

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

IMBRUVICA (IBRUTINIB)

Imbruvica (Ibrutinib), em associação com rituximab é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente, com menos de 65 anos de idade e que apresentem bom estado geral (fit).

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

18/01/2025

Imbruvica (Ibrutinib)

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; Blister – 30 Unidades, comprimidos revestidos por película, 560mg, n.º registo 5770953.*

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

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

IMBRUVICA, em associação com rituximab, é indicado para o tratamento de doentes adultos com menos de 65 anos, fit, com leucemia linfocítica crónica (LLC) sem deleção 17p ou mutação TP53, e com IGHV não mutado, não tratados previamente.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Exclui-se o financiamento para doentes adultos com menos de 65 anos, fit, com leucemia linfocítica crónica (LLC) sem deleção 17p ou mutação TP53, e com IGHV mutado, não tratados previamente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

Em relação à população LLC sem deleção 17p ou mutação TP53, e com IGHV não mutado, não tratados previamente, existe sugestão de Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) não quantificável de ibrutinib em associação com rituximab, em relação a fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab.

Imbruvica (Ibrutinib)

A Comissão recomenda que ibrutinib em associação com rituximab seja financiado nesta população, mas esta recomendação está condicionada a uma avaliação de custo-efetividade favorável. O facto de a recomendação ser baseada numa análise de subgrupos, não controlada para multiplicidade, cria incerteza sobre a magnitude do efeito do tratamento. Em relação à população LLC sem deleção 17p ou mutação TP53, e com IGHV mutado, não tratados previamente, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ibrutinib em associação com rituximab, em relação a fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab. A Comissão recomenda que ibrutinib em associação com rituximab não seja financiado nesta população.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Imbruvica (ibrutinib), em associação com rituximab, demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de custo-efetividade e uma análise de impacto orçamental face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, 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, sudação 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.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ibrutinib é uma pequena molécula inibidora potente da tirosina cinase de Bruton (TCB). O ibrutinib forma uma ligação covalente com um resíduo da cisteína (Cys-481) no centro ativo 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 B difuso de células grandes (LBDCG), 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 rituximab liga-se especificamente ao antígeno transmembranar, CD20, uma fosfoproteína não-glicosilada, localizada nos linfócitos B maduros e nos linfócitos pré-B. O antígeno é expressado em > 95% de todos os linfomas não-Hodgkin das células B.

O CD20 encontra-se nas células B normais e nas malignas, mas não se encontra nas células hematopoiéticas indiferenciadas, nas pró-células B, nas células plasmáticas normais ou noutros tecidos normais. Este antígeno não se internaliza pela ligação aos anticorpos, nem se desprende da superfície celular. O CD20 não circula no plasma sob a forma de antígeno livre, pelo que não compete para a ligação aos anticorpos.

O domínio Fab do rituximab liga-se ao antígeno CD20 nos linfócitos B e o domínio Fc pode recrutar as funções efetoras imunes para mediar a lise das células B. Os possíveis mecanismos da lise celular, mediada pelas funções efetoras, incluem a citotoxicidade dependente do complemento (CDC) resultante da ligação ao C1q e a citotoxicidade celular dependente dos anticorpos (ADCC) mediada por um ou mais recetores Fc γ na superfície dos granulócitos, macrófagos e células NK. O rituximab ligado ao antígeno CD20 dos linfócitos B demonstrou, também, induzir a morte celular por apoptose.

Por fim, a condição do doente vai também determinar de forma muito importante o prognóstico e as opções terapêuticas. A idade é um marcador importante, tanto pela associação com comorbilidades

Imbruvica (Ibrutinib)

como com a fragilidade e a tolerância ao tratamento, como pela ligação que tem a alterações citogenéticas de mau prognóstico.

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 para doentes adultos não tratados previamente, não elegíveis para regimes fulldose baseados em fludarabina.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de ibrutinib “em associação com rituximab para o tratamento de doentes adultos com menos de 65 anos, fit, com leucemia linfocítica crónica, sem deleção 17p ou mutação TP53, não tratados previamente”.

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

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none">Doentes adultos com menos de 65 anos, fit, com leucemia linfocítica crónica, sem deleção 17p ou mutação TP53, não tratados previamente	<ul style="list-style-type: none">Ibrutinib + rituximab	<ul style="list-style-type: none">Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab (FCR)

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

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

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Sobrevivência global	9	crítica
Sobrevivência livre de progressão	5	importante
Sobrevivência livre de progressão 2	6	importante
Taxa de resposta	5	importante
Tempo até novo tratamento anti-leucémico	6	importante
Qualidade de vida	8	crítica
Doença residual mínima	6	importante
Eventos adversos	6	importante
Eventos adversos grau 3-4	7	crítica
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	8	crítica
Mortalidade por eventos adversos	9	crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o CSR do estudo E1912. O estudo E1912²⁻⁴, foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 148 centros, dos EUA, desenhado e coordenado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN)*, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 529 doentes, com 70 anos ou menos, com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratada, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ibrutinib em associação com rituximab (n=354) ou fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab (n= 175), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. A Comissão considerou este estudo relevante para a presente avaliação.

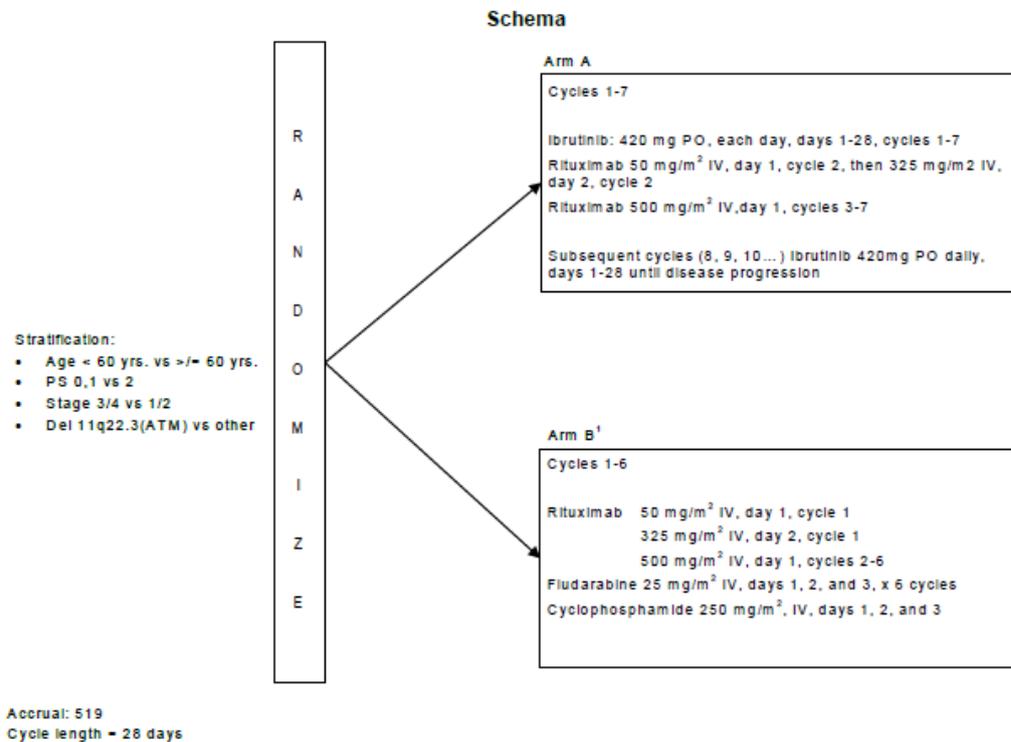
Estudo E1912²

Desenho de estudo

O estudo E1912², foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 148 centros, dos EUA, desenhado e coordenado pelo Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 529 doentes, com 70 anos ou menos, com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratada, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ibrutinib, na dose de 420 mg por dia, por via oral, em associação com rituximab (n=354) nos ciclos 2 a 7 (ciclo 2, dia 1: 50 mg/m²; ciclo 2, dia 2: 325 mg/m²; dia 1 dos ciclos 3 a 7: 500 mg/m²), durante 6 ciclos de 28 dias; ou fludarabina, na dose de 25 mg/m² (dias 1, 2, e 3 dos ciclos 1 a 6), por via intravenosa, em associação com ciclofosfamida, na dose de 250 mg/m² (dias 1, 2, e 3 dos ciclos 1 a 6), por via intravenosa, e rituximab, nas doses de 50 mg/m² no dia 1 do ciclo 1, 325 mg/m² no dia 2 do ciclo 1, e 500 mg/m² ciclo no dia 1 dos ciclos 3 a 7 (n= 175), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. No ciclo 1, o braço ibrutinib, os doentes receberam apenas ibrutinib, na dose de 420 mg por dia, por via oral.

O desenho do estudo E1912 está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo E1912*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos, com um diagnóstico de leucemia linfocítica crónica (CLL) de acordo com os critérios do *National Cancer Institute / International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (NCI/iwCLL)*, ou linfoma linfocítico de pequenas células (SLL) de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde, que não tinham recebido tratamento prévio para a CLL ou o SLL (quimioterapia, inibidor da tirosinoquinase de Bruton, ou anticorpo monoclonal), com pelo menos uma das seguintes indicações para tratamento: evidência de falência medular progressiva manifestada por agravamento da anemia (Hb < 11 g/dL) e/ou trombocitopenia (plaquetas < 100 X 10⁹/L); linfadenopatia, esplenomegália, ou hepatomegália, sintomáticas ou progressivas; apresentarem um dos seguintes sintomas – perda de peso \geq 10% nos últimos 6 meses, fadiga de grau 2 ou 3 atribuída a CLL, febre > 38°C há 2 semanas sem evidência de infeção, linfocitose progressiva com um aumento superior a 50% ao longo de 2 meses.

Imbruvica (Ibrutinib)

Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 a 2; terem uma expectativa de vida igual ou superior a 12 meses; serem capazes de tolerar um tratamento com fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (FCR); e não apresentarem deleção 17p13.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ibrutinib em associação com rituximab (n=354) ou fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab (n= 175), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

A aleatorização foi estratificada por idade (< 60 anos vs. ≥60 anos), estado funcional ECOG (0/1 vs. 2), estadio da doença (estadio Rai I/II vs. III/IV), e alterações citogenéticas basais (del 11q vs. outras). O estudo teve um desenho aberto, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados.

Procedimentos

No braço ibrutinib, os doentes receberam ibrutinib, na dose de 420 mg por dia, por via oral, em associação com rituximab (n=354) nos ciclos 2 a 7 (ciclo 2, dia 1: 50 mg/m²; ciclo 2, dia 2: 325 mg/m²; dia 1 dos ciclos 3 a 7: 500 mg/m²), durante 6 ciclos de 28 dias. No ciclo 1, o braço ibrutinib, os doentes receberam apenas ibrutinib, na dose de 420 mg por dia, por via oral. No braço FCR, os doentes receberam fludarabina, na dose de 25 mg/m² (dias 1, 2, e 3 dos ciclos 1 a 6), por via intravenosa, em associação com ciclofosfamida, na dose de 250 mg/m² (dias 1, 2, e 3 dos ciclos 1 a 6), por via intravenosa, e rituximab, nas doses de 50 mg/m² no dia 1 do ciclo 1, 325 mg/m² no dia 2 do ciclo 1, e 500 mg/m² ciclo no dia 1 dos ciclos 3 a 7 (n= 175).

De acordo com o protocolo, todos os doentes, incluindo os doentes que descontinuaram precocemente o tratamento, foram seguidos a cada 4 semanas (antes dos ciclos 1 a 6, e 3 meses após o fim do ciclo 6), até à progressão para avaliar a resposta ao tratamento, e serão seguidos por 10 anos para avaliar

Imbruvica (Ibrutinib)

sobrevivência. Os doentes preenchem o questionário FACT-Leu TOI, basalmente, e aos 3 meses, 6 meses, e cada 6 meses a partir daí até aos 36 meses.

Estes dados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: *Procedimentos do estudo*

Tests/Procedures	Active Monitoring Phase						
	Pre-treatment	During Treatment ¹⁴			12 Month Response Evaluation	Continuation ¹⁷	Follow Up ¹⁵
	≤ 14 days prior to registration	Day 1 of Cycles 1-6 (+/- 4 days) ¹³	Prior cycle 7 (arm A) or End of Cycle 6 (arm B) (+/- 4 days)	3 months after end of cycle 6 (+/- 7 days)	52 weeks after Day 1 of cycle 1 (+/- 4 weeks)	Every 90 days (+/- 14 days)	
Tests & Observations							
History and progress note ¹⁴	X	X ¹⁸	X	X	X	X	X
Performance status ¹⁴	X	X ¹⁸	X	X	X	X	
Height	X						
Weight/Body Surface Area ¹	X	X			X		
Physical examination ¹⁴	X	X ¹⁸	X	X	X	X	X
Tumor measurement by physical exam ¹⁴	X ²	X ^{2, 18}	X ²	X ²	X ²	X ²	X ²
Drug toxicity measurement ¹⁴	X	X ¹⁸	X	X	X	X	
Comorbidity Index	X ³						
Timed Up and Go (TUG) Test ¹³	X						
Laboratory Studies							
CBC with differential ^{5, 14}	X	X ⁴	X ⁴	X	X	X	X
Serum creatinine and creatinine clearance ¹⁶	X	X ⁵					
Uric acid, potassium, phosphate, LDH, Ca ⁺	X	X ⁵					
AST, ALT, total bilirubin, alkaline phosphatase ¹⁴	X	X	X	X	X	X	
Peripheral blood immunophenotyping by flow cytometry on peripheral blood or bone marrow ⁷	X						
Serum pregnancy test	X ⁶						
CLL FISH panel (on peripheral blood or bone marrow aspirate)	X ⁷						
Bone marrow aspirate and biopsy ¹⁴	X ⁸				X ⁸		
Beta-2-microglobulin ¹⁴	X				X		
PT/INR, PTT (aPTT)	X						
Quantitative Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) ¹⁴	X				X		
Hepatitis B (HB) surface antigen, surface Ab and core Ab testing:	X ⁹						
Hepatitis C Anti-body testing	X ¹¹						
Direct Coombs test	X						
CT scan chest, abdomen, pelvis ¹²	X				X		
Biological Sample Submissions	See Section 7.2						
QOL Questionnaires ^{10, 14}	X ¹⁰	X ¹⁰	X ¹⁰		X ¹⁰	X ¹⁰	X ¹⁰

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi a sobrevivência livre de progressão.

As medidas de eficácia secundárias foram a sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão na população de alto risco (mutação TP53, del 11q, ou IGHV não mutado), variação em relação ao basal na pontuação FACT-Leu TOI aos 12 meses, e taxa de resposta objetiva, avaliada pelo investigador.

Imbruvica (Ibrutinib)

A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte. Nos doentes sem documentação de morte, a sobrevivência global foi censurada à última data em que se sabia que o doente estava vivo. A sobrevivência livre de progressão foi definida pelo tempo desde a aleatorização até à data de progressão da doença documentada ou morte de qualquer causa. O FACT-Leu é um instrumento para medição de qualidade de vida com 44 itens, com 4 subescalas que compõem o FACT-G: bem-estar físico (7 itens), bem-estar social/familiar (7 itens), bem-estar emocional (6 itens), e bem-estar funcional (7 itens), e por uma quinta escala com problemas específicos da leucemia (17 itens). Cada item é pontuado entre 0 e 4, com pontuações mais altas indicando melhor qualidade de vida. É calculada uma pontuação total (TOI – trial outcome index) somando as pontuações das 5 subescalas. A progressão da doença foi definida utilizando os critérios IWCLL.

Análise estatística

Para todas as análises 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 519 doentes, e 203 eventos PFS, para o estudo ter um poder de 80%, a um nível de alfa de 0,05 (bilateral), para detetar uma razão de riscos de 0,67 entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão. Esta estimativa teve como pressupostos uma mediana de PFS no grupo ibrutinib de 78 meses, e uma mediana de PFS no grupo controlo de 52 meses. Adicionalmente, assumindo que o tempo até que 25% dos doentes alocados a FCR morram é de 62,5 meses, seriam necessários 519 doentes, e 125 mortes, para o estudo ter um poder de 80%, a um nível de alfa de 0,05 (bilateral), para detetar uma razão de riscos de 0,60 entre grupos de tratamento na sobrevivência global. Esta amostra (n= 519) também permite detetar uma diferença, entre grupos de tratamento, entre 4,9 e 9,4, na pontuação média FACT-Leu TOI, com um poder de 80%, a um nível de alfa de 0,05 (bilateral), assumindo uma adesão aos questionários entre 50 e 80%.

Estava prevista a primeira análise interina de PFS aos 24-27 meses e, depois, anualmente, até que o limiar de eficácia fosse atingido, ou fossem atingidos os 203 eventos PFS estimados como necessários. A primeira análise de sobrevivência global estava prevista na data da primeira análise interina de

Imbruvica (Ibrutinib)

sobrevivência livre de progressão, e continuar anualmente. Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, relacionado com as análises interinas, o nível de significância foi ajustado usando a função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com os limiares de O'Brien-Fleming. Em relação à sobrevivência livre de progressão, na primeira análise interina, com uma fração de informação de 37,9%, o p com significância seria 0,00027 (unilateral).

Foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para as medidas de resultado primária e secundárias (seguindo a ordem descrita no parágrafo 6.11.). Se a análise da medida de resultado primária atingisse o limiar de significância estatística, seria testada a primeira medida de resultado secundária, e assim por diante.

Como regra geral, os dados em falta não foram imputados.

Resultados

O estudo teve lugar em 148 centros dos EUA, tendo-se iniciado a 10 de Março de 2014, e data de corte de 17 de Julho de 2018 (1ª análise interina).

Fluxo de doentes

O estudo incluiu 529 doentes, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ibrutinib em associação com rituximab (n=354); ou fludarabina, em associação com ciclofosfamida e rituximab (n= 175),

Descontinuaram precocemente do estudo, 75/354 doentes (21.2%) alocados ao grupo ibrutinib, e 53/175 doentes (30,3%) no grupo controlo, a maioria por eventos adversos (ibrutinib: 10,7%; controlo: 20,6%).

A proporção de doentes que não recebeu o fármaco de estudo, variou significativamente entre grupos de tratamento, sendo de 0,6% no grupo ibrutinib, e de 9,7% no grupo controlo. Adicionalmente, a proporção de doentes que interromperam tratamento por retirada de consentimento, também foi

Imbruvica (Ibrutinib)

significativamente diferente entre grupos de tratamento, sendo de 2,8% no grupo ibrutinib, e de 18,9% no grupo controle.

Estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: *Fluxo de doentes*

	Ibr+R N=354 n (%)	FCR N=175 n (%)	Total N=529 n (%)
Treatment status			
Did not receive study treatment	2 (0.6)	17 (9.7)	19 (3.6)
Ongoing	277 (78.2)	0	277 (52.4)
Completed	NA	105 (60.0)	105 (19.8)
Discontinued	75 (21.2)	53 (30.3)	128 (24.2)
Primary reason for discontinuation of study treatment			
Disease progression - relapse during active treatment	13 (3.7)	3 (1.7)	16 (3.0)
Starting therapy of non-assigned arm	0	0	0
Adverse event/side effects/complications	38 (10.7)	36 (20.6)	74 (14.0)
Alternative therapy	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Patient off-treatment for other complicating disease	3 (0.8)	2 (1.1)	5 (0.9)
Death on study	2 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
Patient withdrawal/refusal after beginning protocol therapy	8 (2.3)	9 (5.1)	17 (3.2)
Other	11 (3.1)	1 (0.6)	12 (2.3)
Study disposition			
Subject status			
On study treatment	277 (78.2)	0	277 (52.4)
Off treatment on study follow up	63 (17.8)	132 (75.4)	195 (36.9)
Off study	14 (4.0)	43 (24.6)	57 (10.8)
Primary reason for study termination			
Death	4 (1.1)	10 (5.7)	14 (2.6)
Withdrawal of consent	10 (2.8)	33 (18.9)	43 (8.1)

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 56,7 anos, 11,9% tinha 65 anos ou mais, tendo as idades variado entre 28 e 70 anos. Do total, 67,3% eram do sexo masculino. A maioria dos doentes era de raça branca (90,4%), sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características demográficas das populações incluídas no estudo, por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: *Características demográficas das populações*

	Ibr+R N=354	FCR N=175	Total N=529
Age (years)			
Mean (standard deviation)	56.7 (7.49)	56.7 (7.22)	56.7 (7.40)
Median	58.0	57.0	58.0
Min, Max	31, 70	28, 70	28, 70
Age groups - n (%)			
<60 years	209 (59.0)	105 (60.0)	314 (59.4)
≥60 years	145 (41.0)	70 (40.0)	215 (40.6)
<65 years	311 (87.9)	155 (88.6)	466 (88.1)
≥65 years	43 (12.1)	20 (11.4)	63 (11.9)
Gender - n (%)			
Male	236 (66.7)	120 (68.6)	356 (67.3)
Female	118 (33.3)	55 (31.4)	173 (32.7)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Asian	6 (1.7)	3 (1.7)	9 (1.7)
Black or African American	22 (6.2)	6 (3.4)	28 (5.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	318 (89.8)	160 (91.4)	478 (90.4)
Multiple	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Not reported/unknown	8 (2.3)	4 (2.3)	12 (2.3)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic or Latino	7 (2.0)	3 (1.7)	10 (1.9)
Not Hispanic or Latino	334 (94.4)	167 (95.4)	501 (94.7)
Not reported/unknown	13 (3.7)	5 (2.9)	18 (3.4)

Fonte: Extraído de referência 2

O tempo médio desde o diagnóstico era de 32,2 meses; apresentavam CLL 88,1% e SLL 11,9%; estavam em estadio Rai I/II 56,9%, e em estadio Rai III/IV 43,1%; apresentavam citopenia 48,4% dos doentes; e tinham ECOG 2 2,3%; sem diferenças entre grupos de tratamento.

As características clínicas das populações incluídas no estudo, por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7: Características clínicas

	Ibr+R N=354	FCR N=175	Total N=529
Time from initial diagnosis to randomization (months)			
n	353	175	528
Mean (standard deviation)	32.1 (42.81)	32.5 (34.92)	32.2 (40.33)
Median	18.1	22.5	18.9
Min, Max	0.03, 341.8	0.03, 167.5	0.03, 341.8
Indication^a			
CLL	311 (87.9%)	155 (88.6%)	466 (88.1%)
SLL	43 (12.1%)	20 (11.4%)	63 (11.9%)
Rai stage			
Stage 0/I/II	198 (55.9%)	103 (58.9%)	301 (56.9%)
Stage III/IV	156 (44.1%)	72 (41.1%)	228 (43.1%)
Bulky disease^b			
≥10 cm	26 (7.3%)	13 (7.4%)	39 (7.4%)
≥5 cm	134 (37.9%)	60 (34.3%)	194 (36.7%)
Cytopenia			
Hemoglobin ≤110 g/L	114 (32.2%)	53 (30.3%)	167 (31.6%)
Platelets ≤100 x 10 ⁹ /L	76 (21.5%)	42 (24.0%)	118 (22.3%)
Absolute neutrophil count ≤1.5 x 10 ⁹ /L	38 (10.7%)	15 (8.6%)	53 (10.0%)
Any of the above	173 (48.9%)	83 (47.4%)	256 (48.4%)
Baseline ECOG PS per CRF			
0	226 (63.8%)	109 (62.3%)	335 (63.3%)
1	119 (33.6%)	63 (36.0%)	182 (34.4%)
2	9 (2.5%)	3 (1.7%)	12 (2.3%)
Creatinine clearance (mL/min)			
n	352	158	510
Mean (standard deviation)	99.9 (32.22)	106.7 (42.92)	102.0 (35.97)
Median	94.5	98.5	95.8
Min, Max	41.0, 242.1	34.0, 368.2	34.0, 368.2
<30	0	0	0
30 - <60	29 (8.2%)	13 (7.4%)	42 (7.9%)
≥60	323 (91.2%)	145 (82.9%)	468 (88.5%)
Missing	2 (0.6%)	17 (9.7%)	19 (3.6%)
Beta-2 microglobulin (mg/L)			
n	351	175	526
Mean (standard deviation)	4.0 (2.05)	4.0 (1.93)	4.0 (2.01)
Median	3.6	3.4	3.6
Min, Max	1.3, 14.4	1, 13.1	1, 14.4
≤3.5	171 (48.3%)	91 (52.0%)	262 (49.5%)
>3.5	180 (50.8%)	84 (48.0%)	264 (49.9%)
Missing	3 (0.8%)	0	3 (0.6%)

ALC: absolute lymphocyte count; CLL: chronic lymphocytic leukemia; CRF: case report form; CT: computed tomography; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FCR: fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab; Ibr+R: ibrutinib + rituximab; SLL: small lymphocytic lymphoma

N=number of subjects in the specified population and denominator of percentages.

Baseline is defined as the last measurement taken on or prior to first dose date of study drug or the date of randomization for non-treated subjects.

Fonte: Extraído de referência 2

Características genómicas

Apresentavam alto risco (mutação TP53, del11q, ou IGHV não mutado) 59,2% dos doentes. O grupo ibrutinib apresentava uma maior proporção de doentes de alto risco (65,0% vs. 47,4%). Por critérios de elegibilidade, foram excluídos doentes com deleção 17p.

Apresentavam mutação TP53 5,9% dos doentes, del11q 22,1% dos doentes, e IGHV não mutado 53,1% dos doentes. De salientar, a mutação TP53 e o IGHV mutado apenas foram testados nos doentes que consentiram, sendo a proporção de doentes que não realizaram estes testes a seguinte: grupo ibrutinib, IGHV mutado 21,2%, TP53 15,5%; grupo controlo, IGHV não mutado 34,9%, TP53 23,4%.

Estes dados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: *Características genómicas*

	Ibr+R N=354 n (%)	FCR N=175 n (%)	Total N=529 n (%)
High risk (TP53 mutation, del 11q, or unmutated IGHV)^a			
Yes	230 (65.0)	83 (47.4)	313 (59.2)
No	124 (35.0)	92 (52.6)	216 (40.8)
TP53			
Mutated	27 (7.6)	4 (2.3)	31 (5.9)
Not mutated	272 (76.8)	130 (74.3)	402 (76.0)
Unknown	55 (15.5)	41 (23.4)	96 (18.1)
Del 11q			
Yes	78 (22.0)	39 (22.3)	117 (22.1)
No	274 (77.4)	136 (77.7)	410 (77.5)
Unknown	2 (0.6)	0	2 (0.4)
IGHV			
Unmutated	210 (59.3)	71 (40.6)	281 (53.1)
Mutated	69 (19.5)	43 (24.6)	112 (21.2)
Unknown	75 (21.2)	61 (34.9)	136 (25.7)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

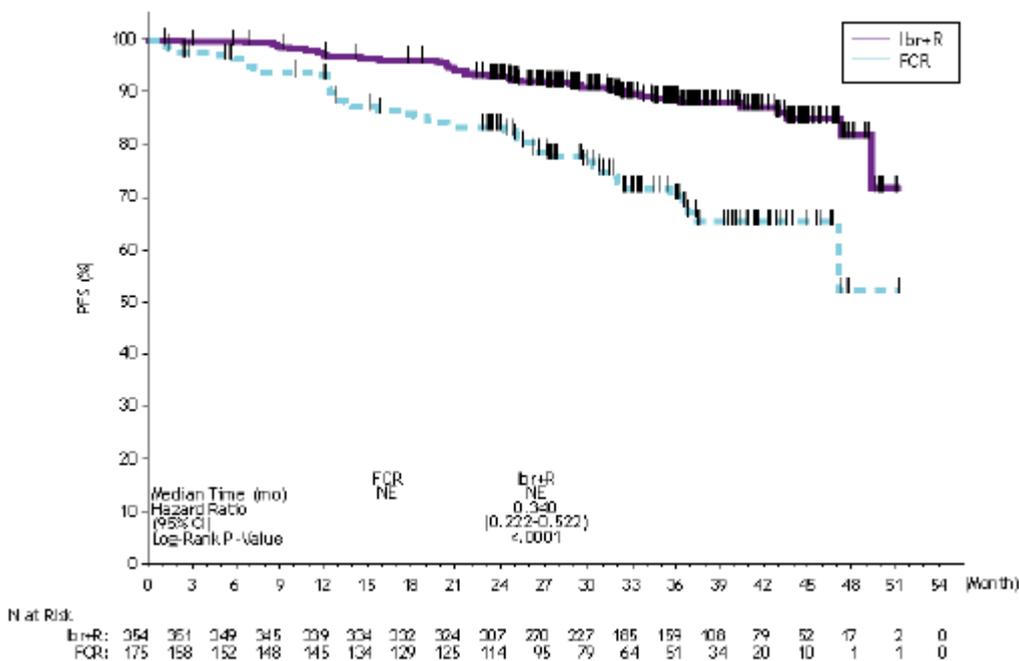
Sobrevivência livre de progressão

Na população ITT, à data da primeira análise interina, a mediana de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento: no grupo ibrutinib foi NE (IC95% 49,4 a NE), e no grupo controlo foi NE (IC95% 47,1 a NE). Observaram-se eventos PFS em 41/354 doentes (11,6%) no grupo ibrutinib, e em 44/175 doentes (25,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,340; IC97% 0,222 a 0,522; $p < 0,0001$). Na sequência, o TAIM considerou a primeira análise interina como a análise final de sobrevivência livre de progressão.

A taxa de sobrevivência livre de progressão a 42 meses foi de 87,2% (IC95% 82,5 a 90,8) no grupo ibrutinib, e de 65,3% (IC95% 55,2 a 73,7) no grupo controlo, uma diferença de 21,9% (IC95% 11,7 a 32,1).

Estes dados podem ser observados na Figura 2.

Figura 2: Sobrevivência livre de progressão

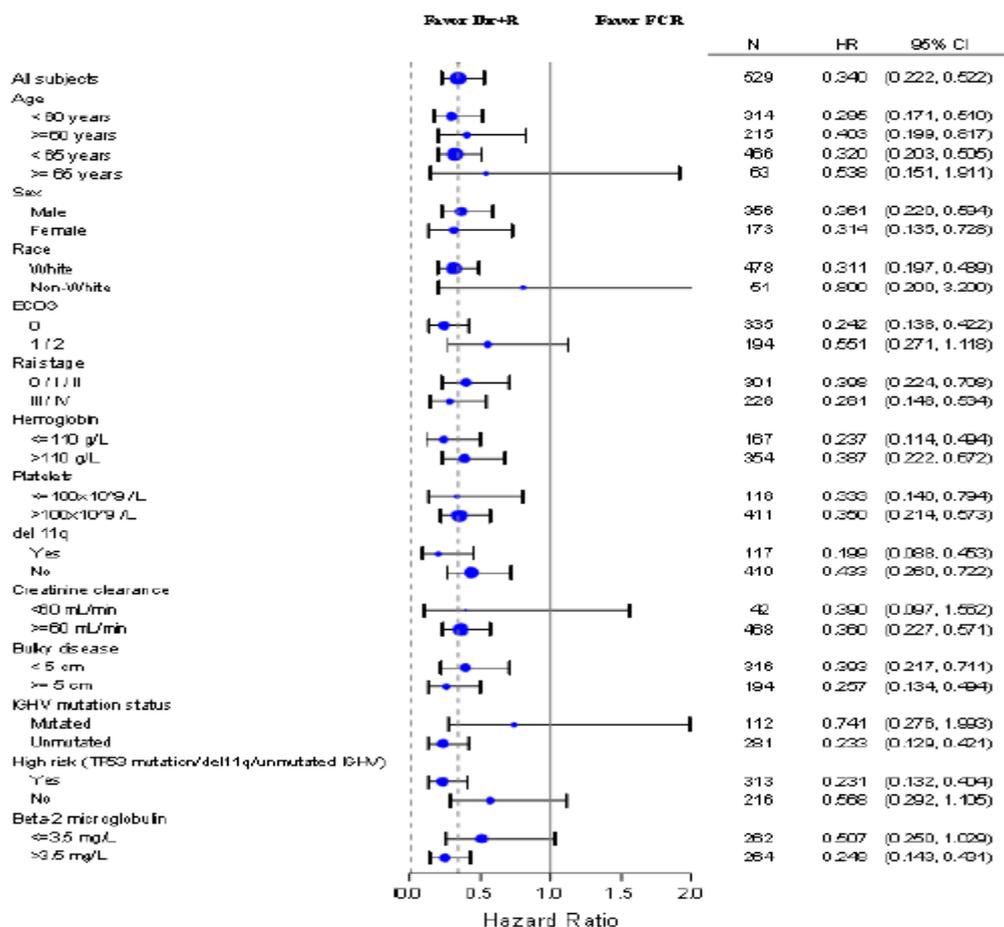


Fonte: Extraído de referência 2

Imbruvica (Ibrutinib)

A sobrevivência livre de progressão em subgrupos pré-especificados é apresentada na Figura 3. Os resultados foram consistentes em quase todos os subgrupos. Contudo, embora na população de alto risco (mutação TP53, del11q, IGHV não mutado), o efeito de tratamento favorecesse o grupo ibrutinib (razão de riscos 0,231; IC97% 0,132 a 0,404; $p < 0,0001$), na população sem alto risco, não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 0,506; IC95% 0,292 a 1,105). Não é reportado o efeito do tratamento na população sem mutação TP53 que representava 94,1% da população total do estudo. Na população sem del11q, que representava 77,9% da população total do estudo, a análise de subgrupos mostrou uma diferença na sobrevivência livre de progressão com significado estatístico, favorecendo o grupo ibrutinib (razão de riscos 0,433; 0,260 a 0,722).

Figura 3: *Sobrevivência livre de progressão por subgrupos*



Fonte: Extraído de referência 2

Imbruvica (Ibrutinib)

O diagnóstico de doença progressiva, foi baseado exclusivamente na contagem absoluta de neutrófilos (ibrutinib 59,0%; controlo 50,0%), apenas no exame físico (ibrutinib 30,8%; controlo 34,2%), ou numa combinação dos dois critérios (ibrutinib 10,3%; controlo 13,2%).

O TAIM reporta depois dados de sobrevivência livre de progressão após um tempo mediano de seguimento de 70 meses. Na população ITT, observaram-se eventos PFS em 84/354 doentes (23,7%) no grupo ibrutinib, e em 74/175 doentes (42,3%) no grupo controlo (razão de riscos 0,37; IC97% 0,27 a 0,51; $p < 0,0001$). Na população com IGHV mutado, observaram-se eventos PFS em 14/70 doentes (20,0%) no grupo ibrutinib, e em 15/44 doentes (34,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,27; IC97% 0,11 a 0,62; $p = 0,001$).

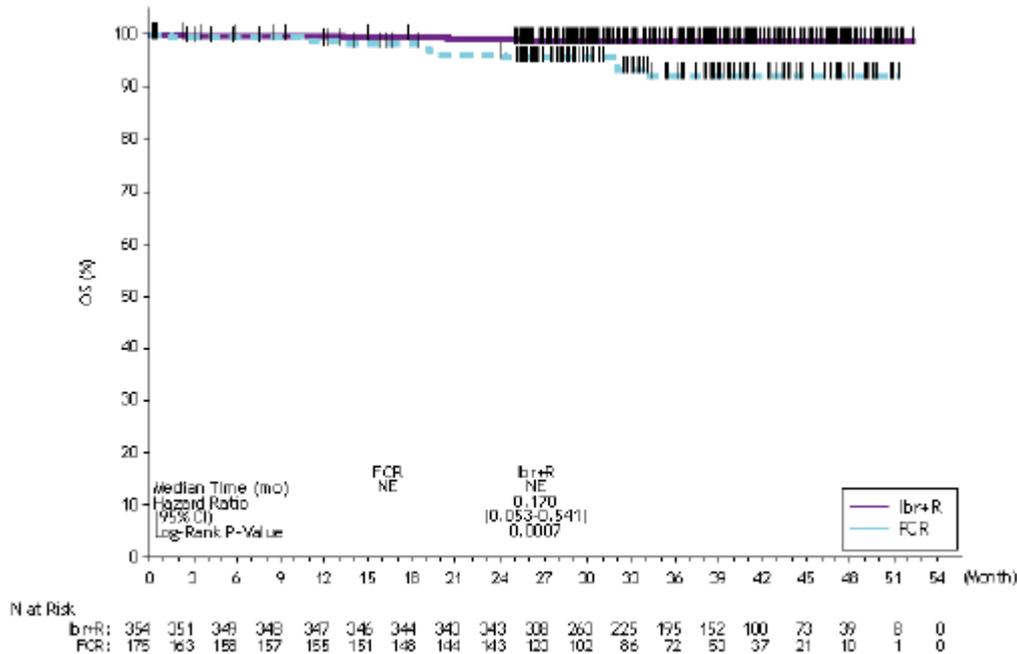
Sobrevivência global

Na população ITT, à data da primeira análise interina, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento: no grupo ibrutinib foi NE (IC95% NE a NE), e no grupo controlo foi NE (IC95% NE a NE). Observaram-se mortes em 4/354 doentes (1,1%) no grupo ibrutinib, e em 10/175 doentes (5,7%) no grupo controlo (razão de riscos 0,170; IC97% 0,053 a 0,9541; $p = 0,0007$). Na sequência, o TAIM considerou a primeira análise interina como a análise final de sobrevivência global.

A taxa de sobrevivência global a 48 meses foi de 98,8% (IC95% 96,9 a 99,6) no grupo ibrutinib, e de 92,2% (IC95% 85,7 a 95,8) no grupo controlo.

Estes dados podem ser observados na Figura 4.

Figura 4: *Sobrevivência global*



Fonte: Extraído de referência 2

Não é reportada nenhuma análise de subgrupos e, nomeadamente, do efeito do tratamento na população de alto risco e na população sem alto risco.

O TAIM reporta depois dados de sobrevivência global após um tempo mediano de seguimento de 70 meses. Na população ITT, observaram-se mortes em 21/354 doentes (5,9%) no grupo ibrutinib, e em 18/175 doentes (10,3%) no grupo controlo (razão de riscos 0,47; IC97% 0,25 a 0,89; p = 0,018). Na população com IGHV não mutado, observaram-se mortes em 13/210 doentes (6,2%) no grupo ibrutinib, e em 11/71 doentes (15,5%) no grupo controlo (razão de riscos 0,35; IC97% 0,15 a 0,80; p = 0,001). Na população com IGHV mutado, observaram-se mortes em 4/70 doentes (5,7%) no grupo ibrutinib, e em 4/44 doentes (9,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,72; IC97% 0,15 a 3,47; p = 0,680).

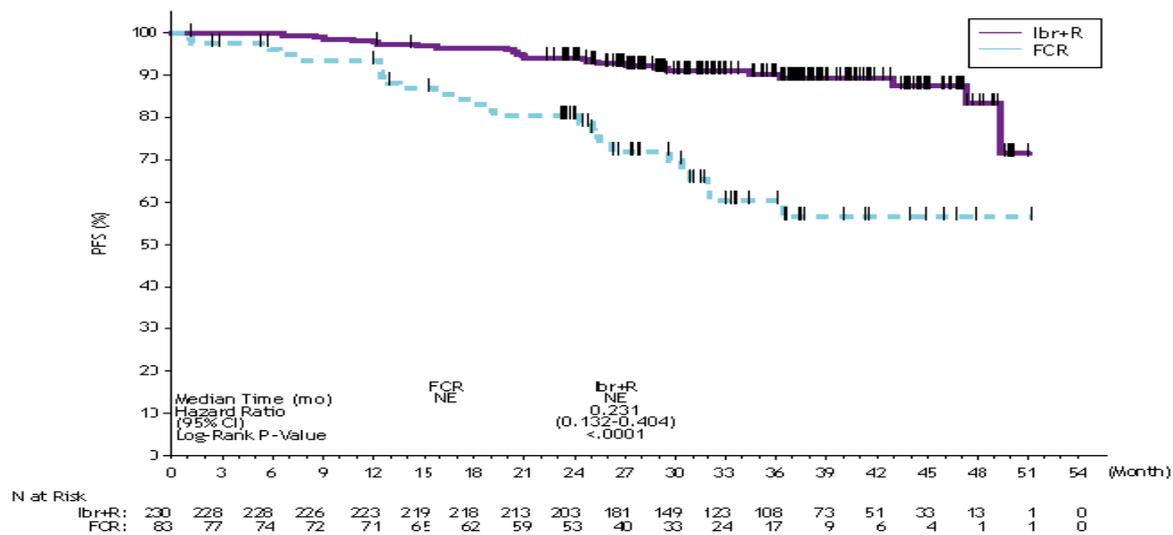
Sobrevivência livre de progressão na população de alto risco

Na população de alto risco (mutação TP53, del11q, IGHV não mutado), à data da primeira análise interina, a mediana de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento: no grupo ibrutinib foi NE (IC95% 49,4 a NE), e no grupo controlo foi NE (IC95% 31,9 a NE). Observaram-se eventos PFS em 24/230 doentes (10,4%) no grupo ibrutinib, e em 26/83 doentes (31.3%) no grupo controlo (razão de riscos 0,231; IC97% 0,132 a 0,404; $p < 0,0001$).

A taxa de sobrevivência livre de progressão a 42 meses foi de 89,5% (IC95% 84,2 a 93,1) no grupo ibrutinib, e de 56,5% (IC95% 41,4 a 69,2) no grupo controlo, uma diferença de 33,0% (IC95% 18,3 a 47,7).

Estes dados podem ser observados na Figura 5.

Figura 5: Sobrevivência livre de progressão na população de alto risco



Fonte: Extraído de referência 2

O TAIM reporta depois dados de sobrevivência livre de progressão após um tempo mediano de seguimento de 70 meses. Na população com IGHV não mutado, observaram-se eventos PFS em 56/210 doentes (26,7%) no grupo ibrutinib, e em 42/71 doentes (59,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,27; IC97% 0,18 a 0,41; $p < 0,0001$).

Qualidade de vida

Em relação à qualidade de vida, avaliada pela variação na pontuação, entre o basal e os 12 meses, do questionário FACT-Leu TOI, na população ITT, esta variou, no grupo ibrutinib, entre 93,4 no basal e 101,5 aos 12 meses; e, no grupo controlo, entre 92,6 no basal e 102,8 aos 12 meses (diferença entre grupos -0,9; IC95% -3,8 a 2,0; p= 0,5452).

Taxa de resposta global

Na população ITT, à data da primeira análise interina, observou-se uma resposta (avaliada pelo investigador), em 343/354 doentes (96,9%) no grupo ibrutinib, e em 150/175 doentes (85,7%) no grupo controlo (risco relativo: 1,130; IC95% 1,061 a 1,204; p nominal <0,0001). A taxa de resposta global não foi formalmente testada por, na sequência hierarquizada de testes para controlar o erro de tipo I em 5%, a medida secundária anterior (qualidade de vida), não ter tido significado estatístico, sendo por isso uma medida de resultado exploratória.

Doença residual mínima

A doença residual mínima foi avaliada aos 12 meses, em 276/354 doentes (78,0%) do grupo ibrutinib, e em 103/175 doentes (58,9%) no grupo controlo. Apresentavam doença residual mínima aos 12 meses, 8,3% dos doentes no grupo ibrutinib, e 59,2% no grupo controlo.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 352/352 doentes (100%) no grupo ibrutinib, e em 157/158 doentes (99,4%) no grupo controlo.

Observaram-se eventos adversos graves em 352/352 doentes (100%) no grupo ibrutinib, e em 157/158 doentes (99,4%) no grupo controlo.

Imbruvica (Ibrutinib)

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 320/352 doentes (90,9%) no grupo ibrutinib, e em 142/158 doentes (89,9%) no grupo controlo.

Observaram-se mortes por eventos adversos em 3/352 doentes (0,9%) no grupo ibrutinib, e em 2/158 doentes (1,3%) no grupo controlo.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 38/352 doentes (10,8%) no grupo ibrutinib, e NA no grupo controlo.

Em relação aos eventos adversos de grau 3 ou 4 (em $\geq 2\%$ dos participantes em qualquer braço), verificase que foram observados eventos adversos de grau 3 em 66,2% dos participantes no grupo ibrutinib vs. 41,8% no grupo controlo, e de grau 4 em 23,9% no grupo ibrutinib vs. 46,8% no grupo controlo.

Em relação aos eventos adversos de grau 3 a 5, foram considerados como relacionados com o tratamento (avaliação do investigador) 67,6% no grupo ibrutinib e 81,6% no grupo controlo; 9,9% e 8,9% dos participantes nos grupos ibrutinib e controlo, respetivamente, teve posteriormente outros cancros.

No grupo ibrutinib, TEAEs de Grau ≥ 3 ocorreram em 90,9% dos participantes; os eventos mais frequentes ($\geq 5\%$ dos indivíduos) foram aumento da contagem de linfócitos (58,0%), diminuição da contagem de neutrófilos (32,4%), hipertensão (18,8%), leucocitose (16,5%), contagem de linfócitos diminuída (9,7%), anemia (6,8%), diminuição da contagem de leucócitos (6,0%) e artralgia (5,1%). Reações relacionadas com a infusão ocorreram em 0,3% dos participantes.

No grupo controlo, TEAEs de Grau ≥ 3 ocorreram em 89,9% dos indivíduos; os eventos mais frequentes ($\geq 5\%$ dos indivíduos) foram diminuição da contagem de linfócitos (67,1%), diminuição da contagem de neutrófilos (44,9%), diminuição de contagem de leucócitos (40,5%), aumento contagem de linfócitos (31,0%), diminuição de contagem de plaquetas (17,7%), anemia (17,7%), neutropenia febril (15,8%), hipertensão (6,3%), hiperglicemia (5,7%) e erupção cutânea maculopapular (5,1%). Reações relacionadas com a infusão ocorreram em 0,6% dos participantes.

Destes eventos mais comuns, verificou-se uma diferença entre grupos de tratamento igual ou superior a 5%, na diminuição da contagem de linfócitos (9,7% Ibr+R vs. 67,1% FCR), diminuição de contagem de neutrófilos (32,4% Ibr+R vs. 44,9% FCR), diminuição da contagem de glóbulos brancos (6,0% Ibr+R vs.

Imbruvica (Ibrutinib)

40,5% FCR), diminuição de contagem de plaquetas (4,8% Ibr+R vs. 17,7% FCR), anemia (6,8% Ibr+R vs. 17,7% FCR) e neutropenia febril (2,0% Ibr+R vs. 15,8% FCR).

Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9: *Eventos adversos*

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibr+R N=352 n (%)			FCR N=158 n (%)		
	Any Grade	Grade 3+4	Grade 5	Any Grade	Grade 3+4	Grade 5
Subjects with any TEAE	352 (100.0)	317 (90.1)	3 (0.9)	157 (99.4)	140 (88.6)	2 (1.3)
Blood and lymphatic system disorders	268 (76.1)	82 (23.3)	0	129 (81.6)	51 (32.3)	0
Anaemia	251 (71.3)	24 (6.8)	0	127 (80.4)	28 (17.7)	0
Leukocytosis	58 (16.5)	58 (16.5)	0	7 (4.4)	7 (4.4)	0
Febrile neutropenia	8 (2.3)	7 (2.0)	0	25 (15.8)	25 (15.8)	0
Gastrointestinal disorders	297 (84.4)	29 (8.2)	0	123 (77.8)	5 (3.2)	0
Diarrhoea	187 (53.1)	15 (4.3)	0	42 (26.6)	2 (1.3)	0
Nausea	141 (40.1)	4 (1.1)	0	101 (63.9)	1 (0.6)	0
Stomatitis	70 (19.9)	3 (0.9)	0	13 (8.2)	1 (0.6)	0
Vomiting	62 (17.6)	6 (1.7)	0	44 (27.8)	0	0
Constipation	61 (17.3)	0	0	50 (31.6)	0	0
Abdominal pain	57 (16.2)	5 (1.4)	0	15 (9.5)	2 (1.3)	0
Dyspepsia	50 (14.2)	0	0	5 (3.2)	0	0
Gastroesophageal reflux disease	47 (13.4)	0	0	9 (5.7)	0	0
General disorders and administration site conditions	308 (87.5)	20 (5.7)	2 (0.6)	138 (87.3)	8 (5.1)	0
Fatigue	281 (79.8)	7 (2.0)	0	123 (77.8)	4 (2.5)	0
Oedema peripheral	100 (28.4)	4 (1.1)	0	27 (17.1)	0	0
Pyrexia	96 (27.3)	2 (0.6)	0	43 (27.2)	2 (1.3)	0
Pain	80 (22.7)	7 (2.0)	0	13 (8.2)	0	0
Chills	38 (10.8)	1 (0.3)	0	27 (17.1)	1 (0.6)	0
Infections and infestations	219 (62.2)	38 (10.8)	0	55 (34.8)	13 (8.2)	1 (0.6)
Upper respiratory tract infection	102 (29.0)	3 (0.9)	0	30 (19.0)	3 (1.9)	0
Skin infection	41 (11.6)	4 (1.1)	0	3 (1.9)	1 (0.6)	0
Lung infection	37 (10.5)	9 (2.6)	0	9 (5.7)	4 (2.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	162 (46.0)	4 (1.1)	0	55 (34.8)	2 (1.3)	0
Contusion	115 (32.7)	0	0	6 (3.8)	0	0
Infusion related reaction	33 (9.4)	1 (0.3)	0	40 (25.3)	1 (0.6)	0
Investigations	334 (94.9)	261 (74.1)	0	150 (94.9)	135 (85.4)	0
Lymphocyte count increased	264 (75.0)	204 (58.0)	0	63 (39.9)	49 (31.0)	0
Platelet count decreased	215 (61.1)	17 (4.8)	0	122 (77.2)	28 (17.7)	0
Neutrophil count decreased	188 (53.4)	114 (32.4)	0	105 (66.5)	71 (44.9)	0
Blood creatinine increased	127 (36.1)	3 (0.9)	0	32 (20.3)	1 (0.6)	0
Blood bilirubin increased	109 (31.0)	12 (3.4)	0	28 (17.7)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	103 (29.3)	12 (3.4)	0	46 (29.1)	1 (0.6)	0
White blood cell count decreased	98 (27.8)	21 (6.0)	0	121 (76.6)	64 (40.5)	0
Lymphocyte count decreased	96 (27.3)	34 (9.7)	0	125 (79.1)	106 (67.1)	0
Alanine aminotransferase increased	64 (18.2)	8 (2.3)	0	30 (19.0)	1 (0.6)	0
Weight increased	55 (15.6)	3 (0.9)	0	8 (5.1)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	54 (15.3)	2 (0.6)	0	30 (19.0)	0	0

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ibr+R N=352 n (%)			FCR N=158 n (%)		
	Any Grade	Grade 3+4	Grade 5	Any Grade	Grade 3+4	Grade 5
Metabolism and nutrition disorders	243 (69.0)	42 (11.9)	0	94 (59.5)	18 (11.4)	0
Hyperglycaemia	103 (29.3)	16 (4.5)	0	37 (23.4)	9 (5.7)	0
Hypocalcaemia	84 (23.9)	0	0	37 (23.4)	1 (0.6)	0
Hyperuricaemia	65 (18.5)	3 (0.9)	0	7 (4.4)	0	0
Decreased appetite	53 (15.1)	0	0	31 (19.6)	1 (0.6)	0
Hyponatraemia	53 (15.1)	11 (3.1)	0	19 (12.0)	3 (1.9)	0
Hyperkalaemia	48 (13.6)	5 (1.4)	0	9 (5.7)	2 (1.3)	0
Hypokalaemia	44 (12.5)	2 (0.6)	0	17 (10.8)	1 (0.6)	0
Hypoalbuminaemia	40 (11.4)	0	0	13 (8.2)	2 (1.3)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	264 (75.0)	30 (8.5)	0	66 (41.8)	5 (3.2)	0
Myalgia	153 (43.5)	7 (2.0)	0	38 (24.1)	1 (0.6)	0
Arthralgia	144 (40.9)	18 (5.1)	0	15 (9.5)	2 (1.3)	0
Back pain	82 (23.3)	7 (2.0)	0	17 (10.8)	1 (0.6)	0
Pain in extremity	82 (23.3)	7 (2.0)	0	10 (6.3)	0	0
Muscle spasms	42 (11.9)	0	0	2 (1.3)	0	0
Nervous system disorders	223 (63.4)	24 (6.8)	0	76 (48.1)	7 (4.4)	0
Headache	142 (40.3)	4 (1.1)	0	43 (27.2)	1 (0.6)	0
Dizziness	75 (21.3)	3 (0.9)	0	21 (13.3)	1 (0.6)	0
Peripheral sensory neuropathy	61 (17.3)	2 (0.6)	0	17 (10.8)	1 (0.6)	0
Psychiatric disorders	111 (31.5)	7 (2.0)	0	45 (28.5)	3 (1.9)	0
Insomnia	55 (15.6)	4 (1.1)	0	30 (19.0)	1 (0.6)	0
Anxiety	51 (14.5)	1 (0.3)	0	16 (10.1)	0	0
Depression	48 (13.6)	2 (0.6)	0	9 (5.7)	0	0
Renal and urinary disorders	95 (27.0)	6 (1.7)	0	31 (19.6)	2 (1.3)	0
Haematuria	49 (13.9)	2 (0.6)	0	5 (3.2)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	203 (57.7)	15 (4.3)	1 (0.3)	73 (46.2)	8 (5.1)	0
Cough	111 (31.5)	1 (0.3)	0	39 (24.7)	0	0
Dyspnoea	76 (21.6)	7 (2.0)	0	33 (20.9)	2 (1.3)	0
Oropharyngeal pain	45 (12.8)	1 (0.3)	0	8 (5.1)	0	0
Nasal congestion	41 (11.6)	0	0	11 (7.0)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	234 (66.5)	16 (4.5)	0	70 (44.3)	8 (5.1)	0
Rash maculo-papular	145 (41.2)	11 (3.1)	0	41 (25.9)	8 (5.1)	0
Pruritus	45 (12.8)	1 (0.3)	0	13 (8.2)	0	0
Dry skin	38 (10.8)	1 (0.3)	0	9 (5.7)	0	0
Vascular disorders	180 (51.1)	67 (19.0)	0	62 (39.2)	14 (8.9)	0
Hypertension	148 (42.0)	66 (18.8)	0	35 (22.2)	10 (6.3)	0
Hot flush	39 (11.1)	0	0	15 (9.5)	0	0

Fonte: Extraído de referência

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de ibrutinib mais rituximab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação.

De acordo com a matriz de avaliação, o benefício adicional de ibrutinib mais rituximab deveria ser avaliado na população de doentes adultos com menos de 65 anos, fit, com leucemia linfocítica crónica, sem deleção 17p ou mutação TP53, não tratados previamente. Contudo, a população do estudo E1912 incluía doentes com mutação TP53. Este facto dificulta a interpretação dos resultados. Contudo, como a população sem mutação TP53 representava 94,1% da população total do estudo, foi considerado que a população do estudo era razoavelmente representativa da população de interesse.

Contudo, o estudo E1912 apresenta graves limitações, que colocam em causa a credibilidade dos resultados. O facto de se observado uma diferença com significado estatístico, com o baixo número de mortes observadas à data de corte (14 mortes), sobretudo se comparado com o número de mortes estimadas como necessários (125 mortes), resulta de uma magnitude do efeito de tratamento (redução de 83% na mortalidade), que não estava prevista (estava prevista uma redução de 40% na mortalidade), e que não é plausível tendo por base o conhecimento prévio dos regimes terapêuticos em comparação. Este facto, pode ser explicado por um conjunto de fatores: a grande imaturidade dos dados de sobrevivência global conduzir a elevada incerteza sobre a magnitude do efeito do tratamento, com um risco muito elevado de estes dados estarem sobrestimados; o desequilíbrio entre braços de tratamento, na proporção de doentes que recebeu o tratamento de estudo (0,6% vs. 9,7%), e na proporção de doentes que interrompeu esse tratamento por decisão do doente (2,8% vs. 18,9%), podem ter contribuído, em parte, para a diferença observada; mas sobretudo, o facto de o tratamento com fludarabina, ciclofosfamida, e rituximab, ser pouco eficaz na população com mutação TP53 e IGHV não mutado (na população do grupo controlo, 40,6% dos doentes testados, apresentavam IGHV não mutado), sendo um tratamento que, na prática clínica, não é usado nesta subpopulação, teve seguramente uma influência determinante nos resultados observados. O mesmo se aplica à sobrevivência livre de progressão. Assim, os dados de sobrevivência global e de sobrevivência livre de progressão são impossíveis de interpretar, e foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

Sobrevivência global

Na comparação entre ibrutinib em associação com rituximab, e fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo ibrutinib.

Na população ITT, à data da primeira análise interina, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento: no grupo ibrutinib foi NE (IC95% NE a NE), e no grupo controlo foi NE (IC95% NE a NE). Observaram-se mortes em 4/354 doentes (1,1%) no grupo ibrutinib, e em 10/175 doentes (5,7%) no grupo controlo (razão de riscos 0,170; IC97% 0,053 a 0,9541; p = 0,0007).

A taxa de sobrevivência global a 48 meses foi de 98,8% (IC95% 96,9 a 99,6) no grupo ibrutinib, e de 92,2% (IC95% 85,7 a 95,8) no grupo controlo.

O TAIM reporta depois dados de sobrevivência global após um tempo mediano de seguimento de 70 meses. Na população ITT, observaram-se mortes em 21/354 doentes (5,9%) no grupo ibrutinib, e em 18/175 doentes (10,3%) no grupo controlo (razão de riscos 0,47; IC97% 0,25 a 0,89; p = 0,018). Na população com IGHV não mutado, observaram-se mortes em 13/210 doentes (6,2%) no grupo ibrutinib, e em 11/71 doentes (15,5%) no grupo controlo (razão de riscos 0,35; IC97% 0,15 a 0,80; p = 0,001). Na população com IGHV mutado, observaram-se mortes em 4/70 doentes (5,7%) no grupo ibrutinib, e em 4/44 doentes (9,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,72; IC97% 0,15 a 3,47; p = 0,680).

Assim, foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, em relação a sobrevivência global, na população IGHV não mutado, mas não na população IGHV mutado.

Sobrevivência livre de progressão

Na comparação entre ibrutinib em associação com rituximab, e fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência livre de progressão, favorecendo ibrutinib.

Imbruvica (Ibrutinib)

Na população ITT, à data da primeira análise interina, a mediana de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento: no grupo ibrutinib foi NE (IC95% 49,4 a NE), e no grupo controlo foi NE (IC95% 47,1 a NE). Observaram-se eventos PFS em 41/354 doentes (11,6%) no grupo ibrutinib, e em 44/175 doentes (25,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,340; IC97% 0,222 a 0,522; $p < 0,0001$). Na sequência, o TAIM considerou a primeira análise interina como a análise final de sobrevivência livre de progressão.

A taxa de sobrevivência livre de progressão a 42 meses foi de 87,2% (IC95% 82,5 a 90,8) no grupo ibrutinib, e de 65,3% (IC95% 55,2 a 73,7) no grupo controlo, uma diferença de 21,9% (IC95% 11,7 a 32,1).

Deste modo, foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, em relação a sobrevivência livre de progressão.

Taxa de resposta global

A taxa de resposta era uma medida de resultado secundária. Contudo, como na sequência hierárquica de testes para controlar o erro de tipo I em 5%, a taxa de resposta era testada a seguir a qualidade de vida, e esta não teve significado estatístico, a taxa de resposta já não foi formalmente testada, sendo uma medida de resultado exploratória.

Na população ITT, à data da primeira análise interina, observou-se uma resposta (avaliada pelo investigador), em 343/354 doentes (96,9%) no grupo ibrutinib, e em 150/175 doentes (85,7%) no grupo controlo (risco relativo: 1,130; IC95% 1,061 a 1,204; p nominal $< 0,0001$).

Deste modo, foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, em relação a taxa de resposta.

Sobrevivência livre de progressão 2

Não foram reportados dados de sobrevivência livre de progressão 2.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, em relação a sobrevivência livre de progressão 2.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pela variação na pontuação, entre o basal e os 12 meses, do questionário FACT-Leu TOI, não se tendo observado diferenças entre grupos de tratamento com significado estatístico.

Na população ITT, a pontuação variou, no grupo ibrutinib, entre 93,4 no basal e 101,5 aos 12 meses; e, no grupo controlo, entre 92,6 no basal e 102,8 aos 12 meses (diferença entre grupos -0,9; IC95% -3,8 a 2,0; $p=0,5452$).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, em relação a qualidade de vida.

Tempo até novo tratamento anti-leucémico

Não foram reportados dados de tempo até novo tratamento anti-leucémico.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, em relação a tempo até novo tratamento anti-leucémico.

Doença residual mínima

A doença residual mínima foi avaliada aos 12 meses, em 276/354 doentes (78,0%) do grupo ibrutinib, e em 103/175 doentes (58,9%) no grupo controlo. O elevado número de doentes não testados, tornam os resultados não informativos para a tomada de decisão.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, em relação a doença residual mínima.

Eventos adversos

Observaram-se eventos adversos em 352/352 doentes (100%) no grupo ibrutinib, e em 157/158 doentes (99,4%) no grupo controlo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos de grau 3-4

Observaram-se eventos adversos de grau 3 a 5 em 320/352 doentes (90,9%) no grupo ibrutinib, e em 142/158 doentes (89,9%) no grupo controlo.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, em relação a eventos adversos de grau 3-4.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Descontinuaram tratamento por eventos adversos 38/352 doentes (10,8%) no grupo ibrutinib, e NA no grupo controlo.

Imbruvica (Ibrutinib)

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Observaram-se mortes por eventos adversos em 3/352 doentes (0,9%) no grupo ibrutinib, e em 2/158 doentes (1,3%) no grupo controlo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito, tendo avaliado a certeza da evidência para cada medida de resultado.

A certeza da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado (Tabela 10).

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. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 10: Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Sobrevivência global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Não claro**	Sim	NA	Baixa	1
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Não*	Não claro**	Sim	NA	Baixa	1
Sobrevivência livre de progressão 2	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Taxa de resposta	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Não*	Não claro**	Sim	NA	Baixa	1
Tempo até novo tratamento anti-leucêmico	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Baixa	Sem dados
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Não*	Não claro**	Sim	NA	Baixa	1
Doença residual mínima	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados
Eventos adversos	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Não*	Não claro**	Sim	NA	Baixa	1
Eventos adversos grau 3-4	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Não*	Não claro**	Sim	NA	Baixa	1
Descontinuação de tratamento por eventos adversos	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Não*	Não claro**	Sim	NA	Baixa	1

Imbruvica (Ibrutinib)

Mortalidade por eventos adversos	Sim	Sim	Não***	Sim	Sim	Não*	Não claro**	Sim	NA	Baixa	1
----------------------------------	-----	-----	--------	-----	-----	------	-------------	-----	----	-------	---

Nota: 'sim' significa ausência de problema no domínio respetivo

* Observaram-se marcados desequilíbrios entre grupos de tratamento no número de doentes que tomaram o fármaco de estudo, e que interromperam o fármaco de estudo por retirada de consentimento. Provável viés de seleção. O estudo incluiu no grupo controlo 40,6% de doentes com IGHV não mutado, que se sabe terem resposta inadequada a FCR; ** É impossível avaliar se existiu ou não equilíbrio entre grupos de tratamento nas características genómicas, por um elevado nº de doentes não ter sido testado; *** Estudo com desenho aberto

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de **ibrutinib** “*em associação com rituximab para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente, com menos de 65 anos de idade e que apresentem bom estado geral (fit)*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam, inicialmente, a avaliação do benefício adicional de ibrutinib em combinação com rituximab em duas subpopulações: 1- doentes adultos com menos de 65 anos, *fit*, com leucemia linfocítica crónica, sem deleção 17p ou mutação TP53, não tratados previamente, em que a intervenção era ibrutinib em associação com rituximab, e o comprador era fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab; 2- doentes adultos com menos de 65 anos, *fit*, com leucemia linfocítica crónica, com deleção 17p ou mutação TP53, não tratados previamente, em que a intervenção era ibrutinib em associação com rituximab, e os compradores eram ibrutinib em monoterapia, e venetoclax em combinação com obinutuzumab. Contudo, na sequência da definição da matriz de avaliação, o TAIM solicitou que o benefício adicional de ibrutinib em combinação com rituximab apenas fosse avaliado na subpopulação 1.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse o TAIM submeteu o CSR de um único estudo (estudo E1912). O estudo E1912 foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 148 centros dos EUA, desenhado e coordenado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN)*, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 529 doentes, com 70 anos ou menos, com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratada, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ibrutinib em associação com rituximab (n=354) ou fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab (n= 175), e avaliou a sobrevivência livre de progressão.

O estudo incluiu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos, com um diagnóstico de leucemia linfocítica crónica (CLL) de acordo com os critérios do *National Cancer Institute / International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (NCI/iwCLL)*, ou linfoma linfocítico de pequenas células (SLL) de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde, que não tinham recebido tratamento prévio

Imbruvica (Ibrutinib)

para a CLL ou o SLL (quimioterapia, inibidor da tirosinoquinase de Bruton, ou anticorpo monoclonal), com pelo menos uma das seguintes indicações para tratamento: evidência de falência medular progressiva manifestada por agravamento da anemia ($Hb < 11$ g/dL) e/ou trombocitopenia (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$); linfadenopatia, esplenomegália, ou hepatomegália, sintomáticas ou progressivas; apresentarem um dos seguintes sintomas – perda de peso $\geq 10\%$ nos últimos 6 meses, fadiga de grau 2 ou 3 atribuída a CLL, febre $> 38^\circ C$ há 2 semanas sem evidência de infeção, linfocitose progressiva com um aumento superior a 50% ao longo de 2 meses. Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 a 2; terem uma expectativa de vida igual ou superior a 12 meses; serem capazes de tolerar um tratamento com fludarabina, ciclofosfamida, e rituximab (FCR); e não apresentarem deleção 17p.

De salientar, o linfoma linfocítico de pequenas células é uma variante da leucemia linfocítica crónica caracterizada por ausência de linfocitose, sendo estas duas doenças consideradas a mesma doença, e tratadas do mesmo modo. Assim, a inclusão de doentes com linfoma linfocítico de pequenas células no estudo E1912 não levanta qualquer questão em relação à presente avaliação.

A proporção de doentes que não recebeu o fármaco de estudo, variou significativamente entre grupos de tratamento, sendo de 0,6% no grupo ibrutinib, e de 9,7% no grupo controlo. Este facto levanta questões sobre a comparabilidade dos grupos efetivamente tratados. Adicionalmente, a proporção de doentes que interromperam tratamento por retirada de consentimento, também foi significativamente diferente entre grupos de tratamento, sendo de 2,8% no grupo ibrutinib, e de 18,9% no grupo controlo. Este facto, num estudo com um desenho aberto, levanta sérias preocupações sobre a possibilidade de existência de um viés de seleção, com influência nos resultados, favorecendo o grupo ibrutinib.

No estudo E1912, a idade média era de 56,7 anos, 11,9% tinha 65 anos ou mais, tendo as idades variado entre 28 e 70 anos. Do total, 67,3% eram do sexo masculino. A maioria dos doentes era de raça branca (90,4%), sem diferenças entre grupos de tratamento. O tempo médio desde o diagnóstico era de 32,2 meses; apresentavam CLL 88,1% e SLL 11,9%; estavam em estadio Rai I/II 56,9%, e em estadio Rai III/IV 43,1%; apresentavam citopénia 48,4% dos doentes; e tinham ECOG 2 2,3%; sem diferenças entre grupos de tratamento. Apresentavam alto risco (mutação TP53, del11q, ou IGHV não mutado) 59,2% dos doentes. O grupo ibrutinib apresentava uma maior proporção de doentes de alto risco (65,0% vs.

Imbruvica (Ibrutinib)

47,4%). Apresentavam mutação TP53 5,9% dos doentes, del11q 22,1% dos doentes, e IGHV não mutado 53,1% dos doentes.

De acordo com a matriz de avaliação, o benefício adicional de ibrutinib mais rituximab deveria ser avaliado na população de doentes adultos com menos de 65 anos, fit, com leucemia linfocítica crónica, sem deleção 17p ou mutação TP53, não tratados previamente. Contudo, embora a população do estudo E1912 não incluísse doentes com deleção 17p, incluía doentes com mutação TP53. Este facto dificulta a interpretação dos resultados. No entanto, como a população sem mutação TP53 representava 94,1% da população total do estudo, foi considerado que, em termos genómicos, a população do estudo era razoavelmente representativa da população de interesse. De salientar que a mutação TP53 e IGHV apenas foram testados nos doentes que consentiram, sendo muito elevada a proporção de doentes que não realizaram estes testes: grupo ibrutinib, mutação IGHV 21%, TP53 16%; grupo controlo, mutação IGHV mutado 35%, TP53 23%. Assim, é impossível avaliar se existiu ou não equilíbrio entre grupos de tratamento nas características genómicas. Este facto não altera, no entanto, as conclusões de que a população do estudo era razoavelmente representativa da população de interesse (sem deleção 17p ou mutação TP53). Adicionalmente, as características clínicas dos doentes incluídos no estudo E-1912, eram semelhantes às da população portuguesa de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, pelo que os resultados do estudo são aplicáveis à população portuguesa. O estudo E-1912 incluiu doentes com idades entre os 65 e os 70 anos, mas este facto não foi considerado problemático, uma vez que, mais importante que a idade, era se os doentes foram considerados *fit*, e elegíveis para o esquema fludarabina, ciclofosfamida, e rituximab.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ibrutinib em associação com rituximab (n=354) ou fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab (n= 175), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por idade (< 60 anos vs. ≥60 anos), estado funcional ECOG (0/1 vs. 2), estadio da doença (estadio Rai I/II vs. III/IV), e alterações citogenéticas basais (del 11q vs. outras). O estudo teve um desenho aberto, pelo que promotor, doentes, investigadores e monitores tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados. Contudo, o TAIM não implementou medidas adequadas de mitigação do risco de viés, que resulta do desenho aberto do estudo. Este facto é sobretudo problemático para as medidas de resultado subjetivas, como é o caso de progressão da doença, qualidade de vida, e segurança.

Imbruvica (Ibrutinib)

O estudo foi controlado para um erro de tipo I, em relação à medida de resultado primária e 4 medidas de resultado secundárias. Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, relacionado com as análises interinas, o nível de significância foi ajustado usando a função de consumo de alfa de Lan-DeMets, com os limiares de O'Brien-Fleming. Em relação à sobrevivência livre de progressão, na primeira análise interina, com uma fração de informação de 37,9%, o p com significância seria 0,00027 (unilateral). Foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para as medidas de resultado primária e secundárias, seguindo a seguinte ordem: sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão na população de alto risco (mutação TP53, del 11q, ou IGHV não mutado), variação em relação ao basal na pontuação FACT-Leu TOI aos 12 meses, e taxa de resposta global, avaliada pelo investigador. Se a análise da medida de resultado primária atingisse o limiar de significância estatística, seria testada a primeira medida de resultado secundária, e assim por diante.

Como na primeira análise interina, o estudo atingiu o nível de significância estatística em relação à sobrevivência livre de progressão e à sobrevivência global, esta análise foi considerada a análise final de sobrevivência livre de progressão e de sobrevivência global. Esta interrupção precoce do estudo por benefício pode ter sobrestimado os resultados.

Em termos de eficácia comparativa, ibrutinib em associação com rituximab, em comparação com fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, não mostrou benefício adicional em relação a nenhuma das medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação.

Em relação à sobrevivência global, na comparação entre ibrutinib em associação com rituximab, e fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo ibrutinib. Na população ITT, à data da primeira análise interina, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento: no grupo ibrutinib foi NE (IC95% NE a NE), e no grupo controlo foi NE (IC95% NE a NE). Observaram-se mortes em 4/354 doentes (1,1%) no grupo ibrutinib, e em 10/175 doentes (5,7%) no grupo controlo (razão de riscos 0,170; IC97% 0,053 a 0,9541; p = 0,0007). De salientar, o facto de se observado uma diferença com significado estatístico, com o baixo número de mortes observadas à data de corte (14 mortes), sobretudo se comparado com o número de mortes estimadas como necessários (125 mortes), resulta de uma magnitude do efeito de tratamento (redução de 83% na mortalidade), que não estava prevista (estava prevista uma redução de 40% na mortalidade),

e que não é plausível tendo por base o conhecimento prévio dos regimes terapêuticos em comparação. Este facto, pode ser explicado por um conjunto de fatores: a grande imaturidade dos dados de sobrevivência global conduzir a elevada incerteza sobre a magnitude do efeito do tratamento, com um risco muito elevado de estes dados estarem sobrestimados; o desequilíbrio entre braços de tratamento, na proporção de doentes que recebeu o tratamento de estudo, e na proporção de doentes que interrompeu esse tratamento por decisão do doente, podem ter contribuído, em parte, para a diferença observada; mas sobretudo, facto de o tratamento com fludarabina, ciclofosfamida, e rituximab, ser pouco eficaz na população com mutação TP53 e IGHV não mutado, sendo um tratamento que, na prática clínica, não é usado nesta subpopulação, teve seguramente uma influência determinante nos resultados observados. De salientar, não existe informação sobre o tratamento, pós progressão, efetuado. Assim, os dados de sobrevivência global são impossíveis de interpretar, e foram considerados não informativos para a tomada de decisão. O TAIM reporta depois dados de sobrevivência global após um tempo mediano de seguimento de 70 meses. Na população ITT, observaram-se mortes em 21/354 doentes (5,9%) no grupo ibrutinib, e em 18/175 doentes (10,3%) no grupo controlo (razão de riscos 0,47; IC97% 0,25 a 0,89; $p = 0,018$). Na população com IGHV não mutado, observaram-se mortes em 13/210 doentes (6,2%) no grupo ibrutinib, e em 11/71 doentes (15,5%) no grupo controlo (razão de riscos 0,35; IC97% 0,15 a 0,80; $p = 0,001$). Na população com IGHV mutado, observaram-se mortes em 4/70 doentes (5,7%) no grupo ibrutinib, e em 4/44 doentes (9,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,72; IC97% 0,15 a 3,47; $p = 0,680$). Embora algumas das limitações referidas anteriormente para explicar a diferença observada entre grupos de tratamento se mantenham nesta análise de 70 meses, a Comissão concluiu que, na população IGHV não mutada, o benefício adicional de ibrutinib mais rituximab foi suficientemente demonstrado em relação ao regime fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, no que diz respeito à sobrevivência global.

Em termos de sobrevivência livre de progressão, na comparação entre ibrutinib em associação com rituximab, e fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência livre de progressão, favorecendo ibrutinib. Na população ITT, à data da primeira análise interina, a mediana de sobrevivência livre de progressão não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento: no grupo ibrutinib foi NE (IC95% 49,4 a NE), e no grupo controlo foi NE (IC95% 47,1 a NE). Observaram-se eventos PFS em 41/354 doentes (11,6%) no grupo ibrutinib, e em 44/175 doentes (25,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,340; IC97% 0,222 a 0,522; $p < 0,0001$). Também aqui, o facto de se observado uma diferença

com significado estatístico, com o baixo número de eventos PFS observados à data de corte (85 eventos PFS), sobretudo se comparado com o número de eventos PFS estimados como necessários (203 eventos PFS), resulta de uma magnitude do efeito de tratamento (redução de 66% na sobrevivência livre de progressão), que não estava prevista (estava prevista uma redução de 33% na sobrevivência livre de progressão), e que não é plausível tendo por base o conhecimento prévio dos regimes terapêuticos em comparação. Este facto, pode ser explicado pelos mesmos fatores que foram descritos no parágrafo anterior: a grande imaturidade dos dados de sobrevivência livre de progressão conduz a elevada incerteza sobre a magnitude do efeito do tratamento, com um risco muito elevado de estes dados estarem sobrestimados; o desequilíbrio entre braços de tratamento, na proporção de doentes que recebeu o tratamento de estudo, e na proporção de doentes que interrompeu esse tratamento por decisão do doente, podem ter contribuído para a diferença observada; mas sobretudo, o facto de o tratamento com fludarabina, ciclofosfamida, e rituximab, ser pouco eficaz na população com mutação TP53 e IGHV não mutado, sendo um tratamento que, na prática clínica, não é usado nesta subpopulação, teve seguramente uma influência determinante nos resultados observados. O TAIM reporta depois dados de sobrevivência livre de progressão após um tempo mediano de seguimento de 70 meses. Na população com IGHV não mutado, observaram-se eventos PFS em 56/210 doentes (26,7%) no grupo ibrutinib, e em 42/71 doentes (59,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,27; IC97% 0,18 a 0,41; $p < 0,0001$). Constata-se que embora algumas das limitações referidas anteriormente para explicar a diferença observada entre grupos de tratamento se mantenham nesta análise de 70 meses, a Comissão concluiu que o benefício adicional de ibrutinib mais rituximab foi suficientemente demonstrado em relação ao regime fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, no que diz respeito à sobrevivência livre de progressão.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o benefício adicional de ibrutinib “em associação com rituximab para o tratamento de doentes adultos com menos de 65 anos, fit, com leucemia linfocítica crónica, sem deleção 17p ou mutação TP53, não tratados previamente”.

A Comissão concluiu que:

- Em relação à população com leucemia linfocítica crónica, sem deleção 17p ou mutação TP53, e com IGHV não mutado, não tratados previamente, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de ibrutinib em associação com rituximab, em relação a fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab. A Comissão recomenda que ibrutinib em associação com rituximab seja financiado nesta população, mas esta recomendação está condicionada a uma avaliação de custo-efetividade favorável. O facto de a recomendação ser baseada numa análise de subgrupos, não controlada para multiplicidade, cria incerteza sobre a magnitude do efeito do tratamento.
- Em relação à população com leucemia linfocítica crónica, sem deleção 17p ou mutação TP53, e com IGHV mutado, não tratados previamente, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ibrutinib em associação com rituximab, em relação a fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab. A Comissão recomenda que ibrutinib em associação com rituximab não seja financiado nesta população.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 148 centros dos EUA, desenhado e coordenado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network* (ECOG-ACRIN), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 529 doentes, com 70 anos ou menos, com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratada, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ibrutinib em associação com rituximab (n=354) ou fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab (n= 175), e avaliou a sobrevivência

livre de progressão, demonstrou benefício adicional em relação a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão na população com IGHV não mutado.

- Em relação à sobrevivência global, na comparação entre ibrutinib em associação com rituximab, e fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo ibrutinib. Na população ITT, à data da primeira análise interina, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento: no grupo ibrutinib foi NE (IC95% NE a NE), e no grupo controlo foi NE (IC95% NE a NE). Observaram-se mortes em 4/354 doentes (1,1%) no grupo ibrutinib, e em 10/175 doentes (5,7%) no grupo controlo (razão de riscos 0,170; IC97% 0,053 a 0,9541; $p = 0,0007$). O TAIM reporta depois dados de sobrevivência global após um tempo mediano de seguimento de 70 meses. Na população ITT, observaram-se mortes em 21/354 doentes (5,9%) no grupo ibrutinib, e em 18/175 doentes (10,3%) no grupo controlo (razão de riscos 0,47; IC97% 0,25 a 0,89; $p = 0,018$). Na população com IGHV não mutado, observaram-se mortes em 13/210 doentes (6,2%) no grupo ibrutinib, e em 11/71 doentes (15,5%) no grupo controlo (razão de riscos 0,35; IC97% 0,15 a 0,80; $p = 0,001$). Na população com IGHV mutado, observaram-se mortes em 4/70 doentes (5,7%) no grupo ibrutinib, e em 4/44 doentes (9,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,72; IC97% 0,15 a 3,47; $p = 0,680$).
- Ibrutinib em associação com rituximab, não levantou preocupações especiais de segurança.

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Imbruvica (ibrutinib) em associação com rituximab, e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, 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 rituximab para o tratamento de doentes adultos com menos de 65 anos, fit, com leucemia linfocítica crónica, sem deleção 17p ou mutação TP53, não tratados previamente”.

A Comissão concluiu que:

- Em relação à população com leucemia linfocítica crónica, sem deleção 17p ou mutação TP53, e com IGHV não mutado, não tratados previamente, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de ibrutinib em associação com rituximab, em relação a fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab. A Comissão recomenda que ibrutinib em associação com rituximab seja financiado nesta população, mas esta recomendação está condicionada a uma avaliação de custo-efetividade favorável. O facto de a recomendação ser baseada numa análise de subgrupos, não controlada para multiplicidade, cria incerteza sobre a magnitude do efeito do tratamento.
- Em relação à população com leucemia linfocítica crónica, sem deleção 17p ou mutação TP53, e com IGHV mutado, não tratados previamente, não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ibrutinib em associação com rituximab, em relação a fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab. A Comissão recomenda que ibrutinib em associação com rituximab não seja financiado nesta população.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 148 centros dos EUA, desenhado e coordenado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network* (ECOG-ACRIN), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 529 doentes, com 70 anos ou menos, com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratada, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem ibrutinib em associação com rituximab (n=354) ou fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab (n= 175), e avaliou a sobrevivência livre de progressão, demonstrou benefício adicional em relação a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão na população com IGHV não mutado.

- Em relação à sobrevivência global, na comparação entre ibrutinib em associação com rituximab, e fludarabina em associação com ciclofosfamida e rituximab, observou-se uma diferença entre grupos de tratamento com significado estatístico na sobrevivência global, favorecendo ibrutinib. Na população ITT, à data da primeira análise interina, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento: no grupo ibrutinib foi NE (IC95% NE a NE), e no grupo controlo foi NE (IC95% NE a NE). Observaram-se mortes em 4/354 doentes (1,1%) no grupo ibrutinib, e em 10/175 doentes (5,7%) no grupo controlo (razão de riscos 0,170; IC97% 0,053 a 0,9541; $p = 0,0007$). O TAIM reporta depois dados de sobrevivência global após um tempo mediano de seguimento de 70 meses. Na população ITT, observaram-se mortes em 21/354 doentes (5,9%) no grupo ibrutinib, e em 18/175 doentes (10,3%) no grupo controlo (razão de riscos 0,47; IC97% 0,25 a 0,89; $p = 0,018$). Na população com IGHV não mutado, observaram-se mortes em 13/210 doentes (6,2%) no grupo ibrutinib, e em 11/71 doentes (15,5%) no grupo controlo (razão de riscos 0,35; IC97% 0,15 a 0,80; $p = 0,001$). Na população com IGHV mutado, observaram-se mortes em 4/70 doentes (5,7%) no grupo ibrutinib, e em 4/44 doentes (9,1%) no grupo controlo (razão de riscos 0,72; IC97% 0,15 a 3,47; $p = 0,680$).
- Ibrutinib em associação com rituximab, não levantou preocupações especiais de segurança.

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

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

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Ibrutinib). INFARMED IP. 27 de Agosto de 2023
2. Clinical Study Report. Study E1912. A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). 01 October 2019
3. Statistical Analysis Plan. Study E1912. A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Version 2.0. 26 March 2019
4. Protocol. Amendment 8. Study E1912. A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). 25 May 2018