

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

IMBRUVICA (IBRUTINIB)

Em associação com rituximab para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

21/01/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 15/01/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ibrutinib

Nome do medicamento: Imbruvica

Apresentação(ões):

Imbruvica, Comprimido revestido por película, 140 mg, 90 Unidades – N.º registo 5625231

Imbruvica, Comprimido revestido por película, 140 mg, 120 Unidades – N.º registo 5625249

Imbruvica, Comprimido revestido por película, 280 mg, 30 Unidades – N.º registo 5770938

Imbruvica, Comprimido revestido por película, 420 mg, 30 Unidades – N.º registo 5770946

Imbruvica, Comprimido revestido por película, 560 mg, 30 Unidades – N.º registo 5770953

Imbruvica, Comprimido revestido por película, 140 mg, 30 Unidades – N.º registo 5770961

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Imbruvica em associação com rituximab está indicado para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (MW).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Imbruvica (Ibrutinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: “em associação com rituximab para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström”.

Concluiu-se que existe sugestão de que ibrutinib em combinação com rituximab apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a rituximab isoladamente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Imbruvica (ibrutinib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

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

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A macroglobulinemia de Waldenstrom é uma doença rara. Constitui $\pm$ 1% - 2% das neoplasias hematológicas com uma taxa de incidência ajustada à idade de 7.3 por milhão no sexo masculino e 4.2 por milhão na população europeia. A MW é uma doença do idoso com uma mediana da idade ao diagnóstico de 63 $\pm$ 68 anos e com predomínio no sexo masculino, caucasianos, sendo a idade mediana de apresentação acima dos 70 anos. Está descrita uma predisposição familiar em cerca de 20% dos doentes.

A MW é um linfoma indolente de células B com critérios bem definidos de diagnóstico, início de tratamento e de resposta.

Para estabelecer o diagnóstico de MW, é necessário demonstrar a presença da proteína monoclonal IgM e evidência histológica de infiltração por células linfoplasmocíticas, em linha com o diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico (LLP). Assim, a deteção da imunoglobulina IgM sem o diagnóstico histopatológico de LLP não pode ser considerado como MW. A população de células linfoplasmocíticas

na medula óssea deve ser documentado através da biópsia óssea e confirmada por estudos de imunofenotipagem (citometria de fluxo e/ou imunohistoquímica) demonstrando a expressão de CD19, CD20, CD22 e CD79a. A presença de IgM monoclonal deve ser confirmada por imunofixação. Os testes genéticos na MW demonstram mutações somáticas MYD88 L265P e CXCR4WHIM em 90% e 30-35%, respetivamente, o qual podem servir de instrumento adicional para o diagnóstico de MW e separar outras identidades tais como mieloma múltiplo, gamapatia monoclonal de significado desconhecido, linfoma da zona marginal esplénico e linfoma MALT.

À semelhança de outros linfomas indolentes, uma abordagem 'watch and wait' é o standard nos doentes assintomáticos. Cerca de 19% a 28% têm MW assintomático e podem manter-se assintomáticos por muitos anos. O tempo mediano até ao desenvolvimento de sintomas pode exceder 5 até 10 anos. Recentemente, um score baseado na percentagem da infiltração na medula óssea, níveis de IgM, beta2-microglobulina e albumina foi desenvolvido e identificou 3 grupos de MW assintomáticos com uma mediana de tempo até ao desenvolvimento de doença sintomática de 1.8, 4.8 e 9.3 anos. Não existem dados que suportam o início de tratamento precoce, mesmo nos doentes assintomáticos de alto risco de progressão. Os argumentos desta recomendação baseiam-se na incurabilidade da doença, a sobrevivência prolongada dos doentes e a toxicidade e desenvolvimento de resistência associado ao tratamento.

Apenas os doentes com sintomas relacionados com o linfoma devem iniciar tratamento. As indicações comuns para iniciar tratamento nos doentes com MW incluem: anemia sintomática, adenopatias, hiperviscosidade ou neuropatia. Outras indicações menos comuns que podem indicar o início de tratamento são: crioglobulinemia sintomática, doença de aglutininas a frio, insuficiência renal, amiloidose, derrame pleural e envolvimento do sistema nervoso central.

<2.> Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Não existe nenhum medicamento ou combinação aprovado na MW. Recentemente foi aprovado pela EMA o primeiro medicamento (Ibrutinib) nesta patologia.

A escassez de ensaios randomizados na MW limita o nível de evidência para suportar um regime em particular. Os regimes de tratamento mais comuns incluem combinações de rituximab com análogos

dos nucleósidos (fludarabina, cladribina, bendamustina), agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambucilo) ou inibidores dos proteossomas (bortezomib).

Atualmente existem várias opções de tratamento nos doentes com MW sintomáticos.

O rituximab demonstrou uma considerável atividade nos doentes com MW $\leq$ de novo e em recaída e é frequentemente utilizado em monoterapia nos EUA, para evitar os efeitos tóxicos associados a quimioimunoterapia. Um estudo retrospectivo com rituximab em monoterapia demonstrou ORR 48%, mediana de PFS 20 meses e OS 90% aos 3 anos.

O rituximab é frequentemente utilizado em 1ª linha em monoterapia. No entanto, o tempo de resposta é muito lento. Por este motivo, a monoterapia com rituximab é utilizado em doentes com sintomas ligeiros que não necessitam de uma resposta rápida. Nos doentes com níveis de IgM muito elevado (>4000 mg/dL) ou sintomas de hiperviscosidade é utilizado a plasmaferese para redução mais rápida da proteína monoclonal e posteriormente são utilizados regimes de quimioterapia em associação com rituximab. Em comparação com a monoterapia, os regimes em combinação com quimioterapia demonstraram uma redução mais rápida dos níveis de IgM. Os regimes mais frequentemente utilizados são: rituximab, ciclofosfamida e dexametasona (RCyD); bortezomib, rituximab $\pm$ dexametasona (VR/VRD), bendamustina e rituximab (BR), com ORR 83% - 92%, mediana da PFS 35-69.5 meses e OS 90-95% aos 3 - 5 anos. Outros regimes menos utilizados em 1ª linha, pela toxicidade associada ao tratamento, são o R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisolona) e FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximab).

Os regimes mais utilizados no tratamento de doentes com MW na Europa são a associação de rituximab com quimioterapia.

Adequação das apresentações à posologia¹

Não aplicável.

Horizonte temporal¹

Relativamente à resposta clínica ao tratamento instituído a avaliação, o horizonte temporal é de 30 meses, que foi o tempo avaliado no único ensaio clínico. A taxa de recorrência e a necessidade de tratamento após este período de tempo é incerta devido à falta de dados a longo prazo.

Também a descrição da duração dos efeitos adversos só poderá ser obtida depois de um uso clínico mais extenso.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

Considerando as estimativas do Globocan 2020 e que 2% dos casos de linfomas não-Hodgkin são linfomas linfoplasmocíticos/MW, obtém-se uma incidência e prevalência a 5 anos para Portugal de cerca de 60 novos casos/ano e 127 casos prevalentes, respetivamente.

Com base nestes dados, podemos considerar que poderão necessitar de tratamento cerca 20-30 doentes anos.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se benefício adicional de ibrutinib “em associação com rituximab para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström”.

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de ibrutinib.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com Macroglobulinemia Waldenstrom sintomáticos	ibrutinib + rituximab	Terapêutica à escolha do investigador ▪ rituximab em monoterapia ▪ rituximab associado a ciclofosfamida e dexametasona ▪ rituximab associado a bortezomib ± dexametasona ▪ prednisolona ▪ rituximab associado a bendamustina

Termos de comparação¹

Tabela 2: *Termos de comparação*¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Ibrutinib A dose recomendada é de 420 mg (três cápsulas), uma vez por dia. O tratamento deve ser continuado até à progressão da doença ou até deixar de ser tolerado pelo doente. Rituximab Semanal na dose de 375 mg/m ² em 4 semanas consecutivas (semanas 1 a 4), seguido de um segundo curso semanal em 4 semanas consecutivas (semanas 17 a 20)
	Medicamento comparador	Posologias de acordo com RCM
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

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

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	8	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de Resposta completa	5	Importante
Duração da resposta	6	Importante
Tempo até à resposta	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico

Eventos adversos globais	4	Importante
Eventos adversos grau 3 ou 4	8	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura² para identificar estudos aleatorizados que permitissem avaliar a eficácia relativa de ibrutinib mais rituximab na população de interesse em relação aos comparadores selecionados na matriz de avaliação.

A revisão sistemática² foi realizada em 5 de Junho de 2019 e identificou 4 estudos em doentes previamente tratados, e 7 estudos em doentes naïves (dois destes estudos apenas foram relatados sob a forma de abstract e não foram incluídos). A maioria dos estudos incluía populações mistas que incluíam doentes com macroglobulinemia de Waldenstrom.

Foram identificados os seguintes 4 estudos em doentes previamente tratados: um estudo que comparava ibrutinib mais rituximab com rituximab mais placebo (Dimopoulos, 2018), um estudo que comparava duas doses de bortezomib mais rituximab (Agathocleous 2010), um estudo que comparava fludarabina em monoterapia com ciclofosfamida-doxorubicina-prednisona (Leblond, 2001), e 1 estudo que comparava fludarabina com cladribina (Dimopoulos, 1993). Assim, com exceção do estudo iNNOVATE (Dimopoulos 2018), nenhum outro estudo comparava diretamente ibrutinib mais rituximab com nenhum dos comparadores de interesse, e nenhum estudo permitia uma comparação indireta entre ibrutinib mais rituximab e os comparadores definidos na matriz de avaliação.

Foram identificados os seguintes 5 estudos em doentes não previamente tratados: um estudo que comparava ibrutinib mais rituximab com rituximab mais placebo (Dimopoulos, 2018), um estudo que comparava clorambucil em monoterapia com fludarabina (Leblond 2021), um estudo que comparava o R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina and prednisona) com CHOP (Buske, 2009),

um estudo que comparava clorambucil contínuo com clorambucil intermitente (Kile, 2000), e 1 estudo que comparava fludarabina com cladribina (Dimopoulos, 1993). Assim, também aqui, e com exceção do estudo iNNOVATE (Dimopoulos 2018), nenhum outro estudo comparava diretamente ibrutinib mais rituximab com nenhum dos comparadores de interesse, e nenhum estudo permitia uma comparação indireta entre ibrutinib mais rituximab e os comparadores definidos na matriz de avaliação.

O TAIM submeteu um estudo de fase 3 (iNNOVATE – PCYC-1127-CA)³⁻⁴, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu doentes com macroglobulinemia de Waldenstrom, e comparou ibrutinib em combinação com rituximab com rituximab em monoterapia, e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

Considerou-se que o estudo iNNOVATE (PCYC-1127-CA) representava a melhor evidência disponível. Por este motivo, a revisão sistemática da literatura não será descrita neste relatório. No entanto, constatou-se que a revisão sistemática da literatura foi realizada há cerca de 3 anos podendo não estar atualizada. É recomendado que, à data de submissão, as revisões sistemáticas da literatura devem ter sido realizadas há menos de 6 meses.

Descrição dos estudos avaliados

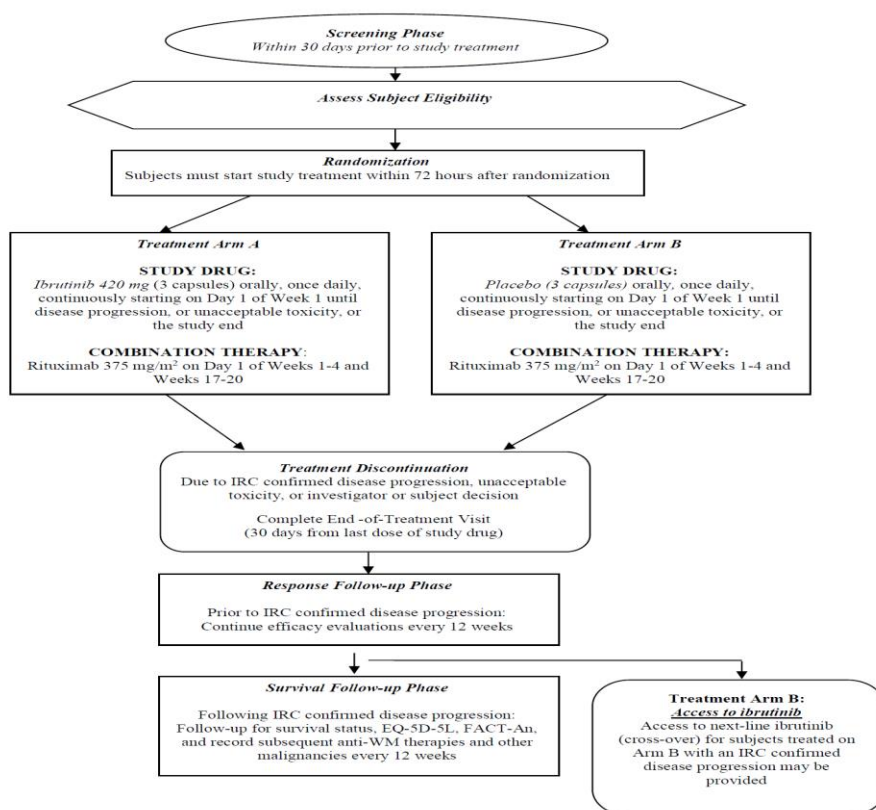
Estudo iNNOVATE (PCYC-1127-CA)³⁻⁴

Desenho de estudo

O estudo iNNOVATE (PCYC-1127-CA)³⁻⁴ foi um estudo multicêntrico (48 centros; Europa, América do Norte, Austrália, Canadá), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 150 doentes com macroglobulinemia de Waldenström, que foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para receberem ibrutinib por via oral, na dose de 420 mg por dia em combinação com rituximab por via endovenosa na dose semanal de 375 mg/m² nas semanas 1 a 4, seguido de um segundo curso de rituximab semanal na mesma dose nas semanas 17 a 290 [n= 75], ou placebo em combinação com rituximab no mesmo regime, (n= 75), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O desenho do estudo iNNOVATE está representado na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo iNNOVATE



Fonte: Extraído de referência 5

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com macroglobulinemia um diagnóstico de macroglobulinénia de Waldenström feito centralmente e baseado nos critérios clinico-patológicos do painel de consenso do 2º *International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia* (IWWM), previamente não tratada (após a Emenda 2), ou previamente tratada e com progressão da doença ou

com ausência de resposta ao tratamento mais recente, e com doença mensurável definida por uma IgM sérica monoclonal superior a 0,5 g/dL.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar doença sintomática cumprindo pelo menos um dos critérios para tratamento do 2º *International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia*:

- Presença de sintomas constitucionais, definidos como: perda de peso superior ou igual a 10% nos últimos 6 meses (se não intencional); febre com temperaturas superiores a 38,0°C nas duas semanas anteriores, sem evidência de infeção; suores noturnos há mais de 1 mês sem evidência de infeção;
- Fadiga clinicamente relevante não aliviada pelo repouso devido a MW;
- Hiperviscosidade sintomática ou níveis de viscosidade sérica superior a 4,0 centipoises;
- Lifadenopatia sintomática ou com 5 cm ou mais;
- Hepatomegália e/ou esplenomegália sintomática;
- Neuropatia periférica devido a MW;
- Crioglobulinémia sintomática;
- Anemia com aglutininas a frio;
- Anemia hemolítica e/ou trombocitopénia imune relacionada com IgM;
- Nefropatia relacionada com MW;
- Amiloidose relacionada com MW;
- Hemoglobina igual ou inferior a 10,0 g/dL;
- Plaquetas inferiores a 100.000 X10⁹/L;
- Proteína monoclonal sérica superior a 5 g/dL, com ou sem sintomas.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar função hematológica, hepática, e renal adequadas, e terem um estado funcional ECOG igual ou inferior a 2 (após a Emenda 1).

Foram excluídos os doentes com envolvimento do sistema nervoso central por macroglobulinénia de Waldenström, doença refratária a regimes com rituximab [após a Emenda 1] (definido como recidiva menos de 12 meses após rituximab ou ausência de resposta mínima com rituximab (redução da IgM basal $\geq 25\%$ mas $< 50\%$), ou ter recebido tratamento com rituximab nos 12 meses prévios ao início do estudo. Foram também excluídos os doentes com história de AVC ou hemorragia intracraniana nos últimos 12 meses, com doença cardiovascular significativa, ou com doenças hemorrágicas conhecidas.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para receberem ibrutinib por via oral, em combinação com rituximab ou placebo em combinação com rituximab, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. O estudo ocultou a administração de ibrutinib e rituximab a doentes, investigadores/restante pessoal de estudo, e promotor. A aleatorização foi estratificada por international prognostic scoring system (IPSS) da macroglobulinénia de Waldenström [MW] (baixa vs intermédia vs alta), número de regimes sistémicos de tratamento prévios (0 vs 1-2 vs ≥ 3), e estado funcional ECOG (0-1 vs 2).

Procedimentos

Os doentes receberam por via oral ibrutinib na dose de 420 mg por dia (3 cápsulas) ou placebo, até que se observasse progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou fim de estudo.

Os doentes dos dois braços de tratamento receberam também rituximab, por via endovenosa, na dose de 375 mg/m² uma vez por semana, nas semanas 1 a 4, e 17 a 20.

O estudo incluiu um período de triagem (*screening*) com a duração de 30 dias, a que se seguiram avaliações basais para confirmar a elegibilidade, aleatorização, tratamento, e fase de seguimento. O tratamento com ibrutinib ou placebo foi continuado até à progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou fim de estudo.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a sobrevivência livre de progressão, avaliada por comissão de revisão independente. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à progressão objetiva da doença ou morte, contando o que ocorresse primeiro.

As medidas de resultado secundárias foram a taxa de resposta avaliada por comissão de revisão independente, tempo até novo tratamento, melhoria sustentada no valor de hemoglobina, proporção de doentes com um aumento de pelo menos 3 pontos, entre o basal e a semana 25, na qualidade de vida avaliada pelo FACIT-Fadiga, e sobrevivência global.

Emendas ao protocolo

O estudo teve 3 Emendas ao protocolo: 7 de Março de 2014 (Emenda 1), 9 de Fevereiro de 2015 (Emenda 2), e 9 de outubro de 2015 (Emenda 3).

A Emenda 1 acrescentou um subestudo aberto de doentes previamente refratários a rituximab, retirando esses doentes do estudo em dupla ocultação; permitiu a inclusão de doentes com estado funcional ECOG 2; alterou a estratificação da aleatorização, eliminando a estratificação por tratamento prévio com rituximab (sim vs não), e acrescentando a estratificação por estado funcional ECOG; a qualidade de vida (FACT) deixou de ser uma medida de resultado secundária para passar a ser uma medida exploratória.

A Emenda 2 passou a permitir a inclusão de doentes com macroglobulinénia de Waldenström não previamente tratada; alterou os critérios de estratificação do número de regimes terapêuticos sistémicos prévios de 1-2 vs ≥ 3 para 0 vs 1-2 vs ≥ 3 ; e reviu o limiar de O'Brien-Fleming para a análise interina de 60% (~42 eventos PFS) para 70% (~50 eventos PFS).

A Emenda 3 alterou os critérios de inclusão, para permitir a elegibilidade de doentes com envolvimento do sistema nervoso central por macroglobulinénia de Waldenström.

Análise estatística

As análises de eficácia foram realizadas na população intenção-de-tratar.

O estudo foi desenhado para mostrar superioridade de ibrutinib em relação ao comparador, na medida de resultado primária.

Estimou-se que seria necessário incluir 150 doentes e 71 eventos PFS, num relação de 1:1, para detetar uma razão de riscos na sobrevivência livre de progressão de 0,50 na população ITT, com um poder de 80%, a um nível de significância de 0,05 (bilateral). Estimou-se que a sobrevivência livre de progressão seria de 15 meses no grupo controlo, e de 30 meses no grupo ibrutinib. Estava planeado fazer uma análise interina quando tivessem ocorrido 70% dos eventos PFS planeados (~50 eventos PFS).

Os doentes que receberam tratamento subsequente para a MW antes de apresentarem progressão da doença confirmada pela Comissão de Revisão Centralizada não foram censurados na análise primária. Foi depois feita uma análise de sensibilidade censurando estes doentes.

Para controlar o erro de tipo I em 5%, a análise interina foi avaliada a um nível de alfa de 0,015. Foi usada uma estratégia de testes hierarquizada que seguiu a seguinte sequência: sobrevivência livre de progressão – taxa de resposta global – TTnT (tempo até um novo tratamento) – taxa de melhoria sustida da hemoglobina – proporção de doentes com um aumento de pelo menos 3 pontos, entre o basal e a semana 25, na pontuação da subescala FACIT-Fadiga (na Emenda 1 passou a ser uma medida de resultado exploratória) – sobrevivência global.

Resultados

O estudo teve início a 7 de Julho de 2014, sendo a data final de 18 de Dezembro de 2019. O estudo reporta a análise final, com um tempo mediano de seguimento de 49,7 meses, quando tinham ocorrido 72 eventos sobrevivência livre de progressão.

Fluxo de doentes

O estudo iNNOVATE² incluiu 150 doentes com macroglobulinénia de Waldenström, dos quais 75 alocados a ibrutinib mais rituximab, e 75 alocados a placebo mais rituximab. Descontinuaram ibrutinib/placebo, 75/75 doentes (100%) no grupo ibrutinib, e 75/75 doentes (100%) no grupo controlo. Os motivos para a descontinuação de ibrutinib/placebo foram: no grupo ibrutinib, 9,3% descontinuaram por progressão da doença, 10,7% por eventos adversos, 13,3% por decisão do doente, e 62,7% por encerramento do estudo; no grupo controlo, 45,3% descontinuaram por progressão da doença, 6,7% por eventos adversos, 9,3% por decisão do doente, 38,7% por decisão do investigador, e nenhum por fim de estudo.

Estes dados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: *Fluxo de doentes*

	Primary Analysis (Cumulatively up to 17 October 2017)			Final Analysis (Cumulatively up to 18 December 2019)		
	Ibr+R (N=75) n (%)	Pbo+R (N=75) n (%)	Total (N=150) n (%)	Ibr+R (N=75) n (%)	Pbo+R (N=75) n (%)	Total (N=150) n (%)
Disposition of Study Treatment Phase						
Ibrutinib/placebo disposition						
Did not receive study drug	0	0	0	0	0	0
Discontinued	19 (25.3)	49 (65.3)	68 (45.3)	75 (100.0)	75 (100.0)	150 (100.0)
Ongoing ^a	56 (74.7)	26 (34.7)	82 (54.7)	0	0	0
Primary reason for discontinuation of ibrutinib/placebo						
Progressive disease	7 (9.3)	33 (44.0)	40 (26.7)	7 (9.3)	34 (45.3)	41 (27.3)
Adverse event	4 (5.3)	3 (4.0)	7 (4.7)	8 (10.7)	5 (6.7)	13 (8.7)
Withdrawal by subject	6 (8.0)	7 (9.3)	13 (8.7)	10 (13.3)	7 (9.3)	17 (11.3)
Investigator decision	2 (2.7)	6 (8.0)	8 (5.3)	3 (4.0)	29 (38.7)	32 (21.3)
Study closure by Sponsor	NA	NA	NA	47 (62.7)	0	47 (31.3)
Rituximab disposition						
Did not receive rituximab	0	0	0	0	0	0
Discontinued	5 (6.7)	22 (29.3)	27 (18.0)	5 (6.7)	22 (29.3)	27 (18.0)
Completed ^b	70 (93.3)	53 (70.7)	123 (82.0)	70 (93.3)	53 (70.7)	123 (82.0)
Ongoing ^a	0	0	0	0	0	0
Primary reason for discontinuation of rituximab						
Progressive disease	0	6 (8.0)	6 (4.0)	0	6 (8.0)	6 (4.0)
Adverse event	2 (2.7)	9 (12.0)	11 (7.3)	2 (2.7)	10 (13.3)	12 (8.0)
Withdrawal by subject	3 (4.0)	4 (5.3)	7 (4.7)	3 (4.0)	4 (5.3)	7 (4.7)
Investigator decision	0	3 (4.0)	3 (2.0)	0	2 (2.7)	2 (1.3)
Study closure by Sponsor	NA	NA	NA	0	0	0
Disposition of Follow-up Phase						
Subject status						
In treatment phase	56 (74.7)	26 (34.7)	82 (54.7)	0	0	0
In follow-up ^c	13 (17.3)	38 (50.7)	51 (34.0)	0	0	0
Off study	6 (8.0)	11 (14.7)	17 (11.3)	75 (100.0)	75 (100.0)	150 (100.0)
Crossover to ibrutinib		30 (40.0)			35 (46.7)	
Primary reason for discontinuation of study						
Death	3 (4.0)	6 (8.0)	9 (6.0)	7 (9.3)	10 (13.3)	17 (11.3)
Lost to follow-up	0	1 (1.3)	1 (0.7)	1 (1.3)	3 (4.0)	4 (2.7)
Study closure by Sponsor	NA	NA	NA	61 (81.3)	56 (74.7)	117 (78.0)
Withdrawal of consent	3 (4.0)	4 (5.3)	7 (4.7)	6 (8.0)	6 (8.0)	12 (8.0)
Other	NA	NA	NA	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

Os doentes tinham em média 67,6 anos, 34% eram do sexo feminino, 78,7% de raça branca. Os doentes no grupo ibrutinib eram mais velhos (69,2 vs 66,1 anos), e apresentavam uma maior proporção de doentes do sexo feminino (40,0% vs 28,0%).

As características demográficas dos doentes encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Características demográficas dos doentes

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Age (Years)			
n	75	75	150
Mean (SD)	69.2 (10.90)	66.1 (11.10)	67.6 (11.08)
Median	70.0	68.0	69.0
Min, Max	36, 89	39, 85	36, 89
Age groups - n (%)			
<65 years	28 (37.3)	30 (40.0)	58 (38.7)
≥65 years	47 (62.7)	45 (60.0)	92 (61.3)
<75 years	45 (60.0)	55 (73.3)	100 (66.7)
≥75 years	30 (40.0)	20 (26.7)	50 (33.3)
Gender - n (%)			
Male	45 (60.0)	54 (72.0)	99 (66.0)
Female	30 (40.0)	21 (28.0)	51 (34.0)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	3 (4.0)	0	3 (2.0)
Black or African American	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	58 (77.3)	60 (80.0)	118 (78.7)
Multiple	0	0	0
Unknown	13 (17.3)	14 (18.7)	27 (18.0)
Region - n (%)			
United States	9 (12.0)	10 (13.3)	19 (12.7)
Canada	10 (13.3)	5 (6.7)	15 (10.0)
Europe	45 (60.0)	49 (65.3)	94 (62.7)
Oceania	11 (14.7)	11 (14.7)	22 (14.7)

Fonte: Extraído de referência 3

Os doentes apresentavam o diagnóstico de macroglobulinénia de Waldenström há 67,5 meses, um IPSS MW elevado em 38% dos doentes, um estado funcional ECOG 2 em 6,7%, não tinham recebido

tratamento prévio 45,3% dos doentes, e tinham recebido 3 ou mais tratamentos prévios 8,0% dos doentes. No grupo ibrutinib, os doentes apresentavam um diagnóstico de macroglobulinénia de Waldenström há menos tempo (63,3 vs 71,7 meses), uma menor proporção apresentava um estado funcional ECOG de 2 (5,3% vs 8,0%), e uma maior proporção de doentes tinha recebido 3 ou mais tratamentos prévios (9,3% vs 6,7%).

Estes dados são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Características clínicas dos doentes

	Ibr+R (N=75)	Pbo+R (N=75)	Total (N=150)
Months from initial diagnosis to randomization			
n	75	75	150
Mean (SD)	63.3 (60.63)	71.7 (64.31)	67.5 (62.44)
Median	50.4	55.9	52.6
Min, Max	0.7, 257.2	0.5, 247.0	0.5, 257.2
WM IPSS score as reported on CRF – n (%)			
Low	15 (20.0%)	17 (22.7%)	32 (21.3%)
Intermediate	33 (44.0%)	28 (37.3%)	61 (40.7%)
High	27 (36.0%)	30 (40.0%)	57 (38.0%)
ECOG PS as reported on CRF – n (%)			
0	39 (52.0%)	37 (49.3%)	76 (50.7%)
1	32 (42.7%)	32 (42.7%)	64 (42.7%)
2	4 (5.3%)	6 (8.0%)	10 (6.7%)
Number of prior systemic treatment regimens as reported on CRF – n (%)			
0	34 (45.3%)	34 (45.3%)	68 (45.3%)
1-2	34 (45.3%)	36 (48.0%)	70 (46.7%)
≥ 3	7 (9.3%)	5 (6.7%)	12 (8.0%)
Serum IgM (g/L)			
n	75	75	150
Mean (SD)	34.2 (18.61)	33.6 (18.71)	33.9 (18.60)
Median	32.9	31.8	31.9
Min, Max	6.2, 77.6	5.9, 83.3	5.9, 83.3
> 70	2 (2.7%)	4 (5.3%)	6 (4.0%)
≤ 70	73 (97.3%)	71 (94.7%)	144 (96.0%)

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

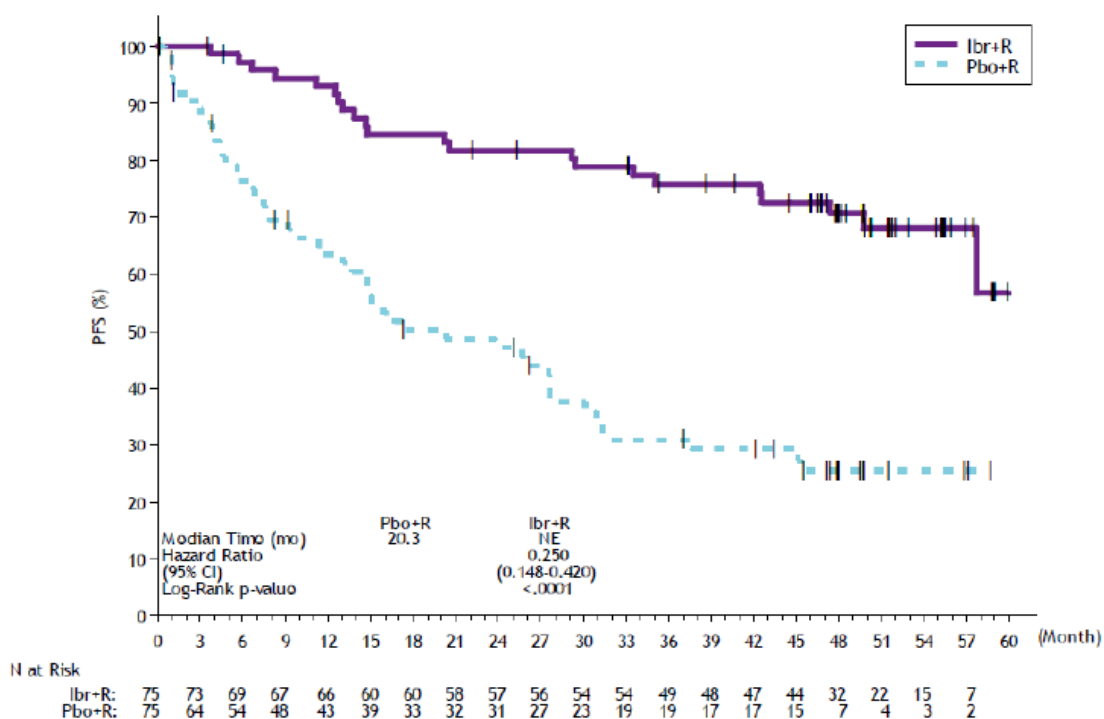
Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, na análise final, tinham ocorrido 72 eventos PFS, 22 eventos PFS (29,3%) no grupo ibrutinib, e 50 eventos PFS (66,7%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão não era estimável no grupo ibrutinib (IC95% 57,7 a NE), e era de 20,3 meses (IC95% 13,0 a 27,6) no grupo controlo (razão de riscos 0,250; IC95% 0,148 a 0,420; $p < 0,0001$).

A sobrevivência livre de progressão a 54 meses era de 68,0% (IC95% 54,8 a 78,1) no grupo ibrutinib, e 25,3% (IC95% 15,3 a 36,6) no grupo controlo.

Estes dados são apresentados na Figura 2.

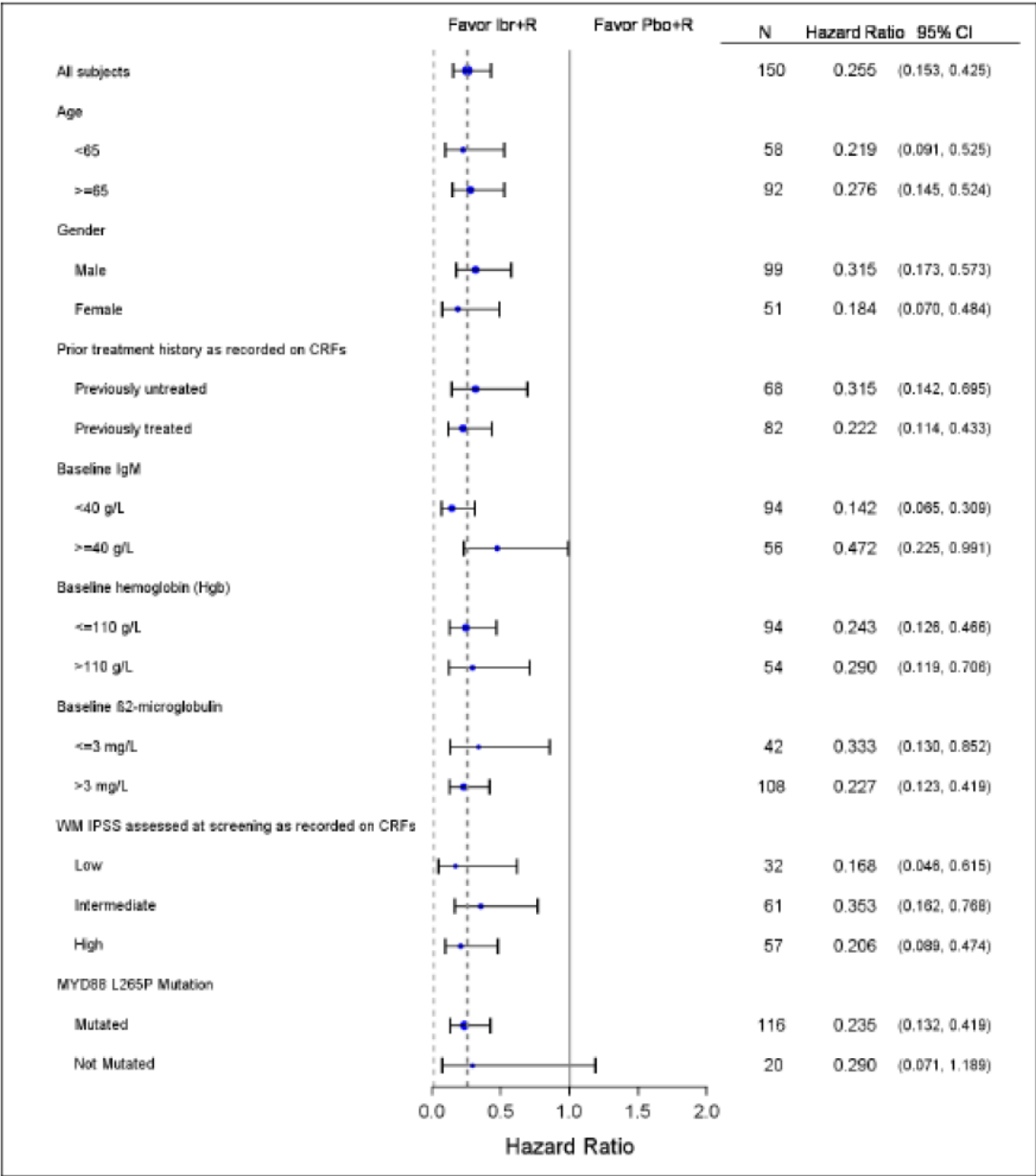
Figura 2: sobrevivência livre de progressão



Fonte: Extraído de referência 4

Na Figura 3 apresenta-se o efeito do tratamento na sobrevivência livre de progressão em subgrupos pré-especificados e, nomeadamente, doentes naïves vs previamente tratados, ou IPSS MW baixa vs intermédia vs alta. O efeito do tratamento parece consistente em todos os subgrupos, sendo favorável a ibrutinib.

Figura 3: sobrevivência livre de progressão em subgrupos pré-especificados



Fonte: Extraído de referência 4

Os doentes que receberam tratamento subsequente para a MW antes de apresentarem progressão da doença confirmada pela Comissão de Revisão Centralizada não foram censurados na análise primária. Foi depois feita uma análise de sensibilidade censurando estes doentes. Contudo, esta análise de sensibilidade deu resultados sobreponíveis à análise primária.

Taxa de resposta objetiva

Apresentaram resposta objetiva 57/75 doentes (76,0%) no grupo ibrutinib, e 23/75 doentes (30,7%) no grupo controlo (risco relativo 2,526; IC95% 1,753 a 3,639; $p < 0,0001$).

Observou-se uma resposta completa em 1/75 doentes (1,3%) no grupo ibrutinib, e em 1/75 doentes (1,3%) no grupo controlo.

Tempo até ao próximo tratamento (TTnT)

O tempo mediano até ao próximo tratamento não era estimável no grupo ibrutinib e era de 18,1 meses (IC95% 11,1 a 33,1) no grupo controlo (razão de riscos 0,102; IC95% 0,049 a 0,212; $p < 0,0001$).

Aos 54 meses não tinham recebido tratamento subsequente 87,4% no grupo ibrutinib, e 29,4% no grupo controlo.

Taxa de melhoria sustida na hemoglobina

Apresentaram uma melhoria sustida da hemoglobina 58/75 doentes (77,3%) no grupo ibrutinib, e 32/75 doentes (42,7%) no grupo controlo (risco relativo 1,813; IC95% 1,357 a 2,421; $p < 0,0001$).

Qualidade de vida (subescala FACIT-Fatigue)

Na sequência da Emenda 1, a qualidade de vida (subescala FACIT-Fatigue) passou a ser uma medida meramente exploratória.

Na análise final, a proporção de doentes com um aumento de pelo menos 3 pontos, entre o basal e a semana 25, na qualidade de vida avaliada pelo FACIT-Fadiga era de 68,0% no grupo ibrutinib, e de 54,7% no grupo controlo (p nominal= 0,1059).

Sobrevivência global

Na população ITT, à data análise final, tinham ocorrido 19 mortes, 9 mortes (12,0%) no grupo ibrutinib, e 10 mortes (13,3%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência global não tinha sido atingido em nenhum dos grupos de tratamento: no grupo ibrutinib NE (IC95% 57,7 a NE); no grupo controlo NE (IC95% NE a NE), com uma razão de riscos de 0,808 (IC95% 0,328 a 1,990; P= 0,643).

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 75/75 doentes (100%) no grupo ibrutinib, e em 75/75 doentes (100%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 32/75 doentes (42,7%) no grupo ibrutinib, e em 25/75 doentes (33,3%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos de grau 3-4 relacionados com ibrutinib/placebo em 62/75 doentes (82,7%) no grupo ibrutinib, e em 40/75 doentes (53,3%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento com ibrutinib/placebo por eventos adversos 4/75 doentes (5,3%) no grupo ibrutinib, e em 5/75 doentes (6,7%) no grupo controlo. Observaram-se 0 mortes (0,0%) relacionadas com o tratamento no grupo ibrutinib, e 3 mortes (4,0%) no grupo controlo.

Eventos adversos de grau 3-4 mais frequentes, em que se observaram diferenças entre grupos de tratamento entre o grupo ibrutinib e o grupo controlo, foram anemia (10,7% vs 17,3%), neutropénia (9,3% vs 2,7%), fibrilação auricular (12,0% vs 1,3%), pneumonia (9,3% vs 2,7%), e hipertensão (13,3% vs 4,0%).

Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: *eventos adversos mais frequentes*

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibr+R (N=75) n (%)			Pbo+R (N=75) n (%)		
	Any Grade	Grade 3+4	Grade 5	Any Grade	Grade 3+4	Grade 5
Subjects with any TEAE	75 (100.0)	45 (60.0)	0	75 (100.0)	43 (57.3)	3 (4.0)
Blood and lymphatic disorders	34 (45.3)	13 (17.3)	0	33 (44.0)	17 (22.7)	0
Anaemia	14 (18.7)	8 (10.7)	0	22 (29.3)	13 (17.3)	0
Neutropenia	10 (13.3)	7 (9.3)	0	7 (9.3)	2 (2.7)	0
Thrombocytopenia	4 (5.3)	0	0	8 (10.7)	4 (5.3)	0
Cardiac disorders	20 (26.7)	12 (16.0)	0	12 (16.0)	4 (5.3)	0
Atrial fibrillation	11 (14.7)	9 (12.0)	0	2 (2.7)	1 (1.3)	0
Gastrointestinal disorders	44 (58.7)	3 (4.0)	0	31 (41.3)	3 (4.0)	0
Diarrhoea	21 (28.0)	0	0	11 (14.7)	1 (1.3)	0
Nausea	16 (21.3)	0	0	9 (12.0)	0	0
Dyspepsia	12 (16.0)	0	0	1 (1.3)	0	0
Constipation	10 (13.3)	1 (1.3)	0	8 (10.7)	1 (1.3)	0
Vomiting	2 (2.7)	1 (1.3)	0	8 (10.7)	0	0
General Disorders and administration site conditions	42 (56.0)	3 (4.0)	0	48 (64.0)	3 (4.0)	1 (1.3)
Oedema peripheral	13 (17.3)	0	0	9 (12.0)	1 (1.3)	0
Asthenia	12 (16.0)	0	0	19 (25.3)	2 (2.7)	0
Fatigue	10 (13.3)	2 (2.7)	0	20 (26.7)	1 (1.3)	0
Pyrexia	10 (13.3)	0	0	12 (16.0)	0	0
Infections and infestations	52 (69.3)	17 (22.7)	0	31 (41.3)	6 (8.0)	0
Urinary tract infection	10 (13.3)	0	0	0	0	0
Bronchitis	9 (12.0)	2 (2.7)	0	5 (6.7)	0	0
Influenza	9 (12.0)	0	0	5 (6.7)	1 (1.3)	0
Pneumonia	8 (10.7)	7 (9.3)	0	4 (5.3)	2 (2.7)	0
Viral upper respiratory tract infection	8 (10.7)	0	0	5 (6.7)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	44 (58.7)	4 (5.3)	0	50 (66.7)	13 (17.3)	0
Infusion related reaction	32 (42.7)	1 (1.3)	0	44 (58.7)	12 (16.0)	0
Metabolism and nutrition disorders	26 (34.7)	7 (9.3)	0	17 (22.7)	6 (8.0)	0
Hypokalaemia	8 (10.7)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	40 (53.3)	7 (9.3)	0	30 (40.0)	4 (5.3)	0
Arthralgia	18 (24.0)	2 (2.7)	0	8 (10.7)	1 (1.3)	0
Muscle spasms	13 (17.3)	0	0	9 (12.0)	1 (1.3)	0
Pain in extremity	9 (12.0)	3 (4.0)	0	5 (6.7)	0	0
Back pain	8 (10.7)	0	0	6 (8.0)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	14 (18.7)	0	0	36 (48.0)	4 (5.3)	0
Tumour flare	6 (8.0)	0	0	35 (46.7)	2 (2.7)	0

Fonte: Extraído de referência 3

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibr+R (N=75) n (%)			Pbo+R (N=75) n (%)		
	Any Grade	Grade 3+4	Grade 5	Any Grade	Grade 3+4	Grade 5
Nervous system disorders	30 (40.0)	2 (2.7)	0	30 (40.0)	2 (2.7)	2 (2.7)
Headache	10 (13.3)	0	0	17 (22.7)	0	0
Dizziness	8 (10.7)	0	0	5 (6.7)	0	0
Psychiatric disorders	11 (14.7)	0	0	6 (8.0)	0	0
Insomnia	8 (10.7)	0	0	3 (4.0)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (38.7)	2 (2.7)	0	33 (44.0)	2 (2.7)	0
Cough	13 (17.3)	0	0	8 (10.7)	0	0
Dyspnoea	7 (9.3)	1 (1.3)	0	10 (13.3)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	39 (52.0)	2 (2.7)	0	15 (20.0)	0	0
Ecchymosis	8 (10.7)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	19 (25.3)	10 (13.3)	0	12 (16.0)	6 (8.0)	0
Hypertension	14 (18.7)	10 (13.3)	0	4 (5.3)	3 (4.0)	0

Fonte: Extraído de referência 3

6. Avaliação da evidência por *outcome*

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

Em termos de eficácia comparativa, ibrutinib em combinação com rituximab mostrou benefício adicional em relação a rituximab em monoterapia em termos de sobrevivência livre de progressão, não tendo demonstrado benefício adicional em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, taxa de resposta completa, tempo até à resposta ou duração da resposta. Ibrutinib em combinação com rituximab esteve associado a maior toxicidade do que rituximab isoladamente.

Em relação à sobrevivência livre de progressão, na análise final, tinham ocorrido 72 eventos PFS, 22 eventos PFS (29,3%) no grupo ibrutinib, e 50 eventos PFS (66,7%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão não era estimável no grupo ibrutinib (IC95% 57,7 a NE), e era de 20,3 meses (IC95% 13,0 a 27,6) no grupo controlo (razão de riscos 0,250; IC95% 0,148 a 0,420; $p < 0,0001$).

Observaram-se eventos adversos graves em 32/75 doentes (42,7%) no grupo ibrutinib, e em 25/75 doentes (33,3%) no grupo controlo.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

A certeza da evidência foi classificada como moderada para a medida de resultado ‘sobrevivência livre de progressão’, como muito baixa para as medidas de resultado ‘qualidade de vida’ e ‘mortalidade associada ao tratamento’, e como baixa para todas as outras medidas de resultado.

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

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de ibrutinib “*em associação com rituximab para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ibrutinib em combinação com rituximab, numa única população (doentes adultos com macroglobulinemia Waldenstrom sintomáticos), em que a intervenção era ibrutinib em combinação com rituximab, e os comparadores eram terapêutica à escolha do investigador, que incluía rituximab em monoterapia, rituximab associado a ciclofosfamida e dexametasona, rituximab associado a bortezomib ± dexametasona, prednisolona, e rituximab associado a bendamustina.

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos aleatorizados que permitissem avaliar a eficácia relativa de ibrutinib mais rituximab em relação aos comparadores selecionados na matriz de avaliação.

A revisão sistemática foi realizada em 5 de Junho de 2019 e identificou 4 estudos em doentes previamente tratados, e 7 estudos em doentes naïves (dois destes estudos apenas foram relatados sob a forma de abstract e não foram incluídos). A maioria dos estudos incluía populações mistas que incluíam também doentes com macroglobulinemia de Waldenstrom. Foram identificados os seguintes 4 estudos em doentes previamente tratados: um estudo que comparava ibrutinib mais rituximab com rituximab mais placebo (Dimopoulos, 2018), um estudo que comparava duas doses de bortezomib mais rituximab (Agathocleous 2010), um estudo que comparava fludarabina em monoterapia com ciclofosfamida-doxorubicina-prednisona (Leblond, 2001), e um estudo que comparava fludarabina com cladribina (Dimopoulos, 1993). Assim, com exceção do estudo iNNOVATE (Dimopoulos 2018), nenhum outro estudo comparava diretamente ibrutinib mais rituximab com nenhum dos comparadores de interesse, e nenhum estudo permitia uma comparação indireta entre ibrutinib mais rituximab e os comparadores definidos na matriz de avaliação. Foram identificados os seguintes 5 estudos em doentes não previamente tratados: um estudo que comparava ibrutinib mais rituximab com rituximab mais placebo (Dimopoulos, 2018), um estudo que comparava clorambucil em monoterapia com fludarabina (Leblond 2021), um estudo que comparava o R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) com CHOP (Buske, 2009), um estudo que comparava clorambucil contínuo com clorambucil intermitente (Kile, 2000), e um estudo que comparava fludarabina com cladribina

(Dimopoulos, 1993). Assim, também aqui, e com exceção do estudo iNNOVATE (Dimopoulos 2018), nenhum outro estudo comparava diretamente ibrutinib mais rituximab com nenhum dos comparadores de interesse, e nenhum estudo permitia uma comparação indireta entre ibrutinib mais rituximab e os comparadores definidos na matriz de avaliação. No entanto, constatou-se que a revisão sistemática da literatura foi realizada há cerca de 3 anos podendo não estar atualizada. É recomendado que, à data de submissão, as revisões sistemáticas da literatura devem ter sido realizadas há menos de 6 meses.

O TAIM submeteu um estudo de fase 3 (iNNOVATE – PCYC-1127-CA), aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu doentes com macroglobulinemia de Waldenstrom, e comparou ibrutinib em combinação com rituximab com rituximab em monoterapia. Considerou-se que o estudo iNNOVATE (PCYC-1127-CA) representava a melhor evidência disponível.

O estudo iNNOVATE (PCYC-1127-CA) foi um estudo multicêntrico (48 centros; Europa, América do Norte, Austrália, Canadá), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 150 doentes com macroglobulinemia de Waldenström, que foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para receberem ibrutinib por via oral, na dose de 420 mg por dia em combinação com rituximab por via endovenosa na dose semanal de 375 mg/m² nas semanas 1 a 4, seguido de um segundo curso de rituximab semanal na mesma dose nas semanas 17 a 290 [n= 75], ou placebo em combinação com rituximab no mesmo regime, (n= 75), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O estudo incluiu doentes com 18 ou mais anos, com macroglobulinemia um diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström feito centralmente e baseado nos critérios clinico-patológicos do painel de consenso do 2º *International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia* (IWWM), previamente não tratada (após a Emenda 2), ou previamente tratada e com progressão da doença ou com ausência de resposta ao tratamento mais recente, e com doença mensurável definida por uma IgM sérica monoclonal superior a 0,5 g/dL. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar doença sintomática cumprindo pelo menos um dos critérios para tratamento do 2º *International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia*, terem função hematológica, hepática, e renal adequadas, e terem um estado funcional ECOG igual ou inferior a 2 (após a Emenda 1).

Em termos de eficácia comparativa, ibrutinib em combinação com rituximab mostrou benefício adicional em relação a rituximab em monoterapia em termos de sobrevivência livre de progressão, não tendo demonstrado benefício adicional em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, taxa de

resposta completa, tempo até à resposta ou duração da resposta. Ibrutinib em combinação com rituximab esteve associado a maior toxicidade do que rituximab isoladamente. Em relação à sobrevivência livre de progressão, na análise final, tinham ocorrido 72 eventos PFS, 22 eventos PFS (29,3%) no grupo ibrutinib, e 50 eventos PFS (66,7%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão não era estimável no grupo ibrutinib (IC95% 57,7 a NE), e era de 20,3 meses (IC95% 13,0 a 27,6) no grupo controlo (razão de riscos 0,250; IC95% 0,148 a 0,420; $p < 0,0001$). Observaram-se eventos adversos graves em 32/75 doentes (42,7%) no grupo ibrutinib, e em 25/75 doentes (33,3%) no grupo controlo.

O estudo iNNOVATE incluiu 150 doentes com macroglobulinénia de Waldenström, dos quais 75 alocados a ibrutinib mais rituximab, e 75 alocados a placebo mais rituximab. No final do estudo, tinham descontinuado ibrutinib/placebo, 75/75 doentes (100%) no grupo ibrutinib, e 75/75 doentes (100%) no grupo controlo. Os motivos para a descontinuação de ibrutinib/placebo foram: no grupo ibrutinib, 9,3% descontinuaram por progressão da doença, 10,7% por eventos adversos, 13,3% por decisão do doente, e 62,7% por encerramento do estudo; no grupo controlo, 45,3% descontinuaram por progressão da doença, 6,7% por eventos adversos, 9,3% por decisão do doente, 38,7% por decisão do investigador, e nenhum por fim de estudo. O facto de haver um número tão elevado de descontinuações no grupo controlo por decisão do investigador, não motivado por progressão da doença ou eventos adversos, levanta questões sobre a possibilidade de quebra da ocultação.

Inicialmente, o estudo iNNOVATE incluiu apenas doentes previamente tratados, incluindo, nestes, doentes refratários a rituximab. A Emenda 1 acrescentou um subestudo, aberto, de doentes previamente refratários a rituximab, retirando esses doentes do estudo em dupla ocultação. A inclusão inicial de doentes refratários a rituximab favorece o grupo ibrutinib em relação ao grupo controlo (rituximab em monoterapia). Contudo, como estes doentes deixaram de ser incluídos numa fase precoce de recrutamento (Emenda 1), não é provável que a sua inclusão tenha influenciado o resultado.

A Emenda 2 ao protocolo passou a permitir a inclusão de doentes com macroglobulinénia de Waldenström não previamente tratados. Este facto permitiu que 45,3% da população do estudo não tivesse recebido previamente tratamento. Considerou-se que a população do estudo iNNOVATE é razoavelmente representativa tanto da população com macroglobulinénia de Waldenström não previamente tratada, como da previamente tratada. Em termos de sobrevivência livre de progressão, uma análise de subgrupos sugere que o benefício adicional de ibrutinib mais rituximab em comparação

com rituximab em monoterapia se observa de forma consistente, tanto na população não previamente tratada (razão de riscos 0,315; IC95% 0,142 a 0,695), como na previamente tratada (razão de riscos 0,222; IC95% 0,114 a 0,433).

Em termos de sobrevivência global não se observaram diferenças entre grupos de tratamento, mas o estudo não tinha poder estatístico para detetar essa diferença. À data da análise final, tinham ocorrido 19 mortes, 9 mortes (12,0%) no grupo ibrutinib, e 10 mortes (13,3%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência global não tinha sido atingido em nenhum dos grupos de tratamento: no grupo ibrutinib NE (IC95% 57,7 a NE); no grupo controlo NE (IC95% NE a NE), com uma razão de riscos de 0,808 (IC95% 0,328 a 1,990; P= 0,643).

Em relação às outras medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, o estudo iNNOVATE não mostrou diferenças com significado estatístico entre ibrutinib mais rituximab e rituximab em monoterapia em termos de qualidade de vida, taxa de resposta completa, tempo até à resposta ou duração da resposta. Ibrutinib em combinação com rituximab esteve associado a maior toxicidade do que rituximab isoladamente.

Concluiu-se que o estudo iNNOVATE sugeriu a existência de benefício adicional não quantificável do regime de ibrutinib em relação ao regime comparador.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de ibrutinib *“em associação com rituximab para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström”*.

Concluiu-se que existe sugestão de que ibrutinib em combinação com rituximab apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a rituximab isoladamente.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- ✓ Um estudo multicêntrico (48 centros; Europa, América do Norte, Austrália, Canadá), de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 150 doentes com macroglobulinemia de Waldenström, que foram aleatorizados, na proporção de 1:1, para receberem ibrutinib por via

oral, na dose de 420 mg por dia em combinação com rituximab por via endovenosa na dose semanal de 375 mg/m² nas semanas 1 a 4, seguido de um segundo curso de rituximab semanal na mesma dose nas semanas 17 a 290 [n= 75], ou placebo em combinação com rituximab no mesmo regime, (n= 75), mostrou benefício adicional em termos de sobrevivência livre de progressão, não tendo demonstrado benefício adicional em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, taxa de resposta completa, tempo até à resposta ou duração da resposta. Ibrutinib em combinação com rituximab esteve associado a maior toxicidade do que rituximab isoladamente.

- ✓ Em relação à sobrevivência livre de progressão, na análise final, tinham ocorrido 72 eventos PFS, 22 eventos PFS (29,3%) no grupo ibrutinib, e 50 eventos PFS (66,7%) no grupo controlo. O tempo mediano de sobrevivência livre de progressão não era estimável no grupo ibrutinib (IC95% 57,7 a NE), e era de 20,3 meses (IC95% 13,0 a 27,6) no grupo controlo (razão de riscos 0,250; IC95% 0,148 a 0,420; p< 0,0001). Observaram-se eventos adversos graves em 32/75 doentes (42,7%) no grupo ibrutinib, e em 25/75 doentes (33,3%) no grupo controlo.

10. Avaliação económica

Foi desenvolvida uma avaliação económica do ibrutinib, em associação com rituximab (ibrutinib+rituximab), no tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (MW), em comparação com rituximab em monoterapia. Foi assumida a perspetiva do SNS.

Foram consideradas duas subpopulações de doentes adultos com MW, a saber: 1) doentes em que as terapêuticas em análise são realizadas em primeira linha (1L); 2) doentes recidivantes ou refratários a terapêuticas anteriores (RR).

Foi desenvolvido um modelo Markov para avaliar a evolução dos doentes. O modelo consistiu em estádios de saúde sequenciais e mutuamente exclusivos, que refletem a evolução esperada no tratamento: PFS com tratamento inicial; PFS com primeiro tratamento subsequente; PFS com segundo tratamento subsequente; Melhores Cuidados de Saúde (MCS) e o estágio absorvente “Morte”. De notar que transições para tratamento subsequentes e MCS requerem progressão da doença.

O horizonte temporal correspondeu ao tempo restante de vida dos doentes (30 anos). À entrada do modelo, a coorte tem as características semelhantes à população do ensaio clínico iNNOVATE, que serviu de base para o estudo farmacoterapêutico.

O estudo clínico iNNOVATE e o estudo retrospectivo European Chart Review foram as principais fontes de dados clínicos usados para estimar as probabilidades de transição entre os estádios do modelo. O European Chart Review é um estudo observacional retrospectivo que incluiu 454 doentes com MW de 10 países europeus, que iniciaram a terapêutica entre janeiro de 2000 e janeiro de 2011. Foi possível obter dados longitudinais sobre resultados dos tratamentos até à quinta linha terapêutica.

A PFS inicial foi estimada, em separado, para cada subpopulação, a partir dos dados do iNNOVATE. Dado o diferencial entre o período de follow-up do iNNOVATE e o horizonte temporal do modelo, os dados KM do iNNOVATE foram extrapolados, usando os métodos de análise de sobrevivência habituais.

A curva de PFS permitiu estimar a ocorrência de eventos de progressão (segundo tratamento subsequente) ou de “morte”. Foi considerada a mortalidade verificada no iNNOVATE em cada subpopulação. Dada a baixa mortalidade durante o iNNOVATE, o modelo considerou o máximo entre a mortalidade na população geral, para a idade em causa, e os valores de probabilidade de morte anual estimados com base no iNNOVATE.

O tempo em tratamento foi retirado do estudo iNNOVATE, extrapolado de acordo com as curvas paramétricas habituais.

A probabilidade de progressão em segunda linha ou posterior, assim como a probabilidade subsequente de morte, foram estimadas com base nos dados do European Chart Review. A probabilidade anual de morte foi estimada por linha terapêutica de referência. Foi assumida uma probabilidade de morte constante ao longo do tempo, para todas as linhas subsequentes e MCS.

De notar que, para população RR, foi considerada a distribuição basal por número de linhas terapêuticas prévias (baseline do ensaio iNNOVATE) para a estimação da linha terapêutica de referência, e os resultados de um painel de peritos relativamente à proporção de doentes que realiza terapêutica de segunda linha ou posterior.

O modelo incluiu os custos e as desutilidades da ocorrência de Eventos Adversos (EA) de grau 3 e 4 com uma incidência superior ou igual a 5%, em pelo menos um dos braços, relacionada com o tratamento, baseada no ensaio e no estudo observacional.

A qualidade de vida foi eliciada durante o iNNOVATE através do questionário EQ-5D-5L, convertida em utilidades valoradas com tarifas portuguesas. O modelo assume que os valores de utilidade são iguais em PFS independentemente progressão dos doentes relativamente aos tratamentos recebidos. Para o estágio de MCS, considerou-se como proxy um decréscimo de utilidade de 10 pontos percentuais, de acordo com um estudo para doentes com leucemia linfocítica crónica. O modelo considerou também a diminuição de utilidades devido à ocorrência de EA, de acordo com dados da literatura ou hipóteses dos autores. Os valores utilidade foram ajustados à idade e ao sexo da coorte ao longo do modelo.

Foram incluídos no modelo os seguintes custos diretos: i) Custos das terapêuticas; ii) Custos com transplante iii) Custos associados ao seguimento dos doentes em tratamento; iv) Custos de tratamento de EA; v) Custos de fim de vida. Foi realizado um painel de peritos para adaptar a utilização de recursos à prática clínica em Portugal. Foram selecionados peritos dos 10 hospitais com maior percentagem de doentes com MW com diagnóstico principal, representando 30% dos doentes com MW admitidos nos hospitais do SNS nos anos de 2017 e 2018.

Os resultados podem ser utilizados para a tomada de decisão, mas apresentam, no entanto, forte incerteza. Os ganhos de sobrevivência não podem ser sustentados com base no ensaio clínico de referência, de curta duração, pelo que os resultados apresentam muito incerteza. Também, os dados de PFS são imaturos. Existe também muita incerteza relativamente ao custo das terapêuticas e à taxa mortalidade em estádios subsequentes (após a segunda linha terapêutica); de facto, estes resultados de progressão e mortalidade em linhas subsequentes foram retirados de um estudo observacional cuja comparabilidade da população com a do modelo não foi demonstrada, nem a comparabilidade das terapêuticas recebidas. Finalmente, os resultados são ainda sensíveis à prática clínica adotada relativamente à descontinuação do tratamento.

Assim, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, além do valor ser marcado por uma forte incerteza. Assim, o medicamento apenas poderá ser financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

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

11. Conclusões

Concluiu-se que existe sugestão de que ibrutinib em combinação com rituximab apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação a rituximab isoladamente.

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 orçamental.

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

- 12.1 Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Ibrutinib). INFARMED IP. Versão 1.0. 11/02/2022
- 12.2 Evidera | PPD. Systematic literature review: ibrutinib for Waldenström's macroglobulinemia and lymphoplasmacytic lymphoma. 2019 Update. Version 4.0. 19 February 2020
- 12.3 Clinical Study Report. iNNOVATE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of ibrutinib or placebo in combination with rituximab in subjects with Waldenstrom's macroglobulinemia. Protocol PCUC-1127-CA. 22 February 2018
- 12.4 Clinical Study Report Addendum – Final analysis. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of ibrutinib or placebo in combination with rituximab in subjects with Waldenstrom's macroglobulinemia. Protocol PCUC-1127-CA. 10 April 2020
- 12.5 Protocol. iNNOVATE study. Extraído de https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1802917/suppl_file/nejmoa1802917_protocol.pdf