

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VENCLYXTO (VENETOCLAX)

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

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

Venclyxto (Venetoclax)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 26/01/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Venetoclax

Nome do medicamento: Venclyxto

Apresentações: 14 comprimidos revestidos por película, doseados a 10 mg, n.º registo 5699749; 7 comprimidos revestidos por película, doseados a 50 mg, n.º registo 5699756; 7 comprimidos revestidos por película, doseados a 100 mg, n.º registo 5699764; 14 comprimidos revestidos por película, doseados a 100 mg, n.º registo 5699772; 112 comprimidos revestidos por película, doseados a 100 mg, n.º registo 5699806.

Titular da AIM: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Venclyxto em combinação com obinutuzumab é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) previamente não tratados, não elegíveis para regimes full-dose baseados em fludarabina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento **Venclyxto (Venetoclax)** foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *“Venclyxto em combinação com obinutuzumab é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) previamente não tratados.”*

O medicamento venetoclax em associação com obinutuzumab, apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável face a obinutuzumab mais clorambucil, bendamustina mais rituximab e ibrutinib e equivalência terapêutica de venetoclax mais obinutuzumab em relação a ibrutinib, na população com LLC com mutação del17p não previamente tratada (sub-população 2).

Não é recomendado o financiamento para doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) previamente não tratados sem mutação del17p e elegíveis para regimes full-dose baseados em fludarabina.

Venclyxto (Venetoclax)

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:

Exclui-se o financiamento para doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) previamente não tratados sem mutação del17p e elegíveis para regimes full-dose baseados em fludarabina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Venclyxto (venetoclax) + obinutuzumab é inferior ao custo da terapêutica com ibrutinib.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A leucemia linfocítica crónica (LLC) é uma neoplasia linfoproliferativa de células B, sendo a leucemia mais frequente em adultos nos países ocidentais (incluindo Portugal). A mediana de idade no diagnóstico é de 72 anos (70% de novos casos em doentes com ≥ 65 anos). A partir dos 65 anos de idade é maior a probabilidade de comorbilidades associadas.

A doença tem geralmente um curso assintomático durante vários anos até ao aparecimento de sintomas (sintomas B, anemia, linfocitose e sintomas de invasão de órgão – adenomegalias, esplenomegalia e hepatomegalia).

Os fatores de pior prognóstico são a deleção no cromossoma 17 (del 17p), a mutação TP53 e a del 11q.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O venetoclax é um inibidor do BCL-2, molécula anti-apoptótica muito frequentemente sobre-expressa pelas células de LLC. O BCL-2 é também responsável pela resistência à quimio-imunoterapia, ao impedir a ativação de mecanismos de apoptose. Trata-se por isso de uma nova classe de medicamentos, com potencial efeito em diversas doenças neoplásicas¹.

O venetoclax é administrado por via oral. A sua eficácia anti-tumoral pode ser comprovada por um dos efeitos secundários mais importantes, já que o Síndrome de Lise Tumoral assume particular gravidade e necessita de um escalonamento da dose nas primeiras semanas, de 20 mg por dia até 400 mg/dia.

Em doentes considerados fit, (ex. CIRS ≤ 6 , cl creatinina >70 ; sem comorbilidades) e mutados IGHV, a terapêutica considerada standard é o esquema FRC, sobretudo em doentes com < 65 A idade. Em

Venclyxto (Venetoclax)

alguns doentes considerados fit, a partir dos ≥ 65 anos de idade (mas ainda sem comorbilidades, ou nos doentes com infeções prévias), o esquema bendamustina + rituximab (BR) pode ser usado como uma alternativa (no ensaio CCL 10, no subgrupo de doentes com mais de 65 anos de idade não se verificaram diferenças na sobrevivência livre de progressão entre o regime FCR e o regime BR e com menor toxicidade no regime BR).

Nos doentes considerados *unfit* ou *less fit* (quer <65 e ≥ 65 anos de idade), na presença de comorbilidades e inadequação ao tratamento com FCR, o regime rituximab + clorambucilo tem constituído um regime utilizado com frequência na prática clínica. Mais recentemente o regime obinutuzumab + clorambucilo tem evidência de alguma vantagem sobre o regime rituximab + clorambucilo. Também o regime com ibrutinib em monoterapia tem indicação aprovada e está disponível no SNS, com VTA sobre o regime rituximab + clorambucilo.

Em síntese, os seguintes regimes são habitualmente usados em Portugal: fludarabina + rituximab + ciclofosfamida (FRC); rituximab + clorambucilo; obinutuzumab + clorambucilo; bendamustina + rituximab (BR); ibrutinib. Na população com deleção 17p/mutação TP53 o tratamento padrão é o ibrutinib.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

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

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, sem del 17p ou mutação TP53 (sub-população 1)	<ul style="list-style-type: none">▪ Venetoclax + obinutuzumab	<ul style="list-style-type: none">▪ Fludarabina + Rituximab + Ciclofosfomida (FRC)▪ Obinutuzumab + clorambucilo▪ Bendamustina + Rituximab (BR)▪ Ibrutinib
Doentes adultos com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com del 17p ou mutação TP53 (sub-população 2)	<ul style="list-style-type: none">▪ Venetoclax + obinutuzumab	<ul style="list-style-type: none">▪ Ibrutinib

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 2. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	5	Importante
Taxas de resposta	5	Importante
Negatividade para doença residual mínima	6	Importante
Novo tratamento anti-leucémico	6	Importante
Sobrevivência livre de progressão 2	6	Importante
Qualidade de vida	8	Crítico
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	8	Crítico
Eventos adversos de grau 3 ou 4	7	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Meta-análise² em rede comparando venetoclax mais obinutuzumab com os regimes comparadores de interesse

Métodos

Identificação de informação

A empresa submeteu uma revisão sistemática³ que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de tratamentos de primeira linha da leucemia linfocítica crónica.

A pesquisa foi realizada em duas datas diferentes, tendo a última data sido a 8 de julho de 2019. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede).

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: *Medline e Medline In-Process, Embase, a Cochrane Library, e Centre for Review and dissemination*. Foram também pesquisadas as listas de referências dos estudos incluídos, e os resumos das seguintes reuniões médicas de 2016 a 2018: *American Society of Clinical Oncology, American Society of Haematology, British Society of Haematology, European Haematology Association, European Society for Medical Oncology, International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research e International workshop on CLL*.

A pesquisa incluiu 20 regimes de tratamento de primeira linha da LLC, dos quais 6 eram comparadores de interesse (fludarabina + rituximab + ciclofosfamida, obinutuzumab + clorambucilo, bendamustina + rituximab, ibrutinib, e idelalisib + rituximab).

Meta-análise e comparações múltiplas

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

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

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

Resultados

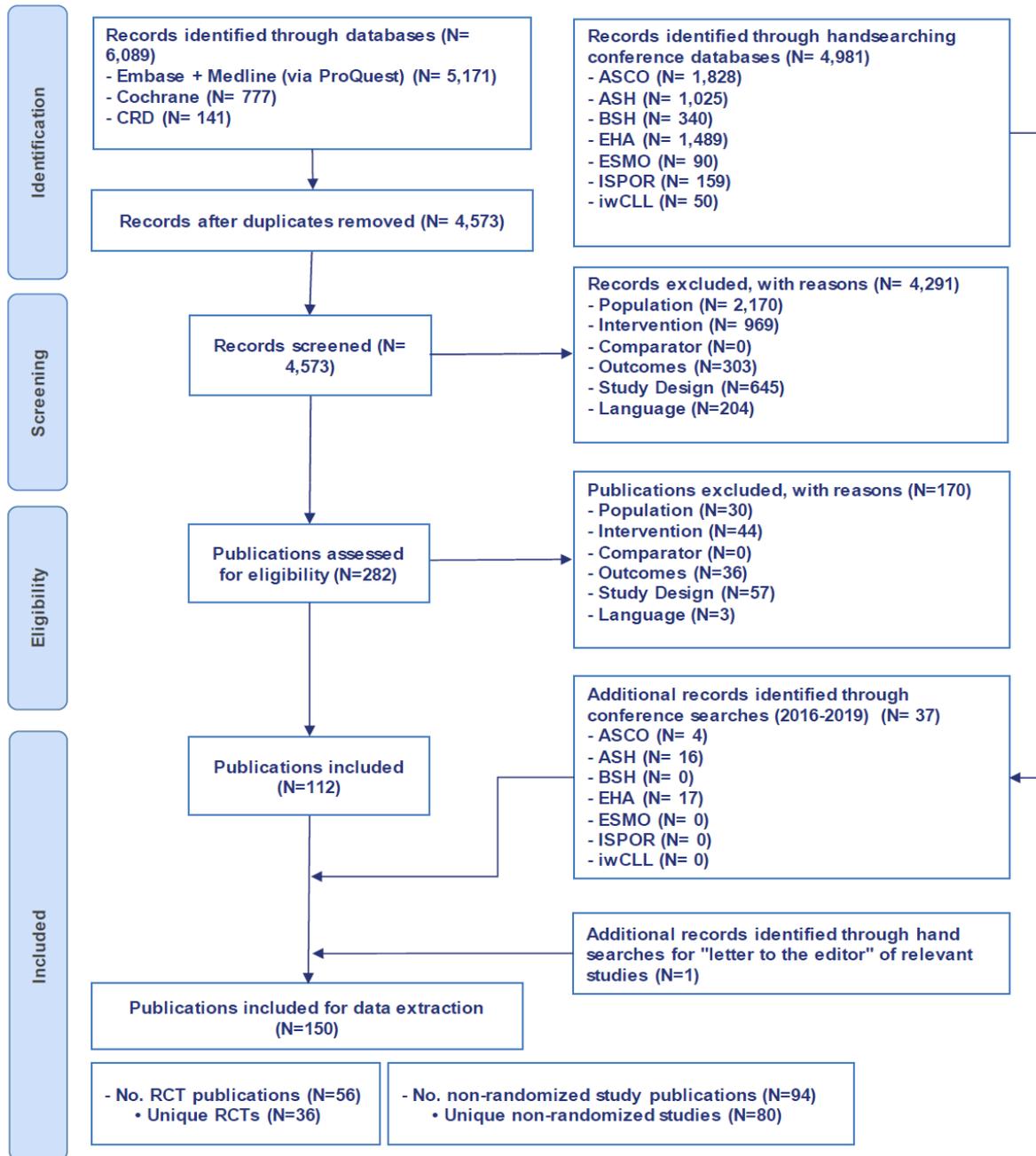
Identificação de informação

As revisões sistemáticas³ identificaram 6.089 citações (referentes a estudos aleatorizados e não aleatorizados), dos quais 56 citações referentes a 36 estudos incluíam os regimes terapêuticos incluídos no PICO da RSL do TAIM. Do total, 27 estudos foram excluídos: 2 estudos de alemtuzumab, 13 estudos de clorambucil, 8 estudos de fludarabina + rituximab + ciclofosfamida, 1 estudo de ibrutinib, 2 estudos de obinutuzumab, e 1 estudo de pentostatina + ciclofosfamida + rituximab.

Um total de 9 estudos aleatorizados incluídos em 31 publicações foram incluídos na meta-análise em rede: um estudo de **venetoclax + obinutuzumab vs clorambucil + obinutuzumab** (CLL14)⁴, um estudo de clorambucil + ofatumumab vs clorambucil (COMPLEMENT-1)⁵, um estudo de ibrutinib + obinutuzumab vs **clorambucil + obinutuzumab** (iLLUMINATE)⁶, um estudo de **ibrutinib** vs clorambucil (RESONATE-2)⁷, um estudo de **ibrutinib** vs ibrutinib + rituximab vs **bendamustina + rituximab** (ALLIANCE)⁸, um estudo de **bendamustina + rituximab** vs clorambucil + rituximab (MaBLE)⁹, um estudo de clorambucil vs **obinutuzumab + clorambucil** vs rituximab + clorambucil (CLL-11)¹⁰, um estudo de **bendamustina + rituximab** vs **fludarabina + ciclofosfamida + rituximab** (CLL10)¹¹, e um estudo de rituximab + ibrutinib vs **fludarabina + ciclofosfamida + rituximab** (ECOG)¹². A negrito encontram-se as intervenções de interesse. O estudo COMPLEMENT-1 não é relevante para a presente avaliação, por não incluir nenhuma das intervenções de interesse, pelo que não será mais aqui referido.

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

Figura 1: Resultados da revisão sistemática



Fonte: extraído de Ref 3

Características dos estudos incluídos

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 8 estudos com as intervenções de interesse incluídos na rede de evidência.

Estudo CLL14⁴

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

O estudo encontra-se ainda a decorrer, estando disponível um *Clinical Study Report* da data de corte de 23 de agosto de 2019 (primeiro doente incluído a 24 de dezembro de 2014).

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

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

As análises de eficácia foram avaliadas na população *intenção de tratar* que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo utilizou um procedimento hierarquizado para controlar para um erro de tipo I em 5%, usando a seguinte sequência: 1- sobrevivência livre de progressão avaliada por comissão de revisão independente (0,0019); 2- negatividade para doença residual mínima na medula óssea 3

Venclyxto (Venetoclax)

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

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

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

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

Venclyxto (Venetoclax)

clorambucil e 91/216 doentes (42,1%) no grupo venetoclax era negativos para doença residual mínima avaliada no sangue periférico na população com resposta completa (diferença: 27,8%; IC95% 19,5 a 36,1; $p < 0,0001$). A taxa de resposta global era de 71,3% no grupo clorambucil e de 84,7% no grupo venetoclax (diferença: 13,4; IC95% 5,5 a 21,4; $p < 0,0001$). Na data de corte de 23 de Agosto de 2019, quando se tinham observado 54 mortes, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida em nenhum dos grupos de tratamento (razão de riscos 1,03; IC95% 0,60 a 1,75; $p = 0,9210$).

Estudo iLLUMINATE⁶

O estudo **iLLUMINATE⁶** foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em países da Europa, Israel, Turquia, Rússia, EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelândia (Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 229 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células não previamente tratados, sem indicação para quimioterapia à base de fludarabina (definido como uma idade de mais de 65 anos ou com uma pontuação da *Cumulative Illness Rating Scale* superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min, ou presença de del17p ou mutação TP53) e indicação para tratamento, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1 para receberem ibrutinib-obinutuzumab ($n=113$), ou clorambucil-obinutuzumab ($n=116$).

Para serem incluídos os doentes tinham de ter mais de 18 anos, terem leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células não previamente tratados, com indicação para tratamento, sem indicação para quimioterapia à base de fludarabina (definida como idade superior a 65 anos ou com uma pontuação da *Cumulative Illness Rating Scale* superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min, ou presença de del17p ou mutação TP53). Os doentes tinham de ter um estado funcional ECOG de 0-2, doença ganglionar mensurável ($>1,5$ cm de diâmetro mais longo) medido por TAC, e função renal adequada definida como uma depuração de creatinina superior a 30 mL/minuto.

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

Venclyxto (Venetoclax)

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

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

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

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

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

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

Venclyxto (Venetoclax)

do tratamento na proporção de doentes com doença residual mínima indetetável, na taxa de resposta global, na sobrevivência global e na segurança já não deveriam ter sido testados.

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

Estudo RESONATE-2⁷

O estudo **RESONATE-2⁷** foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 16 países (Portugal não participou), fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 269 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células não previamente tratados, sem indicação para quimioterapia à base de fludarabina, com mais de 65 anos, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 1:1 para receberem ibrutinib (n=136), ou clorambucil (n=133).

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

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

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

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

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

Venclyxto (Venetoclax)

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

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

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

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

Estudo ALLIANCE⁸

O estudo **ALLIANCE⁸** foi um estudo multicêntrico, que teve lugar nos EUA, fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 547 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica, não previamente tratados, com mais de 65 anos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1 para receberem ibrutinib (n=182), ibrutinib mais rituximab (n= 182) ou bendamustina mais rituximab (n=183).

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

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

Venclyxto (Venetoclax)

na dose descrita anteriormente, e rituximab na dose de 375 mg/m² semanal durante 4 semanas a começar no dia 1 do ciclo 2, e depois no dia 1 dos ciclos 3 a 6.

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

Não foi feito qualquer ajustamento para multiplicidade.

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

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

Na data de corte, na população ITT, a mediana da sobrevivência livre de progressão no braço bendamustina mais rituximab foi de 43 meses (IC95% 38 a NE), e não era estimável nos braços ibrutinib em monoterapia e ibrutinib mais rituximab. Na análise primária, os regimes contendo ibrutinib mostraram superioridade em relação à sobrevivência livre de progressão em comparação com bendamustina mais rituximab (I vs BR: razão de riscos 0,37; IC95% 0,25 a 0,56 – IR vs BR: razão de riscos 0,40; IC95% 0,27 a 0,60). Na data de corte tinham ocorrido 66 mortes. A mediana do tempo de sobrevivência global não era estimável em nenhum dos grupos de tratamento. Não se observava nenhuma diferença com significado estatístico entre os três grupos de tratamento ($p \geq 0,65$ para todas as comparações emparelhadas).

Venclyxto (Venetoclax)

Estudo MaBLe⁹

O estudo **MaBLe⁹** foi um estudo multicêntrico, fase 3B, aleatorizado, aberto, que incluiu 357 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1 para receberem rituximab mais bendamustina (n=121), ou rituximab mais clorambucil (n=120).

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

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

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

As análises foram efetuadas na população intenção de tratar.

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

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

Estudo CLL-11¹⁰

O estudo CLL-11¹⁰ foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 26 países, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 781 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica CD20+ não previamente tratada, com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min, e indicação para tratamento, que foram aleatorizados centralmente através de um sistema de resposta de voz interativa, numa relação de 2:1:1 para receberem clorambucil em monoterapia (n=118), obinutuzumab mais clorambucil (n=333), ou rituximab mais clorambucil (n=330).

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

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

O estudo utilizou um limiar de eficácia de O'Brien-Fleming com uma função de consumo de alfa de Lan-DeMets para controlar para um erro de tipo I em 5%, tendo em conta as análises interinas. O estudo não foi ajustado para multiplicidade em relação ao efeito do tratamento nas medidas de eficácia secundárias. Os resultados referem-se à análise interina de Maio de 2013. O tamanho da amostra foi calculado partindo do pressuposto que a mediana de sobrevivência livre de progressão era de 12 meses no grupo clorambucil em monoterapia, 20 meses no grupo rituximab, e 27 meses no grupo obinutuzumab, tendo um poder de 80% para detetar estas diferenças.

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

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

Venclyxto (Venetoclax)

significativa (favorecendo o grupo obinutuzumab) em relação ao regime rituximab mais clorambucil em termos de sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 0,42; IC95% 0,33 a 0,54; $p < 0,001$). O regime obinutuzumab mais clorambucil mostrou diferença estatisticamente significativa (favorecendo o grupo obinutuzumab) em relação ao regime de clorambucil em monoterapia em termos de sobrevivência global (razão de riscos 0,41; IC95% 0,23 a 0,74; $p < 0,001$).

Estudo CLL10¹¹

O estudo **CLL10¹¹** foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que teve lugar em cinco países (Alemanha, Áustria, Suíça, Dinamarca e República Checa [Portugal não participou]), e que incluiu 564 doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica não previamente tratada, com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale inferior a 6, e indicação para tratamento, que foram aleatorizados centralmente, numa relação de 1:1 para receberem fludarabina mais ciclofosfamida mais rituximab ($n = 282$) ou bendamustina mais rituximab ($n = 279$).

Foram incluídos doentes adultos com leucemia linfocítica crónica não previamente tratada, com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale inferior a 6 e uma depuração de creatinina superior a 70 ml/min (doentes *fit*). Os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG entre 0 e 2, e uma estadição clínica avançada (Binet C) ou uma doença ativa requerendo tratamento. Doentes com del(17p) foram excluídos.

Os doentes receberam tratamento por 6 ciclos de 28 dias. Os doentes aleatorizados para o braço de fludarabina receberam fludarabina na dose de 25 mg/m²/dia, ciclofosfamida 250 mg/m²/dia, e rituximab na dose de 375 mg/m² no dia 1 do ciclo 1, e 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6. Os doentes alocados ao braço bendamustina receberam bendamustina por via endovenosa administrada na dose de 90 mg/m² nos dias 1 e 2 de cada ciclo e rituximab na dose descrita anteriormente.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão avaliada por revisão centralizada. Os *endpoints* secundários incluíram sobrevivência global, taxa de resposta global, negatividade para doença residual mínima, sobrevivência livre de eventos, duração da remissão e qualidade de vida.

As análises de eficácia foram avaliadas na população *intenção de tratar* que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo utilizou um limiar de eficácia de O'Brien-Fleming com uma função de consumo de alfa de Lan-DeMets para controlar para um erro de tipo I em 5%, tendo em conta a análise interina. O estudo não foi ajustado para multiplicidade em relação ao efeito do tratamento nas medidas de eficácia secundárias. O estudo pretendia mostrar a não inferioridade do regime bendamustina mais rituximab em relação ao regime fludarabina mais ciclofosfamida mais rituximab com uma margem de não inferioridade de 1,388 na razão de riscos, utilizando o intervalo de confiança 90,4%. Estimou-se

Venclyxto (Venetoclax)

que seriam necessários 550 doentes e 198 eventos PFS para ter um poder de 80% a um nível de alfa de 0,048 (unilateral).

Observou-se uma maior proporção de doentes com IGHV não mutado no grupo bendamustina (68% vs 55%), que apresentava também maior proporção de doentes com mais de 70 anos (18% vs 10%). As restantes características demográficas e clínicas estavam equilibradas entre grupos de tratamento.

O período de seguimento mediano era de 37,4 meses (IC95% 31,0 a 45,5) no grupo fludarabina e de 36,0 meses (IC95% 30,6 a 44,7) no grupo bendamustina. A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 41,7 meses (IC95% 34,9 a 45,3) no grupo bendamustina e de 55,2 meses (IC95% NE a NE) no grupo fludarabina (razão de riscos 1,643; IC90,4% 1,308 a 2,064; $p=0,0003$), não ficando demonstrada a não-inferioridade. Não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento na sobrevivência global (razão de riscos 1,034; IC95% 0,620 a 1,724; $p=0,897$).

Estudo ECOG-ACRIN¹²

O estudo **ECOG-ACRIN¹²** foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 529 doentes adultos com menos de 70 anos, com leucemia linfocítica crónica não previamente tratada, e indicação para tratamento, que foram aleatorizados centralmente, numa relação de 1:2 para receberem fludarabina mais ciclofosfamida mais rituximab ($n=175$) ou ibrutinib mais rituximab ($n=354$).

Foram incluídos doentes adultos com leucemia linfocítica crónica não previamente tratada, com menos de 70 anos. Os doentes tinham de apresentar doença ativa requerendo tratamento. Doentes com del(17p) foram excluídos.

Os doentes receberam tratamento por 6 ciclos de 28 dias. Os doentes alocados ao braço ibrutinib receberam ibrutinib oral na dose de 420 mg por dia até à progressão da doença e rituximab na dose de 50 mg/m² no dia 1 do ciclo 2, e 325 mg/m² no dia 2 do ciclo 2, e 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 3 a 7. Os doentes aleatorizados para o braço de fludarabina receberam fludarabina endovenosa na dose de 25 mg/m², ciclofosfamida 250 mg/m² nos dias 1 a 3 de cada ciclo, e rituximab na dose de 50 mg/m² no dia 1 do ciclo, e 375 mg/m² no dia 2 do ciclo 1, e 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6.

O *endpoint* primário foi a sobrevivência livre de progressão. O *endpoint* secundário foi sobrevivência global.

As análises de eficácia foram avaliadas na população *intenção de tratar* que incluiu todos os doentes aleatorizados. O estudo previa uma análise interina de eficácia que deveria ocorrer 24 a 27 meses após terminar o recrutamento. O estudo utilizou um limiar de eficácia de O'Brien-Fleming com uma

Venclyxto (Venetoclax)

função de consumo de alfa de Lan-DeMets para controlar para um erro de tipo I em 5%, tendo em conta a análise interina. Este relatório refere-se à primeira análise interina, datada de setembro de 2018, que foi considerada a análise primária de PFS.

Na data de corte, o período de seguimento mediano era de 33,4 meses, e tinham ocorrido 77 eventos PFS e 14 mortes. A razão de riscos para a sobrevivência livre de progressão era de 0,352 (IC95% 0,223 a 0,558; $p < 0,0001$), favorecendo o grupo ibrutinib. A razão de riscos para a sobrevivência global era de 0,168 (IC95% 0,053 a 0,538; $p = 0,0003$), também favorecendo ibrutinib.

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

Comparações entre venetoclax mais obinutuzumab e comparadores de interesse

O TAIM identificou oito estudos incluindo as intervenções de interesse. Apenas um estudo (CLL14) comparava diretamente venetoclax mais obinutuzumab com um dos comparadores de interesse (obinutuzumab mais clorambucil). Assim, todas as outras comparações foram comparações indiretas. Cada comparação incluía apenas um (par) estudo.

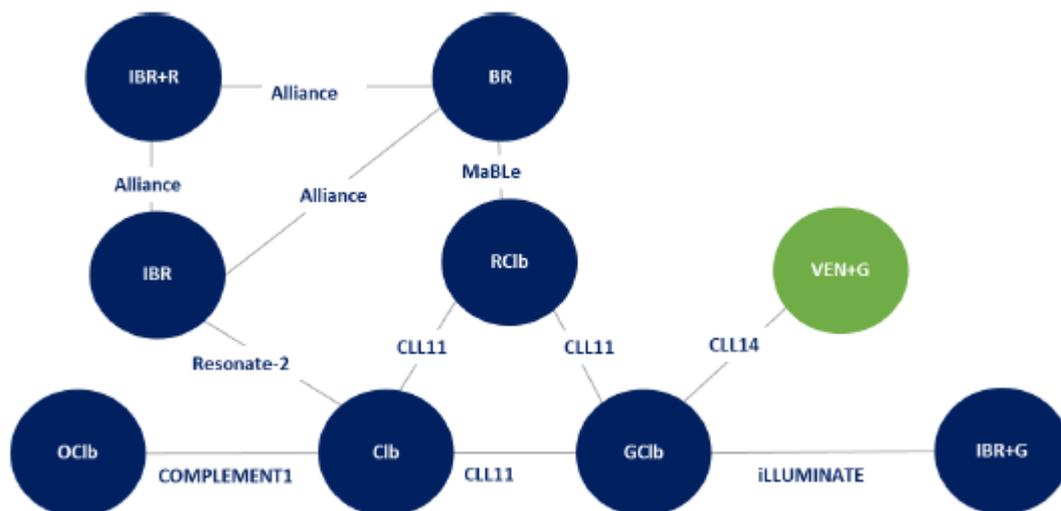
A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em duas subpopulações: doentes com LLC sem del17p ou mutação TP53 (sub-população 1) e doentes com LLC com del17p ou mutação TP53 (sub-população 2). Nenhuma das populações incluídas nos estudos identificados na revisão sistemática da literatura (RSL) correspondia à sub-população 2. As populações incluídas nos estudos incluídos na rede de evidência apresentavam uma proporção de doentes com del17p ou mutação TP53 que variava entre 0% (RESONATE-2, CLL-10 e ECOG-ACRIN) e 20% (iLLUMINATE), podendo genericamente ser consideradas representativas de uma população sem del17p ou mutação TP53.

O TAIM incluiu duas redes de evidência: uma rede excluindo os estudos com doentes elegíveis para regimes com fludarabina (doentes *fit*), e outra rede incluindo estes doentes. Como os doentes incluídos no estudo de venetoclax mais obinutuzumab não eram elegíveis para regimes à base de fludarabina, as comparações resultantes da segunda rede não são relevantes, por compararem duas populações diferentes (*fit* e *unfit*). Assim, a segunda rede de evidência não será mais aqui referida.

A rede de evidência está representada abaixo (Figura 2).

Venclyxto (Venetoclax)

Figura 2: Rede de evidência (sub-população 1) excluindo os estudos com populações elegíveis para regimes à base de fludarabina (doentes fit)



Fonte: extraído de Ref 2

O TAIM submeteu também uma comparação indireta, comparando venetoclax mais obinutuzumab com ibrutinib na população com LLC com mutação del17p não previamente tratada (sub-população 2), utilizando comparações indiretas ajustadas por correspondência (MAIC) não ancoradas, incluindo estudos de braço único. Contudo, pelos problemas e limitações associados a este método, a Comissão considera que este método de comparação não é aceitável no contexto da avaliação em apreço, uma vez que a LLC não previamente tratada não é uma doença rara e existem múltiplas alternativas terapêuticas. Assim, estas análises foram consideradas não informativas para a tomada de decisão, e os resultados não são aqui apresentados.

Comparação venetoclax mais obinutuzumab vs obinutuzumab mais clorambucil

A comparação entre venetoclax mais obinutuzumab e obinutuzumab mais clorambucil incluiu apenas um estudo de comparação direta (CLL14).

Desenho do estudo: estudo de fase 3, aleatorizado, aberto.

Crítérios de inclusão/exclusão: o estudo incluiu doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica CD20+ não previamente tratada, não elegíveis para um regime à base de fludarabina, com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min (*unfit*), e indicação para tratamento.

Venclyxto (Venetoclax)

Definições de medidas de resultado: o estudo teve como medida primária de resultado sobrevivência livre de progressão. A sobrevivência global foi uma medida secundária de eficácia que, devido à sequência hierarquizada de testes para controlar o erro de tipo I em 5%, já não deveria ser testada.

Características basais das populações: no basal, as características demográficas e clínicas estavam equilibradas entre grupos de tratamento. A população com deleção em 17p representava 8,5% no grupo venetoclax e 7,3% no grupo clorambucil. A população com mutação TP53 representava 11,1% no grupo venetoclax e 8,3% no grupo clorambucil.

Eficácia: Em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo venetoclax (razão de riscos 3,444; IC95% 2,372 a 4,824). Em relação à sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (razão de riscos 1,014; IC95% 0,574 a 1,668).

Comparação venetoclax mais obinutuzumab vs bendamustina mais rituximab

A comparação entre venetoclax mais obinutuzumab e bendamustina mais rituximab incluiu apenas um estudo de venetoclax mais obinutuzumab (CLL14) e dois estudos de bendamustina mais rituximab (MaBLE e ALLIANCE), e incluiu dois estudos (CLL11, RESONATE-2) para ligar os comparadores de interesse.

Desenho do estudo: todos os estudos eram estudos de fase 3, aleatorizados, abertos. Tanto no estudo MaBLE como no estudo ALLIANCE, os doentes aleatorizados para o braço de bendamustina mais rituximab receberam 6 ciclos de bendamustina por via endovenosa administrada na dose de 90 mg/m² nos dias 1 e 2 de cada ciclo e rituximab na dose de 375 mg/m² no dia 1 do ciclo 1 e depois na dose de 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6. Contudo, a dose de clorambucil não foi igual nos estudos de ligação. Os doentes no estudo CLL11, receberam clorambucil oral na dose de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo, **durante 6 ciclos** de 28 dias, enquanto no estudo RESONATE-2, os doentes aleatorizados para o braço clorambucil, receberam clorambucil oral na dose de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo, **durante 12 ciclos** de 28 dias.

Crítérios de inclusão/exclusão: os estudos incluíram doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica não previamente tratada, não elegíveis para um regime à base de fludarabina, e indicação para tratamento (ver Tabela 4).

Definições de medidas de resultado: o estudo teve como medida primária de resultado sobrevivência livre de progressão. A sobrevivência global foi uma medida secundária de eficácia. Não se observaram diferenças significativas nas definições das medidas de resultado.

Venclyxto (Venetoclax)

Características basais das populações: no basal, as características demográficas e clínicas estavam equilibradas entre grupos de tratamento. No estudo CLL14, a população com deleção em 17p representava 8,5% no grupo venetoclax e 7,3% no grupo clorambucil. A população com mutação TP53 representava 11,1% no grupo venetoclax e 8,3% no grupo clorambucil. No estudo MaBLE, a população com deleção em 17p representava 8,0% no grupo rituximab mais bendamustina e 3,0% no grupo rituximab mais clorambucil. A população com mutação TP53 não foi reportada. No estudo ALLIANCE, a população com deleção em 17p representava 8,0% no grupo rituximab mais bendamustina, 5,0% no grupo ibrutinib e 6,0% no grupo rituximab mais ibrutinib. A população com mutação TP53 representava 9,0% no grupo rituximab mais bendamustina, 9,0% no grupo ibrutinib e 12,0% no grupo rituximab mais ibrutinib (ver Tabela 5).

Eficácia: Em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo venetoclax (razão de riscos 6,916; IC95% 3,172 a 13,110). Em relação à sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (razão de riscos 1,149; IC95% 0,458 a 2,403).

Comparação venetoclax mais obinutuzamab vs ibrutinib

A comparação entre venetoclax mais obinutuzamab e ibrutinib incluiu apenas um estudo de venetoclax mais obinutuzamab (CLL14) e dois estudos de ibrutinib (RESONATE-2 e ALLIANCE), e incluiu um estudo (CLL11) para ligar os comparadores de interesse.

Desenho do estudo: todos os estudos eram estudos de fase 3, aleatorizados, abertos. Tanto no estudo RESONATE-2 como no estudo ALLIANCE, os doentes aleatorizados para o braço de ibrutinib receberam ibrutinib oral 420 mg uma vez por dia até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. No entanto, a dose de clorambucil não foi igual no estudo de ligação (CLL-11) e nos outros estudos (RESONATE-2 e MaBLE). Os doentes no estudo CLL11 e no estudo MaBLE receberam clorambucil oral na dose de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo, **durante 6 ciclos** de 28 dias, enquanto no estudo RESONATE-2, os doentes aleatorizados para o braço clorambucil, receberam clorambucil oral na dose de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo, **durante 12 ciclos** de 28 dias.

CrITÉRIOS de inclusão/exclusão: os estudos incluíram doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica não previamente tratada, não elegíveis para um regime à base de fludarabina, e indicação para tratamento (ver Tabela 4).

Definições de medidas de resultado: o estudo teve como medida primária de resultado sobrevivência livre de progressão. A sobrevivência global foi uma medida secundária de eficácia. Não se observaram diferenças significativas nas definições das medidas de resultado.

Venclyxto (Venetoclax)

Características basais das populações: a proporção de doentes com ECOG2 no basal, divergiu entre os diferentes estudos. As restantes características basais estavam razoavelmente equilibradas entre grupos de tratamento (Tabela 5).

Eficácia: Em relação à medida de resultado sobrevivência livre de progressão, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo venetoclax (razão de riscos 2,508; IC95% 1,332 a 4,305). Em relação à sobrevivência global, não se observou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento (razão de riscos 1,151; IC95% 0,468 a 2,380).

Tabela 4: *critérios de inclusão/exclusão*

	Tratamento	Critérios de inclusão / exclusão
CLL14	Venetoclax + obinutuzumab	Doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica CD20+ não previamente tratada, sem indicação para quimioterapia à base de fludaradina (definida como uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min). e indicação para tratamento
	Clorambucil + obinutuzumab	
iLLUMUNATE	Ibrutinib + obinutuzumab	Para serem incluídos os doentes tinham de ter mais de 18 anos, terem leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células não previamente tratados, com indicação para tratamento, sem indicação para quimioterapia à base de fludaradina (definida como idade superior a 65 anos ou com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min, ou presença de del17p ou mutação TP53). Os doentes tinham de ter um estado funcional ECOG de 0-2, doença ganglionar mensurável (>1,5 cm de diâmetro mais longo) medido por TAC, e função renal adequada definida como uma depuração de creatinina superior a 30 mL/minuto.
	Clorambucil + obinutuzumab	
RESONATE-2	Ibrutinib	Para serem incluídos os doentes tinham de ter mais de 65 anos, terem leucemia linfocítica crónica ou linfoma linfocítico de pequenas células não previamente tratados, com indicação para tratamento. Os doentes tinham de ter um estado funcional ECOG de 0-2, e ter função hematológica, hepática e renal adequadas. Foram excluídos os doentes com del17p.
	Clorambucil	
MaBLE	Rituximab + bendamustina	Para serem incluídos os doentes tinham de ter mais de 18 anos, terem leucemia linfocítica crónica não previamente tratados, com indicação para tratamento, mas sem indicação para regimes contendo fludarabina. Os doentes tinham de ter um estado funcional ECOG de 0-2, e ter função hematológica, hepática e renal adequadas. O protocolo foi depois emendado para excluir doentes em segunda linha mas, os doentes já recrutados, foram incluídos na análise final.
	Rituximab + clorambucil	
ALLIANCE	Bendamustina + rituximab	Para serem incluídos os doentes tinham de ter mais de 65 anos, terem leucemia linfocítica crónica não previamente tratados (podiam ter feito previamente rituximab ou corticosteroides para tratamento das complicações auto-imunes da LLC), com indicação para tratamento. Os doentes tinham de ter um estado funcional ECOG de 0-2, e ter função hematológica, hepática e renal adequadas.
	Ibrutinib	
	Ibrutinib + rituximab	
CLL11	Clorambucil	Doentes adultos, com leucemia linfocítica crónica CD20+ não previamente tratada, com uma pontuação da Cumulative Illness Rating Scale superior a 6 ou depuração de creatinina inferior a 70 mL/min, e indicação para tratamento
	Obinutuzumab + clorambucil	
	Rituximab + clorambucil	

Tabela 5: características basais das populações

	Tx	N	Idade mediana (anos)	Sexo masculino (%)	Pontuação CIRS, mediana	CIRS >6 (%)	Depuração creatinina, %	ECOG 2	Deleção 17p (%)	Mutação TP53 (%)
CLL14	Venetoclax + obinutuzumab	216	71	67,6	NR	86,1	59,5 (<70 ml/min)	12,5	8,5	8,8
	Clorambucil + obinutuzumab	216	72	66,2	NR	81,9	55,4 (<70 ml/min)	11,6	7,3	6,0
iLLUMINATE	Ibrutinib + obinutuzumab	113	70	59	4,0	33,0	23,0 (<60 ml/min)	4,0	12,0	12,0
	Clorambucil + obinutuzumab	116	72	68	4,0	31,0	33,0 (<60 ml/min)	6,0	16,0	15,0
RESONATE-2	Ibrutinib	136	73	65	NR	31	44,0 (<60 ml/min)	8,0	0,0	NR
	Clorambucil	133	72	61	NR	33	50,0 (<60 ml/min)	9,0	0,0	NR
MABLE	Rituximab + bendamustina	121	72	58	NR	NR	NR	7,0	8,0	NR
	Rituximab + clorambucil	120	72	67	NR	NR	NR	7,0	3,0	NR
ALLIANCE	Bendamustina + rituximab	183	70	65	NR	NR	67 (mediana)	5,0	8,0	9,0
	Ibrutinib	182	71	68	NR	NR	69 (mediana)	3,0	5,0	9,0
	Ibrutinib + rituximab	182	71	69	NR	NR	67 (mediana)	1,0	6,0	12,0
CLL11	Clorambucil	118	72	NR	8	78,0	63,8 (mediana)	NR	10,0	NR
	Obinutuzumab + clorambucil	333	74	NR	8	78,0	62,5 (mediana)	NR	7,0	NR
	Rituximab + clorambucil	330	73	NR	8	75,0	62,6 (mediana)	NR	7,0	NR

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do venetoclax mais obinutuzumab foi depois analisado para cada medida de resultado. Em relação à sub-população 2, o TAIM submeteu uma comparação indireta entre venetoclax mais obinutuzumab e ibrutinib na população com LLC com mutação del17p não previamente tratada (sub-população 2) utilizando comparações indiretas ajustadas por correspondência (MAIC) não ancoradas, utilizando estudos de braço único. Contudo, pelos problemas e limitações associados a este método, a Comissão considera que este método de comparação não é aceitável no contexto da avaliação em apreço, uma vez que a LLC não previamente tratada não é uma doença rara e existem múltiplas alternativas terapêuticas. Assim, estas análises foram consideradas não informativas para a tomada de decisão, e os resultados não são aqui referidos.

Em relação à sub-população 1 (doentes com leucemia linfocítica crônica, não previamente tratados, sem del 17p ou mutação TP53), os dados de comparação entre venetoclax mais obinutuzumab e fludarabina mais ciclofosfamida mais rituximab foram considerados não informativos por compararem uma população unfit (CLL14) com uma população fit (CLL10 e ECOG-ACRIN). Em relação às outras comparações definidas na matriz de avaliação, apenas existem dados de sobrevivência global e de sobrevivência livre de progressão, não tendo sido possível comparar o efeito do tratamento na taxa de resposta, negatividade para doença renal mínima, tempo até ao novo tratamento anti-leucémico, sobrevivência livre de progressão 2, qualidade de vida ou segurança.

Para as três comparações disponíveis (venetoclax mais obinutuzumab vs obinutuzumab mais clorambucil, bendamustina mais rituximab e ibrutinib), não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na sobrevivência global, tendo o regime venetoclax mais obinutuzumab mostrado uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento, favorecendo venetoclax, em relação à sobrevivência livre de progressão.

Na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs clorambucil mais obinutuzumab, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo venetoclax na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 3,444; IC95% 2,372 a 4,824), não se tendo observado uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento em relação à sobrevivência global (razão de riscos 1,014; IC95% 0,574 a 1,668). Na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs bendamustina mais rituximab, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo venetoclax na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 6,916; IC95% 3,172 a 13,110), não se tendo observado uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento em relação à sobrevivência global (razão de riscos 1,149; IC95% 0,458 a 2,403). Na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs ibrutinib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo venetoclax na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 2,508; IC95% 1,332 a 4,305), não se tendo observado uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento em relação à sobrevivência global (razão de riscos 1,151; IC95% 0,468 a 2,380).

7. Qualidade da evidência submetida

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

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta.

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

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

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

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

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

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de venetoclax mais obinutuzumab na indicação “para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) previamente não tratados”.

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

A avaliação previa a estimativa do efeito relativo do tratamento com venetoclax mais obinutuzumab nas seguintes medidas de resultado: sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, taxa de resposta, negatividade para doença residual mínima, novo tratamento anti-leucémico, sobrevivência livre de progressão 2, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento, eventos adversos de grau 3 ou 4, e mortalidade relacionada com o tratamento.

A avaliação desviou-se do previsto na matriz de avaliação nos seguintes aspetos:

- Não foram submetidos dados informativos para a tomada de decisão em relação à **sub-população 2** e, conseqüentemente, o efeito comparativo do tratamento nesta população não foi possível ser avaliado.
- Na **sub-população 1**, o efeito comparativo do tratamento com venetoclax mais obinutuzumab nas medidas de resultado taxa de resposta, negatividade para doença residual mínima, novo tratamento anti-leucémico, sobrevivência livre de progressão 2, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento, eventos adversos de grau 3 ou 4, e mortalidade relacionada com o tratamento, não foi reportado pelo TAIM e, conseqüentemente, não foi possível ser avaliado.

A evidência submetida com dados de uma das populações de interesse (sub-população 1) incluiu um total de 8 estudos aleatorizados que foram incluídos na meta-análise em rede: um estudo de **venetoclax + obinutuzumab** vs **clorambucil + obinutuzumab** (CLL14)⁴, um estudo de **ibrutinib** vs clorambucil (RESONATE-2), um estudo de **bendamustina + rituximab** vs clorambucil + rituximab (MaBLE), um estudo de **ibrutinib** vs ibrutinib + rituximab vs **bendamustina + rituximab** (ALLIANCE), um estudo de clorambucil vs **obinutuzumab + clorambucil** vs rituximab + clorambucil (CLL-11)⁵, um estudo de **bendamustina + rituximab** vs **fludarabina + ciclofosfamida + rituximab** (CLL10), um estudo de ibrutinib + obinutuzumab vs **clorambucil + obinutuzumab** (ILLUMINATE), e um estudo de

Venclyxto (Venetoclax)

rituximab + ibrutinib vs **fludarabina + ciclofosfamida + rituximab** (ECOG). A negrito encontram-se as intervenções de interesse. Apenas um estudo (CLL14) comparava diretamente venetoclax mais obinutuzumab com um dos comparadores de interesse (obinutuzumab mais clorambucil). Assim, todas as outras comparações foram comparações indiretas. Cada comparação incluía apenas um (par) estudo.

A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em doentes com LLC sem del17p ou mutação TP53 (sub-população 1). As populações incluídas nos estudos incluídos na rede de evidência apresentavam uma proporção de doentes com del17p ou mutação TP53 que variava entre 0% (RESONATE-2, CLL-10 e ECOG-ACRIN) e 20% (iLLUMINATE), podendo genericamente ser consideradas representativas de uma população sem del17p ou mutação TP53.

O TAIM incluiu duas redes de evidência: uma rede excluindo os estudos com doentes elegíveis para regimes com fludarabina (doentes *fit*), e outra rede incluindo estes doentes. Como os doentes incluídos no estudo de venetoclax mais obinutuzumab não eram elegíveis para regimes à base de fludarabina, as comparações resultantes da segunda rede não são relevantes, por compararem duas populações diferentes (*fit* e *unfit*). Daqui resultou a impossibilidade de comparar venetoclax mais obinutuzumab com fludarabina mais ciclofosfamida mais rituximab.

Para as três comparações possíveis (venetoclax mais obinutuzumab vs obinutuzumab mais clorambucil, bendamustina mais rituximab, e ibrutinib), não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na sobrevivência global, tendo o regime venetoclax mais obinutuzumab mostrado uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento, favorecendo venetoclax, em relação à sobrevivência livre de progressão. Especificando, na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs clorambucil mais obinutuzumab, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo venetoclax na sobrevivência livre de progressão, com uma razão de riscos de 3,444 (ICr95% 2,372 a 4,824), não se tendo observado uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento em relação à sobrevivência global (razão de riscos 1,014; ICr95% 0,574 a 1,668). Na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs bendamustina mais rituximab, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo venetoclax na sobrevivência livre de progressão, com uma razão de riscos de 6,916 (ICr95% 3,172 a 13,110), não se tendo observado uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento em relação à sobrevivência global (razão de riscos 1,149; ICr95% 0,458 a 2,403). Na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs ibrutinib, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o grupo venetoclax na sobrevivência livre de progressão, com uma razão de riscos de 2,508 (ICr95% 1,332 a 4,305), não se tendo observado uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento em relação à sobrevivência global (razão de riscos 1,151; ICr95% 0,468 a 2,380).

O TAIM submeteu também uma comparação indireta entre venetoclax mais obinutuzumab e ibrutinib na população com LLC com mutação del17p não previamente tratada (sub-população 2) utilizando comparações indiretas ajustadas por correspondência (MAIC) não ancoradas, incluindo estudos de braço único. Contudo, pelos problemas e limitações associados a este método, a Comissão considera que este método de comparação não é aceitável no contexto da avaliação em apreço, uma vez que a LLC não previamente tratada não é uma doença rara e existem múltiplas alternativas terapêuticas. Assim, estas análises foram consideradas não informativas para a tomada de decisão.

A evidência submetida apresenta algumas limitações e, nomeadamente, as seguintes:

- A revisão sistemática da literatura foi realizada em duas datas diferentes, sendo a última data 8 de julho de 2019. Assim, esta revisão sistemática foi realizada há quase dois anos podendo estar desatualizada.
- A dose de clorambucil dos estudos incluídos na rede de evidência não foi a mesma em todos os estudos. Enquanto no estudo RESONATE-2, os doentes aleatorizados para o braço clorambucil, receberam clorambucil oral na dose de 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo, **durante 12 ciclos** de 28 dias, nos outros estudos (CLL-11 e MaBLE) os doentes receberam este regime **durante 6 ciclos** de 28 dias. Este facto introduz heterogeneidade clínica na rede. O mesmo se observou em relação à população sem del17p ou mutação TP53 (sub-população 1). As populações incluídas nos estudos incluídos na rede de evidência referente à sub-população 1 apresentavam uma proporção de doentes com del17p ou mutação TP53 que variava entre 0% (RESONATE-2, CLL-10 e ECOG-ACRIN) e 20% (ILLUMINATE). Embora estas populações possam genericamente ser consideradas representativas de uma população sem del17p ou mutação TP53, o facto de uma proporção variável apresentar estas alterações também introduz heterogeneidade clínica na rede.
- Três (CLL14, CLL11 e ALLIANCE) dos oito estudos incluídos na rede de evidência foram interrompidos precocemente por benefício, e este facto pode ter sobrestimado a magnitude do efeito do tratamento.
- A maioria dos estudos apresentavam dados de sobrevivência global imaturos. Assim, os resultados de sobrevivência global devem ser interpretados com cuidado.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o benefício adicional de venetoclax mais obinutuzumab na indicação “para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) previamente não tratados”.

A Comissão concluiu que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do regime venetoclax mais obinutuzumab em comparação com obinutuzumab mais clorambucil, bendamustina mais rituximab e ibrutinib.

Não foi demonstrado benefício adicional de venetoclax mais obinutuzumab em relação a ibrutinib, na população com LLC com mutação del17p não previamente tratada (sub-população 2). Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Um estudo de comparações diretas e indiretas (meta-análise em rede) entre venetoclax mais obinutuzumab vs obinutuzumab mais clorambucil, bendamustina mais rituximab, e ibrutinib, não mostrou diferenças entre grupos de tratamento na sobrevivência global, tendo o regime venetoclax mais obinutuzumab mostrado uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento, favorecendo venetoclax, em relação à sobrevivência livre de progressão. Na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs clorambucil mais obinutuzumab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo o grupo venetoclax, na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 3,444; IC95% 2,372 a 4,824). Na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs bendamustina mais rituximab também se observou uma diferença com significado estatístico, favorecendo o grupo venetoclax, na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 6,916; IC95% 3,172 a 13,110. Na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs ibrutinib, observou-se ainda uma diferença com significado estatístico, favorecendo o grupo venetoclax, na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 2,508; IC95% 1,332 a 4,305).
- A maioria dos estudos apresentavam dados de sobrevivência global imaturos. Assim, os resultados de sobrevivência global devem ser interpretados com cuidado.
- Não foi possível comparar venetoclax mais obinutuzumab com ibrutinib ou idelalisib mais rituximab, na população com LLC com mutação del17p não previamente tratada (sub-população 2).

Não foi possível comparar venetoclax mais obinutuzumab com fludarabina mais ciclofosfamida mais rituximab, na população com LLC sem mutação del17p não previamente tratada e elegíveis para regimes full-dose baseados

Venclyxto (Venetoclax)

em fludarabina, pelo que se recomenda que o regime venetoclax mais obinutuzumab não seja financiado nesta sub-população.

A certeza da evidência de meta-análises em rede Bayesianas deve ser avaliada usando a metodologia de análise de limiares, sendo esta avaliação da responsabilidade do TAIM. Como o TAIM não incluiu esta análise no processo submetido, não foi possível avaliar a certeza da evidência.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custo de tratamento com a duração um ano entre o medicamento em avaliação vs seis anos da alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, concluiu-se que o custo da terapêutica com Venclyxto (venetoclax) + obinutuzumab é inferior ao custo da terapêutica com ibrutinib.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar 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.

11. Conclusões

A Comissão avaliou o benefício adicional de venetoclax mais obinutuzumab na indicação “para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) previamente não tratados”.

A Comissão concluiu que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do regime venetoclax mais obinutuzumab em comparação com obinutuzumab mais clorambucil, bendamustina mais rituximab e ibrutinib.

Não foi demonstrado benefício adicional de venetoclax mais obinutuzumab em relação a ibrutinib, na população com LLC com mutação del17p não previamente tratada (sub-população 2). Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º8, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Um estudo de comparações diretas e indiretas (meta-análise em rede) entre venetoclax mais obinutuzumab vs obinutuzumab mais clorambucil, bendamustina mais rituximab, e ibrutinib, não mostrou diferenças entre grupos de tratamento na sobrevivência global, tendo o regime venetoclax mais obinutuzumab mostrado uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento, favorecendo venetoclax, em relação à sobrevivência livre de progressão. Na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs clorambucil mais obinutuzumab, observou-se uma diferença com significado estatístico, favorecendo o grupo venetoclax, na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 3,444; IC95% 2,372 a 4,824). Na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs bendamustina mais rituximab também se observou uma diferença com significado estatístico, favorecendo o grupo venetoclax, na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 6,916; IC95% 3,172 a 13,110. Na comparação venetoclax mais obinutuzumab vs ibrutinib, observou-se ainda uma diferença com significado estatístico, favorecendo o grupo venetoclax, na sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 2,508; IC95% 1,332 a 4,305).
- A maioria dos estudos apresentavam dados de sobrevivência global imaturos. Assim, os resultados de sobrevivência global devem ser interpretados com cuidado.
- Não foi possível comparar venetoclax mais obinutuzumab com ibrutinib ou idelalisib mais rituximab, na população com LLC com mutação del17p não previamente tratada (sub-população 2).

Não foi possível comparar venetoclax mais obinutuzumab com fludarabina mais ciclofosfamida mais rituximab, na população com LLC sem mutação del17p não previamente tratada e elegíveis para regimes full-dose baseados

Venclyxto (Venetoclax)

em fludarabina, pelo que se recomenda que o regime venetoclax mais obinutuzumab não seja financiado nesta sub-população.

O custo da terapêutica com Venclyxto (venetoclax) + obinutuzumab é inferior ao custo da terapêutica com ibrutinib.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico. Venetoclax mais obinutuzumab. INFARMED IP. Versão final. 14 de maio de 2021
2. Pharmerit International. Indirect treatment comparison of venetoclax plus obinutuzumab versus other treatments as frontline therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Technical Report – update with August 2019 data cut. January 31, 2020. Version 7.0
3. Pharmerit International. Systematic literature review of clinical evidence for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. October 21st, 2019. Version 4.1
4. Clinical Study Report. Study BO25323 (CLL14). A prospective, open-label, multicenter randomized phase III trial to compare the efficacy and safety of a combined regimen of obinutuzumab and venetoclax (GDC-0199ABT 199) versus obinutuzumab and chlorambucil in previously untreated patients with CLL and coexisting medical conditions. Report No 1088081. February 2019.
5. Hillmen, P. et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *The Lancet* 385, 1873-1883, doi:10.1016/s0140-6736(15)60027-7 (2015).
6. Moreno, C. et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 20, 43-56, doi:10.1016/s1470-2045(18)30788-5 (2019).
7. Barr, P. M. et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 103, 1502-1510, doi:10.3324/haematol.2018.192328 (2018).
8. Woyach, J. A. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 379, 2517-2528, doi:10.1056/NEJMoa1812836 (2018).
9. Michallet, A. S. et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 103, 698-706, doi:10.3324/haematol.2017.170480 (2018).
10. Goede, V. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 29, 1602-1604, doi:10.1038/leu.2015.14 (2015).
11. Eichhorst, B. et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 17, 928-942, doi:10.1016/s1470-2045(16)30051-1 (2016).
12. Shanafelt, T. D. et al. 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): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). *Blood* 132, LBA-4-LBA-4, doi:10.1182/blood-2018-120779 (2018).