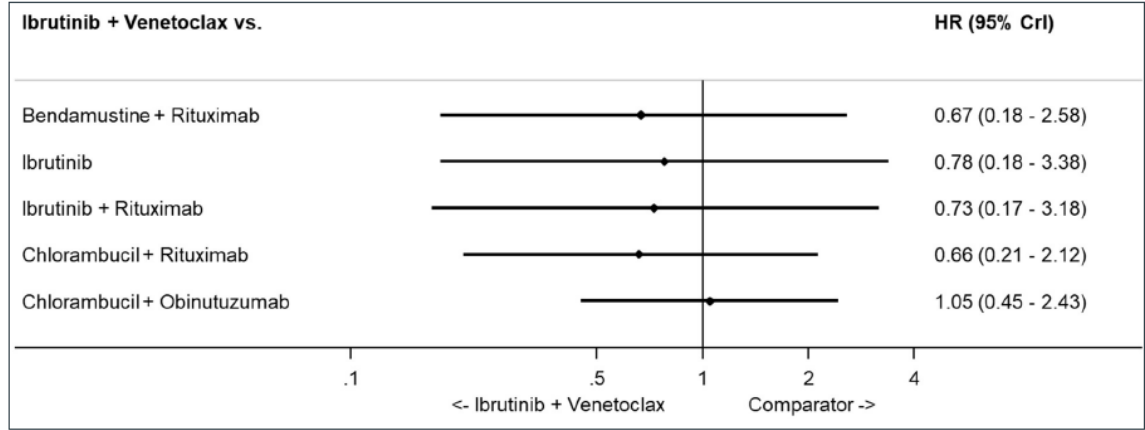
Ibrutinib mais venetoclax vs. ibrutinib em monoterapia

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,78; IC95% 0,18 a 3,38).

Estes dados podem ser observados na Figura 2.

Figura 2: *Sobrevivência global*



Fonte: extraído de referência 2

Sobrevivência livre de progressão

Ibrutinib mais venetoclax vs. bendamustina mais rituximab

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo ibrutinib mais venetoclax (razão de riscos 0,16; IC95% 0,07 a 0,37).

Ibrutinib mais venetoclax vs. clorambucil mais obinutuzumab

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo ibrutinib mais venetoclax (razão de riscos 0,22; IC95% 0,13 a 0,36).

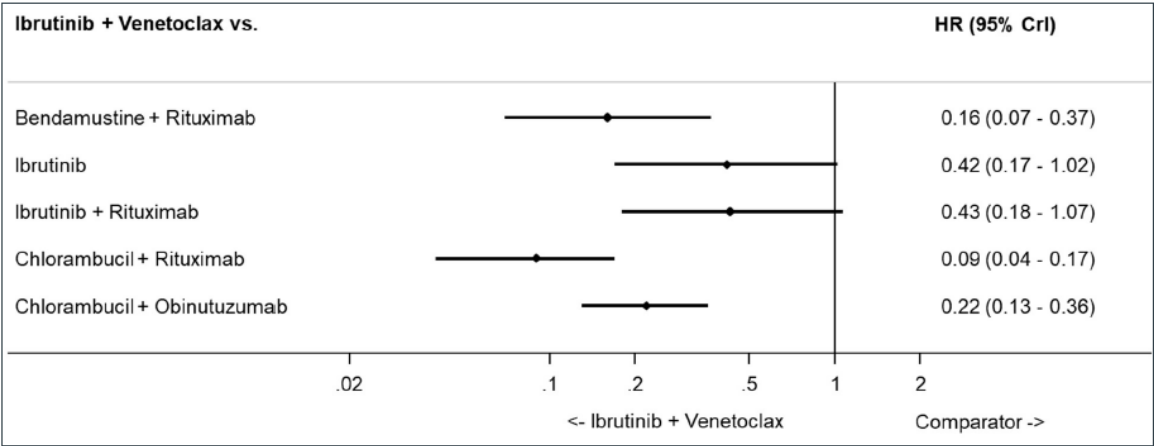
Ibrutinib mais venetoclax vs. ibrutinib em monoterapia

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,42; IC95% 0,17 a 1,02).

Estes dados podem ser observados na Figura 3.

Figura 3: *Sobrevivência livre de progressão*



Fonte: extraído de referência 2

Taxa de resposta global

Ibrutinib mais venetoclax vs. bendamustina mais rituximab

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,04; ICr95% 0,76 a 1,18).

Ibrutinib mais venetoclax vs. clorambucil mais obinutuzumab

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,03; ICr95% 0,86 a 1,18).

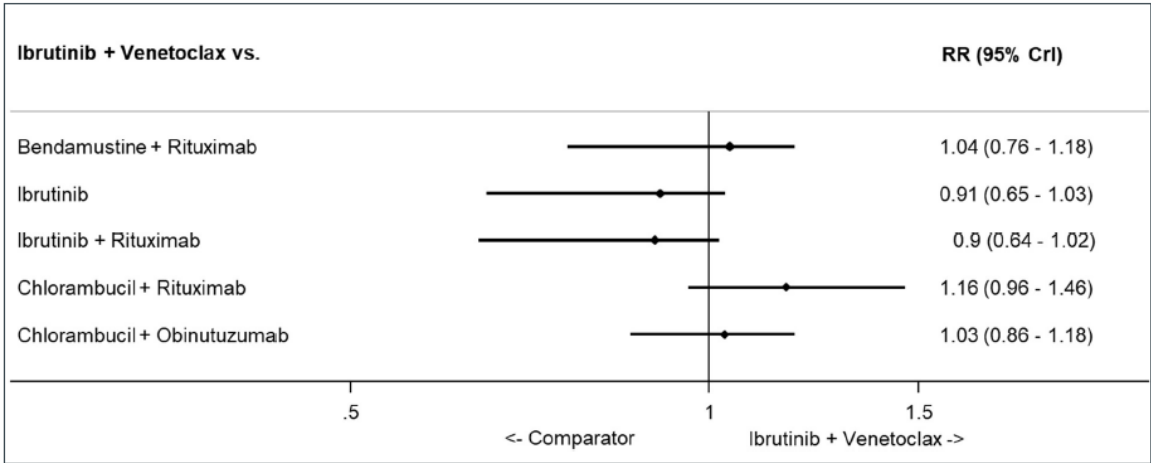
Ibrutinib mais venetoclax vs. ibrutinib em monoterapia

Para estas comparações foi utilizado o modelo de efeito fixo.

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,91; IC95% 0,65 a 1,03).

Estes dados podem ser observados na Figura 4.

Figura 4: Taxa de resposta global



Fonte: extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax foi depois analisado para cada medida de resultado.

Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado (subpopulação *fit*)

Não foi submetida evidência que permitisse avaliar de forma adequada o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax nesta subpopulação.

Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado (subpopulação *unfit*)

Ibrutinib mais venetoclax vs. bendamustina mais rituximab

Em termos de eficácia comparativa, ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação sobrevivência global, qualidade de vida, taxa de resposta objetiva, negatividade para doença residual mínima, sobrevivência livre de progressão 2, tempo até novo tratamento, ou segurança.

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,67; IC95% 0,18 a 2,58).

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, em relação a sobrevivência global.

Qualidade de vida

Não foram submetidos dados comparativos de qualidade de vida.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, em relação a qualidade de vida.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo ibrutinib mais venetoclax (razão de riscos 0,16; IC95% 0,07 a 0,37).

Deste modo, ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

A taxa de resposta foi avaliada pela taxa de resposta global, definida como a proporção de doentes que atingem uma resposta (resposta completa, resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea, resposta parcial).

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,04; IC95% 0,76 a 1,18).

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, em relação a taxa de resposta global.

Negatividade para doença residual mínima

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não foram submetidos dados comparativos de doença residual mínima.

Assim, ficou não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, em relação a taxa de negatividade para doença residual mínima.

Sobrevivência livre de progressão 2

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não foram reportados resultados comparativos de sobrevivência livre de progressão 2.

Deste modo, não ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, em relação a sobrevivência livre de progressão 2.

Tempo até novo tratamento

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não foram reportados resultados comparativos de tempo até novo tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, em relação a tempo até um novo tratamento.

Eventos adversos

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não foram reportados resultados comparativos de eventos adversos.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não foram reportados resultados comparativos de eventos adversos graves.

Deste modo, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não foram reportados resultados comparativos de descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, em relação a descontinuações de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não foram reportados resultados comparativos de mortalidade relacionada com o tratamento.

Assim, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, em relação a mortes relacionadas com o tratamento.

Ibrutinib mais venetoclax vs. clorambucil mais obinutuzumab

Em termos de eficácia comparativa, ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação sobrevivência global, qualidade de vida, taxa de resposta objetiva, negatividade para doença residual mínima, sobrevivência livre de progressão 2, tempo até novo tratamento, ou segurança.

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,05; IC95% 0,45 a 2,43).

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, em relação a sobrevivência global.

Qualidade de vida

Não foram submetidos dados comparativos de qualidade de vida.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, em relação a qualidade de vida.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo ibrutinib mais venetoclax (razão de riscos 0,22; IC95% 0,13 a 0,36).

Deste modo, ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

A taxa de resposta foi avaliada pela taxa de resposta global, definida como a proporção de doentes que atingem uma resposta (resposta completa, resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea, resposta parcial).

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,03; IC95% 0,86 a 1,18).

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, em relação a taxa de resposta global.

Negatividade para doença residual mínima

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não foram submetidos dados comparativos de doença residual mínima.

Assim, ficou não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, em relação a taxa de negatividade para doença residual mínima.

Sobrevivência livre de progressão 2

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não foram reportados resultados comparativos de sobrevivência livre de progressão 2.

Deste modo, não ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, em relação a sobrevivência livre de progressão 2.

Tempo até novo tratamento

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não foram reportados resultados comparativos de tempo até novo tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, em relação a tempo até um novo tratamento.

Eventos adversos

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não foram reportados resultados comparativos de eventos adversos.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não foram reportados resultados comparativos de eventos adversos graves.

Deste modo, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não foram reportados resultados comparativos de descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, em relação a descontinuações de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não foram reportados resultados comparativos de mortalidade relacionada com o tratamento.

Assim, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucil mais obinutuzumab, em relação a mortes relacionadas com o tratamento.

Ibrutinib mais venetoclax vs. ibrutinib em monoterapia

Em termos de eficácia comparativa, ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,78; IC95% 0,18 a 3,38).

Consequentemente, não ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, em relação a sobrevivência global.

Qualidade de vida

Não foram submetidos dados comparativos de qualidade de vida.

Assim, não ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, em relação a qualidade de vida.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,42; IC95% 0,17 a 1,02).

Deste modo, não ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta

A taxa de resposta foi avaliada pela taxa de resposta global, definida como a proporção de doentes que atingem uma resposta (resposta completa, resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea, resposta parcial).

Em relação à taxa de resposta global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,91; IC95% 0,65 a 1,03).

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, em relação a taxa de resposta global.

Negatividade para doença residual mínima

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não foram submetidos dados comparativos de doença residual mínima.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, em relação a taxa de negatividade para doença residual mínima.

Sobrevivência livre de progressão 2

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não foram reportados resultados comparativos de sobrevivência livre de progressão 2.

Deste modo, não ficou demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, em relação a sobrevivência livre de progressão 2.

Tempo até novo tratamento

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não foram reportados resultados comparativos de tempo até novo tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, em relação a tempo até um novo tratamento.

Eventos adversos

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não foram reportados resultados comparativos de eventos adversos.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não foram reportados resultados comparativos de eventos adversos graves.

Deste modo, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não foram reportados resultados comparativos de descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Consequentemente, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, em relação a descontinuações de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não foram reportados resultados comparativos de mortalidade relacionada com o tratamento.

Assim, não foi demonstrado o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, em relação a mortes relacionadas com o tratamento.

Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado (subpopulação 2)

Não foi submetida evidência que permitisse avaliar de forma adequada o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax nesta subpopulação.

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 e a complexidade da estrutura da rede.

O método de análise de limiares (*Threshold analysis*) tem 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.

A análise de limiares quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo, devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e identifica qual a nova recomendação caso a evidência saia fora dos limiares calculados. Destaca-se, em seguida, o impacto da análise de limiares:

- a análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, e para cada efeito relativo calculado pela meta-análise;
- a análise de limiares é implementada no *software* R (*nmathresh*) (75) 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;
- no caso de haver estudos identificados como suscetíveis de alterar as recomendações da meta-análise em rede, estes devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de

alterações ao seu efeito estimado para além dos limiares calculados, tendo em conta o risco de viés e relevância do estudo para a população em avaliação;

- a Comissão está normalmente apenas interessada nas comparações da tecnologia em avaliação com os comparadores em uso. Os limiares calculados para estas comparações devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações destes efeitos para além dos limiares calculados, tendo em conta a qualidade dos estudos que compõem a rede.

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

Contudo, a qualidade global da evidência foi genericamente classificada como baixa, sobretudo para a comparação com bendamustina mais rituximab. Em Portugal, nos doentes considerados “*fit*” com idade superior a 65 anos (mas ainda sem comorbilidades), o esquema rituximab + bendamustina (BR) é usado por ser considerado como uma alternativa de menor toxicidade e efetividade semelhante a FCR. Contudo, os doentes incluídos no estudo 54179060CLL3011 – GLOW apresentavam comorbilidades, não sendo por isso elegíveis para tratamento com BR. Assim, as comparações entre ibrutinib mais venetoclax (GLOW) e bendamustina mais rituximab (ALLIANCE e MaBLE) sofrem de limitações importantes por terem incluído uma população não diretamente relevante.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de ibrutinib “*em associação com venetoclax para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica não tratados previamente*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ibrutinib mais venetoclax em duas subpopulações: 1- doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del 17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado (subpopulação 1), em que a intervenção era ibrutinib mais venetoclax, e os comparadores eram fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR), obinutuzumab + clorambucilo, bendamustina + rituximab (BR), e ibrutinib em monoterapia; 2- doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del 17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado, em que a intervenção era ibrutinib mais venetoclax, e os comparadores eram ibrutinib em monoterapia, e venetoclax + obinutuzumab.

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura sobre o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica não tratados previamente.

De salientar, que as subpopulações definidas na matriz de avaliação, em função da ausência (subpopulação 1), ou presença (subpopulação 2) de del11q, mutação TP 53, ou IGHV não mutado, não tem tradução na pesquisa bibliográfica efetuada. Assim, as populações incluídas na maioria dos estudos identificados, apresentava uma proporção de doentes com del11q e mutação TP53 de cerca de 10% a 15%, e uma proporção de doentes com IGHV não mutado de cerca de 40% a 50%, correspondendo assim, grosso modo, à subpopulação 1 definida na matriz de avaliação.

A revisão sistemática da literatura identificou 19 estudos em doentes elegíveis para o regime FCR. Nenhum estudo identificado comparava diretamente ibrutinib mais venetoclax com ibrutinib, ou com venetoclax + obinutuzumab (os comparadores de interesse). Adicionalmente, o único estudo de ibrutinib mais venetoclax identificado na população elegível para o regime FCR (estudo PCYC-1142-CA - CAPTIVATE), por ser um estudo de braço único, não permitia uma ligação à rede de evidência, pelo que não seria exequível utilizar uma meta-análise em rede para fazer comparações indiretas. Assim, o TAIM optou por fazer comparações indiretas ajustadas, não ancoradas (estudos PCSONC004727 e PCSONC004728).

O estudo PCSONC004727, foi um estudo de comparação indireta ajustada, não ancorada, em doentes com leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células, ativos e requerendo

tratamento, não previamente tratados, entre dois estudos de braço único, um estudo de ibrutinib mais venetoclax (CAPTIVATE) e um estudo de fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (ECOG1912), que o TAIM designou por *cross-study comparisons*.

O estudo PCSONC004728, foi um estudo de comparação indireta ajustada, não ancorada, em doentes com leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células, ativos e requerendo tratamento, não previamente tratados, entre o braço de ibrutinib mais venetoclax do estudo GLOW e os braços bendamustina e rituximab, e ibrutinib em monoterapia, do estudo A041202 – ALLIANCE, que o TAIM designou por *cross-study comparisons*.

A primeira questão que se coloca é se estes métodos de comparação indireta podem ser considerados aceitáveis no contexto em avaliação. Em situações excecionais pode ser necessário, por falta de estudos aleatorizados, considerar evidência não aleatorizada, ou em “contexto real”. De notar que este tipo de evidência sofre de elevado risco de viés. Uma comparação não ancorada assume que o efeito absoluto da intervenção pode ser previsto com base nas características da população, ou seja pressupõe que todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito são incluídas no modelo de previsão. Este pressuposto é mais forte do que o pressuposto usado nas comparações ancoradas nas quais não é necessário considerar as variáveis prognósticas, e é praticamente impossível de se verificar. A falha deste pressuposto implica um nível de viés nas comparações efetuadas de difícil quantificação. Por este motivo, a Comissão apenas aceita estes métodos de comparação em situações excecionais que devem ser detalhadamente justificadas. Destas situações excecionais destacam-se:

- doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido.
- doenças ultra-raras, definidas como uma doença com uma prevalência $\leq$ a um doente por 100.000 pessoas.

A leucemia linfocítica crónica não previamente tratada poderia cumprir o critério de doença rara, mas trata-se de uma situação em que existem múltiplas alternativas terapêuticas, pelo que não se insere em nenhuma destas situações excecionais descritas anteriormente. Assim, estas análises *cross-study* foram consideradas não informativas para a tomada de decisão.

O TAIM submeteu também dois relatórios que foram submetidos ao NICE (Inglaterra), comparando ibrutinib mais venetoclax com acalabrutinib, e com venetoclax mais obinutuzumab, utilizando métodos

de comparação indireta, ancorados. Por estes relatórios não incluírem as comparações de interesse, foram considerados não relevantes para a presente avaliação.

A revisão sistemática da literatura identificou 16 estudos em doentes não elegíveis para fludarabina mais ciclofosfamida e rituximab (FCR), devido à idade ou à presença de comorbilidades. Um estudo (54179060CLL3011-GLOW) comparava diretamente ibrutinib mais venetoclax com clorambucil mais obinutuzumab. Nenhum dos 16 estudos comparava diretamente ibrutinib mais venetoclax com os comparadores bendamustina mais rituximab, ou com ibrutinib em monoterapia. Assim, o TAIM submeteu uma meta-análise em rede comparando ibrutinib mais venetoclax com bendamustina mais rituximab, clorambucil mais obinutuzumab, e ibrutinib em monoterapia. A rede de evidência incluía 4 estudos (GLOW, CLL11, MaBLE, e ALLIANCE).

A meta-análise em rede foi realizada segundo uma abordagem Bayesiana, com base numa simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov, e seguiu as recomendações estabelecidas nos Documentos de Suporte Técnico do NICE. Em geral foi selecionado o modelo de efeito fixo (FE) por todas as comparações de pares incluir apenas um estudo.

Não foi avaliada a inconsistência (diferença entre estimativas diretas e indiretas) de cada comparação de pares incluídos em ciclos, utilizando o método de Bucher. Esta avaliação teria sido possível para a comparação ibrutinib mais venetoclax vs. clorambucil mais obinutuzumab. Também não foi avaliada a heterogeneidade de cada comparação de pares, utilizando o I^2 . Assim, não existe informação sobre a existência de inconsistência ou de heterogeneidade na rede de evidência.

Os quatro estudos apresentavam um desenho relativamente semelhante: todos os estudos eram estudos multicêntricos, aleatorizados, abertos, de fase 3, com alocação paralela. O método de aleatorização foi descrito nos 4 estudos, e foi considerado adequado. Nos quatro estudos a alocação aos braços de tratamento foi oculta. Os quatro estudos tiveram um desenho aberto, mas a progressão da doença foi avaliada em três estudos por comissão de revisão independente que desconhecia os braços a que os doentes estavam alocados (no estudo MaBLE apenas foi avaliada pelo investigador).

O tamanho da amostra variou entre 211 doentes (GLOW), e 781 doentes (CLL11), tendo sido analisada a população ITT. Em geral, os critérios de inclusão e exclusão foram semelhantes nos quatro estudos incluídos na rede de evidência. Contudo, observaram-se algumas diferenças. O estudo ALLIANCE apenas incluiu doentes com mais de 65 anos, enquanto os outros estudos incluíram doentes com mais de 18

anos. Os estudos CLL-11 e GLOW incluíram doentes com uma pontuação da *Cumulative Illness Rating Scale* superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min (no caso do estudo GLOW nos doentes com idades entre 18 e 64 anos), não tendo este critério sido usado nos outros estudos.

Em geral, os regimes de tratamento foram equivalentes nos diferentes estudos. O tempo de seguimento dos estudos incluídos na rede de evidência foram em geral semelhantes, variando entre 23,4 meses (MaBLE) e 38,0 meses (ALLIANCE). Apenas um estudo (ALLIANCE) permitiu o cruzamento de doentes. Para as análises de sobrevivência global foi utilizada a população intenção de tratar, ignorando a existência de cruzamento.

Foram selecionadas três medidas de resultado para a análise comparativa: sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, e taxa de resposta. 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. Contudo, como já referido, num estudo (MaBLE) a progressão foi apenas avaliada pelo investigador.

As idades medianas foram em geral semelhantes variando entre 72 anos (estudo GLOW) e 73 anos (estudo CLL-11). As populações incluídas nos estudos incluídos na rede de evidência apresentavam uma proporção de doentes com del17p que variou entre 0% (estudo GLOW) e 10,0% (CLL11), del11q que variava entre 14% (CLL11) e 21% (ALLIANCE), e com mutação TP53 que variava entre 4,3% (GLOW) e 12% (ALLIANCE). A Comissão considerou as populações incluídas nos quatro estudos como razoavelmente representativas de uma população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del 17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado (subpopulação 1).

A maioria dos doentes apresentava um estado funcional ECOG de 0 ou 1: a proporção com ECOG 0 variava entre 35,1% (GLOW) e 54% (ALLIANCE). A proporção de doentes com ECOG 2, variava entre 3,0% (ALLIANCE) e 11,8% (GLOW). A proporção de doentes com uma pontuação da *Cumulative Illness Rating Scale* superior a 6, foi de 64% no estudo GLOW, e de 78% no estudo CLL11 (este dado não estava disponível nos estudos ALLIANCE e MaBLE).

Em termos de eficácia comparativa, ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com bendamustina mais rituximab, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação sobrevivência global, qualidade de vida, taxa

de resposta objetiva, negatividade para doença residual mínima, sobrevivência livre de progressão 2, tempo até novo tratamento, ou segurança. Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,67; IC95% 0,18 a 2,58). Não foram submetidos dados comparativos de qualidade de vida. Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo ibrutinib mais venetoclax (razão de riscos 0,16; IC95% 0,07 a 0,37).

Em termos de eficácia comparativa, ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com clorambucilo mais obinutuzumab, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, qualidade de vida, taxa de resposta objetiva, sobrevivência livre de progressão 2, tempo até novo tratamento, ou segurança. Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 1,05; IC95% 0,45 a 2,43). Não foram submetidos dados comparativos de qualidade de vida. Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo ibrutinib mais venetoclax (razão de riscos 0,22; IC95% 0,13 a 0,36).

Em termos de eficácia comparativa, ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação. Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,78; IC95% 0,18 a 3,38). Não foram submetidos dados comparativos de qualidade de vida. Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e ibrutinib em monoterapia, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,42; IC95% 0,17 a 1,02). A Comissão discutiu qual deveria ser a recomendação sobre ibrutinib mais venetoclax neste contexto: se a adição de venetoclax a ibrutinib não parece trazer benefício adicional, qual a utilidade então desta associação? No entanto, embora os dois regimes terapêuticos (ibrutinib mais venetoclax, e ibrutinib em monoterapia) devam ser interrompidos no caso de progressão da doença, o tratamento de ibrutinib mais venetoclax está limitado a 15 ciclos de tratamento, enquanto o tratamento com ibrutinib em monoterapia, no caso de não progressão, é um

tratamento que só termina com a morte do doente. Assim, a Comissão concluiu pela utilidade do regime (ibrutinib mais venetoclax).

A matriz de avaliação considerou que a indicação em avaliação incluía duas subpopulações que necessitavam de ser avaliadas separadamente: doentes com leucemia linfocítica crónica com e sem del 17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado, por representarem populações com prognósticos diferentes e diferentes opções de tratamento. Contudo, como já referido, as populações incluídas nos quatro estudos eram razoavelmente representativas de uma população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del 17p, mutação TP53 ou IGHV não mutado (subpopulação 1).

Como referido anteriormente, em relação à subpopulação 1 (sem del 17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado), a matriz de avaliação previa a comparação com fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR), obinutuzumab + clorambucilo, bendamustina + rituximab (BR), e ibrutinib em monoterapia. Em doentes considerados “*fit*” (condição clínica adequada e ausência de comorbilidades) e hipermutação somática no gene da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV), a terapêutica considerada padrão é a combinação entre rituximab, fludarabina e ciclofosfamida (FCR), sobretudo em doentes com idade inferior a 65 anos. Contudo, as populações incluídas na rede de evidência incluíam doentes não elegíveis para terapêutica com FCR, e, conseqüentemente, não foram tratadas com o regime FCR. Assim, o benefício adicional de ibrutinib mais venetoclax em doentes com leucemia linfocítica crónica considerados “*fit*”, elegíveis para terapêutica com FCR, é desconhecido. Em Portugal, nos doentes considerados “*fit*” com idade superior a 65 anos (mas ainda sem comorbilidades), o esquema rituximab + bendamustina (BR) é usado por ser considerado como uma alternativa de menor toxicidade e efetividade semelhante a FCR. Contudo, os doentes incluídos no estudo 54179060CLL3011 – GLOW apresentavam comorbilidades, não sendo por isso elegíveis para tratamento com BR. Assim, as comparações entre ibrutinib mais venetoclax (GLOW) e bendamustina mais rituximab (ALLIANCE e MaBLE) sofrem de limitações importantes por terem incluído uma população não diretamente relevante.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o benefício adicional de ibrutinib “*em associação com venetoclax para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica não tratados previamente*”.

A Comissão concluiu que, na população com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratada, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado, que não é elegível para os regimes FCR por comorbilidades, existe sugestão de benefício adicional de ibrutinib mais venetoclax em relação a bendamustina mais rituximab, e obinutuzumab mais clorambucilo; nesta população, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib mais venetoclax em relação a ibrutinib em monoterapia, mas a Comissão ficou convencida da utilidade do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo de comparação indireta (meta-análise em rede) entre ibrutinib mais venetoclax, e bendamustina mais rituximab, e obinutuzumab mais clorambucilo, em doentes com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratada, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado, que não é elegível para o regime FCR por comorbilidades, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, qualidade de vida, taxa de resposta objetiva, negatividade para doença residual mínima, sobrevivência livre de progressão 2, tempo até novo tratamento, ou segurança.
- Em relação à **sobrevivência global**, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,67; IC95% 0,18 a 2,58). Não foram submetidos dados de **qualidade de vida** para esta comparação. Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo ibrutinib mais venetoclax (razão de riscos 0,16; IC95% 0,07 a 0,37).
- Em relação à **sobrevivência global**, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não se observou uma diferença com significado estatístico

(razão de riscos 1,05; IC95% 0,45 a 2,43). Não foram submetidos dados de **qualidade de vida** para esta comparação. Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo ibrutinib mais venetoclax (razão de riscos 0,22; IC95% 0,13 a 0,36).

- Ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Não foi submetida evidência que permitisse avaliar de forma adequada o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax na população de doentes adultos, *fit* (elegível para o regime FCR), com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado. Também não foi submetida evidência que permitisse avaliar de forma adequada o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax na população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado (subpopulação 2). A Comissão recomenda que o regime ibrutinib mais venetoclax não seja financiado na população com leucemia linfocítica crónica com del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado, ou que seja elegível para o regime FCR.

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 Imbruvica (ibrutinib), em associação com venetoclax é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

11. Conclusões

A Comissão avaliou o benefício adicional de ibrutinib “*em associação com venetoclax para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica não tratados previamente*”.

A Comissão concluiu que, na população com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratada, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado, que não é elegível para os regimes FCR por comorbilidades, existe sugestão de benefício adicional de ibrutinib mais venetoclax em relação a bendamustina mais rituximab, e obinutuzumab mais clorambucilo; nesta população, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib mais venetoclax em relação a ibrutinib em monoterapia, mas a Comissão ficou convencida da utilidade do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo de comparação indireta (meta-análise em rede) entre ibrutinib mais venetoclax, e bendamustina mais rituximab, e obinutuzumab mais clorambucilo, em doentes com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratada, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado, que não é elegível para o regime FCR por comorbilidades, mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência livre de progressão, e não mostrou benefício adicional em relação a sobrevivência global, qualidade de vida, taxa de resposta objetiva, negatividade para doença residual mínima, sobrevivência livre de progressão 2, tempo até novo tratamento, ou segurança.
- Em relação à **sobrevivência global**, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,67; IC95% 0,18 a 2,58). Não foram submetidos dados de **qualidade de vida** para esta comparação. Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e bendamustina mais rituximab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo ibrutinib mais venetoclax (razão de riscos 0,16; IC95% 0,07 a 0,37).
- Em relação à **sobrevivência global**, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, não se observou uma diferença com significado estatístico

(razão de riscos 1,05; IC95% 0,45 a 2,43). Não foram submetidos dados de **qualidade de vida** para esta comparação. Em relação à **sobrevivência livre de progressão**, e na comparação entre ibrutinib mais venetoclax e clorambucil mais obinutuzumab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo ibrutinib mais venetoclax (razão de riscos 0,22; IC95% 0,13 a 0,36).

- Ibrutinib em combinação com venetoclax, em comparação com ibrutinib em monoterapia, não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Não foi submetida evidência que permitisse avaliar de forma adequada o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax na população de doentes adultos, *fit* (elegível para o regime FCR), com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado. Também não foi submetida evidência que permitisse avaliar de forma adequada o benefício adicional de ibrutinib em combinação com venetoclax na população de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado (subpopulação 2). A Comissão recomenda que o regime ibrutinib mais venetoclax não seja financiado na população com leucemia linfocítica crónica com del17p, mutação TP53, ou IGHV não mutado, ou que seja elegível para o regime FCR.

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

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

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Ibrutinib). INFARMED IP. Versão 1.0. 13-12-2022
2. IQVA. NMA Report: Clinical. Comparison of ibrutinib and ibrutinib + venetoclax with combination therapy of alkylating agent and monoclonal antibody in chronic lymphocytic leukaemia: a network meta-analysis. 23 August 2023. V1.0
3. Clinical Study Report. Study 54179060CLL3011. A randomized, open-label, phase 3 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax versus chlorambucil plus obinutuzumab for the first-line treatment of subjects with chronic lymphocytic leucemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL)
4. Protocol 54179060CLL3011; Phase 3. JNJ-54179060 (ibrutinib). A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). 12 January 2018
5. Woyach, J. A. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. (ALLIANCE study). N Engl J Med 2018; 379, 2517-2528
6. 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).
7. 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).