

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-
CD20 NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA E IMPACTO
ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE NO SUS**

RAFAEL DE SOUZA MATOS

Belo Horizonte/MG

2021

RAFAEL DE SOUZA MATOS

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-
CD20 NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA E IMPACTO
ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE NO SUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Dra. Juliana Alvares Teodoro

Belo Horizonte/MG

2021

Matos, Rafael de Souza.

M433a Avaliação da segurança e eficácia dos anticorpos monoclonais anti-CD20 no tratamento da leucemia linfocítica crônica e impacto orçamentário da incorporação do rituximabe no SUS / Rafael de Souza Matos. – 2021.
171 f.

Orientadora: Juliana Alvares Teodoro.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Linfócitos B – Teses. 2. Leucemia linfocítica crônica – Teses. 3. Medicamentos – Utilização – Teses. 4. Anticorpos monoclonais – Teses. 5. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. 6. Impacto Orçamentário – Teses. 7. Medicamentos – Custos – Teses. I. Teodoro, Juliana Alvares. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 616.99419

Elaborado por Aline Guimarães Amorim – CRB-6/2292



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

AValiação DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-CD20 NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA
LINFOCÍTICA CRÔNICA E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE NO SUS.

RAFAEL DE SOUZA MATOS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em
MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em
MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA.

Aprovada em 28 de SETEMBRO de 2021, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Juliana Alvares Teodoro - Orientadora (UFMG)
Profa. Alessandra Maciel Almeida (FCMMG)
Dr. Daniel Resende Faleiros (CONASEMS/DF)
Prof. Paulo Henrique Costa Diniz (UFMG).



Documento assinado eletronicamente por Alessandra Maciel Almeida, Usuário Externo, em 05/10/2021, às 11:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Paulo Henrique Costa Diniz, Médico, em 05/10/2021, às 13:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação, em 07/10/2021, às 13:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Daniel Resende Faleiros, Usuário Externo, em 11/10/2021, às 09:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 1002506 e o código CRC 6D150384.

Dedico esse trabalho aos meus pais,
Ana Maria e Everaldo,
aos meus irmãos Hugo e Frederico
e à minha esposa Rafaela

AGRADECIMENTOS

À Deus, nosso criador, por me conceder a sabedoria e a sustentação necessárias para trilhar o caminho do mestrado.

Aos meus pais, Ana Maria e Everaldo, por sempre me incetivarem em minhas escolhas e valorizarem especialmente os estudos.

Aos meus irmãos, Hugo e Frederico, que também incentivam e consideram importante minha dedicação nos estudos e na vida acadêmica.

A minha esposa Rafaela, pelo companheirismo na minha vida, e pela compreensão nessa trajetória; e que sempre se fez presente com motivação, apoio e entusiasmo durante todo o mestrado.

A minha madrinha Tânia, que em todo meu crescimento na vida me apoia e serve de inspiração para superar desafios.

Ao meu cumpadre André, por sua amizade e consideração, que ao longo do mestrado me ajudou a persistir na elaboração da pesquisa e por ter compartilhado suas experiências acadêmicas.

Ao Dr. André Soares Santos, que possibilitou em grande parte a execução desse trabalho e que sempre esteve disposto a compartilhar seus conhecimentos.

A minha orientadora, Prof. Juliana Alvares Teodoro, que acreditou e confiou em minha capacidade e prestou todo apoio e auxílio em todas as etapas do trabalho.

A equipe do NATS do HC UFMG, por proporcionarem minha participação em seus trabalhos e por terem colaborado em minha pesquisa de mestrado.

Aos meus colegas de trabalho da farmacotécnica, pelo apoio e incentivo em minha participação no mestrado e por terem compreendido e colaborado com reorganizações das escalas de trabalho.

A todos meus tios, tias, primos, primas, amigos, amigas, sogros e cunhados por todas as manifestações de apoio e colaboração em toda minha vida pessoal e acadêmica.

Ninguém é suficientemente perfeito, que não possa aprender com o outro e, ninguém é totalmente destituído de valores que não possa ensinar algo ao seu irmão

Franciso de Assis

RESUMO

Neoplasia que acomete principalmente os idosos, com idades entre 64 e 70 anos, a leucemia linfocítica crônica (LLC) é caracterizada pelo acúmulo de linfócitos B no sangue, tecidos linfoides secundários e medula. Possui causa desconhecida, proporciona aumento do risco pra anemia, hemorragia e infecções e a evolução clínica é variável entre os pacientes. Associado a outros quimioterápicos em primeira linha de tratamento, o anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe apresenta bons desfechos clínicos relevantes na terapia, de acordo com alguns estudos. O rituximabe é um medicamento de alto custo e, atualmente, o valor de repasse do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento em primeira linha da LLC é inferior a seu valor financeiro. Nesse cenário, propõe-se a condução de uma avaliação de tecnologia em saúde (ATS), com análise de eficácia, segurança e avaliação econômica por meio da análise impacto orçamentário (AIO). Para a avaliação, foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise em rede dos anticorpos monoclonais anti-CD20 para o tratamento da LLC e uma análise de impacto orçamentário do rituximabe no tratamento da doença. Na classificação da meta-análise, as associações contendo o rituximabe demonstraram resultados superiores à terapia padrão utilizada no SUS, principalmente nos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, exceto em termos de reações adversas. O modelo de AIO demonstrou aumento dos custos com a incorporação do medicamento ao final de cinco anos, no entanto, dentre os cenários propostos, o que estimou maior difusão de mercado do rituximabe apresentou menor custo total, dado seu resultado positivo na sobrevida livre de progressão. A AIO proporcionou melhor visualização financeira futura relacionada à incorporação do rituximabe a fim de contribuir, juntamente com uma análise de custo efetividade, com informações necessárias para o planejamento orçamentário do SUS e melhor cuidado aos pacientes com LLC.

Palavras-chave: linfócitos B; leucemia linfocítica crônica; rituximabe; Sistema Único de Saúde (SUS); avaliação de tecnologias em saúde; análise impacto orçamentário.

ABSTRACT

A neoplasm that mainly affects the elderly, aged between 64 and 70 years, the chronic lymphocytic leukemia (CLL) is characterized by the accumulation of B lymphocytes in the blood, secondary lymphoid tissues and marrow. Its cause is unknown, it provides an increased risk for anemia, hemorrhage and infections, and the clinical course varies among patients. Combined with other first-line chemotherapy, the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab has good results in therapy, according to some studies. Rituximab is a high-cost drug and, currently, the amount transferred by the Unified Health System (SUS) for the first-line treatment of CLL is lower than its financial value. In this scenario, it is proposed to conduct a health technology assessment (HTA), with analysis of effectiveness, safety and economic assessment through the budget impact analysis (BIA). For the evaluation, we performed a systematic review with network meta-analysis of anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of CLL and an analysis of the budgetary impact of rituximab in the treatment of the disease. In the classification of the meta-analysis, the associations containing rituximab demonstrated results that were superior to the standard therapy applied in the SUS, especially regarding the outcomes of overall survival and progression-free survival, except in terms of adverse reactions. The BIA model developed showed an increase in costs with the incorporation of the drug at the end of five years, however, among the proposed scenarios, the one that estimated greater market diffusion for rituximab had a lower total cost. The BIA performed provided better future financial visualization related to the incorporation of rituximab in order to contribute, together with a cost-effectiveness analysis, with information necessary for the budget planning of the SUS.

Keywords: B lymphocytes; chronic lymphocytic leukemia; rituximab; unified health system; health technology assessment; budget impact analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Sistemas de estadiamento clínico	18
Quadro 2 – Definição de resposta após o tratamento de pacientes com LLC	20
Figura 1 - Diagrama PRISMA seleção dos estudos	41
Figura 2 - Custo incremental nos cenários propostos	145
Figura 3 - Análise de sensibilidade para os custos ao final do horizonte temporal .	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégias farmacoterapêuticas incluídas na revisão sistemática	42
Tabela 2 - Principais resultados para sobrevida global	44
Tabela 3 - Principais resultados para sobrevida livre de progressão	45
Tabela 4 - Principais resultados para resposta global	46
Tabela 5 - Principais resultados para resposta completa	47
Tabela 6 - Principais resultados para eventos adversos graves	48
Tabela 7 - Estimativa da população a ser tratada	136
Tabela 8 - Projeção de <i>market share</i> do rituximabe no cenário alternativo 1	137
Tabela 9 - Projeção de <i>market share</i> do rituximabe no cenário alternativo 2	138
Tabela 10 - Taxa de progressão anual possível nos tratamentos comparados	138
Tabela 11 - Estimativa de indivíduos com progressão acumulada ao longo do horizonte temporal	138
Tabela 12 - Custo total do rituximabe por paciente	139
Tabela 13 - Custo procedimentos por paciente	140
Tabela 14 - Custos de tratamento e profilaxia de eventos adversos graves	140
Tabela 15 - Custos exames laboratoriais associados ao clorambucil	141
Tabela 16 - Custos exames laboratoriais associados ao rituximabe	141
Tabela 17 - Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade	142
Tabela 18 - Estimativa da população elegível ao tratamento no cenário alternativo 1	143
Tabela 19 - Estimativa da população elegível ao tratamento no cenário alternativo 2	143
Tabela 20 - Estimativa do impacto orçamentário no cenário alternativo 1	144
Tabela 21 - Estimativa do impacto orçamentário no cenário alternativo 2	144
Tabela 22 - Variação do impacto orçamentário na análise de sensibilidade	145

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIO	Análise de Impacto Orçamentário
APAC	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
BCL – 2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
BCR	<i>B-cell receptor</i>
CCDA	Citotoxicidade dependente de anticorpo
CDC	Citotoxicidade dependente do complemento
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CONASSEMS	Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DCLLSG	<i>Deutsche Chronischer Lymphatischer Leukämie Studiengruppe</i>
DE	Doença estável
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DP	Doença progressiva
EAG	Eventos Adversos Graves
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUA	Estados Unidos da América
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IGHV	<i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PNCTIS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
RC	Resposta Completa
RG	Resposta global
RP	Resposta Parcial

SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologias e Insumos Estratégicos
SG	Sobrevida Global
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
USD	<i>United States Dollar</i>

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
1.1 Introdução	13
1.2 Leucemia Linfocítica Crônica.....	15
1.3 Tratamento oncológico no Brasil	23
1.4 Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	26
1.5 Análise de Impacto Orçamentário	28
2 OBJETIVOS	30
2.1 Objetivo geral.....	30
2.2 Objetivos específicos.....	30
3 MÉTODOS	31
3.1 Desenho do estudo	31
3.1.1 Revisão sistemática	31
3.1.2 Análise de impacto orçamentário	33
4 ARTIGO DE RESULTADO 01	35
5 ARTIGO DE RESULTADO 02	131
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	154
7 CONCLUSÕES	155
8 ASPECTOS ÉTICOS	156
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	157
APÊNDICES	160
APÊNDICE A – Materiais Suplementares	160

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Introdução

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação e acúmulo de linfócitos B no sangue, tecidos linfoides secundários e medula (CALIGARIS-CAPPIO; HAMBLIN, 1999; GARICOCHEA, 2005; KIPPS et al., 2017; ROZMAN; MONTSERRAT, 1995). A doença tem etiologia desconhecida e um curso clínico variável, se desenvolvendo lentamente ao longo de meses ou anos. É oligo ou assintomática em muitos pacientes (CHIATTONE; FALCÃO, 2005; HALLEK, 2017; ROZMAN; MONTSERRAT, 1995; YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005), mas está associada a risco aumentado de anemia, hemorragia e infecções (HODGSON et al., 2011; KIPPS et al., 2017; WADHWA; MORRISON, 2006).

A LLC ocorre principalmente em idosos e seu diagnóstico é feito, na maioria das vezes, em pacientes entre os 64 e 70 anos de idade, sendo incomum em pessoas com menos de 30 anos (GONÇALVES et al., 2009; MIRANDA-FILHO et al., 2018; YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005). A doença afeta mais pacientes do sexo masculino do que feminino, na proporção de 1,7:1; e é menos frequente em indivíduos com ascendência asiática e do Oriente Médio (HALLEK, 2019; RODRIGUES et al., 2016).

A cura para LLC é rara, porém existem algumas opções terapêuticas para o tratamento ou controle da doença, dependendo do seu estágio (CHIATTONE; FALCÃO, 2005; HALLEK, 2017). As principais opções para pacientes com LLC são observação e acompanhamento da evolução da doença, especialmente em pacientes assintomáticos; transplante de células tronco, anticorpos monoclonais anti-CD20, agentes alquilantes e análogos de purina (CHIATTONE; FALCÃO, 2005; CHIORAZZI; FERRARINI, 2003; HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019). O rituximabe é um dos anticorpos monoclonais, do tipo anti-CD20, indicados em primeira linha de tratamento da LCC. Seu uso associado a outras opções terapêuticas, particularmente a quimioterapia citotóxica convencional, é recomendado por grupos internacionais e pelo Grupo Brasileiro de Leucemia Linfocítica Crônica (NABHAN; ROSEN, 2014; RODRIGUES et al., 2016).

No SUS, os medicamentos oncológicos fazem parte da Assistência Oncológica e estão incluídos em procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA/SUS (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS). As instituições credenciadas e habilitadas em oncologia são responsáveis pela padronização, aquisição e fornecimento dos medicamentos, e o ressarcimento da terapia é realizado de acordo com o código do procedimento registrado na APAC, por meio do repasse de recursos financeiros do Ministério da Saúde. Há algumas exceções, em que o Ministério da Saúde (MS) adquire os medicamentos de forma centralizada e os distribui aos hospitais por meio das Secretarias Estaduais de Saúde (SES), como é o caso da aquisição do rituximabe para quimioterapia dos Linfomas Difuso de Grandes Células B e Folicular (BRASIL, 2019).

A assessoria ao Ministério da Saúde para a incorporação, alteração e exclusão de medicamentos no SUS é de responsabilidade da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC), assim como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Para subsidiar suas recomendações em relação a tecnologias em saúde, a CONITEC utiliza como ferramenta a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), que tem por objetivo auxiliar os gestores em saúde na tomada de decisões quanto à incorporação de novas tecnologias. Na solicitação de ATS, o demandante deve apresentar à CONITEC estudos de eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário (BRASIL, 2016; LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019).

A análise de impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção ou remoção de uma tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos. Seu principal papel é prever o futuro impacto financeiro sobre o sistema de saúde (BRASIL, 2014; FERREIRA-DA-SILVA et al., 2012)

A constituição e publicação de PCDTs tem papel essencial na incorporação de tecnologias em saúde e esses documentos estabelecem, para várias doenças, o diagnóstico, o tratamento (com critérios de inclusão e exclusão definidos) e o acompanhamento dos pacientes (BRASIL, 2016; PONTAROLLI; MORETONI; ROSSIGNOLI, 2015). No SUS ainda não há PCDT para a LLC.

Com base em resultados de pesquisas científicas, alguns autores recomendam o uso do rituximabe associado a outros medicamentos oncológicos em primeira linha de tratamento para a LLC (BAUER et al., 2012; EICHHORST et al., 2021; HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019; MURTHY; PANEESHA, 2018). No entanto, no Brasil, o valor financeiro de repasse do SUS para o tratamento de primeira linha da LLC é inferior ao valor de mercado do rituximabe, dificultando o seu uso na prática clínica. Para o tratamento de primeira linha da LLC, o presente trabalho tem por finalidade avaliar a eficácia e segurança de estratégias terapêuticas contendo o rituximabe, e analisar o impacto orçamentário da incorporação do medicamento no SUS nesse contexto.

1.2 Leucemia Linfocítica Crônica

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é o tipo de leucemia mais comum em indivíduos adultos no mundo ocidental, ocorrendo mais comumente após os 50 anos de idade (RODRIGUES *et al.*, 2016; HALLEK *et al.*, 2018). Possui como característica o acúmulo no sangue periférico, medula óssea e órgãos linfoides, de linfócitos B clonais que expressam os antígenos de superfície celular CD5, CD19 e CD23, e menor expressão de CD20 e imunoglobulinas de superfície (HALLEK *et al.*, 2019). A Organização Mundial de Saúde define a LLC como uma neoplasia composta de linfócitos B monomórficos que usualmente co-expressam CD5 e CD23 (SWERDLOW et al., 2008). Alguns casos atípicos podem não expressar essas proteínas (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019).

As manifestações clínicas da LLC e sua subsequente evolução são variáveis. Cerca de 60% dos pacientes são assintomáticos e não requerem tratamento por muitos anos. Outros pacientes apresentam a doença em estado de progressão, com necessidade de terapia logo após o diagnóstico. Quando sintomático, frequentemente o indivíduo apresenta as queixas de sensações de fadiga e fraqueza inespecíficas, perda de peso não intencional, suores noturnos excessivos e plenitude abdominal com saciedade precoce (ZHANG *et al.*, 2014; RODRIGUES *et al.*, 2016; HALLEK *et al.*, 2019). A LLC também promove aumento da vulnerabilidade a infecções, em decorrência de alterações na imunidade humoral e na imunidade mediada por células. Em estágio avançado, o paciente pode apresentar intolerância a exercícios físicos,

devido à anemia secundária, à infiltração da medula óssea e ao agravamento das complicações infecciosas (SCARFÒ; FERRERI; GHIA, 2016).

Geralmente os pacientes possuem bom desempenho físico ao diagnóstico e, quando estão assintomáticos, a existência da doença será revelada após resultado de linfocitose em exame de rotina (RODRIGUES *et al.*, 2016; KIPPS *et al.*, 2017). Muitos sintomas possuem várias causas possíveis e, inclusive num mesmo paciente, geralmente são multifatoriais. A fadiga pode ser consequência do aumento de citocinas, por exemplo (HALLEK *et al.*, 2019). Infecções bacterianas que acometem o trato respiratório são as mais comuns e ocorrem devido à deficiência do sistema imunológico celular e humoral (RODRIGUES *et al.*, 2016; HALLEK *et al.*, 2019). O aumento dos linfonodos, denominado linfadenopatia, que pode ser observado em alguns pacientes, apresenta-se geralmente indolor e simétrico, com manifestação em áreas do pescoço, axila e inguinal. Em alguns casos também pode ocorrer esplenomegalia, com baço palpável abaixo da margem costal esquerda e relato de plenitude abdominal e/ou desconforto do hipocôndrio esquerdo. (RODRIGUES *et al.*, 2016; KIPPS *et al.*, 2017). Anemia e trombocitopenia geralmente são resultantes de infiltração da medula óssea, com supressão de sua atividade, assim como podem se relacionar a fenômenos autoimunes, tais como anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia imune e neutropenia imune (RODRIGUES *et al.*, 2016).

1.2.1 Diagnóstico

Frequentemente o diagnóstico da LLC é baseado em hemogramas, contagens diferenciais, esfregaço de sangue e imunofenotipagem do sangue periférico ou dos linfócitos da medula óssea (HALLEK, 2017; RAI; JAIN, 2016). Para o diagnóstico da LLC, a alteração laboratorial mais observada é o aumento absoluto de linfócitos sanguíneos acima do limite superior normal do adulto, com a presença de linfócitos B em quantidade igual ou acima de $5 \times 10^9/L$ por pelo menos três meses (HALLEK *et al.*, 2018; KIPPS *et al.*, 2017). Em relação à morfologia, as células apresentam-se como pequenos linfócitos maduros, com borda estreita do citoplasma e núcleo denso sem nucléolos discerníveis e cromatina parcialmente agregada. Outras características adicionais associadas à LLC são sombras nucleares de Gumprecht, ou células manchadas, encontradas como detritos celulares (HALLEK *et al.*, 2018).

Análise de citometria de fluxo ou imunohistoquímica de células mononucleares no sangue, medula ou linfonodos pode contribuir para distinguir a LLC dos outros tipos de linfomas (KIPPS et al., 2017). As células na LLC co-expressam o antígeno de superfície CD5 junto com os antígenos de células B, CD19, CD23 e baixos níveis de CD20 (HALLEK et al., 2018).

A condição mutacional dos genes da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV) nas células é um fator prognóstico robusto e independente que pode dividir a doença em dois grupos principais (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019; KIPPS et al., 2017). Pacientes que possuem células que expressam IGHV não mutado geralmente seguem um curso clínico desfavorável, com progressão precoce e sobrevida reduzida, quando comparados com pacientes que expressam IGHV mutado (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019).

Marcadores citogenéticos adicionais também são avaliados com o objetivo de definir o prognóstico, principalmente nas fases iniciais (EICHHORST et al., 2021). As alterações cromossômicas encontradas em até 80% dos casos são: deleção (13q), deleção (11q), deleção (17p) e trissomia 12 (KIPPS et al., 2017). A deleção (13q) é encontrada em cerca de 55 a 60% dos pacientes e está associada a um curso clínico mais favorável em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, quando detectada como única anormalidade. Os casos associados à exclusão 11q demonstram instabilidade genômica com prognóstico menos favorável e progressão precoce. Deleção (17q) ocorre geralmente em associação com a inativação do gene supressor de tumor TP53 e é o tipo mais raro no diagnóstico, no entanto, tem maior frequência na recidiva ou transformação da doença, confere prognóstico desfavorável e menor sobrevida. A inativação do gene supressor de tumor TP53 está envolvida na resistência à terapia com agentes quimioterápicos que danificam o DNA (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019).

1.2.3 Estadiamento

Para prever a sobrevida mediana e determinar o estágio da doença, dois sistemas de estadiamento clínico são amplamente utilizados: o de Rai e o de Binet (EICHHORST et al., 2021). Na prática clínica são fáceis de aplicar, baseiam-se em dados clínicos e laboratoriais (hemograma), e levam em consideração aspectos dos linfonodos, baço e fígado, além da presença de anemia e trombocitopenia

(RODRIGUES et al., 2016). O sistema de Rai classifica em baixo risco pacientes que possuem linfocitose com células leucêmicas no sangue e medula, ou apenas em um dos tecidos. A presença de linfocitose periférica no sangue, linfonodos aumentados em qualquer local e esplenomegalia e/ou hepatomegalia definem o paciente em nível de risco intermediário. Na definição de alto risco ocorre a inclusão de pacientes com anemia relacionada à doença, conforme o nível de hemoglobina ou trombocitopenia. No sistema de estadiamento de Binet considera-se o número de áreas linfoides envolvidas, conforme a presença de linfonodos aumentados ≥ 1 cm de diâmetro ou organomegalia, e se há anemia ou trombocitopenia (HALLEK et al., 2018). As características e classificações dos dois sistemas estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 – Sistemas de estadiamento clínico

Sistema Rai	
Estadiamento	Definição
Risco baixo Rai 0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfocitose $> 5 \times 10^9 / L$
Risco intermediário Rai I e II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfocitose e linfadenopatia ▪ Linfocitose e hepatomegalia e/ou esplenomegalia com ou sem linfadenopatia
Risco alto Rai III e IV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfocitose e hemoglobina $< 110g/L$ com ou sem linfadenopatia ou organomegalia ▪ Linfocitose e plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ com ou sem linfadenopatia ou organomegalia
Sistema Binet	
Estadiamento	Definição
A	Hemoglobina $\geq 100g/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ e < 3 regiões de linfonodos envolvidas
B	Hemoglobina $\geq 100g/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ e ≥ 3 regiões de linfonodos envolvidas
C	Hemoglobina $< 100g/L$ e plaquetas $< 100 \times 10^9/L$

Fonte: EICHHORST *et al*, 2021, p. 24

1.2.4 Tratamento

Pacientes recém-diagnosticados com doença em estágio inicial e assintomática, estadiamento Rai 0 e Binet A, devem ser monitorados até apresentarem sintomas de doença ativa e/ou progressiva; nesse caso, a estratégia

terapêutica adotada é de observação e espera, com indicação de exames clínicos e de contagem de células sanguíneas a cada três a 12 meses. Não existem evidências de benefícios clínicos de início de tratamento ao diagnosticar a LLC. Alguns estudos demonstram que o uso precoce de agentes alquilantes não trouxe ganhos de sobrevida em pacientes com a doença em fase inicial (EICHHORST et al., 2021; HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019).

O tratamento deve ser iniciado apenas em pacientes com doença sintomática ativa, que inclui os casos com estágios Binet A e B ativos, Rai 0 a II ativos, Binet C e Rai III a IV (EICHHORST et al., 2021). Todas as indicações de tratamento devem ser cuidadosamente avaliadas como relacionadas à LLC e o início deve ocorrer somente após a exclusão de outras causas, como doenças infecciosas ou outras doenças neoplásicas (RODRIGUES et al., 2016). De acordo com as diretrizes da iwCLL (Workshop Internacional sobre LLC), as condições que definem doença ativa são: perda de peso não intencional $\geq 10\%$ nos últimos seis meses, fadiga que compromete a realização de atividades habituais, febre de 38°C por duas ou mais semanas sem evidência de infecção, insuficiência da medula óssea com piora da anemia e trombocitopenia não causada por fenômenos autoimunes, anemia autoimune e/ou trombocitopenia pouco responsiva aos corticosteroides, linfadenopatia e esplenomegalia maciças, progressivas ou sintomáticas; envolvimento extranodal sintomático ou funcional e tempo de duplicação de linfócitos inferior a seis meses ou 50% de duplicação de linfócitos em menos de dois meses (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019).

Por ser uma doença que acomete principalmente os idosos, é muito importante avaliar o condicionamento e presença de comorbidades nos pacientes. Uma avaliação geriátrica abrangente, que contempla as dimensões do envelhecimento, além do status de desempenho, traria benefícios para melhor escolha do tratamento. De acordo com a aptidão física, comorbidade e expectativa de vida estimada, independente de diagnóstico específico de câncer, três grupos de pacientes idosos podem ser definidos para melhor escolha do manejo terapêutico. Um grupo é composto por pacientes fisicamente aptos sem ou com apenas comorbidades leves, que não impactam negativamente a expectativa de vida; outro grupo é formado por pacientes com comorbidades relevantes que têm impacto na expectativa de vida, e o terceiro grupo é de pacientes com expectativa de vida reduzida, devido a

comorbidades múltiplas ou graves fragilidades. Os três grupos citados são respectivamente classificados como “Go-Go”, “Slow-Go” e “No-Go”, conforme a escala cumulativa de classificação da doença (CIRS, *cumulative illness rating scale*) (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019; RODRIGUES et al., 2016) .

Os objetivos terapêuticos para os três grupos são diferentes. Para o primeiro grupo, pretende-se alcançar uma remissão a longo prazo e um prolongamento da sobrevida, enquanto para os segundo e terceiro grupos, o controle da doença e o controle/paliação dos sintomas devem ser buscados para a manutenção da qualidade de vida. Para escolher o tratamento também é importante considerar o perfil de risco genético da LLC. O mau prognóstico e a resistência a agentes quimioterápicos, associados com a deleção do braço curto do cromossomo 17 [del (17p)] ou com a mutação do gene TP53 indicam a necessidade de uma análise genética dessas características antes do início do tratamento (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019).

A avaliação da resposta ao tratamento deve incluir exames físicos e avaliação do sangue e da medula óssea. Os resultados dessas análises irão se enquadrar em dois grupos de parâmetros: grupo A, carga do tumor linfoide e sintomas constitucionais; e grupo B, sistema hematopoiético (quadro 2). Conforme os critérios dos dois grupos, haverá a definição em resposta completa (RC), resposta parcial (RP), doença progressiva (DP) e doença estável (DE). O tempo para avaliar a resposta deve ser de pelo menos dois meses após a finalização da terapia (HALLEK et al., 2018).

Quadro 2 – Definição de resposta após o tratamento de pacientes com LLC

Grupo	Parâmetro	RC	RP	DP	DE
A	Linfonodos	Nenhum \geq 1,5 cm	Diminuição \geq 50% do padrão	Aumento \geq 50% da linha de base ou da resposta	Mudança em torno de 49%
	Tamanho do fígado e/ou do baço	Tamanho do baço $<$ 13cm; tamanho normal do fígado	Diminuição \geq 50% da linha de base	Aumento \geq 50% da linha de base ou da resposta	Mudança em torno de 49%
	Sintomas constitucionais	Nenhum	Qualquer	Qualquer	Qualquer

	Contagem de linfócitos circulantes	Normal	Diminuição \geq 50% da linha de base	Aumento \geq 50% acima da linha de base	Mudança em torno de 49%
B	Contagem de plaquetas	$\geq 100 \times 10^9/L$	$\geq 100 \times 10^9/L$ ou aumento \geq 50% acima da linha de base	Diminuição \geq 50% da linha de base	Mudança em torno de 49%
	Hemoglobina	$\geq 11g/dL$ (não transfundido e sem eritropoietina)	$\geq 11g/dL$ ou aumento \geq 50% acima da linha de base	Diminuição de 2g/dL da linha de base	Aumento de 11g/dL ou 50% acima da linha de base ou diminuição de 2g/dL
	Medula	Normocelular, sem células de LLC e sem nódulos linfóides B	Presença de células CLL ou de nódulos linfóides B, ou nada	Aumento de células de CLL em 50% em sucessivas biópsias	Nenhuma mudança no infiltrado de medula

Fonte: HALLEK *et al*, 2018, p. 2752

1.2.4.1 Tratamento farmacológico

No ano de 1956, quando o agente alquilante clorambucil foi introduzido, o tratamento para LLC era paliativo. Posteriormente, na década de 1980, terapias combinadas com ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP) ou a terapia com ciclofosfamida, vincristina e prednisona, foram comparadas ao clorambucil em estudos randomizados, mas não foram capazes de promover benefícios claros, devido à maior taxa de toxicidade (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019). Com a introdução de análogos da purina, foram obtidas taxas de resposta gerais e completas e melhor sobrevida livre de progressão em comparação com o regime CHOP e o clorambucil (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019; NABHAN; ROSEN, 2014).

Como os análogos da purina e os agentes alquilantes possuem diferentes mecanismos de ação e perfil de toxicidade parcialmente não sobreposto, a combinação de fludarabina e ciclofosfamida promove efeito sinérgico citotóxico sobre as células da LLC, o que resulta em melhor taxa de resposta global, resposta completa

e sobrevida livre de progressão (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019; NABHAN; ROSEN, 2014).

O rituximabe é um anticorpo monoclonal e foi o primeiro medicamento imunoterápico utilizado em oncologia. Desenvolvido na década de oitenta, por meio de tecnologia que possibilitou a criação de um anticorpo murino-humano funcional, teve no ano de 1997 aprovação para uso em linfoma folicular pelo FDA (*Food and Drugs Administration*). O alvo de ligação do rituximabe é a fosfoproteína transmembrana CD20, expressa em células B em desenvolvimento e em muitas células B malignas (PIERPONT; LIMPER; RICHARDS, 2018). Estudos pré-clínicos iniciais demonstraram que o rituximabe pode mediar citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e citotoxicidade celular dependente de anticorpo (CCDA) contra alvos tumorais CD20 (JAGLOWSKI; BYRD, 2010). Seu uso isolado é efetivo para o tratamento de linfomas que progridem lentamente, mas não para LLC. Melhor resultado de efeito sinérgico foi obtido por meio de sua combinação com fludarabina e ciclofosfamida (FCR) em vários estudos de fase II e retrospectivos. Os resultados do esquema FCR foram taxa de resposta global de 95%, taxa de remissão completa de 72%, sobrevida global em seis anos de 77% e sobrevida livre de progressão de 80 meses. Entretanto, esse regime de tratamento foi considerado mais tóxico para pacientes maiores de 65 anos de idade, com maior probabilidade de interrupção do tratamento (CASAN et al., 2018; NABHAN; ROSEN, 2014; RODRIGUES et al., 2016).

Obinutuzumabe e ofatumumabe são outros dois anticorpos monoclonais do tipo anti-CD20 que possuem evidências de serem eficazes no tratamento da LLC. O obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, do tipo 2 direcionado contra CD20, que aumenta a depleção de células B malignas no sangue de pacientes com LLC. Seu uso contra a doença foi aprovado em 2013 pelo FDA para o tratamento de pacientes não tratados previamente. Do tipo 1 e totalmente humano, o ofatumumabe se liga mais fortemente ao CD20 e, após a ligação, promove citotoxicidade dependente de complemento e não a morte da célula B por apoptose. Possui aprovação pelo FDA e pela Agência Européia de Medicamentos (EMA) para uso em casos refratários à fludarabina e ao alemtuzumabe (CASAN et al., 2018; RAI; JAIN, 2016). O alemtuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra antígenos CD52, promove a lise celular mediada por complemento, toxicidade dependente de anticorpos e possivelmente indução de apoptose; seu uso é reservado

para pacientes com LLC avançada tratada anteriormente e pacientes com marcadores genéticos de alto risco (HALLEK, 2019; WARNER; ARNASON, 2012).

Em geral, o tratamento mais eficaz deve ser administrado quando iniciada a terapia, devido ao benefício de sobrevivência demonstrado com quimioterapias utilizadas em primeira linha (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019). Para pacientes com boas condições físicas (fisicamente ativos, sem grandes problemas de saúde e função renal normal) e citogenética favorável (nenhuma del(17p)/mutação TP53), a terapia composta de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) está entre os esquemas indicados em primeira linha de tratamento (EICHHORST et al., 2021; MURTHY; PANEESHA, 2018).

1.2.4.2 Tratamento não farmacológico

A única terapia curativa para a LLC é o transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH alogênico) (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019). Geralmente o transplante é indicado para pacientes jovens, em boa forma física, nos quais ocorreu falha no tratamento com inibidor de BCR / BCL2, principalmente os que possuem mutações em TP53 (DELGADO et al., 2020). Fatores que influenciam negativamente o resultado da quimioterapia na LLC, como o gene IGHV não-mutado, anormalidades genéticas desfavoráveis e a refratariedade aos análogos de purina, não afetam adversamente a sobrevida livre de progressão ou a sobrevida global após o transplante (RODRIGUES et al., 2016).

1.3 Tratamento oncológico no Brasil

1.3.1 Histórico

No início do século XX, as agendas políticas de saúde no Brasil eram destinadas principalmente ao combate das endemias, enquanto os países desenvolvidos já identificavam o câncer como problema de saúde pública (SILVA et al., 2017). A partir da década de 30, por atuação de alguns pesquisadores brasileiros na área, o câncer passou a ser abordado como um problema sanitário a ser enfrentado pelo Estado e, em 1941, foi criado o Serviço Nacional de Câncer (SNC), destinado a orientar e controlar a campanha de câncer em todos os países (PARADA et al., 2008). Em seus primeiros anos, o SNC possuía um pequeno raio de atuação, mas, com o passar do tempo, progressivamente a ele se incorporaram diversos hospitais filantrópicos,

unidades mantidas por governos estaduais e entidades civis (ligas) de apoio à criação de novas instituições (TEIXEIRA *et al.*, 2012). Depois de incorporadas, as instituições passavam a receber auxílio financeiro do Ministério da Saúde e ajuda técnica do SNC. Com esse processo foram dados os primeiros passos na criação de uma ação nacional contra a doença e, a partir dos anos 1950, ocorreu a ampliação do auxílio federal às instituições regionais (TEIXEIRA, 2010).

Em 1957, foi inaugurado o hospital-instituto, atualmente denominado Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), com a responsabilidade de organizar, orientar, fiscalizar e executar as atividades relacionadas ao câncer em todo país, e que passou a ser sede do SNC (PARADA *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2017). A partir da criação do instituto, devido aos esforços das ações para controle do câncer, no ano de 1967 foi institucionalizada a Campanha Nacional de Combate ao Câncer (PARADA *et al.*, 2008). Entretanto, com o golpe militar de 1964, ocorreram retrocessos nas ações de controle do câncer e no papel do Estado, os dirigentes do Ministério da Saúde, baseados em ideais de liberalismo econômico e com uma concepção privatizante em relação à saúde, passaram a considerar que o câncer era uma questão da medicina hospitalar privada e que, por não ser uma doença epidêmica ou contagiosa, não era um problema de saúde pública, e seu controle deveria ser feito por meio de ações curativas individuais (TEIXEIRA *et al.*, 2012).

Após a fase de retrocesso em políticas de controle do câncer, nos anos 80 foi criado o Programa de Oncologia (Pro-Onco), com o objetivo de retomar o controle da doença (PARADA *et al.*, 2008). Em 1986, o Ministério da Saúde, através do INCA, em parceria com o Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (INAMPS), começou a implantar programas nacionais de controle do câncer, como educação em cancerologia nas escolas médicas, controle e avaliação em oncologia e registros de câncer e controle do tabagismo, além dos cânceres de colo uterino e mama (GADELHA, 2018). Com a promulgação da Constituição Federal no ano de 1988, que considera a saúde como direito de todos e dever do Estado; e com a criação do Sistema Único de Saúde no ano de 1990, através da Lei nº 8.080, profundas transformações ocorreram na área de atuação do INCA, que passou a assumir o papel de agente diretivo das políticas de controle de câncer no país (PARADA *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2017).

1.3.2 Forma de remuneração dos prestadores de tratamento oncológico

Financiamento é um recurso de caráter indutor para o desenvolvimento de ações e serviços de saúde. Em relação à assistência farmacêutica, os valores financeiros podem ser alocados para a aquisição de medicamentos e para estruturação dos serviços (SILVA *et al.*, 2019). O financiamento da assistência farmacêutica, assim como o financiamento do SUS, é realizado pela União, os 26 estados, o Distrito Federal e todos os municípios. Os recursos federais são repassados na forma de blocos, entre os quais o bloco da assistência farmacêutica é dividido em três componentes: básico (medicamentos que dão suporte às ações de atenção primária em saúde, estratégico (medicamentos das terapêuticas que envolvem os problemas endêmicos ou outras vulnerabilidades epidemiológicas em grupos sociais ou em regiões específicas, e especializado (medicamentos que apresentam elevado impacto orçamentário). No entanto, o financiamento de medicamento oncológicos não ocorre por meio dos componentes da assistência farmacêutica, os tratamentos para o câncer estão incluídos na categoria de Atenção Especializada de Média e Alta Complexidades (ACURCIO, 2013; PONTAROLLI *et al.*, 2015).

No SUS, não existe uma tabela associada a cada tumor, o financiamento da quimioterapia não é relacionado ao medicamento empregado, mas sim, ao procedimento realizado (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2009; SILVA *et al.*, 2019). Os códigos dos procedimentos são independentes de qual esquema terapêutico será utilizado e são de acordo com a localização do câncer diagnosticado, estágios e a indicação; são também organizados por linhas e finalidades terapêuticas, grupos etários e utilização em situações especiais (PONTAROLLI *et al.*, 2015). O ressarcimento do tratamento é um valor médio mensal, de acordo com o esquema terapêutico utilizado, e a aquisição e fornecimento dos medicamentos são de responsabilidade do prestador de serviço contratualizado (SILVA *et al.*, 2019). O prestador do serviço de oncologia é livre para definir o tratamento de acordo com o que é estabelecido por seus protocolos institucionais, exceto quando há protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde. Existem numerosas portarias do Ministério da Saúde referentes a diferentes neoplasias e, para cada uma, está definido o valor disponível para tratamento pelo SUS e então paga-se

por ciclos de atendimento, tendo em vista a atenção integral ao paciente (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2009).

O fornecimento dos medicamentos para uso oncológico se dá por meio da notificação do fármaco nos procedimentos quimioterápicos no subsistema Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (APAC-SIA) (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2009; PONTAROLLI *et al.*, 2015). O SUS financia todas as modalidades de tratamento oncológico, que são o tratamento cirúrgico, quimioterápico, radioterápico, iodoterápico e transplantes (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2009). Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia são ressarcidos pelo Ministério da Saúde, conforme o código do procedimento registrado na APAC, por meio da respectiva secretaria de saúde (PONTAROLLI *et al.*, 2015). Dentre os objetivos do sistema APAC, há a garantia do fornecimento e a administração imediata pelo prestador, dos ciclos dos quimioterápicos em intervalos predeterminados e regulares (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2009).

Existem algumas exceções em que o Ministério da Saúde realiza a compra centralizada de medicamentos, envia-os para as Secretarias de Estado de Saúde e que, posteriormente, são enviados para as instituições que realizam tratamento oncológico. A exemplo disso, há o caso do trastuzumabe para câncer de mama, mesilato de imatinibe para um tipo de tumor gastrintestinal, leucemia mieloide crônica e leucemia linfoblástica aguda (Philadelphia Positivo); talidomida para mieloma múltiplo, e o rituximabe para o linfoma difuso de grandes células B e o linfoma folicular (PONTAROLLI *et al.*, 2015).

1.4 Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

Tecnologias em saúde são os recursos aplicados com a finalidade de promover saúde, prevenir e tratar as doenças e reabilitar pessoas, e tem como exemplos: medicamentos, produtos para saúde, procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte e os programas e protocolos assistenciais (BRASIL, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define que as tecnologias em saúde constituem um componente essencial dos sistemas de saúde. Um sistema de saúde

eficaz deve garantir o acesso equitativo a tecnologias que têm qualidade, segurança, eficácia e custo-efetividade comprovados, e sua utilização deve estar baseada em evidências científicas de qualidade (SILVA; ELIAS, 2019). Entretanto, o arsenal de intervenções na área da saúde é vasto e em contínua ampliação, o que implica em desafios para os sistemas universais de saúde com recursos públicos finitos. Dentre os desafios estão, por exemplo, questões éticas da segurança dos dados relativos à saúde, padrões novos para aprovação de inovações que combinam diferentes tecnologias, impacto orçamentário da incorporação de tecnologias de alto custo e questões relacionadas ao acesso e cobertura aos serviços de saúde de grupos vulneráveis (BRASIL, 2009; SILVA; ELIAS, 2019).

Com a intenção de otimizar o uso dos recursos, em relação ao planejamento da incorporação e do uso de tecnologias em saúde, especialistas recomendam o uso de avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e de políticas de cobertura e preço (SILVA; ELIAS, 2019). ATS é um processo de pesquisa abrangente, que inclui a avaliação de repercussões clínicas, sociais, econômicas, éticas do uso e difusão de tecnologias em saúde (ELIAS, 2013).

Discussões a respeito de ATS no Brasil iniciaram na década de 1980, entretanto, as primeiras iniciativas sobre o tema datam do início dos anos 2000, quando foram desencadeadas uma série de ações e estratégias de governo para desenvolver atividades na área de ciência, tecnologia e inovação em saúde, e formular uma política nacional que abordasse a incorporação de tecnologias no SUS. (AMORIM et al., 2010; SILVA; ELIAS, 2019). Em 2003, com a criação da Secretaria de Ciência, Tecnologias e Insumos Estratégicos (SCTIE), o Ministério da Saúde deu início à construção de uma política de pesquisa em saúde no país, com abordagem do campo de ATS (ELIAS, 2013). No ano de 2004, a aprovação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS), seguida da instituição da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) em 2009, contribuíram para a implementação de atividades de ATS como apoio no processo de tomada de decisões no âmbito do SUS (SILVA; ELIAS, 2019).

Sancionada em 2011, a Lei nº 12.401 promoveu alterações na Lei Orgânica da Saúde (Lei 8.080), ao incluir dispositivos sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias na abrangência do SUS (LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019). A Lei nº 12.401 define que a incorporação, exclusão e alteração pelo SUS de

novos medicamentos, produtos e procedimentos, assim como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, com a assessoria da CONITEC (SILVA; ELIAS, 2019). Em funcionamento regular desde 2012, a CONITEC possui representantes de todas as secretarias do Ministério da Saúde, da Agência Nacional de Saúde Suplementar, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, da Sociedade Civil (Conselho Federal de Medicina e Conselho Nacional de Saúde) e dos conselhos de secretários estaduais e municipais de saúde (CONASS e CONASSEMS) (GUIMARÃES, 2014). Também em 2012, foi criado o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) que tem como competências o monitoramento e a avaliação da incorporação de tecnologias em saúde, e o fornecimento de suporte às demandas da CONITEC (LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019). Na atividade de assessoria ao Ministério da Saúde, a CONITEC contribui com a elaboração de relatórios com base em evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança das tecnologias e avaliações econômicas comparativas dos seus custos e benefícios (SILVA; ELIAS, 2019).

1.5 Análise de Impacto Orçamentário

Análise de impacto orçamentário (AIO) está entre as principais ferramentas de ATS e permite aos gestores estimarem o potencial número de indivíduos elegíveis e gastos projetados para uma determinada tecnologia ao longo dos anos (MEDEIROS, *et al.*, 2018). A AIO avalia as consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, em um cenário de saúde com recursos finitos. É estimado o impacto econômico da incorporação (ou remoção) de uma intervenção, levando em consideração o conjunto das tecnologias disponíveis para o problema de saúde em análise (FERREIRA-DA-SILVA, *et al.*, 2012).

O impacto orçamentário está relacionado com as mudanças financeiras decorrentes da substituição de um cenário de referência por um novo cenário. O cenário de referência diz respeito às consequências financeiras do atual manejo do problema de saúde, já o novo cenário, ou cenário alternativo, demonstra os gastos consequentes da adoção de novos insumos e serviços. Para estruturar o modelo de AIO, além da definição dos cenários que serão analisados, é importante especificar a perspectiva de análise, que normalmente adota a perspectiva do pagador ou sistema

de saúde; e os custos diretos relacionados com o problema de saúde em questão (SILVA, *et al.*, 2017).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Conduzir um estudo de ATS, para avaliar a pertinência da incorporação do rituximabe à lista de tecnologias disponíveis no SUS para o tratamento de LLC

2.2 Objetivos específicos

Avaliar a eficácia e a segurança de quimioimunoterapia de primeira linha com anticorpos monoclonais anti-CD20 em pacientes com LLC, não tratados previamente, por meio de uma revisão sistemática com meta-análise em rede.

Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do rituximabe ao rol de medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de LLC.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma avaliação de tecnologia em saúde, abrangendo especificamente uma avaliação de eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais anti-CD20 para o tratamento de LLC e uma análise de impacto orçamentário da incorporação do rituximabe no SUS. De acordo com os objetivos específicos, esse estudo possui duas partes: 1. Revisão sistemática com meta-análise em rede; 2. Análise de impacto orçamentário.

Seguem abaixo os principais parâmetros metodológicos utilizados para composição de cada um dos estudos, melhor detalhados no conteúdo de cada artigo, nas seções 4 ARTIGO DE RESULTADOS 01 e 5 ARTIGO DE RESULTADOS 02.

3.1.1 Revisão sistemática

Apesar de muitos tratamentos terem sido avaliados por ensaios clínicos randomizados, não existem comparações diretas para todas as alternativas terapêuticas de interesse para LLC (CHENG et al., 2012). Com isso, além de realizar revisão sistemática com meta-análise direta, uma revisão sistemática com meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados foi conduzida para avaliar a eficácia e segurança de diferentes estratégias terapêuticas para o tratamento da LLC em primeira linha. A vantagem de se usar uma meta-análise em rede é a possibilidade de aumentar o corpo da evidência com comparações diretas e indiretas, e possibilitar a comparação de tecnologias que não foram feitas diretamente em estudos com comparadores ativos, preservando a randomização dentro dos ensaios (CHENG et al., 2012). Esse estudo seguiu os princípios do consenso PRISMA *Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions* (HUTTON et al., 2015).

Pergunta de pesquisa

Anticorpos monoclonais anti-CD20 são eficazes e seguros no tratamento em primeira linha da LLC, quando comparados a outras alternativas medicamentosas?

P – População: pacientes com LLC ou linfoma linfocítico de pequenas células.

I – Intervenção: qualquer estratégia utilizada no tratamento da LLC.

C – Comparador: qualquer estratégia utilizada no tratamento da LLC.

O – Desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta global, taxa de resposta completa e eventos adversos graves.

Busca na literatura

Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library (em Trials) e Lilacs/lbecs (via BVS) utilizando vários descritores, como “Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell”, “CLL”, “SLL”, “Lymphocytic Leukemia”, “first-line”, e “untreated”.

Critérios de elegibilidade

Ensaio clínico randomizado, que compararam medicamentos para o tratamento de primeira-linha de LLC ou linfoma linfocítico de pequenas células, dada a proximidade patológica dessas duas enfermidades (EICHHORST et al., 2021). Excluídos estudos conduzidos em pacientes recidivados, que são aqueles que tiveram resposta completa ou parcial previamente, mas apresentaram evidência de progressão depois de um período de seis meses ou mais, e pacientes refratários, que são aqueles que não apresentam resposta completa ou parcial ou apresentam progressão antes de seis meses (HALLEK; EICHHORST; CATOVSKY, 2019). Não foram feitas restrições de data, idioma ou localidade.

Seleção dos estudos

Na fase 1, as referências foram avaliadas quanto ao título e resumo. Na fase 2, os textos completos das referências que passaram pela fase 1 foram recuperados e avaliados para inclusão. Na fase 3, foi feita a coleta de dados referentes aos desfechos de interesse em uma planilha previamente construída em Microsoft Excel® 2013. As fases 1, 2 e 3 foram realizadas em duplicata por quatro pesquisadores (AS, AO, EG e RS) de forma independente e as divergências resolvidas por consenso.

Análise de dados

Uma síntese qualitativa dos resultados foi realizada agregando dados de diferentes estudos. Uma síntese quantitativa dos dados foi realizada por meio de meta-análises

diretas e meta-análise em rede. As meta-análises diretas compararam o tratamento quimioterápico associado ou não com anticorpos anti-CD20 e as meta-análises em rede foram conduzidas para avaliar cada estratégia de tratamento contra as outras (*head-to-head*). As meta-análises em rede combinam dados de comparações diretas e indiretas, dependendo da disponibilidade de comparações diretas, para fornecer uma estimativa de efeito comparativa (HOAGLIN et al., 2011). Tipicamente adotam dois pressupostos: (i) os estudos são independentes; (ii) há consistência entre os efeitos – transitividade. O objetivo de uma meta-análise em rede pode ser considerar toda a evidência relevante, responder perguntas de pesquisa na ausência de comparações diretas, melhorar a precisão nos resultados, ranquear intervenções, ou avaliar determinados componentes da rede (HOAGLIN et al., 2011).

3.1.2 Análise de impacto orçamentário

O desenvolvimento do modelo da análise de impacto orçamentário seguiu as recomendações metodológicas do documento Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil, 2014, do Ministério da Saúde. Também para elaboração da análise foram consideradas, como complemento, as orientações dos Princípios de boas práticas para análise de impacto orçamentário desenvolvidos pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR).

Integração das informações

As informações sobre estimativa da população de interesse e estimativa de custos dos tratamentos foram integradas em modelo estático, por meio de uma planilha eletrônica determinística.

Critérios aplicados na análise

Perspectiva - Sistema Único de Saúde;

Horizonte temporal - 5 anos;

População - Estimada por meio da incidência da Leucemia Linfocítica Crônica;

Cenários

Tratamento atual - Clorambucil comprimido;

Novo tratamento - Quimioimunoterapia contendo o rituximabe intravenoso;

Market share

Cenário base - 15% no primeiro ano e atingindo 75% no último ano;

Cenário alternativo - 8% no primeiro ano e atingindo 40% no último ano;

Custos

Tratamento atual – tratamento de reações adversas e exames laboratoriais associados;

Novo tratamento – custo do rituximabe, tratamento de reações adversas e exames laboratoriais associados;

Valor da APAC para 1ª e 2ª linha de tratamento da LLC.

Análise de sensibilidade – variação máxima e mínima nos parâmetros de incidência, superfície corporal e custo do rituximabe.

4 ARTIGO DE RESULTADO 01

Título

ANTICORPOS ANTI-CD20 PARA O TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: uma revisão sistemática e meta-análise de rede

ANTI-CD20 ANTIBODIES FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: a systematic review and network meta-analysis

Autores

Rafael de Souza Matos^{a,b};
André Soares Santos^{c,d};
Ananda Jessyla Felix Oliveira^{c,e};
Érica Sandy Dias Gonçalves^{c,e};
Juliana Alvares-Teodoro^b

^aHospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Filial Ebserh, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;

^bPrograma de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;

^cNúcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Filial Ebserh, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;

^dFaculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;

^eFaculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Revista da publicação

A definir

RESUMO

Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de estratégias terapêuticas contendo anticorpos anti-CD20 para o tratamento de primeira linha de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). Uma meta-análise de rede foi realizada para comparar diferentes estratégias terapêuticas para o tratamento da LLC. Todas as análises foram realizadas em no software R. As classificações favoreceram regimes terapêuticos baseados em inibidores de tirosina quinase de bruton associados ou não a um anticorpo anti-CD20. Este efeito foi demonstrado na análise de sobrevida geral (IR, AcaG, I e IG), sobrevida livre de progressão (AcaG, Aca, IG, IR e I), resposta global (IG, AcaG, Aca, I e IR) e resposta completa (AcaG e IG). Os regimes terapêuticos associados ao Clb (Clb, ClbR, ClbOfa) estão entre os mais seguros, mas não os mais eficazes. A avaliação da eficácia é favorável à recomendação de anticorpos anti-CD20 associados à quimioterapia para pacientes com leucemia linfocítica crônica.

PALAVRAS-CHAVE

Rituximabe; Leucemia Linfocítica Crônica de Células B; Produtos Biológicos; Avaliação de Tecnologia Biomédica; Análise.

ABSTRACT

This study aims to evaluate the efficacy and safety of therapeutic strategies containing anti-CD20 antibodies for the first-line treatment of patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). A network meta-analysis was conducted to compare different therapeutic strategies for the treatment of CLL. All analyzes were performed in R. The rankings favored therapeutic regimens based on bruton tyrosine kinase inhibitors associated or not with an anti-CD20 antibody. This effect was demonstrated in the analysis of overall survival (IR, AcaG, I, and IG), progression-free survival (AcaG, Aca, IG, IR, and I), overall response (IG, AcaG, Aca, I, and IR), and complete response (AcaG and IG). The therapeutic regimens associated with Clb (Clb, ClbR, ClbOfa) are among the safest, but not the most efficacious. The efficacy assessment is favorable to the recommendation of anti-CD20 antibodies in association with chemotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia.

KEYWORDS

Rituximab; Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell; Biological Products; Technology Assessment, Biomedical; Review.

1. Introdução

A leucemia linfocítica crônica (CLL) é uma neoplasia maligna linfoproliferativa heterogênea, caracterizada pelo acúmulo de linfócitos B clonais no sangue periférico, medula óssea e órgãos linfoides secundários com um imunofenótipo distinto que mostra uma expressão marcada de CD19, CD23 e CD5 e a baixa expressão de CD20 e imunoglobulinas de superfície [1-4]. Ocorre principalmente em idosos e é mais frequente em homens, com relação homem-mulher entre 1,5: 1 e 2: 1. A LLC está associada a um risco aumentado de anemia, hemorragia e manifestações autoimunes, na maioria dos casos dirigida contra células hematopoiéticas [1,5].

A cura da LLC é rara, mas um aumento na sobrevida dos pacientes tem sido observado com a evolução do tratamento farmacoterapêutico nos últimos anos [1,2,6]. O tratamento deve ser iniciado apenas em pacientes com doença sintomática ativa, que inclui casos com Binet A e B ativo, Rai 0 a II ativo, Binet C e Rai III a IV estágios [3,7]. As principais opções terapêuticas para pacientes com LLC são a quimioterapia e a imunoterapia [3]. Na Europa, institutos de saúde e sociedades de oncologia e hematologia recomendam o uso de anticorpos monoclonais anti-CD20, em regimes de tratamento, para a maioria das categorias de pacientes. Rituximabe e obinutuzumabe são os principais medicamentos recomendados para [8]. A National Comprehensive Cancer Network (NCCN), nos Estados Unidos, também recomenda regimes contendo anticorpos monoclonais anti-CD20 na primeira linha de tratamento para todos os perfis de pacientes, com preferência para regimes associados ao obinutuzumabe [9].

Nos Estados Unidos da América, o número estimado de pacientes vivendo com CLL que usam terapias orais deve aumentar de 128.000 para 199.000 entre 2011 e 2025 devido ao aumento do tempo de sobrevida com novas terapias. Bauer et al. [10] demonstrou maior sobrevida livre de progressão (HR = 0,64, IC 95% = 0,55-0,74, p-

valor $<0,00001$) e sobrevida global (HR = 0,78, IC 95% = 0,62-0,98, p-valor = 0,03) em pacientes que receberam imunoterapia (ICT) em comparação com a quimioterapia (CT) sozinha. O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança de estratégias terapêuticas contendo anticorpos anti-CD20 para o tratamento de primeira linha de pacientes com LLC.

2. Objetivos

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança de estratégias terapêuticas contendo anticorpos anti-CD20 para o tratamento de primeira linha de pacientes com LLC.

3. Métodos

Não há comparações diretas para todas as alternativas terapêuticas de interesse [7]. Portanto, uma revisão sistemática com meta-análise de rede de ensaios clínicos randomizados foi realizada para avaliar a eficácia e segurança de diferentes estratégias terapêuticas para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica. Além disso, uma meta-análise direta comparando quimioterapia + anticorpos anti-CD20 (ICT) e quimioterapia (CT) foi construída com os dados coletados.

Processo de pesquisa e seleção de literatura

Uma busca sistemática foi realizada no Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library e Lilacs / Ibecs (via BVS) usando vários descritores, como “Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell”, “CLL”, “SLL”, “Leucemia Linfocítica”, “primeira linha” e “não tratada” (Materiais Complementares - Apêndice B). Uma busca complementar foi realizada nas referências dos estudos incluídos, periódicos específicos, resumos de conferências e Google Scholar. As pesquisas foram realizadas em 13 de março de 2020. Ensaios clínicos randomizados comparando drogas para o tratamento de primeira linha de CLL ou linfoma linfocítico pequeno (SLL) foram incluídos [2,11]. Os pacientes nesses estudos devem ser elegíveis para tratamento de acordo com os critérios atuais [3,7]. Estudos conduzidos em pacientes com recidiva e pacientes

refratários foram excluídos [2]. Protocolos publicados também foram consultados. Não houve restrições de data, idioma ou local.

Desfechos avaliados

O desfecho primário avaliado foi a sobrevida global (SG). Os desfechos secundários incluíram sobrevida livre de progressão (SLP), resposta completa (CR), taxa de resposta global (RG) e eventos adversos graves (EAGs). EAGs foram aqueles classificados pelos autores dos estudos primários como graves ou grau 3 ou superior. O *National Cancer Institute* (NCI) dos Estados Unidos da América, por meio dos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE), classifica em níveis de gravidade os eventos adversos apresentados por pacientes em uso de quimioterapia para câncer. A CTCAE estabelece a classificação de eventos adversos de grau 1, gravidade leve, a grau 5, óbito relacionado ao evento adverso, com grau 3 considerado grave ou clinicamente significativo [12]. Quando os dados de EAG e grau 3 ou superior foram apresentados separadamente, foi selecionado o número de pacientes que apresentaram EAG. Dentre os estudos avaliados, os eventos adversos graves mais frequentes foram os relacionados a anemia, infecções, neutropenia e trombocitopenia.

Análise de dados

Realizou-se uma síntese qualitativa dos resultados agregando dados de diferentes estudos. As sínteses quantitativas foram realizadas por meio de meta-análises em rede. As meta-análises da rede foram conduzidas para avaliar os tratamentos em pares. Uma perspectiva frequentista foi adotada para determinar estimativas pontuais e intervalos de confiança de 95% (IC95%) para as medidas de associação de cada desfecho e de cada comparação [13,14]. Desfechos dicotômicos foram avaliados usando as razões de risco (RR). Os dados sobre a sobrevida global e livre de progressão foram avaliados usando a razão de risco (HR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). As análises frequentistas foram apresentadas com gráficos de floresta e classificações P-score [15-17]. Todas as análises foram realizadas em R [18] usando o pacote “netmeta” [15].

Análise de sensibilidade

A análise primária incluiu todos os estudos selecionados, independentemente da elegibilidade dos pacientes para fludarabina pelos critérios atuais. Essa análise também foi realizada por outra meta-análise, mas com menor número de estudos [11]. Duas outras análises foram apresentadas: (i) a primeira foi realizada com estudos que incluíram pacientes elegíveis para fludarabina; e (ii) o segundo com estudos que incluíram apenas pacientes inelegíveis para fludarabina de acordo com os critérios atuais [2,3].

Qualidade metodológica, nível de evidência e força de recomendação

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a escala Cochrane Collaboration Risk of Bias 2 (RoB-2) foi usada [19,20]. A avaliação do risco de viés nos estudos primários foi realizada em duplicata e os resultados divergentes foram reavaliados até que um consenso fosse alcançado. Para avaliar a qualidade das evidências, foi realizada uma análise qualitativa das dimensões propostas pelo GRADE para a meta-análise da rede [20–28].

4. Resultados

Seleção de estudos

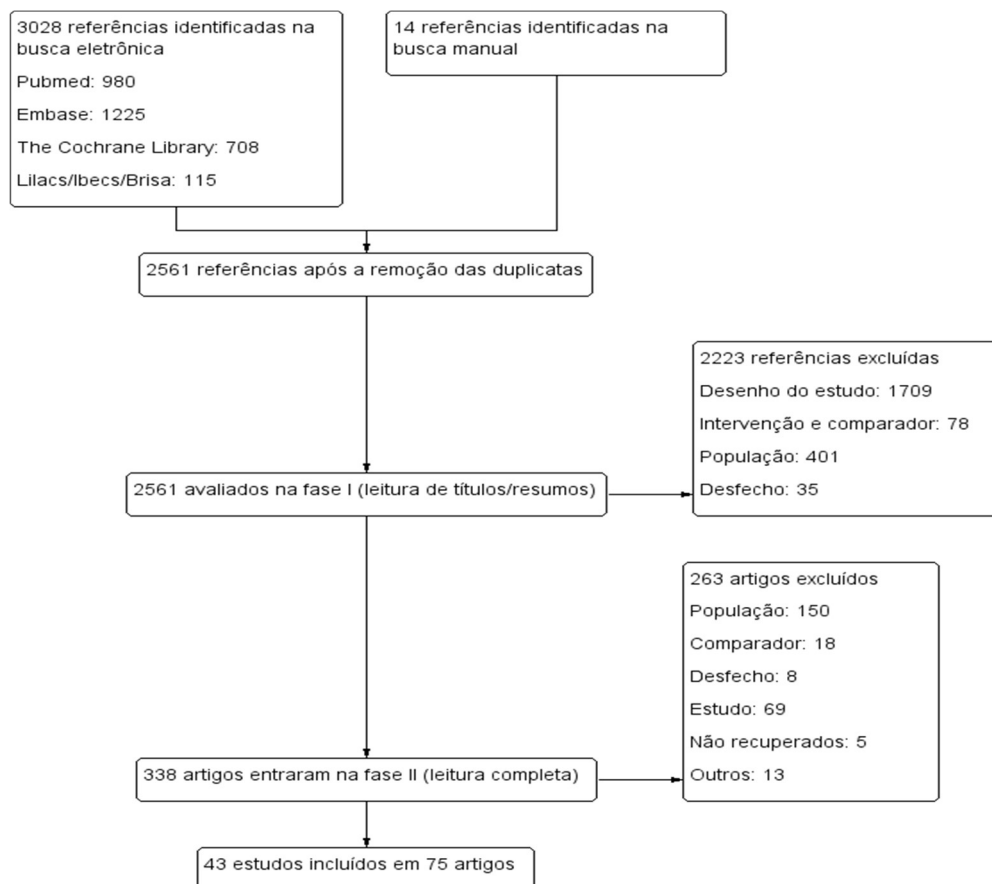
As buscas resultaram em 3.042 referências. Após a remoção das duplicatas, 2.561 referências entraram na fase I, das quais 2.223 foram excluídas. 338 referências entraram na fase II, das quais 5 não foram encontradas (Apêndice A). Na análise final, foram incluídos 53 artigos referentes a 43 estudos. O fluxograma do estudo é apresentado na Figura 1.

Características dos estudos incluídos

Dos 43 estudos incluídos, 29 incluíram pacientes elegíveis para fludarabina e 14 incluíram apenas pacientes inelegíveis. Apenas um estudo teve uma amostra com mais mulheres do que homens (ALLG CLL7). Seis estudos incluíram apenas idosos (65 anos de idade ou mais) (A041202; ALLG CLL5; ALLG CLL7; GCLLSG CLL5; ORIGEM; RESONATE-2). A maioria dos estudos teve amostras relativamente

grandes (100 pacientes ou menos: 6 estudos; 100 a 200 pacientes: 5 estudos; 200 a 300 pacientes: 12 estudos; mais de 300 pacientes: 20 estudos). Os estudos foram realizados em 49 países. Quatro estudos estão disponíveis apenas na forma de resumo (Abdelhamid et al. 2006; Ionita et al. 2008; Montserrat et al. 1988; Nikitin et al. 2013) (Apêndices B e C).

Figura 1 - Diagrama PRISMA seleção dos estudos



Os estudos agregados forneceram dados para a comparação de 37 estratégias terapêuticas que serão referidas pela sigla mais utilizada por simplicidade (Tabela 1). O estudo ARCTIC randomizou os pacientes para os grupos fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) e fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona e rituximabe (FCM-R). O recrutamento foi encerrado após a análise de toxicidade provisória e os pacientes submetidos a FCM-R passaram para o braço FCR. Portanto, apenas os dados da análise intermediária foram incluídos nesta avaliação. O estudo CALGB10404 incluiu análises separadas para pacientes com del (11q), que poderiam estar usando FCR ou fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe e lenalidomida (FCR-L)

e pacientes sem del (11q), que poderiam estar usando FR, FRL ou FCR. Esses resultados foram incorporados de forma desagregada na meta-análise para melhorar a comparabilidade dos resultados.

Tabela 1 - Estratégias farmacoterapêuticas incluídas na revisão sistemática

Sigla	Estratégia	Nº de estudos
A	Alemtuzumabe	1
Aca	Acalabrutinibe	1
AcaG	Acalabrutinibe + obinutuzumabe	1
B	Bendamustina	1
BR	Bendamustina + rituximabe	3
CdA	Cladribina	3
CdAC	Cladribina + ciclofosfamida	2
CdAMC	Cladribina + mitoxantrona + ciclofosfamida	1
CdAP	Cladribina + prednisona	1
CHOP	Ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona	5
CHOPMet	Ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona + metotrexato	1
CHP	Ciclofosfamida + doxorrubicina + prednisona	1
CMelP	Ciclofosfamida + melfalano + prednisona	1
Clb	Clorambucil	13
ClbG	Clorambucil + obinutuzumabe	4
ClbOfa	Clorambucil + ofatumumabe	1
ClbP	Clorambucil + prednisona	5
ClbR	Clorambucil + rituximabe	3
ClbT	Clorambucil + teofilina	1
COP	Ciclofosfamida + vincristina + prednisona	5
F	Fludarabina	7
FC	Fludarabina + ciclofosfamida	8
FCA	Fludarabina + ciclofosfamida + alemtuzumabe	2
FCG	Fludarabina + ciclofosfamida + obinutuzumabe	1
FCIb	Fludarabina + clorambucil	1
FCMR	Fludarabina + ciclofosfamida + mitoxantrona + rituximabe	2
FCR	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe	9

FCRL	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe + lenalidomida	1
FR	Fludarabina + rituximabe	2
FRL	Fludarabina + rituximabe + lenalidomida	1
GVe	Venetoclax + obinutuzumabe	1
I	Ibrutinibe	2
IG	Ibrutinibe + obinutuzumabe	1
IR	Ibrutinibe + rituximabe	2
L	Lenalidomida	1
PCR	Pentostatina + ciclofosfamida + rituximabe	1
PCRB	Pentostatina + ciclofosfamida + rituximabe + bevacizumabe	1

* Em destaque estratégias contendo anticorpos anti-CD20

Desfechos

Para apresentar os resultados das meta-análises da rede, todas as alternativas foram comparadas com a estratégia do clorambucil. Isso porque esse medicamento é mais utilizado no serviço público de saúde do Brasil para o tratamento de LLC, já que seu preço de custo é coberto pelo valor de ressarcimento do Ministério da Saúde às unidades que prestam serviços de oncologia, além disso, o clorambucil é disponível em todos os resultados para comparação. As meta-análises diretas compararam especificamente estratégias que avaliaram quimioterapia + anticorpos anti-CD20 (ICT) vs. quimioterapia (TC), considerando a mesma TC em ambos os grupos para isolar o efeito dos anticorpos anti-CD20 no tratamento dos pacientes.

Sobrevivência global (SG)

No total, 17 estratégias para esse resultado foram comparadas. Exceto para a associação FR, todas as outras alternativas contendo anticorpos anti-CD20 foram classificadas acima do clorambucil em monoterapia (Clb), com maior significância estatística demonstrada em ibrutinibe e rituximabe (IR) (HR = 0,13, IC 95% = 0,04-0,43), AcaG (HR = 0,22, IC 95% = 0,09-0,56) (Tabela 2). A meta-análise de estudos incluindo pacientes elegíveis para fludarabina, das cinco alternativas que foram classificadas acima do Clb, apenas RI mostrou significância estatística (HR = 0,13, IC

95% = 0,04-0,47). A meta-análise de estudos incluindo apenas pacientes inelegíveis para fludarabina comparou dez alternativas e a significância estatística foi mais proeminente no AcaG (HR = 0,21, IC de 95% = 0,08-0,54) (Apêndice D).

Três estudos geraram dados para avaliação da sobrevida global na meta-análise direta. As estratégias de ICT foram consideradas significativamente mais eficazes do que a CT em termos de sobrevida global (HR = 0,66, IC de 95% = 0,53-0,82, p-valor = 0,0002). A heterogeneidade foi considerada baixa na análise ($I^2 = 25,1\%$, p-valor = 0,26). Notavelmente, os resultados associados ao rituximabe (R) e obinutuzumabe (G) foram melhores do que os resultados associados ao ofatumumabe (Ofa), mas a diferença entre os subgrupos não foi estatisticamente significativa (Apêndice I).

Tabela 2 - Principais resultados para sobrevida global

Alternativa terapêutica	Hazard ratio para Sobrevida Global	Intervalo de confiança 95%	P-score
Clb	1.00	Referência	0.23
IR	0.13	(0.04-0.43)	0.98
AcaG	0.22	(0.09-0.56)	0.93
IG	0.43	(0.20-0.96)	0.75
ClbG	0.47	(0.30-0.74)	0.75
FCMR	0.51	(0.28-0.91)	0.70
GVe	0.58	(0.26-1.30)	0.59
ClbR	0.67	(0.45-1.00)	0.53
FCR	0.74	(0.51-1.06)	0.47
BR	0.77	(0.49-1.22)	0.43

Sobrevida livre de progressão (SLP)

Dezenove comparações foram incluídas na meta-análise em rede. Exceto para FR, as outras associações com anticorpos monoclonais anti-CD20 demonstraram resultados superiores ao Clb, incluindo AcaG (HR = 0,02, 95% CI = 0,01-0,04), IG (HR = 0,04, 95% CI = 0,02-0,09), ClbG (HR = 0,19, IC 95% = 0,13-0,29), FCR (HR = 0,24, IC 95% = 0,16-0,35) (tabela 3). Na meta-análise de pacientes elegíveis para fludarabina, todas as estratégias com exceção de FR foram superiores a Clb, com

resultados superiores para RI (HR = 0,10, IC de 95% = 0,06-0,16) e FCR (HR = 0,26, 95% CI = 0,21-0,34). Na meta-análise de estudos conduzidos em pacientes inelegíveis para fludarabina, todas as dez estratégias alternativas foram classificadas em relação ao Clb. A significância estatística foi observada em praticamente todas as comparações. (Apêndice E).

Cinco estudos forneceram dados para a avaliação da sobrevida livre de progressão na meta-análise direta. As estratégias de ICT foram consideradas significativamente mais eficazes do que a CT em termos de sobrevida livre de progressão (HR = 0,48, IC de 95% = 0,32-0,74, valor de p = 0,0008). A heterogeneidade foi considerada alta e significativa ($I^2 = 92,9\%$, valor de p <0,0001). Os três subgrupos obtiveram resultados significativos. A magnitude do efeito foi maior, mas não significativa, com G em comparação com R e Ofa (Apêndice I).

Tabela 3 - Principais resultados para sobrevida livre de progressão

Alternativa terapêutica	Hazard ratio para Sobrevida Livre de Progressão	Intervalo de confiança 95%	P-score
Clb	1.0	Referência	0.08
AcaG	0.02	(0.01-0.04)	1.00
IG	0.04	(0.02-0.09)	0.90
GVe	0.07	(0.03-0.13)	0.84
IR	0.11	(0.07-0.18)	0.76
FCMR	0.18	(0.09-0.37)	0.64
ClbG	0.19	(0.13-0.29)	0.63
FCR	0.24	(0.16-0.35)	0.57
BR	0.33	(0.22-0.48)	0.47
ClbR	0.50	(0.35-0.71)	0.31
ClbOfa	0.57	(0.38-0.85)	0.27

Taxa de resposta global

Trinta e quatro alternativas terapêuticas foram avaliadas para a taxa de resposta global. Desse montante, 28 alternativas foram consideradas superiores ao clorambucil, porém a significância estatística foi alcançada apenas em 23, incluindo

as associações com os anticorpos monoclonais anti-CD20 obinutuzumabe e rituximabe IG (HR = 2,58, IC 95% = 1,76-3,79), AcaG (HR = 2,56, IC 95% = 1,76-3,71), GVe (HR = 2,56, IC 95% = 1,76-3,73), BR (RR = 1,88, IC 95% = 1,51-2,34), FCR (RR = 1,85, IC de 95% = 1,53-2,23) (tabela 4). Em estudos com pacientes elegíveis para fludarabina, 19 alternativas terapêuticas foram classificadas acima do Clb e entre os resultados estatisticamente significativos estão IR (RR = 1,69, IC 95% = 1,16-2,47) e FCR (RR = 1,58, IC 95% = 1,20- 2.08). Na meta-análise de estudos realizados com pacientes inelegíveis para fludarabina, todas as associações com anticorpos monoclonais anti-CD20 são estatisticamente preferíveis ao Clb. (Apêndice F).

Tabela 4 - Principais resultados para resposta global

Alternativa terapêutica	Risco relativo para Resposta Global	Intervalo de confiança 95%	P-score
Clb	1.0	Referência	0.16
AcaG	2.56	(1.76-3.71)	0.93
IR	2.11	(1.67-2.66)	0.83
ClbG	2.16	(1.62-2.87)	0.82
BR	1.88	(1.51-2.34)	0.72
FCR	1.85	(1.53-2.23)	0.72
ClbR	1.79	(1.43-2.23)	0.65
ClbOfa	1.20	(0.94-1.54)	0.30

Cinco estudos forneceram dados para a avaliação da resposta global na meta-análise direta. As estratégias de ICT foram significativamente mais eficazes do que a CT (RR = 1,25, IC 95% = 1,08-1,43, valor p = 0,0024). A heterogeneidade foi considerada alta e significativa (I² = 92,4%, p-valor <0,0001). O estudo GCLLSG CLL11 foi removido por meio de análise de sensibilidade, pois demonstrou resultados muito favoráveis para anticorpos anti-CD20. Mesmo após a retirada do estudo, os resultados permaneceram favoráveis ao ICT (RR = 1,10, IC 95% = 1,02-1,18, p-valor = 0,0122; I² = 78,1%, p-valor = 0,0034) (Apêndice I)

Taxa de resposta completa

A análise da resposta completa incluiu 35 alternativas terapêuticas. Trinta alternativas foram consideradas superiores ao Clb, mas a significância estatística foi alcançada apenas em 22, incluindo AcaG (HR = 30,31, IC 95% = 6,04-143,56), FCR (RR = 9,63, IC 95% = 4,95-18,76), BR (RR = 8,26, IC 95% = 3,74-18,24) e IR (RR = 4,58, IC 95% = 1,99-10,53) (tabela 5). A meta-análise de estudos realizados em pacientes elegíveis para fludarabina demonstrou melhores resultados para todas as associações com anticorpos monoclonais anti-CD20, como FCR (RR = 9,02, IC 95% = 4,06-20,07) e BR (RR = 7,00, 95 % CI = 2,38-20,62). Na meta-análise de estudos realizados apenas em pacientes inelegíveis para fludarabina, as alternativas mais bem avaliadas foram AcaG (HR = 54,65, IC 95% = 4,06-734,79) e IG (HR = 45,83, IC 95% = 3,45-608,76) (Apêndice G).

Tabela 5 - Principais resultados para resposta completa

Alternativa terapêutica	Risco relativo para Resposta Completa	Intervalo de confiança 95%	P-score
Clb	1.00	Referência	0.15
AcaG	30.31	(6.40-143.56)	0.95
FCRL	18.46	(5.05-67.52)	0.89
FCG	16.75	(3.82-73.39)	0.86
FCR	9.63	(4.95-18.76)	0.79
ClbOfa	10.91	(2.90-40.49)	0.78
ClbG	10.22	(3.08-33.86)	0.77
BR	8.26	(3.74-18.24)	0.74
IR	4.58	(1.99-10.53)	0.55
ClbR	3.14	(1.22-8.08)	0.44

Cinco estudos forneceram dados para avaliar a resposta completa na meta-análise direta. As estratégias de ICT foram consideradas significativamente mais eficazes do que a CT (RR = 4,85, IC 95% = 2,02-11,63, valor de p = 0,0004). A heterogeneidade foi considerada alta e significativa (I² = 76,9%, p-valor = 0,0006). O estudo GCLLSG CLL11 foi removido por meio de análise de sensibilidade, pois demonstrou resultados muito favoráveis para anticorpos anti-CD20. As análises ainda são muito favoráveis

ao ICT neste cenário (RR = 3,79, IC 95% = 1,59-9,03, p-valor = 0,0026; I2 = 80,5%, p-valor = 0,0015) (Apêndice I).

Eventos adversos graves

A análise de eventos adversos graves incluiu 20 estratégias terapêuticas. As estratégias Clb, clorambucil e rituximabe (ClbR) e ClbOfa foram as mais bem classificadas. As alternativas terapêuticas Clb, fludarabina e ciclofosfamida (FC) e ibrutinibe (I) quando associadas ao rituximabe foram classificadas melhor do que as associações com Obinutuzumabe, com os resultados Clb (RR = 1,18, IC 95% = 0,93-1,50), FCR (RR = 1,96, IC de 95% = 1,40-2,75) e IR (RR = 1,86, IC de 95% = 1,38-2,53) (tabela 6). A análise dos estudos realizados com pacientes elegíveis para fludarabina demonstrou que o Clb foi considerado a estratégia mais segura. Essa diferença foi considerada significativa para todos eles. Na avaliação de estudos realizados em pacientes inelegíveis para a fludarabina, um estudo foi retirado por formar uma sub-rede, desconectada de outros tratamentos. Esta meta-análise incluiu 12 alternativas. Todas as alternativas foram classificadas abaixo de Clb (Apêndice H).

Tabela 6 - Principais resultados para eventos adversos graves

Alternativa terapêutica	Risco relativo para Resposta Completa	Intervalo de confiança 95%	P-score
Clb	1.0	Referência	0.97
ClbR	1.18	(0.93-1.50)	0.87
BR	1.44	(1.10-1.88)	0.70
ClbG	1.51	(1.18-1.93)	0.65
IR	1.86	(1.38-2.53)	0.43
FCR	1.96	(1.40-2.75)	0.37
IG	2.49	(1.63-3.80)	0.23
AcaG	2.78	(1.76-4.38)	0.17

Cinco estudos contribuíram para a avaliação de eventos adversos graves na meta-análise direta. As associações de TIC tiveram os piores resultados para eventos adversos do que a TC. A heterogeneidade foi considerada substancial, mas não

significativa. Na análise de subgrupo, apenas o obinutuzumabe piorou significativamente o risco de eventos adversos graves (Apêndice I).

Avaliação da qualidade

A avaliação do risco de viés nos estudos incluídos encontrou valores entre “algumas preocupações” e “alto risco de viés” de acordo com os critérios sugeridos pela colaboração Cochrane (Apêndice J) [19,20]. Essa avaliação, entretanto, não parece representar bem a boa qualidade desses estudos. Pesquisadores do *German CLL Study Group*, *French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia*, *Eastern Cooperative Oncology Group*, *Alliance for Clinical Trials in Oncology*, e *Polish Adult Leukemia Group* participaram de muitos dos estudos. Esses estudos são bem conduzidos, e os protocolos de tratamento recomendados mundialmente tendem a estar de acordo com os resultados por eles encontrados [2–4,9]. Portanto, o risco de viés não é um problema sério para a maioria das comparações.

Os tratamentos mais bem estudados e mais relevantes são as estratégias baseadas em Clb (Clb, ClbR, ClbG), ibrutinibe (I, IR, IG), fludarabina (F, FC, FCR) e BR. Esses, não por acaso, são os esquemas terapêuticos mais recomendados nos protocolos. O fato de que comparações indiretas são usadas na meta-análise em rede não deve ser considerado uma razão para reduzir a qualidade da evidência [28]. O aumento da precisão na meta-análise em rede pode aumentar o nível de evidência, caso tenha sido previamente rebaixado por este critério [27]. No entanto, como há poucos estudos para a maioria das comparações, observa-se que os dados para muitas comparações são imprecisos.

A qualidade da evidência não foi rebaixada em nenhum estudo devido ao risco de viés, pelos motivos já explicados, e devido ao viés de publicação, uma vez que os métodos utilizados para avaliá-la dependem da existência de pelo menos dez estudos na meta-análise. Todos os resultados perderam qualidade devido à avaliação indireta porque diferentes esquemas terapêuticos foram usados com CT e anticorpo anti-CD20. A imprecisão foi demonstrada na análise da resposta completa e as análises de sobrevida livre de progressão, resposta global, resposta completa e eventos adversos graves mostraram inconsistência devido à heterogeneidade relevante.

Apesar disso, os dados mostram uma grande vantagem para as alternativas terapêuticas em termos de eficácia e uma perda relativamente pequena em termos de eventos adversos.

5. Discussão

A classificação dos esquemas terapêuticos em termos de desfechos de eficácia favorece os esquemas terapêuticos baseados em inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTKi), associados ou não a um anticorpo anti-CD20. Este efeito foi demonstrado na análise de sobrevida geral (IR, AcaG, I e IG), sobrevida livre de progressão (AcaG, Aca, IG, IR e I), resposta global (IG, AcaG, Aca, I e IR) e resposta completa (AcaG e IG). Os regimes de tratamento contendo a associação de ibrutinibe com anticorpos anti-CD20 estavam em melhores posições para os resultados de eficácia, principalmente SG e SLP, quando comparados ao clorambucil. No entanto, ao considerar o uso isolado de ibrutinibe em comparação com sua associação com obinutuzumabe, os resultados de SG foram muito próximos (HR = 1,04, IC 95% = 0,40-2,70). Na análise de SLP, também não houve diferença entre o uso isolado de ibrutinibe e o uso de ibrutinibe com rituximabe (HR = 1,14, IC 95% = 0,71-1,83). Woaych et al. [29] demonstraram que, ao adicionar rituximabe ao ibrutinibe, as taxas de resposta e SLP foram idênticas ao uso de ibrutinibe sozinho, bem como as taxas de eventos adversos hematológicos e não hematológicos. Ao analisar os estudos A041202 e iLLUMINATE, Woaych e Rogers [30] concluíram que a combinação de ibrutinibe com obinutuzumabe ou rituximabe não parece resultar em uma melhora nos desfechos clínicos em comparação ao uso isolado de ibrutinibe e que a razão para isso pode ter relação com o antagonismo específico entre ibrutinibe e anticorpos anti-CD20.

O FCR é comumente recomendado para pacientes relativamente jovens (<65 anos), com poucas comorbidades e que não têm deleção (17p) ou mutação TP53 [3,5,9,31]. Esta alternativa tem um perfil intermediário de eficácia e segurança, sendo significativamente inferior a IR (HR = 0,17, IC 95% = 0,05-0,56) e AcaG (HR = 0,30, IC 95% = 0,11-0,79) para a sobrevida global. Também foi inferior a AcaG, Aca, IG, VeG, IR e I, e superior a FC, F e Clb para sobrevivência livre de progressão. Na avaliação da taxa de resposta completa e geral, os resultados relativos a FCR ficaram

em geral semelhantes as outras estratégias avaliadas. Na avaliação de eventos adversos graves, foi significativamente inferior a Clb, ClbR, ClbOfa, F, FR e BR. Essas avaliações foram realizadas considerando todos os pacientes. Excluindo estudos conduzidos em pacientes inelegíveis para fludarabina na amostra, a estratégia FCR só foi significativamente superada pela RI na sobrevida global (HR = 0,17, IC de 95% = 0,05-0,56) e sobrevida livre de progressão (HR = 0,39, IC de 95% = 0,26-0,58). Messori et al. [32] sugerem que o esquema FCR é o mais eficaz para pacientes não tratados anteriormente. Este estudo, no entanto, só usou SLP em três anos como uma medida de eficácia. Outro estudo do mesmo ano [31] observou que os regimes FCR e ClbG são recomendados para pacientes relativamente jovens e saudáveis e pacientes idosos ou comórbidos, respectivamente. Os resultados incluídos na análise foram SLP e OS. Cheng et al. [7] também concluíram que a estratégia FCR é a mais adequada para o tratamento inicial da LLC analisando a SLP.

A presença de anticorpos anti-CD20 (R e G) destaca-se entre as alternativas mais eficazes para o tratamento da LLC. O rituximabe não parece ser particularmente eficaz para o tratamento da doença como monoterapia, efeito que geralmente é justificado pela baixa expressão de CD20 na superfície das células cancerosas [2,3,33,34]. A associação de anticorpos anti-CD20 com regimes quimioterápicos é justificada pela capacidade desses agentes em induzir a lise celular por diversos mecanismos e por sensibilizar as células B à ação de outros agentes [33]. Em particular, o obinutuzumabe parece ser mais eficaz e menos seguro do que o rituximabe, uma observação que já havia sido feita [34]. Cramer et al. [35] observaram que a sobrevida geral de 3 anos é maior para esquemas de TIC, como FCR (87,9%) ou BR (90,7%), em comparação com esquemas de TC, como FC (84,6%), F (77,5%) ou Clb (77,4%). Uma revisão sistemática da Cochrane também demonstrou que as estratégias de CT + R alcançaram melhores resultados em termos de SG (HR = 0,78, IC 95% = 0,62-0,98, p-valor = 0,03) e SLP (HR = 0,64, IC 95% = 0,55-0,74, valor-p <0,00001) quando comparado apenas com CT. No entanto, eles também observaram mais eventos adversos de nível 3 ou 4 neste grupo (RR = 1,15, IC 95% = 1,08-1,23, valor de p <0,0001, três estudos, 1.398 pacientes) [10].

Os resultados deste estudo devem ser avaliados com critério em relação aos desfechos de eficácia analisados. Os tamanhos das amostras e, em alguns casos, os tempos de acompanhamento são suficientes para provar a diferença estatisticamente

significativa entre as tecnologias em termos de resultados intermediários, como SLP e CR, por exemplo, mas insuficientes para provar as vantagens sugeridas em termos de sobrevida global. Assim, é comum que muitas recomendações sejam feitas com base na sobrevida livre de progressão ou na taxa de resposta, assumindo que esses resultados intermediários são bons substitutos para os resultados finais. No entanto, os dados sugerem que a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão não são bons resultados intermediários, pois estão mal correlacionados com a sobrevida global ($R = 0,57$, IC de 95% = 0,23-0,89 e $R = 0,42$, IC de 95% = 0,04 -0,81, respectivamente) [37,38]. Um estudo avaliou a validade de vários desfechos intermediários propostos pelo FDA para a avaliação de medicamentos contra o câncer em relação à qualidade de vida e sobrevida global, considerados como desfechos finais do tratamento do câncer de mama [39]. Os autores observaram que, exceto para a sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de mama HER-2 em estágio inicial positivo (DFS, $R^2 = 0,75$), todos os outros resultados (ou seja, taxa de resposta completa, sobrevida livre de eventos, taxa de resposta objetiva e progressão sobrevida livre) mostrou uma correlação pobre com os resultados finais ($r < 0,85$; $R^2 < 0,7$). O estudo de Ladyzynski, Molik e Foltynski [31] sugere que a SLP também não é um bom resultado intermediário para o tratamento da LLC. Desfechos intermediários podem diminuir o tempo de ensaios clínicos e, conseqüentemente, o tempo de aprovação de novos medicamentos

Muitos estudos não relatam adequadamente os dados de HR e IC de 95% para todas as alternativas. Este problema já é conhecido na literatura e existem vários métodos para estimar o HR a partir da curva de Kaplan-Meier [40]. Esses métodos, no entanto, também estão associados a viés [41]. Como qualquer meta-análise em rede, a falta de comparações diretas entre alguns tratamentos deixa dúvidas sobre a confiabilidade dos dados para a medida de associação e dispersão. No entanto, há evidências que sugerem que as comparações diretas e indiretas são consistentes, dependendo da validade interna e homogeneidade dos estudos [42]. Outra limitação é o pequeno número de artigos para cada comparação. Essas análises repetidas parecem mais comuns para estudos antigos. Mas, talvez também pela proximidade dos autores, os medicamentos mais novos passam por menos análises até serem incluídos nos protocolos clínicos. Isso torna a meta-análise em rede ainda mais importante para

avaliar a consistência dos dados. Os resultados não foram estratificados pela dose da medicação utilizada.

6. Conclusão

Os resultados mostraram que a maioria das combinações de quimioterapia com anticorpos anti-CD20 foram favoráveis aos desfechos de eficácia avaliados, quando comparados ao uso de quimioterapia isolada. Melhores resultados foram obtidos em regimes contendo rituximabe ou obinituzumabe. Em relação à segurança, observou-se que esses medicamentos estão envolvidos no aumento da taxa de eventos adversos graves, mas a magnitude do ganho de eficácia é muito maior do que o aumento do risco de eventos adversos, conforme sugerido pelos resultados na avaliação de sobrevida global. Os resultados também apontam que as associações IR, IG, ClbG, FCR e BR, definidas em função da condição do paciente, parecem ser as mais recomendadas.

7. CONFLITOS FINANCEIROS E DE INTERESSES

Esta pesquisa foi financiada pelas organizações brasileiras de fomento à pesquisa Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; protocolo 381587 / 2018-5) e Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS). Nenhuma empresa farmacêutica contribuiu de forma alguma com esta pesquisa. Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam influenciar esses resultados.

8. REFERÊNCIAS

1. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17008.
2. Hallek M, Eichhorst B, Catovsky D. *Chronic Lymphocytic Leukemia.* 1st ed. Hallek M, Eichhorst B CD, editor. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019.
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol [Internet].* 2021 Jan;32(1):23–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
4. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLC de, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(4):346–57.
5. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica.* 2011 May;96(5):752–61.
6. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol [Internet].* 2016;104:169–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.003>
7. Cheng MM, Goulart B, Veenstra DL, Blough DK, Devine EB. A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Vol. 38, *Cancer Treatment Reviews.* 2012. p. 1004–11.
8. Murthy V, Paneesha S. Leucemia linfocítica crônica. *BMJ Best Pract [Internet].* 2018;1–44. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/275>
9. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bilgrami SF, Bociek G, Brander D, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw [Internet].* 2020;18(2):185–217. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32023533>
10. Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane database Syst Rev.* 2012 Nov;11:CD008079.
11. Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, Baculea S, Côté S, Sanden S van, et al. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2018 May;7(5):421–41.
12. EUA. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [Internet]. Washington, D.C.: National Cancer Institute; 2017. 155 p. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
13. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices:

- Part 2. Value Heal [Internet]. 2011;14(4):429–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.01.011>
14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986 Sep;7(3):177–88.
 15. Rücker G, Krahn U, König J, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: Network Meta-Analysis using Frequentist Methods [Internet]. *Research Synthesis Methods*. 2020 [cited 2020 Aug 4]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/netmeta/netmeta.pdf>
 16. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2015;15(1):58. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12874-015-0060-8>
 17. Schwarzer G, Carpenter JR RG. *Meta-analysis with R*. Cham, Switzerland: Springer International; 2015. 107–141 p.
 18. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing* [Internet]. Viena: R Foundation for Statistical Computing; 2019. Available from: <https://www.r-project.org/>
 19. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366(August).
 20. Higgins J, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. *Br Med J* [Internet]. 2019;(July):1–24. Available from: <https://methods.cochrane.org/>
 21. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força da recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 72 p.
 22. Toma TS, Pereira T V., Vanni T, Barreto JOM. *Avaliação de Tecnologias de Saúde & Políticas Informadas por Evidências* [Internet]. São Paulo: Instituto de Saúde; 2017. 456 p. Available from: http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/avaliacao_tecnologia_saudepoliticas_inf_evidencias.pdf
 23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008 May;336(7652):1049–51.
 24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008 May;336(7654):1170–3.
 25. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May;336(7651):995–8.
 26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
 27. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect

- estimates from network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2014;349(September):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g5630>
28. Salanti G, Giovane C Del, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JPT. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7).
29. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018 Dec;379(26):2517–28.
30. Rogers A, Woyach JA. BTK inhibitors and anti-CD20 monoclonal antibodies for treatment-naïve elderly patients with CLL. *Ther Adv Hematol* [Internet]. 2020 Mar 23;11:2040620720912990–2040620720912990. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32231778>
31. Ladyzynski P, Molik M, Foltynski P. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2015 Feb;41(2):77–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030573721400190X>
32. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. First-line treatments for chronic lymphocytic leukaemia: interpreting efficacy data by network meta-analysis. *Ann Hematol*. 2015 Feb;
33. Pashaei M, Shokrollahi M, Kokhaei P. Somatic Mutation in Immunoglobulin Gene Variable Region in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Prognostic Impact. *Basic Clin Cancer Res* [Internet]. 2017 Feb 25;8(4 SE-Reviews). Available from: <https://bccr.tums.ac.ir/index.php/bccrj/article/view/218>
34. Mattsson M, Sandin F, Kimby E, Höglund M, Glimelius I. Increasing prevalence of chronic lymphocytic leukemia with an estimated future rise: A nationwide population-based study. *Am J Hematol* [Internet]. 2020 Feb 1;95(2):E36–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.25681>
35. Cramer P, Isfort S, Bahlo J, Stilgenbauer S, Döhner H, Bergmann M, et al. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: A meta-analysis of five prospective trials by the german CLL study group (GCLLSG). *Haematologica*. 2015 Oct;100(11):1451–9.
36. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature*. 2019 Mar;567(7748):305–7.
37. Ritchie G, Gasper H, Man J, Lord S, Marschner I, Friedlander M, et al. Defining the most appropriate primary end point in phase 2 trials of immune checkpoint inhibitors for advanced solid cancers a systematic review and meta-analysis. Vol. 4, *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2018. p. 522–8.
38. DeMets DL, Psaty BM, Fleming TR. When Can Intermediate Outcomes Be Used as Surrogate Outcomes? *JAMA*. 2020;
39. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA's table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;21:100332. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100332>

40. Saluja R, Cheng S, delos Santos KA, Chan KKW. Estimating hazard ratios from published Kaplan-Meier survival curves: A methods validation study. *Res Synth Methods*. 2019 Sep;10(3):465–75.
41. Hirooka T, Hamada C, Yoshimura I. A note on estimating treatment effect for time-to-event data in a literature-based meta-analysis. In: *Methods of Information in Medicine*. *Methods Inf Med*; 2009. p. 104–12.
42. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: Empirical evidence from published meta-analyses. *Br Med J*. 2003 Mar;326(7387):472–5.

Apêndice

A - Estratégia de busca e resultados por base de dados

Base de dados	Estratégia	N
Medline Pubmed	(via (((((((((CLL[Title/Abstract] OR SLL[Title/Abstract]) OR (Lymphocytic[Title/Abstract] AND Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Leukemia[Title/Abstract] AND Lymphocytic[Title/Abstract] AND Chronic[Title/Abstract])) OR Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[MeSH Terms])) AND (((initial[Title/Abstract] OR untreated[Title/Abstract] OR first- line[Title/Abstract])) AND (((randomized controlled trial[Publication Type] OR (controlled clinical trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] OR (placebo[Title/Abstract] OR (drug therapy[MeSH Subheading] OR (randomly[Title/Abstract] OR (trial[Title/Abstract] OR (groups[Title/Abstract])) NOT ((animals[MeSH Terms] NOT (humans[MeSH Terms])))) NOT ((((Editorial[Publication Type] OR Comment[Publication Type] OR Case Reports[Publication Type] OR Handbook[Publication Type] OR ((((Review[Publication Type] OR Systematic Review[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Observational Study[Publication Type] OR Meta- Analysis[Publication Type] OR Guideline[Publication Type]))	980
Embase	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR 'chronic leukaemia, lymphatic' OR 'chronic leukemia, lymphatic' OR 'chronic lymphatic leucemia' OR 'chronic lymphatic leukaemia' OR 'chronic lymphatic leukemia' OR 'chronic lymphocyte leukaemia' OR 'chronic lymphocyte leukemia' OR 'chronic lymphocytic leukaemia' OR 'chronic lymphocytic leukemia' OR 'chronic lymphoid leukaemia' OR 'chronic lymphoid leukemia' OR 'leukaemia, chronic lymphatic' OR 'leukaemia, lymphocytic, chronic' OR 'leukaemia, lymphocytic, chronic, b-cell' OR 'leukemia, chronic lymphatic' OR 'leukemia, lymphocytic, chronic' OR 'leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell' OR 'lymphatic chronic leukaemia' OR 'lymphatic chronic leukemia' OR 'lymphatic leukaemia, chronic' OR 'lymphatic leukemia, chronic' OR 'small lymphocytic lymphoma'/exp) AND (('non-inferiority trial'/exp OR 'clinical non-inferiority trial' OR 'non-inferiority clinical trial' OR 'non- inferiority design' OR 'non-inferiority trial' OR 'randomised controlled non- inferiority trial' OR 'randomized controlled non-inferiority trial' OR 'superiority trial'/exp OR 'clinical superiority trial' OR 'randomised controlled superiority trial' OR 'randomized controlled superiority trial' OR 'superiority clinical trial' OR 'superiority design' OR 'superiority trial') AND ('pragmatic trial'/exp OR 'practical clinical trial' OR 'pragmatic clinical trial' OR 'pragmatic clinical trials' OR 'pragmatic trial' OR 'randomised controlled pragmatic trial' OR 'randomized controlled pragmatic trial') OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled	1225

	trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled')	
The Cochrane Library Reviews)	Search Name:CLL-FL(ECR) Last Saved:13/03/2020 11:36:33 Comment: IDSearch #1MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees #2Leukemia AND Lymphocytic AND Chronic #3Lymphocytic AND Lymphoma #4CLL #5SLL #6#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7initial OR untreated OR first-line #8#6 AND #7	708
Lilacs/Ibecs/Brisa	(tw:((tw:(Chronic Lymphocytic Leukemia)) OR (tw:(Leukemia AND Lymphocytic AND Chronic)) OR (tw:(Lymphocytic AND Lymphoma)) OR (tw:(CLL)) OR (tw:(SLL)) OR (tw:(leucemia AND linfocítica AND crônica)))) AND (tw:((tw:(untreated)) OR (tw:(first-line)) OR (tw:(initial)) OR (tw:(primeira linha))))))	115
Total		3028
Contribuições de outras fontes		14
Total		3042
Duplicatas		481
Total após remoção das duplicatas		2561
Referências na segunda fase		338
Referências incluídas (estudos)		43

B – Características dos estudos incluídos

ECR	Tempo de acompanhamento	País	Intervenção	N (intervenção)	Comparador	N (comparador)	Comparador	N (comparador)	Protocolo de administração dos medicamentos
Woyach et al 2018 A041202 NCT01886872	mediana de 38 meses	Estados Unidos e Canadá (219 locais)	Bendamustina+ Rituximab	183	Ibrutinib	182	Ibrutinib+ Rituximab	182	<p>Ciclos de 28 dias:</p> <p>Bendamustina + Rituximabe: seis ciclos de bendamustina (administrada na dose de 90 mg /m² da área de superfície corporal nos dias 1 e 2 de cada ciclo) + rituximabe (administrada na dose de 375 mg/m²) no dia anterior ao dia 1 do ciclo 1 e depois na dose de 500 mg /m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6). A critério do investigador, a dose do ciclo 1 de bendamustina pode ser de 70 mg/ m².</p> <p>Ibrutinibe: administrado na dose de 420 mg por dia até o paciente apresentar efeitos tóxicos inaceitáveis ou progressão da doença.</p> <p>Ibrutinibe + Rtuximabe: ibrutinibe (administrado como descrito anteriormente e administrado antes do rituximabe nos dias em que foram administrados juntos) + rituximabe (administrado na dose de 375 mg /m² por semana, durante 4 semanas, a partir do dia 1 do ciclo 2 e depois no dia 1 dos ciclos 3 a 6).</p> <p>OBS: pacientes do grupo bendamustina mais rituximabe que tiveram progressão da doença podem passar para receber ibrutinibe dentro de 1 ano após a progressão.</p>

<p>Munir et al. 2017</p> <p>ADMIRE</p>	<p>Mediana de 5 anos</p>	<p>Reino Unido</p>	<p>Fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (FCR)</p>	<p>107</p>	<p>Fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrone + rituximab (FCM-R)</p>	<p>108</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>Tratamento repetido a cada 28 dias durante um total de seis ciclos: Fludarabina e ciclofosfamida: administradas por via oral em doses de 24 mg / m² / dia e 150 mg / m² / dia, respectivamente, nos primeiros cinco dias de cada ciclo. Mitoxantrona: administrada por via intravenosa no dia 1 na dose de 6 mg / m² no grupo FCM-R. Rituximabe: administrado por via intravenosa a 375 mg / m² no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg / m² nos ciclos 2-6. OBS: Nos participantes com contagens linfocitárias superiores a 25x10⁹ / L, a dose de rituximab foi dividida em 100 mg no dia 1 com a dose restante administrada no dia 2 para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão. Os participantes incapazes de tolerar a quimioterapia oral foram autorizados a receber doses intravenosas equivalentes de fludarabina (25 mg / m² / dia por 3 dias) e ciclofosfamida (250 mg / m² / dia por 3 dias).</p>
<p>Mulligan et al. 2015 e Mulligan et al. 2014</p> <p>ALLG CLL5</p>	<p>Mediana de 18 meses</p>	<p>Australia</p>	<p>Fludarabina + rituximab (FR)</p>	<p>37</p>	<p>Fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (FCR)</p>	<p>79</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>Tratamentos repetidos a cada 28 dias por um total de seis ciclos: FR: Fludarabina 24 mg / m² administrado por via oral nos dias 1 a 5 de cada ciclo + rituximabe 375 mg / m² no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg / m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6 administrados por via intravenosa.</p>

									<p>FCR: Fludarabina 24 mg / m² + ciclofosfamida 150 mg / m² administrados por via oral nos dias 1 a 3 + rituximabe intravenoso no dia 1 de cada ciclo; ou fludarabina 24 mg / m² + ciclofosfamida 150 mg / m² administrados por via oral nos dias 1 a 5 + rituximabe administrado por via intravenosa no dia 1 de cada ciclo.</p>
<p>Muligan et al. 2018</p> <p>ALLG CLL7</p>	NA	Australia	Fludarabina + ciclofosfamida + obinutuzumabe (FC + G)	17	Clorambucil + obinutuzumabe (Cbl + G)	15	NA	NA	<p>Tratamentos repetidos a cada 28 dias por um total de seis ciclos:</p> <p>CibG: clorambucil 0,5 mg / kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo por seis ciclos administrados por via oral + obinutuzumabe (100 mg no dia 1 do ciclo 1, 900 mg no dia 2 do ciclo 1 e 1000 mg nos dias 8 e 15 de ciclo 1, então 1000 mg no dia 1 dos ciclos 2 a 6 administrados por via intravenosa.</p> <p>FCG: Obinutuzumabe 100 mg no dia 1 do ciclo 1, 900 mg no dia 2 do ciclo 1 e 1000 mg nos dias 8 e 15 do ciclo 1, depois 1000 mg no dia 1 dos ciclos 2 a 6 administrados por via intravenosa + fludarabina 24 mg / m² nos dias 1 a 3 dos ciclos 1 a 6 administrados por via oral + ciclofosfamida 150 mg / m² nos dias 1 a 3 dos ciclos 1 a 6 administrados por via oral.</p>
Howard et al. 2017	Mediana de 4 anos	Reino Unido	Fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (FCR)	100	Fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrone + baixa dose de	100	NA	NA	Tratamentos repetidos a cada 28 dias por um total de seis ciclos:

ARCTIC					rituximab (FCM-miniR)				<p>FCR: Fludarabina * 24 mg / m² / dia nos dias 1 a 5 + ciclofosfamida * 150 mg / m² / dia nos dias 1 a 5 administrada por via oral + rituximabe 375 mg / m² no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg / m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6 administrado por via intravenosa.</p> <p>FCMR: Fludarabina * 24 mg / m² / dia nos dias 1 a 5 + ciclofosfamida * 150 mg / m² / dia nos dias 1 a 5 administrados por via oral + rituximabe 375 mg / m² no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg / m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6 administrado por via intravenosa. + mitoxantrona 6 mg / m² / dia no dia 1 administrado por via intravenosa + rituximabe 100 mg no dia 1 administrado por via intravenosa.</p> <p>* Os pacientes devem ser questionados sobre náuseas, vômitos ou diarreia que ocorreram com o ciclo anterior de terapia e, se presentes, fludarabina e ciclofosfamida devem ser administrados por via intravenosa para preocupações sobre a absorção (25 mg / m² / dia por 3 dias) e ciclofosfamida (250 mg / m² / dia por 3 dias). Os regimes são recomendados se o regime oral não for bem tolerado.</p>
Byrd 2018 CALGB 10404	Mediana de 73 meses	Estados Unidos e Canadá	Fludarabina + rituximab (FR)	123	Fludarabina, rituximab + lenalidomida (FR+L)	109	Fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (FCR)	110	Cada ciclo de terapia durou 28 dias:

NCT00602459									<p>FR: Fludarabina 25 mg / m² nos dias 1 a 5 de cada ciclo + 50 mg / m² rituximabe dia 1 + 325 mg / m² rituximabe no 3 dia + 375 mg / m² rituximabe no dia 5 do curso 1 e no dia 1 dos ciclos 2 a 5.</p> <p>FRL: Fludarabina 25 mg / m² nos dias 1 a 5 de cada ciclo + 50 mg / m² rituximabe dia 1 + 325 mg / m² rituximabe no 3 dia + 375 mg / m² rituximabe no dia 5 do curso 1 e no dia 1 dos ciclos 2 a 5. Os participantes sem progressão receberam terapia de consolidação com lenalidomida 5 mg / dia no ciclo 1, 10 mg / dia nos ciclos 2-6 nos dias 1-21 dos ciclos de 28 dias.</p> <p>FCR: Fludarabina * 25 mg / m² nos dias 1 a 3 de + ciclofosfamida * 250 mg / m² / dia nos dias 1 a 3 de cada ciclo + 50 mg / m² rituximabe dia 1 + 325 mg / m² rituximabe no 3 dia de curso 1 e 500 mg / m² no dia 1 dos ciclos 2 a 5.</p> <p>* Pacientes com 70 anos ou mais receberam 20 mg / m² de fludarabina + 150 mg / m² de ciclofosfamida.</p>
Hillmen 2007 CAM307	Median a de 24,6 meses	9 centros nos Estados Unidos e	Alemtuzumab (A)	149	Chlorambucil (Clb)	148	NA	NA	<p>A: Alemtuzumab foi aumentado diariamente (3, 10 e 30 mg) até tolerado na dose intravenosa (IV) de 30 mg por 2 horas. Depois disso, os pacientes receberam alemtuzumab 30 mg três vezes por semana</p>

		35 na Europa							<p>por não mais de 12 semanas, incluindo a fase de aumento da dose.</p> <p>C1b: clorambucil 40 mg / m² por via oral a cada 28 dias por no máximo 12 ciclos com alopurinol PO dias 1 a 8 nos primeiros três ciclos</p>
<p>Leporrier et al 2001</p> <p>FCGCLL</p> <p>CLL90</p>	<p>Mediana de 70 meses</p>	França	<p>Ciclofosfamida + vincristina + prednisona + doxorubicina (ChOP)</p>	357	<p>Ciclofosfamida + doxorubicina + prednisona (CHP)</p>	240	Fludarabina (F)	341	<p>6 ciclos mensais:</p> <p>CHOP: Vincristina intravenosa (IV) 1 mg / m² + 25 mg / m² doxorubicina IV no dia 1 + 300 mg / m² ciclofosfamida + 40 mg / m² prednisona, administrada por via oral do dia 1 ao dia 5 de cada ciclo.</p> <p>CHP: Ciclofosfamida 750 mg / m² IV + doxorubicina 50 mg / m² IV no dia 1 + prednisona 40 mg / m² por via oral do dia 1 ao dia 5.</p> <p>F: Fludarabina 25mg / m² IV, por 5 dias a cada ciclo.</p>
<p>Lepretre et al. 2012</p> <p>CLL2007FMP</p>	<p>Mediana de 38 meses</p>	França	<p>Fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR)</p>	82	<p>fludarabina, ciclofosfamida + alemtuzumab (FCCam)</p>	83	NA	NA	<p>6 ciclos mensais:</p> <p>FCR: Fludarabina 40 mg / m² + ciclofosfamida 250 mg / m² administrados por via oral nos dias 1 a 3 de cada ciclo + rituximabe 375 mg / m² por via intravenosa no</p>

NCT00564512									<p>dia 0 no primeiro ciclo e 500 mg / m² no dia 1 para os ciclos 2 a 6 .</p> <p>FCA: Fludarabina 40 mg / m² + ciclofosfamida 250 mg / m² nos dias 1 a 3 a cada ciclo + alemtuzumabe 30 mg por via subcutânea nos dias 1 a 3 de cada ciclo.</p>
Shanafelt et al. 2019 E1912 NCT02048813	Mediana de 33,6 meses	Estados Unidos	Ibrutinib + Rituximab	354	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR)	175	NA	NA	<p>IR: Ibrutinibe 420 mg / dia até que a doença progrida ou um nível inaceitável de efeitos colaterais ocorra + rituximabe 50 mg / m² de superfície corporal no dia 1 do ciclo 2, 325 mg / m² no dia 2 do ciclo 2 e 500 mg / m² no dia 1 dos ciclos 3 a 7, cada ciclo durou 28 dias.</p> <p>FCR: Seis ciclos de fludarabina intravenosa 25 mg / m² + ciclofosfamida 250 mg / m² nos dias 1 a 3 de cada ciclo + rituximabe 50 mg / m² no dia 1 do ciclo 1, 325 mg / m² no dia 2 do ciclo 1 e 500 mg / m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6; cada ciclo foi de 28 dias.</p>
Flinn et al. 2007 E2997 CALGB 10103	Mediana de 2 anos	Estados Unidos, Canadá, Porto Rico e África do sul	Fludarabina e ciclofosfamida (FC)	141	Fludarabina	137	NA	NA	<p>Tratamentos repetidos a cada 28 dias por um total de seis ciclos:</p> <p>FC: ciclofosfamida IV 600 mg / m² no dia 1 + fludarabina 20 mg / m² IV nos dias 1 a 5 de cada ciclo.</p>

NCT00003764									F: fludarabina 25 mg / m ² IV nos dias 1 a 5 de cada ciclo.
Sharman et al. 2020 ELEVATE TN NCT02475681	Median a de 28,3 meses	Estados Unidos, Austrália, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, França, Alemanha, Hungria, Israel, Itália, Lituânia, Nova Zelândia, Polônia, Espanha, Suécia e Reino Unido	Acalabrutinib + obinutuzumab (AcaG)	179	Acalabrutinib (Aca)	179	Obinutuzumab + chlorambucil (CibG)	177	Os tratamentos foram administrados em ciclos de 28 dias: Aca: Acalabrutinibe 100 mg administrado por via oral duas vezes ao dia até a ocorrência de doença progressiva ou efeitos tóxicos inaceitáveis. AcaG: 100 mg de Acalabrutinibe administrado por via oral duas vezes ao dia até a doença progressiva ou efeitos tóxicos inaceitáveis + obinutuzumabe nos dias 1 (100 mg), 2 (900 mg), 8 (1000 mg) e 15 (1000 mg) do ciclo 2 em diante dia 1 (1000 mg) dos ciclos 3-7. Para reduzir as reações relacionadas à infusão, o acalabrutinibe foi administrado por um ciclo antes do obinutuzumabe. CibG: Obinutuzumab e clorambucil foram administrados por seis ciclos. Obinutuzumabe nos dias 1 (100 mg), 2 (900 mg), 8 (1000 mg) e 15 (1000 mg) do ciclo 1 e no dia 1 (1000 mg) dos ciclos 2-6 + clorambucil 0,5 mg / kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo.

<p>Binet et al. 1989</p> <p>FCGCLL CLL80</p>	<p>Média de 58 meses</p>	<p>França</p>	<p>Ciclofosfamida + vincristina + prednisona (COP)</p>	<p>34</p>	<p>Ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona (ChOP)</p>	<p>36</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>Os tratamentos foram administrados em doze ciclos:</p> <p>COP: Ciclofosfamida 300 mg / m² nos dias 1 a 5 + vincristina 1 mg / m² por via intravenosa no dia 1 + prednisona oral 40 mg / m² nos dias 1 a 5 de cada ciclo.</p> <p>CHOP: Ciclofosfamida 300 mg / m² nos dias 1 a 5 + vincristina 1 mg / m² no dia 1 + doxorrubicina, 25 mg / m² no dia 1 administrada por via intravenosa + prednisona oral 40 mg / m² nos dias 1 a 5 de cada ciclo.</p> <p>* Os primeiros seis cursos de poliquimioterapia foram dados em intervalos mensais e os últimos seis em intervalos de três meses.</p>
<p>Binet et al. 1990</p> <p>FCGCLL CLL80</p>	<p>Média de 53 meses</p>	<p>França</p>	<p>Clorambucil (Clb)</p>	<p>151</p>	<p>Ciclofosfamida + vincristina + prednisona (COP)</p>	<p>140</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>Clb: dose oral diária de 0,1 mg / kg administrada indefinidamente ou a 12 ciclos (um por mês por 6 meses e depois a cada 3 meses por 18 meses)</p> <p>COP: vincristina, 1 mg / m² administrado por via intravenosa no dia 1 de cada curso; prednisona oral, 40 mg / m² nos dias 1 a 5 e ciclofosfamida na dose oral de 300 mg / m² nos dias 1 a 5. Após receber 12 ciclos de regime COP, os pacientes do grupo COP receberam um curso indefinido de</p>

									clorambucil na dose oral diária de 0,1 mg / kg.
Binet et al. 1994 FCGCLL CLL85	Mediana de 29 meses	França	Clorambucil + prednisona (ClbP)	140	Ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona (ChOP)	191	Ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona + metotrexato (ChOPMet)	46	<p>ClbP: clorambucil 0,3 mg / kg + prednisona 40 mg / m² nos dias 1 a 5 a cada mês por três anos consecutivos.</p> <p>ChOP: Vincristina 1 mg / m² + doxorrubicina 25 mg / m² no dia 1 administrado por via intravenosa + ciclofosfamida 300 mg / m² + prednisona 40 mg / m² no dia 1 a 5 administrado por via oral todos os meses por seis meses e a cada três meses depois por 10 cursos (total = 16 ciclos).</p> <p>ChOPMet: Vincristina 1 mg / m² + doxorrubicina 25 mg / m² administrados por via intravenosa no dia 1 + ciclofosfamida 300 mg / m² + prednisona 40 mg / m² administrados por via oral nos dias 1 a 5 todos os meses por seis meses e a cada três meses depois por 10 cursos + metotrexato 500 mg / m² no dia 15, seguido de resgate com ácido folínico, mensalmente por seis meses e depois por dez ciclos a cada três meses (total = 16 ciclos).</p>
Eichhorst et al. 2006 GCLLSG CLL4	Mediana de 22 meses	Áustria e Alemanha	Fludarabina (F)	182	Fludarabina + Ciclofosfamida (FC)	180	NA	NA	Tratamentos repetidos a cada 28 dias por um total de seis ciclos:

									<p>F: Fludarabina 25 mg / m² administrada por via intravenosa diariamente durante 5 dias em cada ciclo.</p> <p>FC: Fludarabina 30 mg / m² administrada por via intravenosa diariamente por 3 dias + ciclofosfamida 250 mg / m² administrada por via intravenosa diariamente por 3 dias.</p>
Eichhorst et al. 2009 GCLLSG CLL5	Median a 42 meses	Austria e Alemanha	Clorambucil (Clb)	100	Fludarabine (F)	93	NA	NA	<p>F: Fludarabina 25 mg / m² administrada por via intravenosa durante 5 dias por ciclo durante seis ciclos de 28 dias.</p> <p>Clb: Clorambucil administrado inicialmente em 0,4 mg / kg por via oral no dia 1, em seguida, aumentou 0,1 mg / kg em cada curso de tratamento para 0,8 mg / kg se o tratamento foi bem tolerado por 24 ciclos de 14 dias.</p>
Fischer et al. 2016 and Hallek et al. 2010 GCLLSG CLL8	Median a 5,9 anos	Australia, Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, França, Alemanha, Israel, Itália, Nova Zelândia e Espanha	Fludarabina + ciclofosfamida (FC)	409	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR)	408	NA	NA	<p>Tratamentos repetidos a cada 28 dias por um total de seis ciclos:</p> <p>FC: Fludarabina 25 mg / m² + ciclofosfamida 250 mg / m² durante os primeiros 3 dias de cada ciclo de tratamento administrado por via intravenosa.</p> <p>FCR: Fludarabina 25 mg / m² + ciclofosfamida 250 mg / m² durante os primeiros 3 dias de cada ciclo + rituximabe</p>

									375 mg / m ² no dia 0 do curso 1 e 500 mg / m ² no dia 1 dos cursos 2 a 6.
Eichhorst et al. 2016 and Kutsch et al. 2020 GCLLSG CLL10	Mediana de 58,2 meses	Alemanha	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR)	282	Bendamustina + rituximabe (BR)	279	NA	NA	<p>Tratamentos repetidos a cada 28 dias por um total de seis ciclos:</p> <p>FCR: Fludarabina 25 mg / m² + ciclofosfamida 250 mg / m² nos primeiros 3 dias de cada ciclo + rituximabe 375 mg / m² no dia 0 do ciclo 1 e 500 mg / m² administrado no dia 1 dos ciclos 2 a 6 administrados por via intravenosa.</p> <p>BR: Bendamustina 90 mg / m² nos primeiros 2 dias de cada ciclo + rituximabe 375 mg / m² no dia 0 do ciclo 1 e 500 mg / m² administrado no dia 1 dos ciclos 2 a 6 administrados por via intravenosa.</p>
Goede et al. 2014 and 2015b GCLLSG CLL11	NA	Estados Unidos, Argentina, Australia, Austria, Brasil, Bulgaria, Canadá, Croácia, República Checa, Dinamarca, Egito, Estônia, França,	Obinutuzumabe + Chlorambucil (ClbG)	333	Chlorambucil	118	Rituximab + Chlorambucil (RCIb)	330	<p>Tratamentos repetidos a cada 28 dias por um total de seis ciclos:</p> <p>Clb: clorambucil administrado por via oral na dose de 0,5 mg / kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo.</p> <p>ClbG: clorambucil administrado por via oral na dose de 0,5 mg / kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo. Obinutuzumabe foi administrado por via intravenosa em uma dose de 1000 mg nos dias 1, 8 e 15 do ciclo 1</p>

		Alemanha, Hong Kong, Itália, México, Países Baixos, Nova Zelândia, Romênia, Federação Russa, Eslováquia, Espanha, Suíça, Tailândia e Reino Unido							e no dia 1 dos ciclos 2 a 6. CibR: clorambucil administrado por via oral na dose de 0,5 mg / kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo. O rituximabe foi administrado por via intravenosa na dose de 375 mg / m ² no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg / m ² no dia 1 dos ciclos 2 a 6.
Fischer et al. 2019 GCLLSG CLL14	Mediana 28,1 meses	Estados Unidos, Argentina, Austrália, Áustria, Brasil, Bulgária, Canadá, Croácia, Dinamarca, Estônia, França, Alemanha, Itália, México, Nova Zelândia, Polónia,	Venetoclax + Obinutuzumabe (GVe)	216	Clorambucil + Obinutuzumabe (CibG)	216	NA	NA	Tratamentos repetidos a cada 28 dias por um total de 12 ciclos: CibG: clorambucil administrado por via oral na dose de 0,5 mg / kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo + obinutuzumabe administrado por via intravenosa por 6 ciclos, começando com 100 mg no dia 1 e 900 mg no dia 2 (ou 1000 mg no dia 1) , 1000 mg no dia 8 e 1000 mg no dia 15 do ciclo 1 e subsequentemente 1000 mg no dia 1 dos ciclos 2 a 6. GVe: O regime diário de venetoclax oral foi iniciado no dia 22 do ciclo 1, começando com um aumento de dose de 5 semanas (1 semana cada de 20, 50, 100 e 200 mg,

		Romênia, Federação Russa, Espanha, Suíça e Reino Unido							depois 400 mg por dia durante 1 semana), depois, continuando com 400 mg por dia até a conclusão do ciclo 12. Obinutuzumabe foi administrado por via intravenosa por 6 ciclos, começando com 100 mg no dia 1 e 900 mg no dia 2 (ou 1000 mg no dia 1), 1000 mg no dia 8 e 1000 mg no dia 15 do ciclo 1 e, subsequentemente, 1000 mg no dia 1 dos ciclos 2 a 6.
Hillmen et al. 2015 Complement 1	Median a de 28,9 meses	Estados Unidos, Bélgica, Brasil, Canadá, República Tcheca, França, Alemanha, Grécia, Índia, Irlanda, Itália, Países Baixos, Polônia, Federação Russa, Espanha, Suécia, Reino Unido	Clorambucil (Clb)	226	Clorambucil + ofatumumabe (ClbOfa)	221	NA	NA	Os tratamentos foram repetidos a cada 28 dias por um mínimo de 3 e máximo de 12 ciclos ou até que a resposta ideal fosse alcançada. Clb: clorambucil oral foi administrado na dose de 10 mg / m ² por dia nos dias 1–7 de cada 28 dias. A redução gradual da dose para pacientes que desenvolveram neutropenia induzida por clorambucil ou trombocitopenia para 7,5 mg / m ² e 5 mg / m ² foi recomendado. ClbOfa: lorambucil oral foi administrado na dose de 10 mg / m ² por dia nos dias 1–7 de cada 28 dias. A redução gradual da dose para pacientes que desenvolveram neutropenia induzida por clorambucil ou trombocitopenia para 7,5 mg / m ² e 5 mg / m ² foi recomendado. O ofatumumabe foi administrado por via intravenosa em uma dose fixa de 300 mg no primeiro dia do ciclo 1 e 1000 mg no dia 8 do

									ciclo 1. Em ciclos subsequentes, 1000 mg de ofatumumabe foram administrados no dia 1.
Moreno et al. 2019 iLLUMINATE	Median a 31,3 meses	Estados Unidos, Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, República Checa, França, Israel, Itália, Nova Zelândia, Polônia, Federação Russa, Espanha, Suécia, Peru e Reino Unido	Ibrutinibe + obinutuzumabe (IG)	113	Clorambucil + obinutuzumabe (CibG)	116	NA	NA	<p>IG: ibrutinibe oral (420 mg uma vez ao dia) administrado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável + obinutuzumabe intravenoso (100 mg no dia 1, 900 mg no dia 2, 1000 mg no dia 8 e 1000 mg no dia 15 do ciclo 1, então 1000 mg no dia 1 de cada ciclo de 28 dias para os ciclos 2 a 6).</p> <p>CibG: clorambucil oral (0,5 mg / kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias) por seis ciclos + obinutuzumabe intravenoso (100 mg no dia 1, 900 mg no dia 2, 1000 mg no dia 8 e 1000 mg no dia 15 do ciclo 1, depois 1000 mg no dia 1 de cada ciclo de 28 dias para os ciclos 2 a 6).</p> <p>* Todos os pacientes receberam pré-medicação padrão para reações relacionadas à infusão de obinutuzumabe, incluindo corticosteroides intravenosos, analgésicos ou antipiréticos orais e um anti-histamínico.</p>
Geisler et al. 2011 HOVON-68	Median a de 30 meses	Dinamarca, Finlândia, Holanda, Noruega, Polônia e Suécia	Fludarabina + ciclofosfamida (FC)	133	Fludarabina + ciclofosfamida + alemtuzumabe (FCA)	129	NA	NA	<p>Tratamentos repetidos a cada 28 dias por um total de seis ciclos:</p> <p>CF: Fludarabina oral 25 mg / m² + ciclofosfamida oral 250 mg / m² nos primeiros 3 dias de cada ciclo.</p>

									<p>FCA: Fludarabina oral 25 mg / m² + ciclofosfamida oral 250 mg / m² nos primeiros 3 dias de cada ciclo + alemtuzumabe é 30 mg / dia no dia -1, 0 e 1 do ciclo 1 e 30 mg / dia no dia 1 de ciclos 2 a 6.</p>
Jaksic et al. 1997 IGCI CLL2	Mediana de 37 meses	Áustria, Croácia, Itália, República Tcheca, Polônia e Hungria	Clorambucil (Clb)	116	Ciclofosfamida + vincristina + prednisona + doxorubicina (ChOP)	112	NA	NA	<p>Clb: Clorambucil 15 mg por dia até a resposta completa (CR), ou toxicidade de Grau 3, ou um máximo de 6 meses. Essa terapia foi seguida de terapia de manutenção com clorambucil 5 a 15 mg, duas vezes por semana, durante 18 meses. Prednisona foi permitida para indicações usuais (ou seja, anemia hemolítica autoimune)</p> <p>ChOP: Doxorubicina 25 mg / m² no dia 1, vincristina 1 mg / m² no dia 1, ciclofosfamida 300 mg / m² e prednisona 40 mg / m² / dia nos dias 1 a 5 por seis ciclos seguidos por terapia de manutenção com seis cursos adicionais de CHOP administrado a cada três meses.</p>
Mulligan, et al. 2014	Mediana of 83 months	Suécia, Noruega, Dinamarca, Finlândia, Austrália, Reino Unido e África do Sul	Clorambucil (Clb)	77	Fludarabina (F)	74	Cladribina (CdA)	72	<p>Todos os tratamentos foram repetidos a cada 28 dias por até seis ciclos de terapia, com avaliação de resposta e toxicidade após cada ciclo.</p> <p>Clb: clorambucil 10 mg / m² / dia por 10 dias, por via oral.</p>

									<p>F: Fludarabina 25 mg / m² / dia por 5 dias por via intravenosa ou 40 mg / m² / dia por 5 dias por via oral;</p> <p>CdA: Cladribina 5 mg / m² / dia por 5 dias por via intravenosa ou subcutânea ou 10 mg / m² / dia por 5 dias por via oral.</p>
Kay et al. 2016	Mediana de 46 meses	USA	Pentostatina + ciclofosfamida + rituximabe + bevacizumabe (PCRB)	33	Pentostatina + ciclofosfamida + rituximabe (PCR)	32	NA	NA	<p>PCRB: os pacientes recebem 15 mg / kg de bevacizumabe IV no dia 1 dos cursos 1-5 e nos dias 1, 22 e 43 do curso 6 + 375 mg / m² de rituximabe IV nos dias 2 e 3 do curso 1 e no dia 1 de cursos 2-6 + pentostatina IV 2 mg / m² + 600 mg / m² ciclofosfamida IV no dia 2 do curso 1 e no dia 1 dos cursos 2-6. Os pacientes também recebem 6 mg de pegfilgrastim por via subcutânea (SC) no dia 3 do curso 1 e no dia 2 dos cursos 2-6. O tratamento se repete a cada 21 dias por 6 ciclos na ausência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p> <p>PCR: os pacientes recebem 100 mg de rituximabe IV no dia 1 e 375 mg / m² no dia 2 do curso 1 e 375 mg / m² no dia 1 dos cursos 2-6 + pentostatina IV 2 mg / m² + 600 mg / m² ciclofosfamida IV em dia 1. Os pacientes também recebem 6 mg de pegfilgrastim SC no dia 2. O tratamento é repetido a cada 21 dias por 6 ciclos na ausência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p>

Knauf et al. 2009 and Knauf et al. 2012	Mediana de 54 meses	Áustria, Bulgária, França, Alemanha, Itália, Espanha, Suécia e Reino Unido	Bendamustina (B)	162	Clorambucil (Clb)	157	NA	NA	<p>B: Bendamustina 100 mg / m² nos dias 1 e 2 de cada ciclo de 4 semanas por um máximo de 6 ciclos.</p> <p>Clb: clorambucil 0,8 mg / kg administrado por via oral nos dias 1 e 15 (ou em doses divididas nos dias 1 a 2 e 15 a 16 para conforto do paciente em alguns casos individuais) a cada 4 semanas por um máximo de 6 ciclos.</p>
Eise et al. 2016 and Catovsky et al. 2007 LRF CLL4	Mediana de 12 anos	Argentina, Croácia, Grécia, Irlanda, Itália, Nova Zelândia, Rússia e Reino Unido	Fludarabina (F)	194	Clorambucil (Clb)	387	Fludarabina + ciclofosfamida (FC)	196	<p>F: Fludarabina 25 mg / m² administrada por via intravenosa ou 40 mg / m² administrada por via oral por 5 dias por até 6 ciclos de 28 dias.</p> <p>FC: Fludarabina com ciclofosfamida por via intravenosa por 3 dias, com 25 mg / m² por dia de fludarabina mais 250 mg / m² por dia de ciclofosfamida, ou por via oral durante 5 dias com fludarabina a 24 mg / m² por dia e ciclofosfamida a 150 mg / m² por dia por até 6 ciclos de 28 dias.</p> <p>Clb: clorambucil 10 mg / m² administrado por via oral por 7 dias por até 12 ciclos de 28 dias.</p>
Chanan-Khan et al. 2017 ORIGIN	Mediana de 11,8 meses	Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá,	Lenalidomida (L)	225	Clorambucil (Clb)	225	NA	NA	<p>L: Para participantes com função renal normal, 5 mg de lenalidomida oral uma vez ao dia no primeiro ciclo, 10 mg de lenalidomida oral uma vez ao dia no ciclo 2, 15 mg de lenalidomida oral uma vez ao dia no ciclo 3 e para o restante do estudo. Para participantes com</p>

		Chile, Colômbia, Croácia, República Tcheca, Dinamarca, França, Hungria, Israel, Itália, Holanda, Nova Zelândia, Polônia, Portugal, Romênia, Federação Russa, Sérvia, Eslováquia, África Coréia, Espanha, Reino Unido, EUA							<p>insuficiência renal moderada, 2,5 mg de lenalidomida oral uma vez ao dia no primeiro ciclo, 5 mg de lenalidomida oral uma vez ao dia no segundo ciclo, 7,5 mg de lenalidomida oral uma vez ao dia no resto do estudo.</p> <p>C1b: clorambucil 0,8 mg / kg administrado por via oral nos dias 1 e 15 de cada ciclo por um período total de 12 meses.</p> <p>* Os ciclos têm 28 dias de duração.</p>
Robak et al. 2000 and Robak et al. 2005 PALG CLL1	NA	Polônia	Cladribina + prednisona (CdAP)	126	Clorambucil + prednisona (ClbP)	103	NA	NA	<p>Ambos os horários foram repetidos ao longo de 28 dias para 3 cursos.</p> <p>C1bP: Cladribina a 0,12 mg / kg por 5 dias consecutivos administrada por via intravenosa + prednisona oral 30 mg / m² nos dias 1 a 5, começando com cursos de cladribina.</p>

									CdAP: clorambucil a 12 mg / m ² por 7 dias consecutivos + prednisona 30 mg / m ² nos dias 1 a 7 administrado por via oral.
Robak et al. 2006 and Robak et al. 2014 PALG CLL2	Mediana de 112 meses	Polônia	Cladribina (CdA)	166	Cladribina + ciclofosfamida (CdAC)	162	Cladribina + ciclofosfamida + mitoxantrona (CdAMC)	151	<p>Todos os tratamentos foram repetidos a cada 28 dias por até seis ciclos de terapia.</p> <p>CdA: Cladribina administrada na dose de 0,12 mg / kg em infusões intravenosas em 5 dias consecutivos de cada ciclo.</p> <p>CdAC: Cladribina 0,12 mg / kg por infusão intravenosa por 3 dias + 650 mg / m² de ciclofosfamida por via intravenosa no dia 1 de cada ciclo.</p> <p>CdAMC: Cladribina 0,12 mg / kg por infusão intravenosa por 3 dias + ciclofosfamida 650 mg / m² por via intravenosa no dia 1 + mitoxantrona 10 mg / m² por via intravenosa no dia 1 de cada ciclo.</p>
Robak et al. 2010 PALG CLL3	Mediana de 38 meses	Polônia	Cladribina + ciclofosfamida (CdAC)	211	Fludarabina + ciclofosfamida (FC)	212	NA	NA	<p>Todos os tratamentos foram repetidos a cada 28 dias por até seis ciclos de terapia.</p> <p>CdAC: Cladribina 0,12 mg / kg por via intravenosa para + ciclofosfamida 250 mg / m² por via intravenosa, nos dias 1, 2 e 3 de cada ciclo.</p>

									CF: Fludarabina 25 mg / m ² por via intravenosa + ciclofosfamida 250 mg / m ² por via intravenosa nos dias 1, 2 e 3 de cada ciclo.
Burger et al. 2020 RESONATE-2	Média de 60 meses	EUA, Austrália, Bélgica, Canadá, China, República Tcheca, Irlanda, Israel, Itália, Nova Zelândia, Polónia, Rússia, Espanha, Peru, Ucrânia e Reino Unido	Ibrutinibe (I)	136	Clorambucil (Clb)	133	NA	NA	I: ibrutinib oral (420 mg uma vez ao dia) até doença progressiva ou toxicidade inaceitável. Clb: 12 ciclos de clorambucil (0,5 mg / kg, que pode ser aumentado para 0,8 mg / kg, conforme tolerado, nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias).
Abdelhamid et al. 2006	ND	Egito	Fludarabina + ciclofosfamida (FC)	31	Ciclofosfamida + vincristina + prednisona (COP)	31	NA	NA	O tratamento foi administrado por no máximo 6 ciclos de 21 dias FC: Ciclofosfamida 250 mg / m ² intravenoso do dia 1 ao dia 3 + fludarabina 25 mg / m ² do dia 1 ao dia 3 de cada ciclo. COP: Ciclofosfamida 400 mg / m ² intravenoso do dia 1 ao dia 3 + vincristina 1,4 mg / m ² no

									dia 1 + prednisona 100 mg / m2 do dia 1 ao dia 5 por via oral em cada ciclo.
Hansen et al. 1991	NA	Dinamarca	Clorambucil + prednisolona (ClbP)	80	Ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisolona (CHOP)	77	NA	NA	<p>ClbP: Prednisolona 40 mg / m2 por via oral nos dias 1 a 5 a cada 4 semanas + clorambucil 10 mg / m2 por via oral nos dias 1 a 5 a cada 4 semanas.</p> <p>ChOP: Prednisolona 40 mg / m2 por via oral nos dias 1 a 5 a cada 4 semanas + ciclofosfamida intravenosa 750 mg / m2 no dia 1 a cada 4 semanas (após 8 séries de tratamento 1.000 mg / m2) + doxorubicina 50 mg / m2 por via intravenosa no dia 1 a cada 4 semanas (cessação após 8 séries de tratamento) + vincristina 1 mg / m2 (máx. 1,5 mg) por via intravenosa no dia 1 a cada 4 semanas.</p>
Ionita et al. 2008	NA	Romênia	Fludarabina + ciclofosfamida (FC)	37	Ciclofosfamida + vincristina + prednisona (COP)	37	NA	NA	<p>Os tratamentos foram administrados em ciclos de 21 dias</p> <p>FC: Ciclofosfamida 250 mg / m2 por via intravenosa do dia 1 ao dia 3 e Fludarabina 25mg / m2 do dia 1 ao dia 3.</p> <p>COP: Ciclofosfamida 400 mg / m 2 por via intravenosa do dia 1 ao dia 3, vincristina 1,4 mg / m2 no dia 1 e Prednisona 100 mg / m2 do dia 1 ao dia 5.</p>

Mabed et al. 2004	Média de 48 meses	Egito	Clorambucil + teofilina (ClbT)	101	Clorambucil (Clb)	109	NA	NA	<p>ClbT: clorambucil 0,1 mg / kg / dia + teofilina 200 mg duas vezes ao dia (dose administrada com segurança para pacientes asmáticos).</p> <p>Clb: clorambucil sozinho na dose oral diária de 0,1 mg / kg administrada indefinidamente.</p> <p>Reduções de 50% da dose de clorambucil foram feitas sempre que a contagem de neutrófilos caiu entre 1,0 e 1,5 x 10⁹ / L ou o número de plaquetas entre 50 e 100 x 10⁹ / L. À medida que essas contagens aumentavam, a dosagem normal era retomada.</p>
Michallet et al. 2018 MABLE	Median a de 23.5 meses para BR e 23.3 para ClbR	Finlândia, França, Portugal, Espanha, Suécia, Tunísia, Turquia, Reino Unido	Bendamustina + rituximabe (BR)	121	Clorambucil + rituximabe (ClbR)	120	NA	NA	<p>BR: Rituximabe por via intravenosa 375 mg / m² no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg / m² no dia 1 do ciclo 2 para o ciclo 6 + bendamustina por via intravenosa 90 mg / m² a cada quatro semanas por seis ciclos.</p> <p>ClbR: rituximabe intravenoso 375 mg / m² no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg / m² no dia 1 dos ciclos 2 ao ciclo 6 + clorambucil 10 mg / m² por via oral no dia 1 ao dia 7 dos ciclos 1 a 6 a cada quatro semanas durante seis ciclos.</p>
Montserrat et al. 1988	NA	NA	Clorambucil + prednisona (ClbP)	48	Ciclofosfamida + melfalano + prednisona (CMeIP)	48	NA	NA	<p>ClbP: clorambucil (0,4 mg / kg por via oral nos dias 5 e 6) + prednisona (60 mg / m² por via oral nos dias 1 a 4) a cada 2 semanas.</p>

									CMelP: Ciclofosfamida (160 mg / m ² por via oral nos dias 1 a 4) + melfalano (6 mg / m ² por via oral nos dias 1 a 4) + prednisona (60 mg / m ² por via oral nos dias 1 a 4) a cada 3 semanas por 10 meses.
Nikitin et al. 2013	Mediana de 29.8 meses	Russia	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR)	45	Clorambucil + rituximabe (ClbR)	47	NA	NA	<p>FCR: Fludarabina oral 32 mg / m² por três dias + ciclofosfamida oral 150 mg / m² por três dias + rituximabe administrado uma vez em cada ciclo (375 mg / m² intravenoso dia 0 no primeiro ciclo e 500 mg / m² dia 1 em todos os subsequentes ciclos).</p> <p>ClbR: clorambucil 10 mg / m² por 7 dias + rituximabe administrado uma vez em cada ciclo (375 mg / m² intravenoso no dia 0 do primeiro ciclo e 500 mg / m² no dia 1 de todos os ciclos subsequentes).</p> <p>Os ciclos foram repetidos a cada 4 semanas.</p>
Rai et al. 2000	Mediana de 62 meses	EUA, Canadá, Inglaterra, Islândia, Itália e outros	Fludarabina (F)	179	Clorambucil (Clb)	193	Fludarabina + clorambucil (ClbF)	137	<p>F: Fludarabina, 25 mg / m² administrada por via intravenosa nos dias 1 a 5 a cada 28 dias.</p> <p>Clb: clorambucil 40 mg / m² administrado por via oral uma vez a cada 28 dias.</p> <p>ClbF: Fludarabina 20 mg / m² por via intravenosa nos dias 1 a 5 a cada 28 dias + clorambucil 20 mg / m² administrado por via oral uma vez a cada 28 dias.</p>

									Os tratamentos foram repetidos mês a mês (a cada 28 dias) por um máximo de 12 ciclos.
Raphael et al. 1991	Mediana de 7 anos	EUA	Clorambucil + prednisona (ClbP)	60	Ciclofosfamida + vincristina + prednisona (COP)	62	NA	NA	<p>ClbP: clorambucil 30 mg / m² por via oral no dia 1 + prednisona 80 mg por via oral nos dias 1 a 5. Os ciclos foram repetidos a cada 2 semanas.</p> <p>COP: Ciclofosfamida 300 mg / m² por via oral nos dias 1 a 5 + vincristina 1,4 mg / m² (máx. 2 mg) no dia 1 + prednisona 100 mg / m² por via oral nos dias 1 a 5. Os ciclos foram administrados a cada 3 semanas.</p>
Robak et al. 2000	NA	Polônia	Cladribina (CdA)	43	Cladribina + prednisona (CdAP)	151	NA	NA	<p>CdA: Cladribine foi administrado na dose de 0,12 mg / kg / dia por infusões intravenosas de 2 h durante 5 dias consecutivos.</p> <p>CdAP: Cladribina administrada na dose de 0,12 mg / kg / dia por infusões intravenosas de 2 horas por 5 dias consecutivos + prednisona 30 mg / m² por via oral por dia por 5 dias, começando com cursos de cladribina.</p> <p>Os ciclos eram geralmente repetidos em intervalos mensais.</p>

C - Características dos participantes dos estudos primários (continuação)

RCT	% de participantes maiores > que 65 anos de idade	Média de idade	% de homens	% Rai baixo risco ou Binet A	% Rai risco intermediário ou Binet B	% Rai alto risco ou Binet C	ECOG 0	% Del(17p)	% Mutação em TP53	% Del(11q)	IgVH não mutado	Resultados
Woyach et al. 2018 (A041202 - NCT01886872)	100	71 anos	67	0	46	54	271	6	10	19	220	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: ibrutinibe foi considerado superior a bendamustina + rituximabe e não houve diferença significativa entre ibrutinibe + rituximabe e ibrutinibe.</p> <p>Sobrevida geral: não houve diferença significativa entre os três grupos.</p> <p>Taxa de resposta: a ORR foi menor no grupo bendamustina + rituximabe em comparação com ibrutinibe e ibrutinibe +</p>

													<p>Toxicidade: foi mais comum com o grupo FCMR do que com FCR.</p>
<p>Byrd et al. 2018</p> <p>CALGB 10404</p>	NA	<p>FR: 61 anos</p> <p>FRL: 62 anos</p> <p>FCR: 60 anos</p>	64.91	0	52.63	47.37	181	9.65	NA	6.14	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: FRL e FCR mostraram taxas significativamente maiores de SLP do que FR em 2 anos.</p> <p>Sobrevida geral: no grupo FRL, o risco de morte diminuiu com o tempo e foi menor do que com o FR, mas não significativamente diferente do FCR.</p> <p>Taxa de resposta: RG não diferiu significativamente entre os grupos, embora os pacientes com tratamento FCR tivessem taxas de RC significativamente maiores do que aqueles com FR e FRL.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: Em geral, os eventos adversos foram controláveis e de acordo com aqueles relatados com esses diferentes regimes de quimioimunoterapia ou em monoterapia com lenalidomida.</p>	
<p>Hillmen et al. 2007</p> <p>CAM307</p>	NA	<p>A: 59.0 anos</p> <p>Clb: 60 anos</p>	71.72	3.03	63.64	33.33	NA	NA	7.5	19.5	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: Alemtuzumabe foi superior ao clorambucil</p> <p>Sobrevivência geral: a mediana não foi alcançada para nenhum dos braços.</p> <p>Taxa de resposta: RG e RC foram significativamente maiores para alemtuzumabe.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: a toxicidade foi mais comum no grupo Alemtuzumabe.</p>	

Leporrier et al. 2001	NA	Stage B CHOP: 62 anos CHP: 60 anos F: 62 anos	70.7	NA	69.40	30.60	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevivência global: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada. No estágio inicial, o OS não diferiu entre os três grupos randomizados. As comparações emparelhadas mostraram uma tendência em direção a um maior risco de morte no grupo CHP versus F, enquanto as estimativas foram próximas para CHP versus CHOP e em F versus CHOP. No entanto, o tempo médio de sobrevivência não diferiu significativamente de acordo com a randomização.</p> <p>Taxa de resposta: CHP tem taxas mais baixas em comparação com CHOP e F e a resposta foi maior no grupo F do que a obtida com CHOP.</p>
CLL90		Stage C CHOP: 64 anos CHP: 65 anos F: 63 anos										
Lepretre et al. 2012	0	56.7 anos	72.73	0	80	20	118	0	NA	20	95	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevivida livre de progressão: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada em 3 anos.</p> <p>Sobrevivência geral: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada em 3 anos.</p> <p>Taxa de resposta: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: foi maior no grupo FCA. Os motivos para a descontinuação estiveram principalmente relacionados à neutropenia persistente de grau 3 e 4 neste grupo.</p>
CLL2007FMP												
NCT00564512												
Shanafelt et al. 2019	NA	56.7 anos	67.3	3.8	53.1	43.1	335	0.4	NA	22.1	281	<p>Eficácia:</p>

E1912 NCT02048813												<p>Sobrevida livre de progressão: foi significativamente maior no grupo IR em comparação com o FCR em 3 anos.</p> <p>Sobrevivência geral: Nenhum grupo IR foi realizado maior em comparação a FCR em 3 anos.</p> <p>Taxa de resposta: foi maior no grupo IR em comparação com a quimioterapia. Para resposta completa, o resultado foi menor no grupo IR em comparação com o FCR.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: foi semelhante nos dois grupos.</p>
Flinn et al. 2007 E2997 CALGB 10103 NCT00003764	NA	61 anos	70	3	52.5	43.5	131	8.09	NA	17.02	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: foi significativamente maior no grupo FC em comparação com o grupo F.</p> <p>Sobrevivência global: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Taxa de resposta: foi significativamente maior no grupo FC em relação ao grupo F.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: FC causou toxicidade hematológica adicional, incluindo trombocitopenia mais grave, mas não aumentou o número de infecções graves.</p>
Sharman et al. 2020 ELEVATE TN NCT02475681	83.7	70 anos	61.31	0.75	52.34	46.92	NA	9.2	11.4	17.8	338	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: foi significativamente mais longo com AcaG do que com ClbG e foi significativamente mais longo com monoterapia com Aca versus ClbG.</p> <p>Sobrevivência geral: foi significativamente maior com AcaG e Aca.</p>

												<p>Taxa de resposta: foi significativamente maior com AcaG em comparação com ClbG. Não houve diferença significativa entre Aca e ClbG.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: Acalabrutinibe foi considerado relativamente seguro, mas ClbG era mais seguro.</p>
Binet et al. 1989	NA	62 anos	72.9	0	0	100	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: O efeito de CHOP retarda a progressão da doença.</p> <p>Sobrevivência geral: foi significativamente maior no grupo CHOP.</p> <p>Taxa de resposta: foi maior no grupo CHOP.</p>
Binet et al. 1990	100	63 anos	70.59	NA	99.31	0.69	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Sobrevivência global: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Taxa de resposta: não houve diferença significativa entre os grupos para RG, mas RC foi maior no grupo COP.</p>
Binet 1994	NA	Stage B: 61 anos Stage C: 63 anos	69.23	NA	76.13	23.87	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevivência geral: não houve diferenças em termos de sobrevivência.</p> <p>Taxa de resposta: No estágio B, a remissão clínica, no sexto mês, foi observada com mais frequência em pacientes no estágio B com CHOP do que com ClbP. No estágio C, não há diferenças na resposta.</p>

Eichhorst et al. 2006 GCLLSG CLL4	0	F: 59 anos FC: 58 anos	72.68	9.31	55.58	35.1	193	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: a mediana foi significativamente maior no grupo FC.</p> <p>Sobrevivência global: não foram observadas diferenças estatisticamente significativas.</p> <p>Taxa de resposta: FC induziu remissões mais completas e uma taxa mais alta de respostas globais do que o tratamento com fludarabina.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: FC causou significativamente mais trombocitopenia e leucocitopenia, mas não aumentou o número de infecções graves.</p>
Eichhorst et al. 2009 GCLLSG CLL5	100	Clb: 70 anos F: 71 anos	64.45	14.5 5	47.37	38.07	44	5.18	NA	11.4	55	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Sobrevivência geral: Não houve diferença significativa na sobrevida geral entre os dois grupos de tratamento, mas o tempo médio de sobrevida foi menor no braço da fludarabina.</p> <p>Taxa de resposta: A taxa no grupo F foi significativamente maior.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: os graus de mielotoxicidade 3 e 4 foram significativamente mais frequentes no braço da fludarabina do que no braço do clorambucil.</p>
Fischer et al. 2016	29.9 9	61 anos	74.3	4.91	64.13	31	447	8.2	NA	23.05	390	<p>Eficácia:</p>

													<p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: Eventos adversos de grau 3 ou maiores foram mais comuns no grupo ClbOfa.</p>
Moreno et al. 2019	79.9 1	71 anos	63.76	NA	NA	51.97	110	13.9 7	13.06	15.28	123	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: a mediana foi significativamente maior no grupo IG.</p> <p>Sobrevivência global: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Taxa de resposta: ocorreu em maior proporção no grupo GI.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: O número de eventos adversos de grau 3 ou 4 foi semelhante entre os grupos</p>	
Geisler et al. 2011	NA	60 anos	75	12	54	34	NA	11	NA	27	233	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: Nesta análise inicial, SLP significativamente prolongado ainda não foi alcançado</p> <p>Sobrevida geral: Nesta análise inicial, SG significativamente prolongada ainda não foi alcançada.</p> <p>Taxa de resposta: A adição de baixas doses de alemtuzumab subcutâneo ao FC produziu uma maior ORR e RC do que FC sozinho.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: Eventos adversos graves, principalmente de grau 3, foram significativamente mais frequentes após FCA do que FC. Como esperado, a combinação é mais imunossupressora do que a quimioterapia isolada, levando a um maior número de infecções oportunistas. Com o</p>	

												devido cuidado e profilaxia, essas infecções eram controláveis e não causavam mortalidade excessiva.
Jaksic et al. 1997	NA	60.4 anos	62.28	20.18	42.98	34.21	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida global: a terapia com Clb foi associada a um melhor resultado.</p> <p>Taxa de resposta: Clb foi associado a uma RG significativamente maior.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: a toxicidade foi baixa em ambos os grupos de tratamento.</p>
IGCI CLL2												
Mulligan et al. 2014	NA	63 anos	72.65	25.56	29.60	44.84	62	NA	NA	NA	74	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: SLP foi superior com cladribina em comparação com fludarabina ou clorambucil em altas doses, respectivamente.</p> <p>Sobrevivência global: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Taxa de resposta: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: Nenhuma diferença significativa na toxicidade foi demonstrada. O evento adverso mais comum foi neutropenia, que não foi estatisticamente diferente entre os três braços de tratamento.</p>
Kay et al. 2016	NA	PCRB: 65 anos	NA	4.62	58.46	36.92	NA	4.62	NA	12.31	28	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: os pacientes tratados com PCRB apresentaram maior sobrevida livre de progressão</p>

		PCR: 62.5 anos										<p>Taxa de resposta: os pacientes tratados com PCRB mostraram uma tendência a uma remissão completa mais alta do que os pacientes que receberam apenas PCR.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: Uma taxa mais alta de toxicidade cardiovascular de grau 3-4 foi observada com PCRB. No entanto, a adição de bevacizumabe à quimioimunoterapia foi considerada segura, sem diferenças significativas em eventos adversos graves entre os dois braços, exceto por um aumento nas complicações cardiovasculares não fatais.</p>
<p>Knauf et al. 2009</p> <p>Knauf et al. 2012</p>	45.14	63.3 anos	61.76	NA	71.16	28.84	215	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p> <p>A bendamustina foi significativamente mais eficaz do que o clorambucil.</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: SLP mediano foi significativamente maior no grupo da bendamustina em comparação com o grupo do clorambucil.</p> <p>Sobrevida geral: a obtenção de um RC ou resposta objetiva (RC ou nRP ou RP), independentemente do tipo de tratamento de primeira linha, foi associada a um aumento estatisticamente significativo na SG mediana em comparação com a não obtenção de um RC ou uma resposta objetiva. No entanto, embora o HR de clorambucil / bendamustina tenha favorecido ligeiramente a bendamustina, não houve diferença na OS entre os grupos de tratamento de primeira linha, para todos os pacientes com ITT ou para subconjuntos estratificados. Ainda, de acordo com o HR, os pacientes com mais de 65 anos que receberam bendamustina tiveram uma probabilidade de sobrevida maior do que aqueles que receberam clorambucil.</p>

													<p>Taxa de resposta: A melhor resposta global (RC, RP e DP) não foi estatisticamente significativa entre os grupos, mas a bendamustina demonstrou uma taxa duas vezes maior de RC.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: A toxicidade da bendamustina foi controlável e de curta duração.</p>
<p>Else, et al. 2016</p> <p>e</p> <p>Catovsky, et al. 2007 (LRF CLL4)</p>	ND	65 anos	74	25	45	30	ND	ND	5,46	12,7	321	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: SLP foi significativamente maior com FC, mas a sobrevivência após a progressão foi significativamente menor do que nos braços com Clb ou F.</p> <p>Sobrevida geral: Não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento. Ambos os marcadores de prognóstico favorável na randomização e terapia de resgate eficaz contribuíram para a sobrevida de 10 anos.</p> <p>Taxa de resposta: As taxas de resposta completa e geral foram melhores com FC do que F, que por sua vez foram melhores do que com Clb.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: Os pacientes tiveram mais neutropenia e dias de internação com FC ou F do que com Clb. Houve menos anemia hemolítica com FC do que com F ou Clb.</p>	
<p>Chanan-Khan et al. 2017</p> <p>ORIGIN</p>	100	<p>L: 73 anos</p> <p>Clb: 73.3 anos</p>	60.89	12	20.44	10.22	45.3 3	7.78	NA	18.89	253	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: A taxa de risco para doença progressiva ou morte favoreceu Clb, mas não foi estatisticamente significativa.</p> <p>Sobrevida geral: Mais mortes foram observadas entre os pacientes tratados com L.</p>	

												<p>Taxa de resposta: o ORR no prazo final de abril de 2013 foi significativamente menor no braço L do que no braço Clb.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: A duração mediana do tratamento no ponto de corte (abril de 2013) foi menor no braço L em comparação com o braço Clb, com interrupções de tratamento mais frequentes devido a eventos adversos de tratamento que surgiram no braço L, e eventos adversos também foram relatados por mais pacientes tratados com L do que Clb.</p>
Robak et al. 2000 and Robak, et al. 2005	NA	CdAP: 61 anos ClbP: 62 anos	66.81	13.54	52.84	33.19	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: SLP foi significativamente maior no grupo tratado com 2-CdA.</p> <p>Sobrevivência geral: não foi significativamente diferente nos dois grupos, embora haja uma tendência de maior sobrevida no grupo de pacientes com mais de 65 anos inicialmente tratados com ClbP.</p> <p>Taxa de resposta: As taxas de resposta global e completa após o tratamento de primeira linha foram significativamente maiores em pacientes tratados com CdAP do que em pacientes tratados com ClbP. O número de não respostas foi estatisticamente maior no ClbP do que no grupo tratado com CdAP.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: a toxicidade de grau III e IV foi mais frequente no grupo CdAP do que no grupo ClbP, mas a diferença não foi significativa.</p>
Robak et al. 2006 and	33.61	CdA: 61 anos	63.47	2.3	55.11	42.59	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: combinações baseadas em cladribina (2-CdA) CMC (2-CdA, ciclofosfamida,</p>

													<p>Toxicidade: Os tratamentos foram geralmente bem tolerados em ambos os braços. As complicações de grau 3/4 mais comuns foram infecções, citopenia e AIHA. Não houve diferenças significativas na proporção de efeitos adversos específicos do tratamento hematológico e não hematológico entre os grupos de estudo. No entanto, é necessário um acompanhamento mais longo de complicações relativamente raras e tardias.</p>
<p>Burger et al. 2020 and 2015</p> <p>RESONATE-2</p>	100	<p>I: 73 anos</p> <p>Clb: 72 anos</p>	62.82	NA	NA	45.35	114	0	6.88	21.51	118	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: Ibrutinibe prolongou significativamente a SLP em comparação com clorambucil. Um benefício de SLP para ibrutinibe em relação ao clorambucil foi observado em todos os subgrupos de pacientes examinados, incluindo aqueles com características prognósticas de alto risco, como mutação TP53, deleção do cromossomo 11q (del [11q]) e / ou IGVH não mutado.</p> <p>Sobrevida geral: A OS mediana não foi alcançada para ibrutinibe ou clorambucil, mas houve uma melhora significativa para ibrutinibe em comparação com clorambucil.</p> <p>Taxa de resposta: Mais pacientes no grupo ibrutinibe tiveram uma resposta global em comparação com o Clb.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: Em geral, as reduções e interrupções da dose devido a eventos adversos (EAs) não foram frequentes e as interrupções devido a AEs diminuíram ao longo do tempo. Os três EAs mais comuns foram diarreia, fadiga e tosse.</p>	
<p>Abdelhamid et al. 2006</p>	0	53.5 anos	67.74	0	NA	32.3	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p>	

												<p>Sobrevida livre de progressão: Houve uma diferença estatisticamente significativa no tempo até a progressão da doença em favor de FC</p> <p>Sobrevivência global: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Taxa de resposta: A combinação de FC é capaz de induzir maior taxa de resposta com melhor qualidade de resposta no nível da biópsia de BM.</p>
Hansen et al. 1991	NA	CibP 61 anos CHOP: 59 anos	72.61	NA	65.60	34.4	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevivência global: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Taxa de resposta: significativamente mais pacientes alcançaram remissão completa com CHOP, mas a duração da resposta e a sobrevida foram iguais nos dois regimes.</p>
Ionita et al. 2008	NA	68.5 anos	66.22	NA	27.03	72.97	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia:</p> <p>Sobrevida livre de progressão: Houve uma diferença estatisticamente significativa no tempo de progressão da doença em favor do regime de FC.</p> <p>Taxa de resposta: FC induziu uma taxa de resposta mais alta ao nível da biópsia da medula óssea.</p> <p>Segurança:</p> <p>Toxicidade: Os efeitos colaterais hematológicos e extra-hematológicos foram leves e controláveis.</p>
Mabed et al. 2004	NA	CibT: 58 anos	61.43	10.4 8	39.05	50.48	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: CibT tem um efeito benéfico no tempo para a progressão da doença.</p>

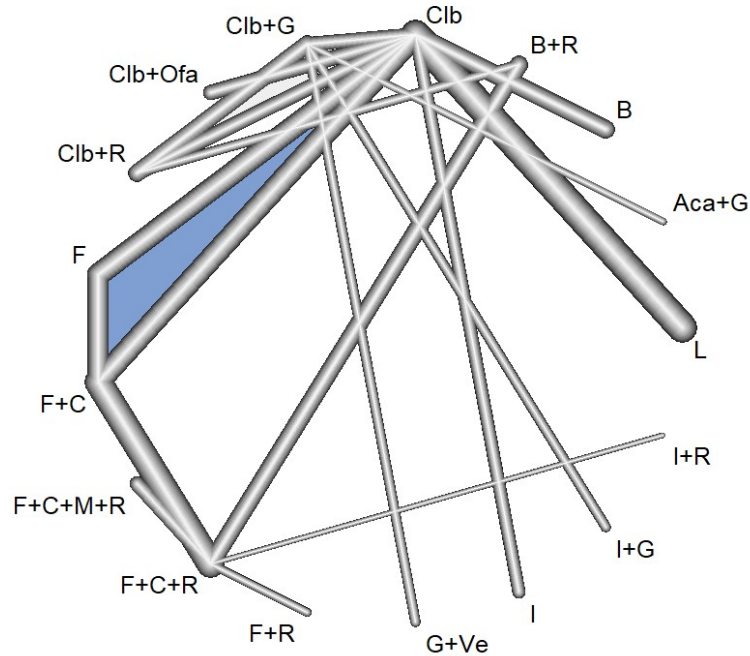
Montserrat et al. 1988	NA	63 anos	69.8	NA	64.58	35.42	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia</p> <p>Sobrevivência geral: A sobrevivência não foi estatisticamente diferente para pacientes tratados com ClbP em comparação com aqueles que receberam CMelP.</p>
Nikitin et al. 2013	NA	71 anos	52	12	72	16	NA	6.4	NA	21.3	NA	<p>Eficácia</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: os resultados preliminares mostram que o FCR é mais eficaz em termos de SLP.</p> <p>Taxa de resposta: o FCR é mais eficaz em termos de resposta. O CR foi significativamente maior no braço FCR em comparação com ClbR.</p> <p>Segurança</p> <p>Toxicidade: Não houve diferenças significativas na mielotoxicidade de grau 3 ou 4 nos braços FCR e ClbR. A incidência de infecções de grau 3 ou 4 também não foi significativamente diferente.</p>
Rai et al. 2000	NA	F: 64 anos Clb: 62 anos Clb: 63 anos	68.17	NA	60.31	39.69	178	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: Houve um tempo mediano significativamente maior para a progressão da doença entre os pacientes tratados com fludarabina do que entre aqueles tratados com clorambucil.</p> <p>Sobrevivência global: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Taxa de resposta: A taxa de remissão completa e a taxa de resposta global foram significativamente maiores no grupo tratado com fludarabina do que no grupo clorambucil.</p> <p>Segurança</p>

													<p>Toxicidade: A maioria dos efeitos colaterais nos três grupos foi de grau 1 ou 2. Embora a toxicidade de fludarabina mais clorambucil forçou sua descontinuação antes da conclusão da inscrição em nosso estudo, os dois regimes de medicamento único foram bem tolerados, com um nível aceitável toxicidade. No entanto, a incidência de neutropenia de grau 3 e 4 e infecções foi maior com fludarabina do que com clorambucil, e a incidência combinada de todos os efeitos colaterais de grau 3 e 4 foi significativamente maior com fludarabina do que com clorambucil.</p>
Raphael et al. 1991	NA	NA	67.21	NA	28.69	71.31	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia</p> <p>O ClbP intermitente foi tão eficaz quanto o COP.</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Taxa de resposta: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Segurança</p> <p>Toxicidade: a toxicidade foi modesta, apesar do tratamento prolongado.</p>
Robak et al. 2000	NA	NA	67.99	12.1 7	41.27	57.14	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Eficácia</p> <p>Sobrevivência livre de progressão: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Sobrevivência global: Nenhuma diferença significativa foi demonstrada.</p> <p>Taxa de resposta: A ORR (RC + RP) foi maior no grupo tratado com CdA e prednisona do que no grupo tratado apenas com CdA.</p>

*ECR=Ensaio Clínico randomizado; NA=Não avaliado; RC=Resposta completa; RG=Resposta global; RP=Resposta parcial; SG=Sobrevida Global; SLP=Sobrevida livre de progressão

D – Gráficos de rede e forest plots para o desfecho sobrevida global

Gráfico de rede 1 – Sobrevida Global considerando todos os pacientes



Forest plot 1 - Sobrevida Global considerando todos os pacientes

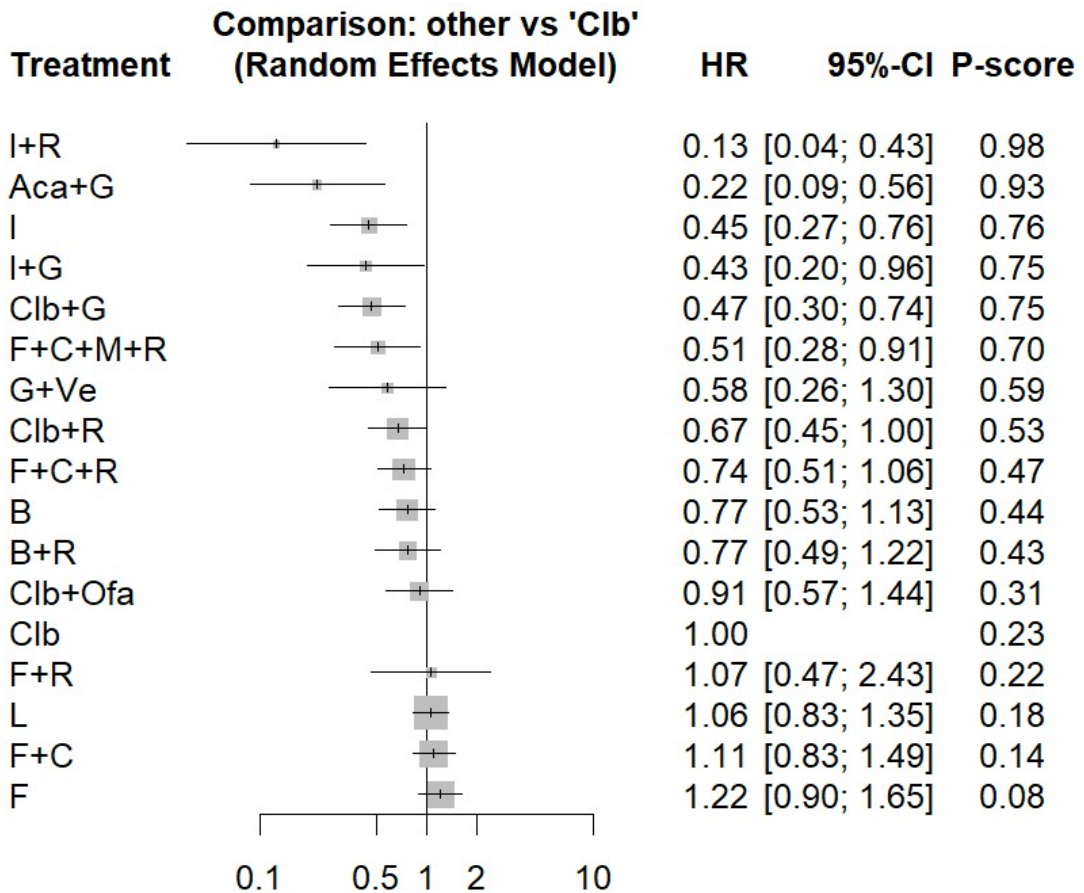
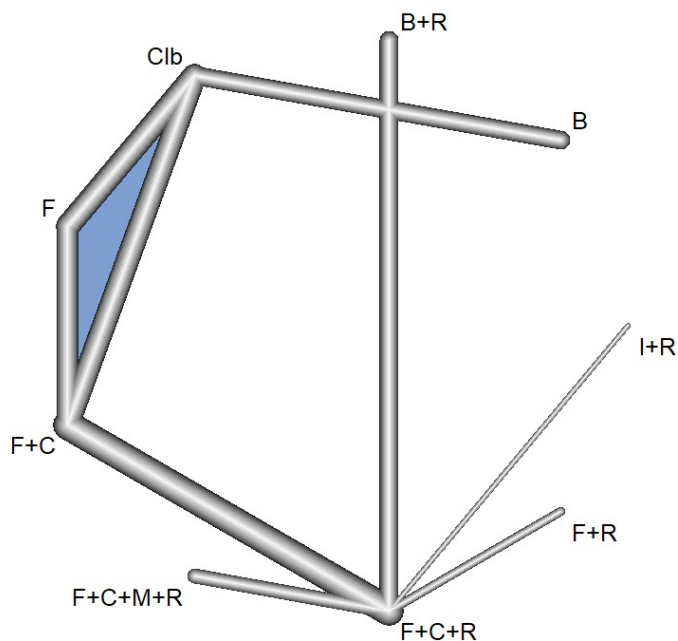


Gráfico de rede 2 – Sobrevida Global considerando estudos conduzidos em pacientes elegíveis à fludarabina



Forest plot 2 - Sobrevida Global considerando estudos conduzidos em pacientes elegíveis à fludarabina

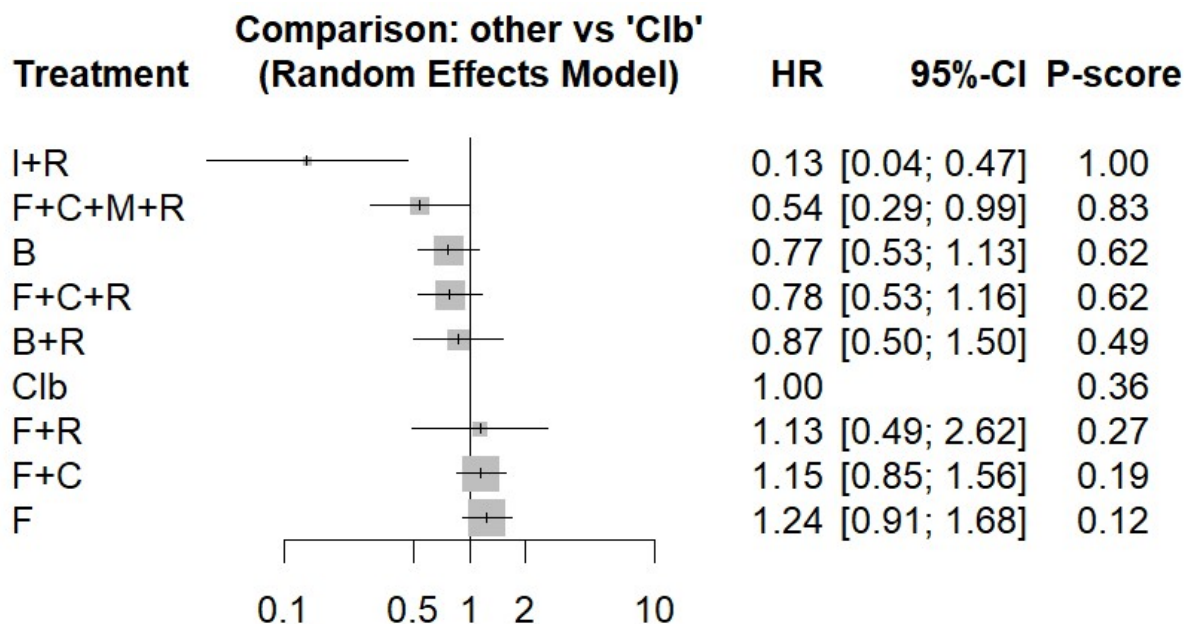
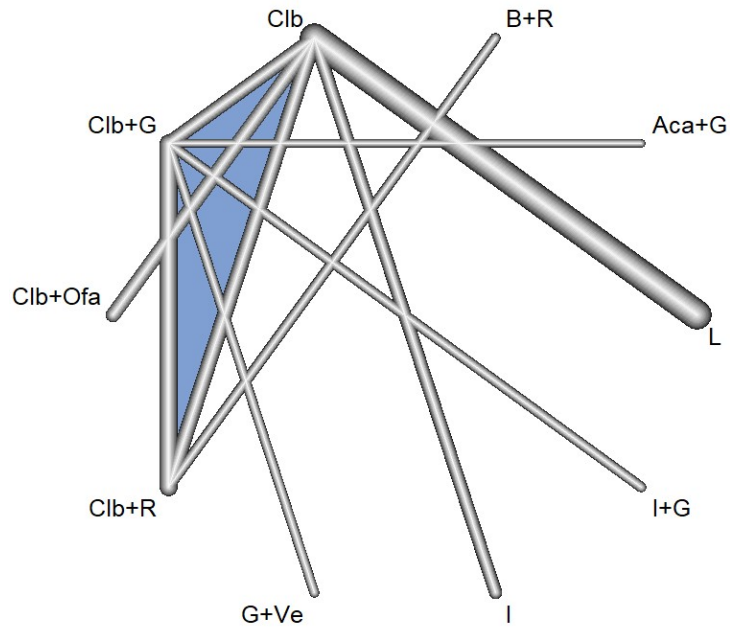


Gráfico de rede 3 – Sobrevida Global considerando estudos conduzidos em pacientes ineligíveis à fludarabina

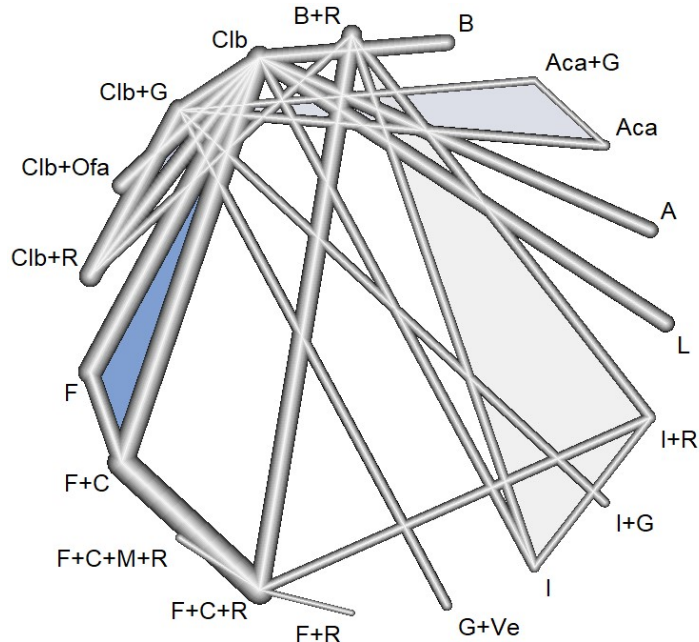


Forest plot 3 - Sobrevida Global considerando estudos conduzidos em pacientes inelegíveis à fludarabina

Treatment	Comparison: other vs 'Clb' (Random Effects Model)	HR	95%-CI	P-score
Aca+G		0.21	[0.08; 0.54]	0.97
I+G		0.41	[0.18; 0.92]	0.73
Clb+G		0.45	[0.28; 0.72]	0.71
I		0.45	[0.27; 0.76]	0.69
G+Ve		0.55	[0.24; 1.25]	0.53
B+R		0.61	[0.27; 1.35]	0.48
Clb+R		0.62	[0.40; 0.98]	0.45
Clb+Ofa		0.91	[0.57; 1.44]	0.21
Clb		1.00		0.14
L		1.06	[0.83; 1.35]	0.09

E – Gráficos de rede e forest plots para o desfecho sobrevida livre de progressão

Gráfico de rede 1 – Sobrevida livre de progressão considerando todos pacientes



Forest plot 1 - Sobrevida livre de progressão considerando todos pacientes

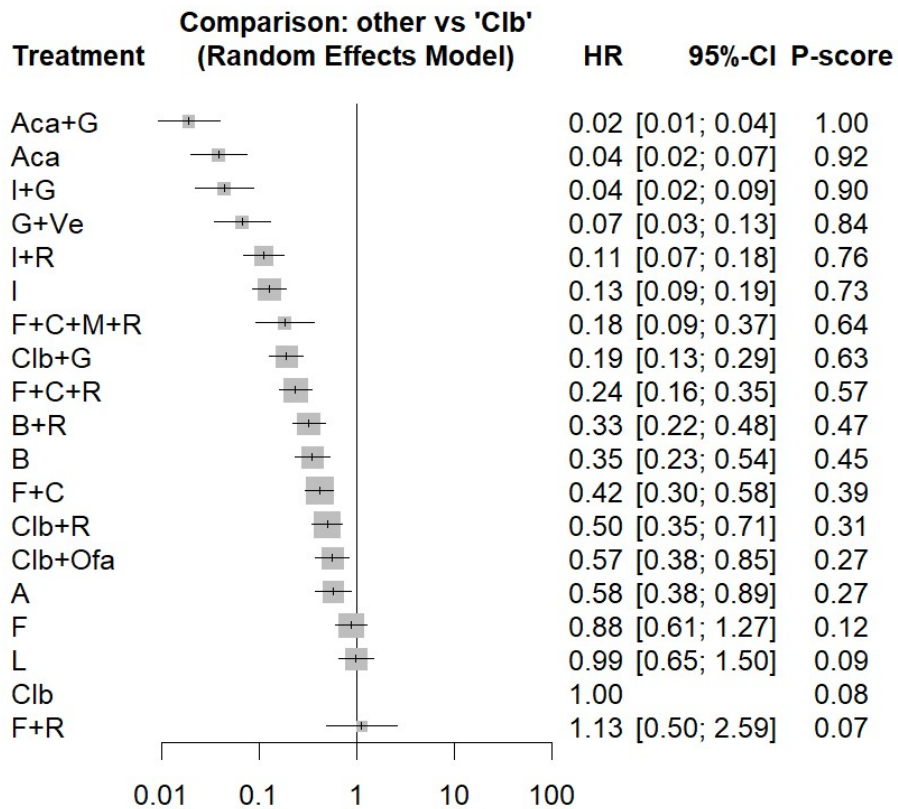
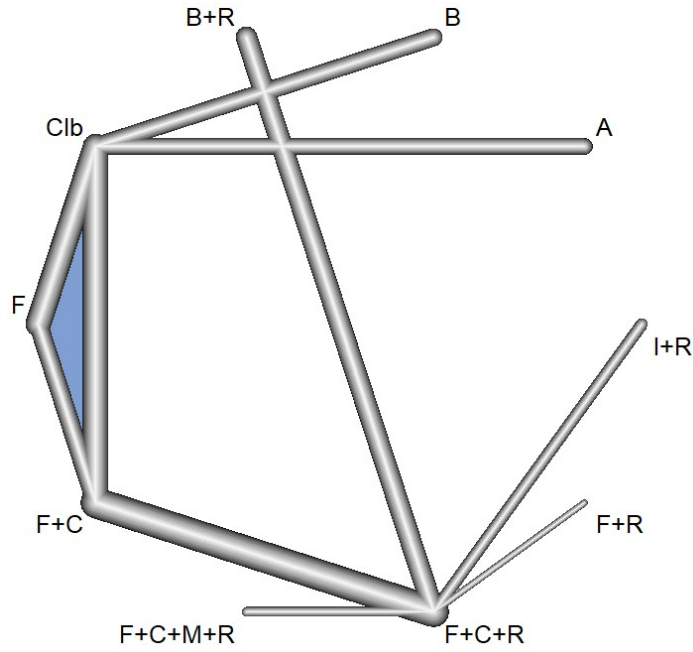


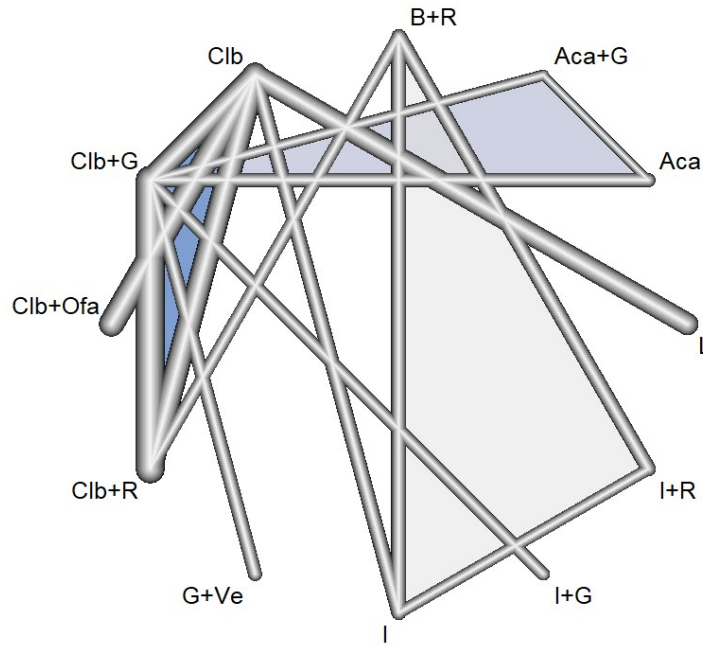
Gráfico de rede 2 - Sobrevida livre de progressão considerando apenas estudos conduzidos em pacientes elegíveis a fludarabina



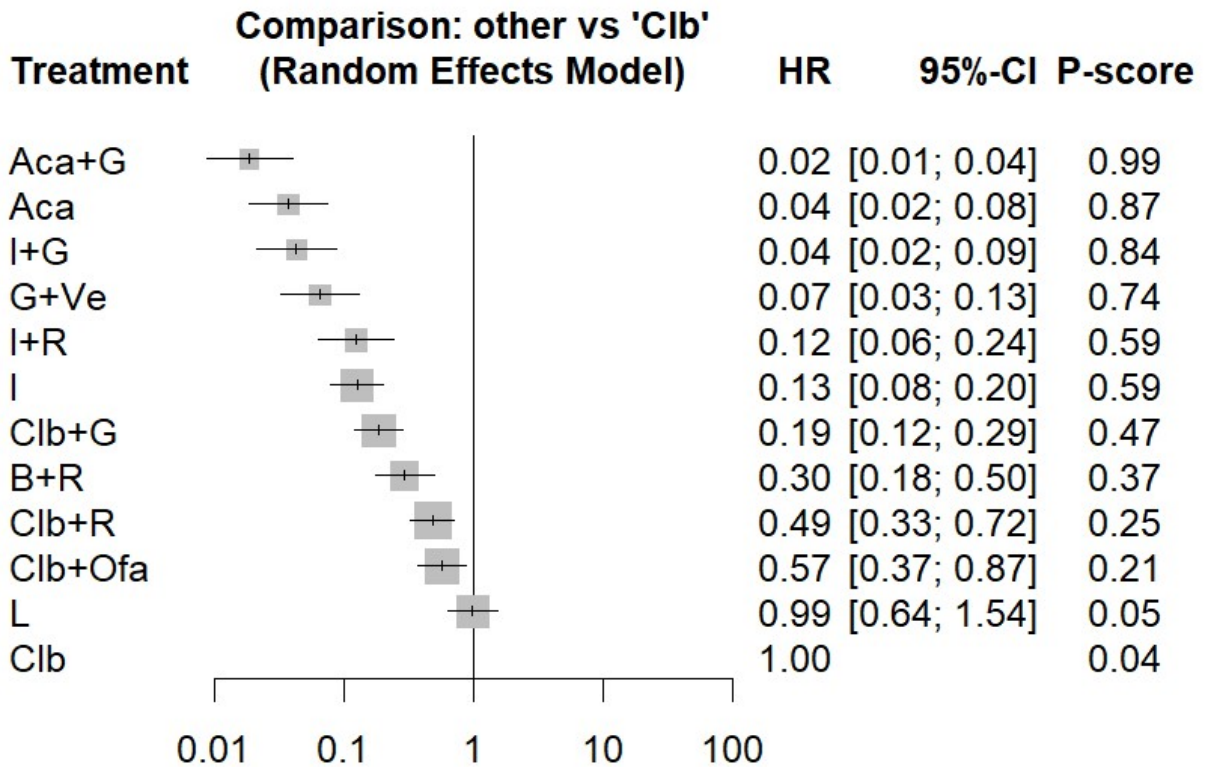
Forest plot 2 - Sobrevida livre de progressão considerando apenas estudos conduzidos em pacientes elegíveis a fludarabina

Treatment	Comparison: other vs 'Clb' (Random Effects Model)	HR	95%-CI	P-score
I+R		0.10	[0.06; 0.16]	1.00
F+C+M+R		0.20	[0.12; 0.35]	0.87
F+C+R		0.26	[0.21; 0.34]	0.79
B		0.35	[0.27; 0.46]	0.64
B+R		0.42	[0.30; 0.59]	0.53
F+C		0.45	[0.37; 0.54]	0.48
A		0.58	[0.43; 0.78]	0.35
F		0.87	[0.72; 1.05]	0.20
Clb		1.00		0.09
F+R		1.25	[0.62; 2.53]	0.05

Gráfico de rede 3 - Sobrevida livre de progressão considerando apenas estudos conduzidos em pacientes ineligíveis a fludarabina

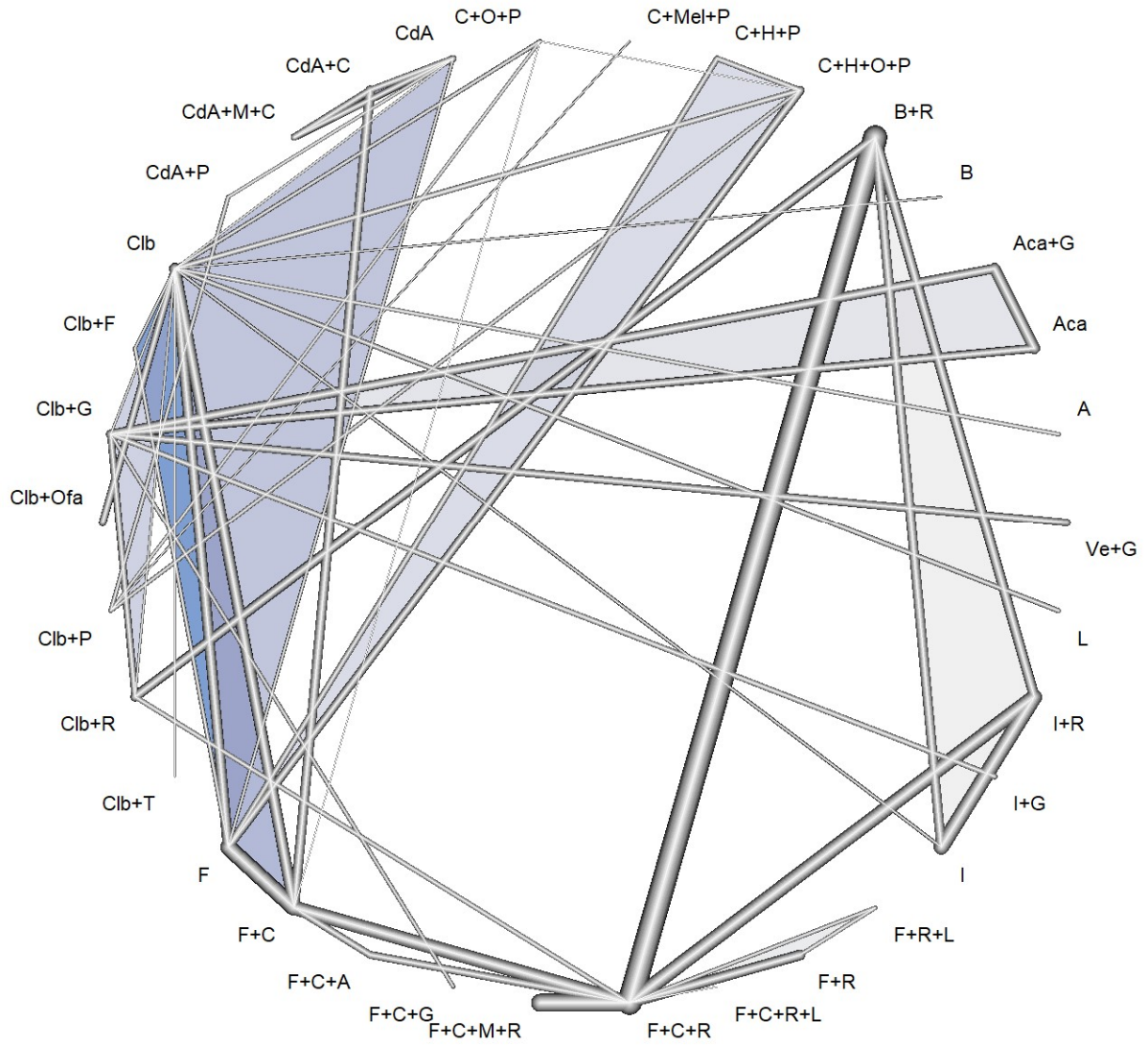


Forest plot 3 - Sobrevida livre de progressão considerando apenas estudos conduzidos em pacientes inelegíveis a fludarabina



9.6 Apêndice F – Gráficos de rede e *forest plots* para o desfecho taxa de resposta global

Gráfico de rede 1 - Taxa de resposta global considerando todos os pacientes



Forest plot 1 – Taxa de resposta global considerando todos pacientes

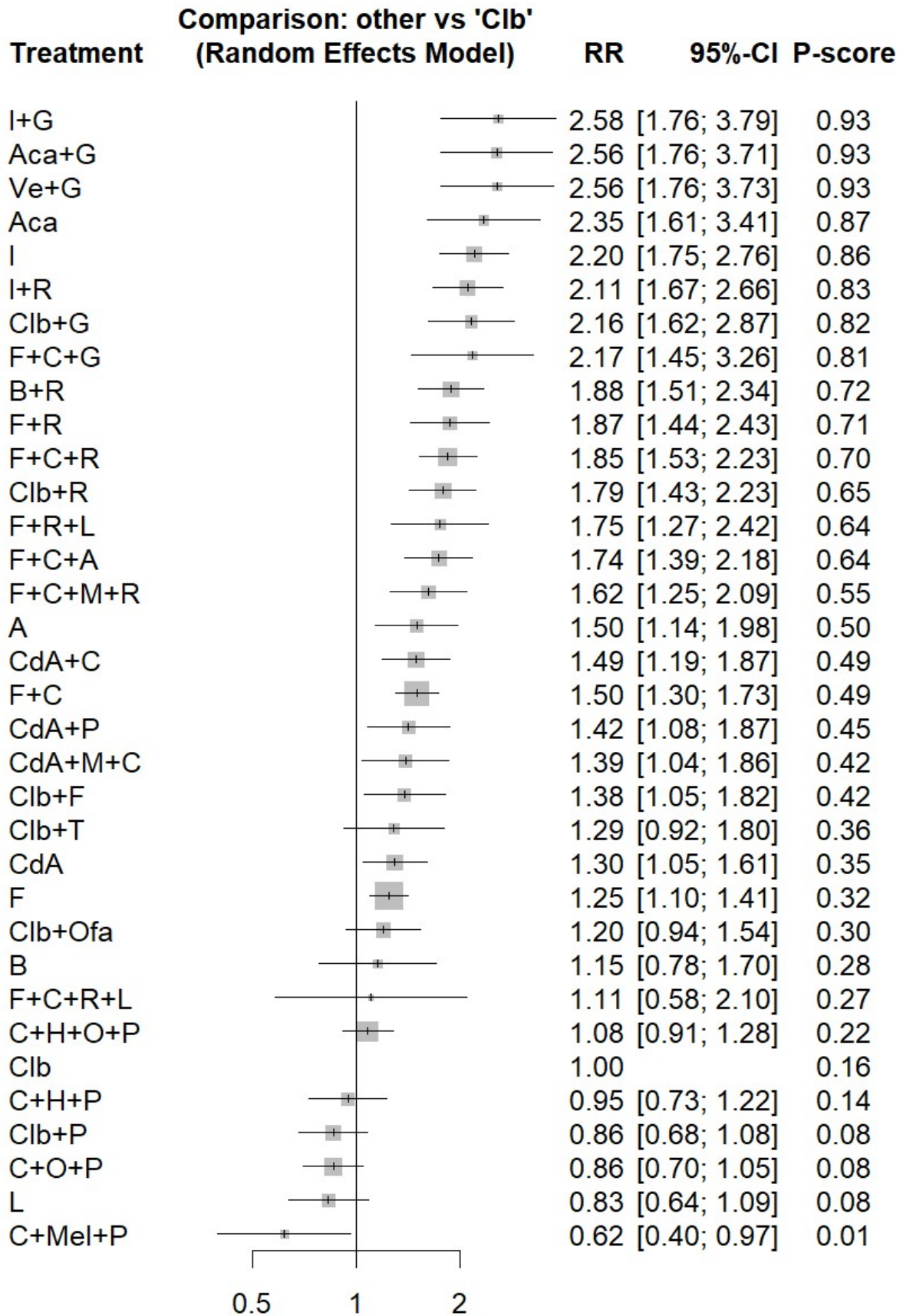
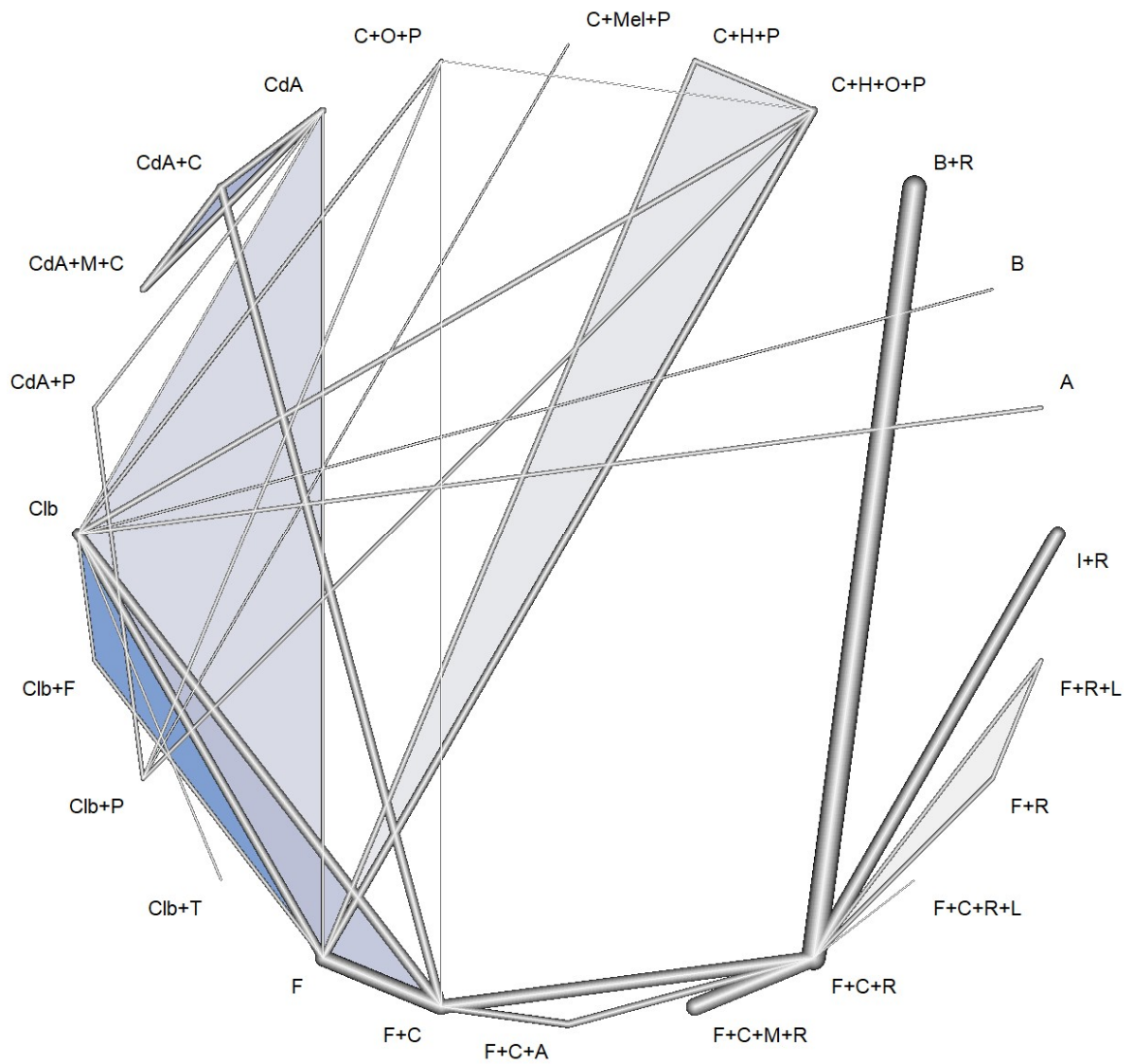


Gráfico de rede 2 - Taxa de resposta global considerando estudos conduzidos com pacientes elegíveis a fludarabina



Forest plot 2 – Taxa de resposta global considerando estudos conduzidos com pacientes elegíveis a fludarabina

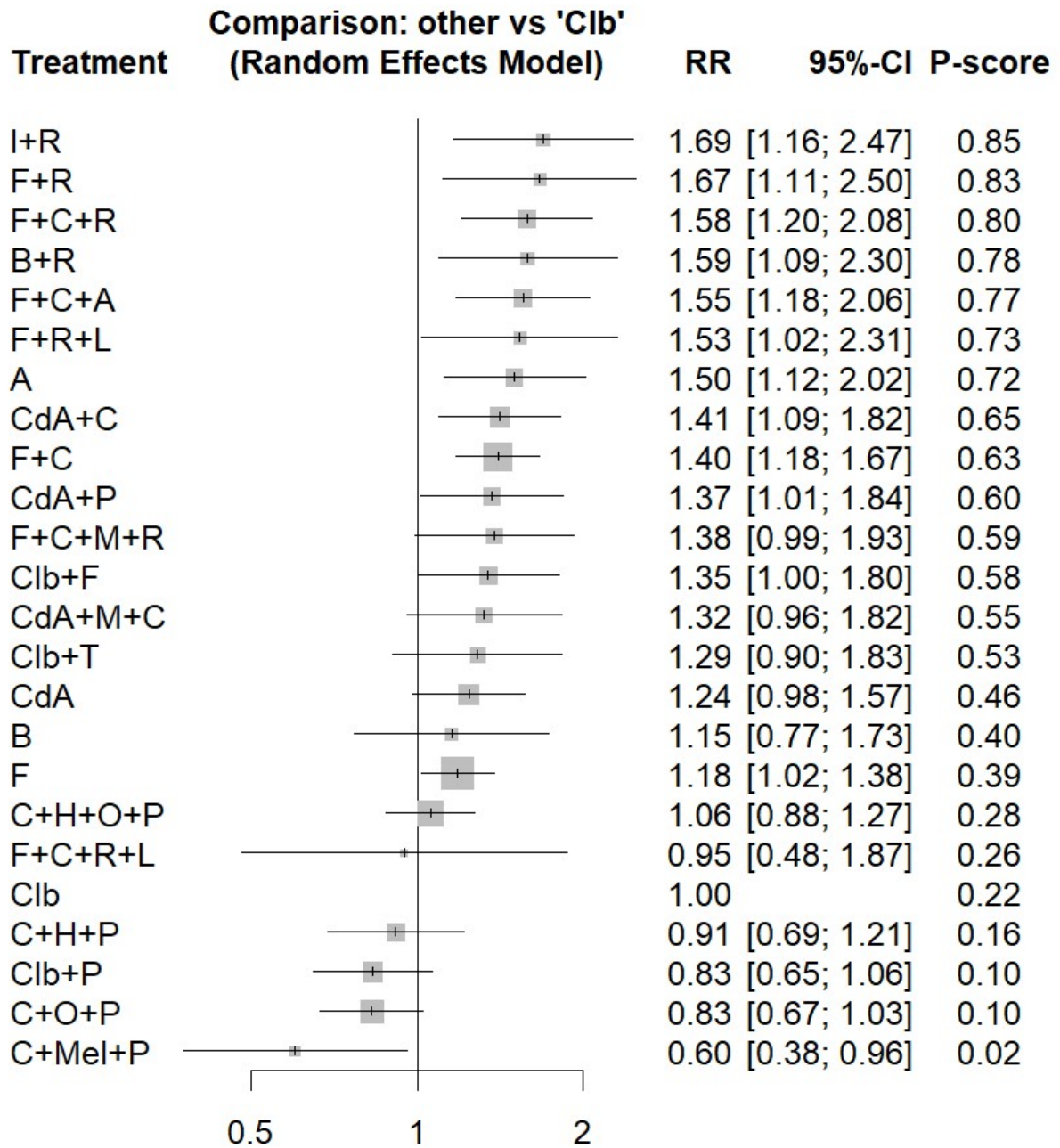
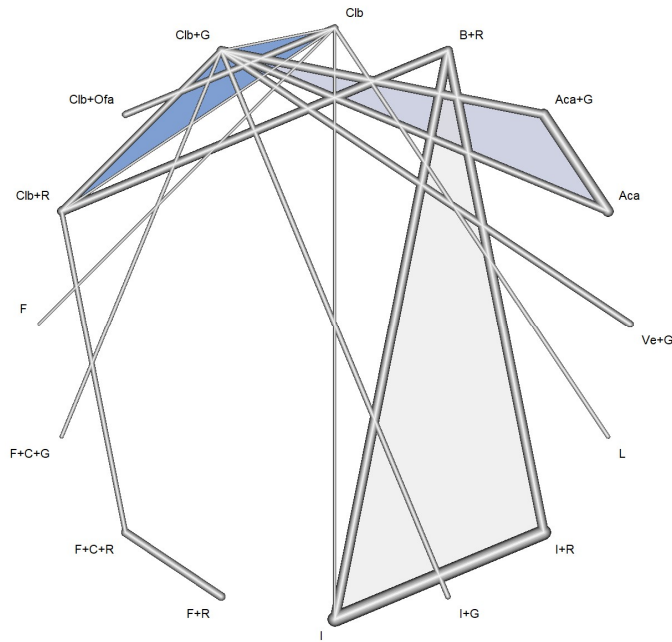
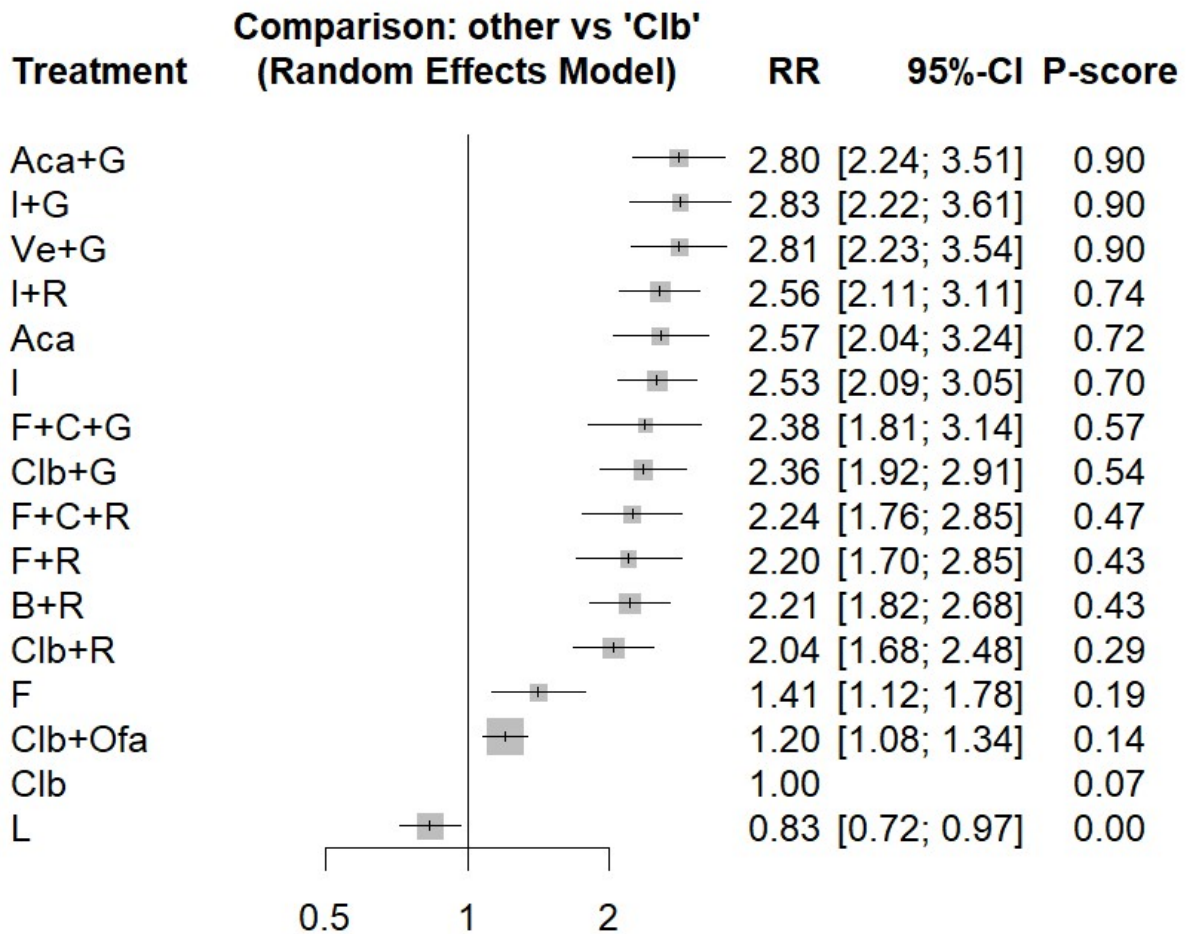


Gráfico de rede 3 - Taxa de resposta global considerando estudos conduzidos com pacientes inelegíveis a fludarabina

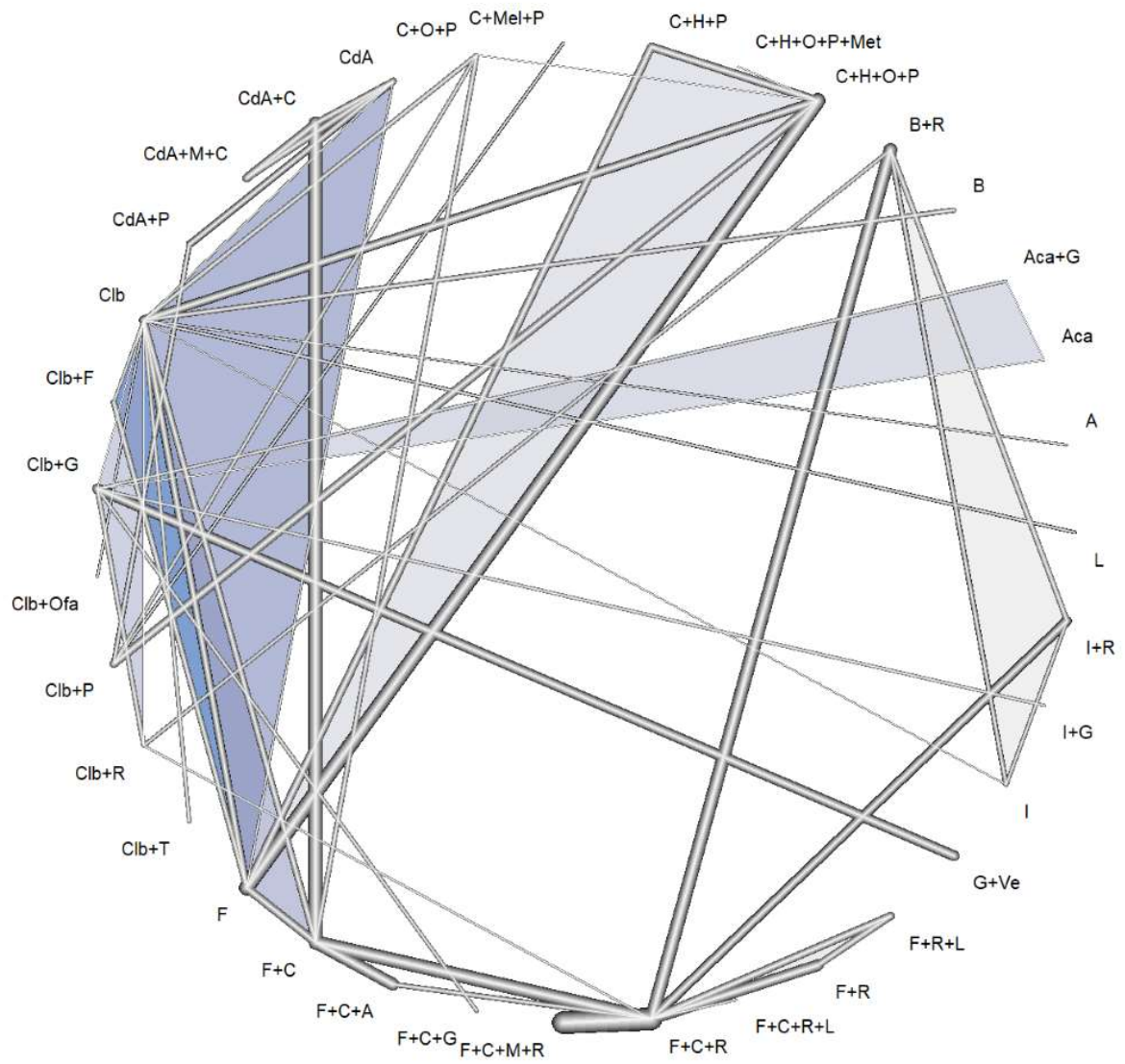


Forest plot 3 – Taxa de resposta global considerando estudos conduzidos com pacientes inelegíveis a fludarabina



9.7 Apêndice G – Gráficos de rede e *forest plots* para o desfecho taxa de resposta completa

Gráfico de rede 1 - Taxa de resposta completa considerando todos pacientes



Forest plot 1 – Taxa de resposta completa considerando todos pacientes

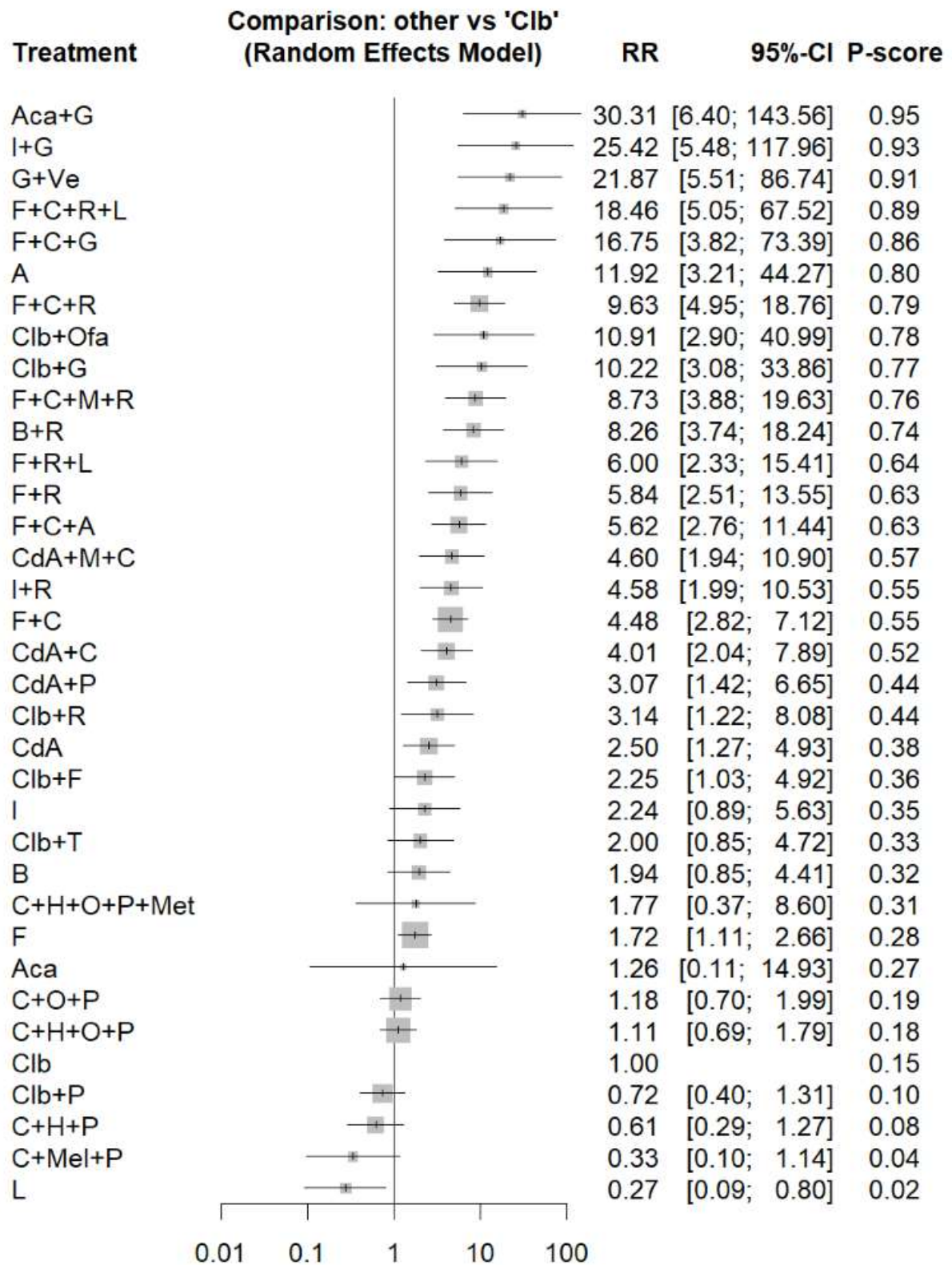
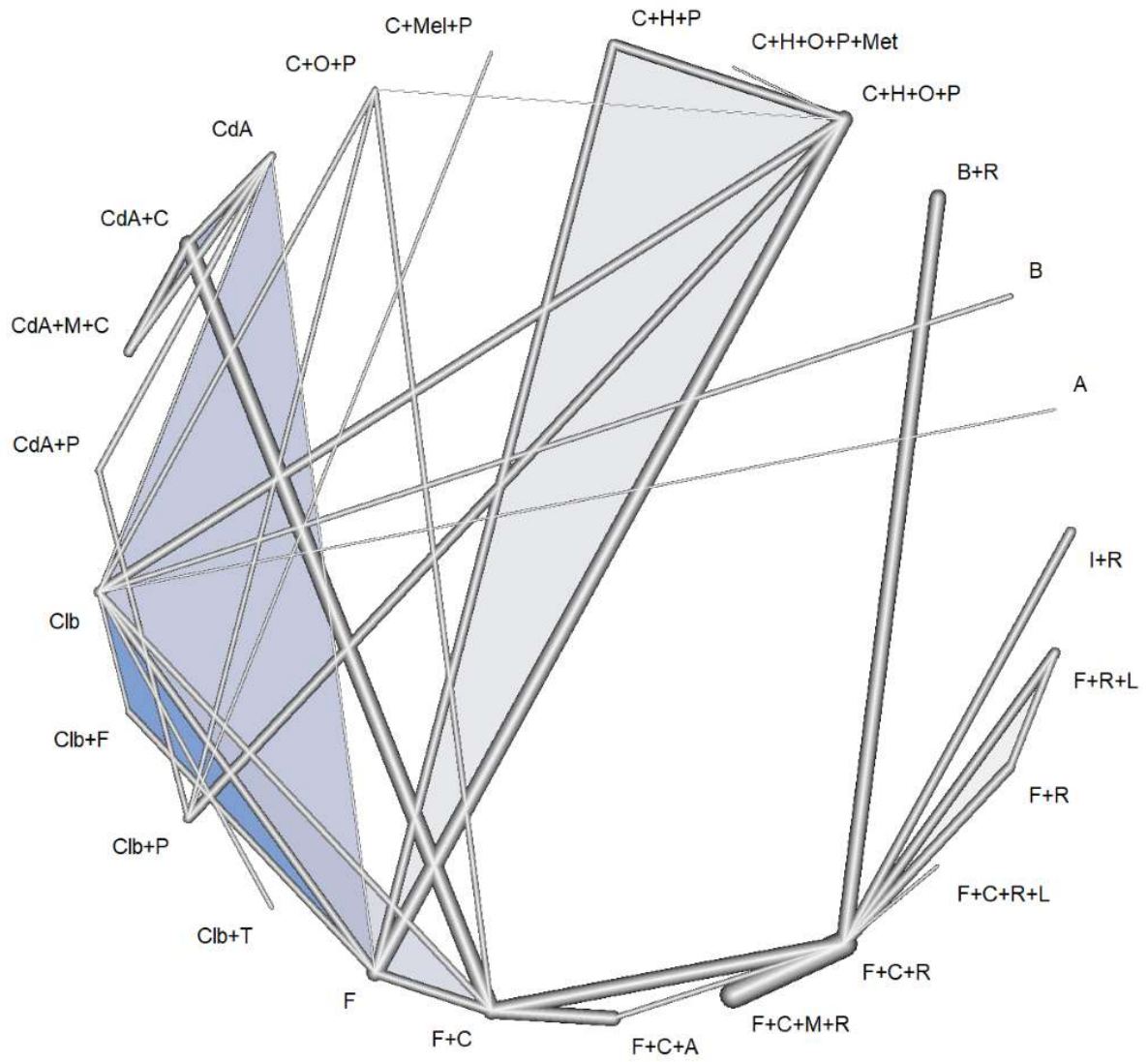


Gráfico de rede 2 - Taxa de resposta completa considerando estudos conduzidos em pacientes elegíveis à fludarabina



Forest plot 2 – Taxa de resposta completa considerando estudos conduzidos em pacientes elegíveis à fludarabina

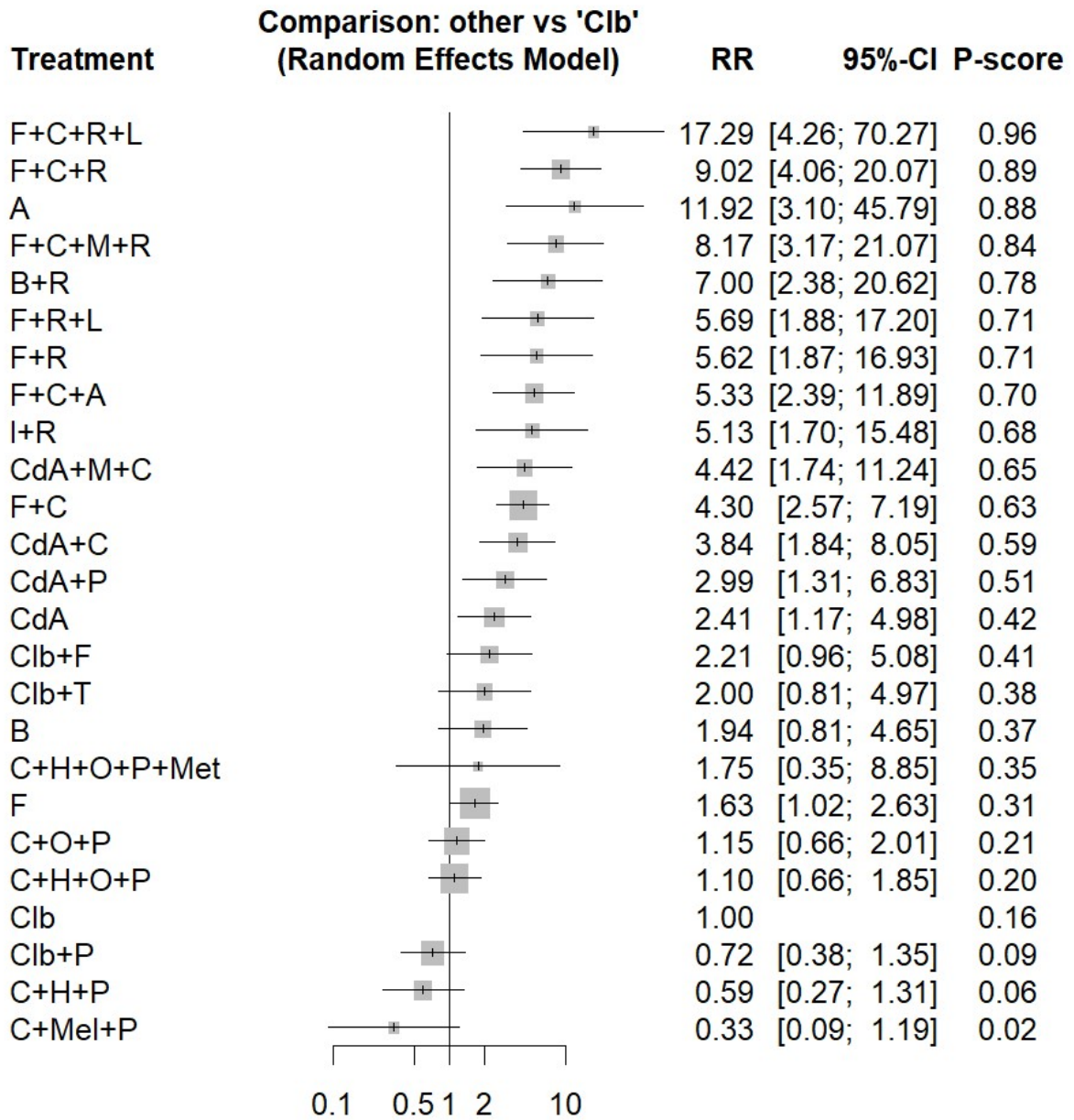
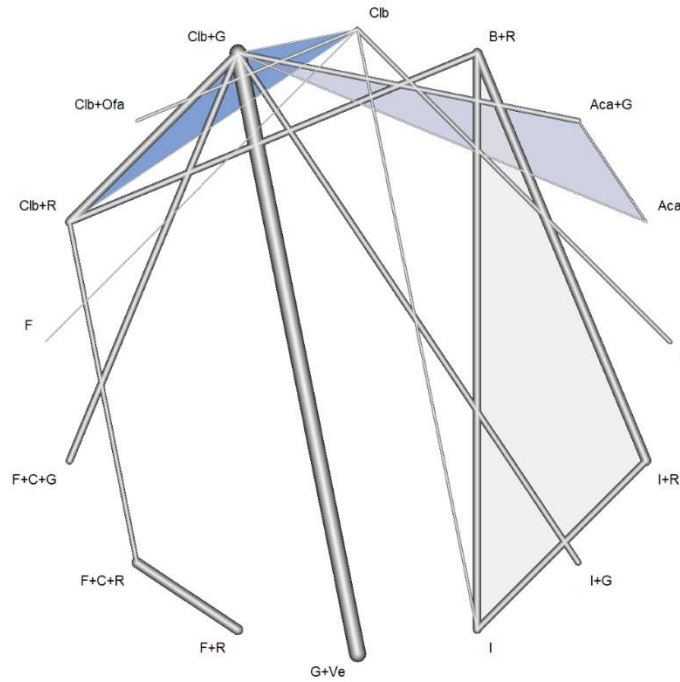
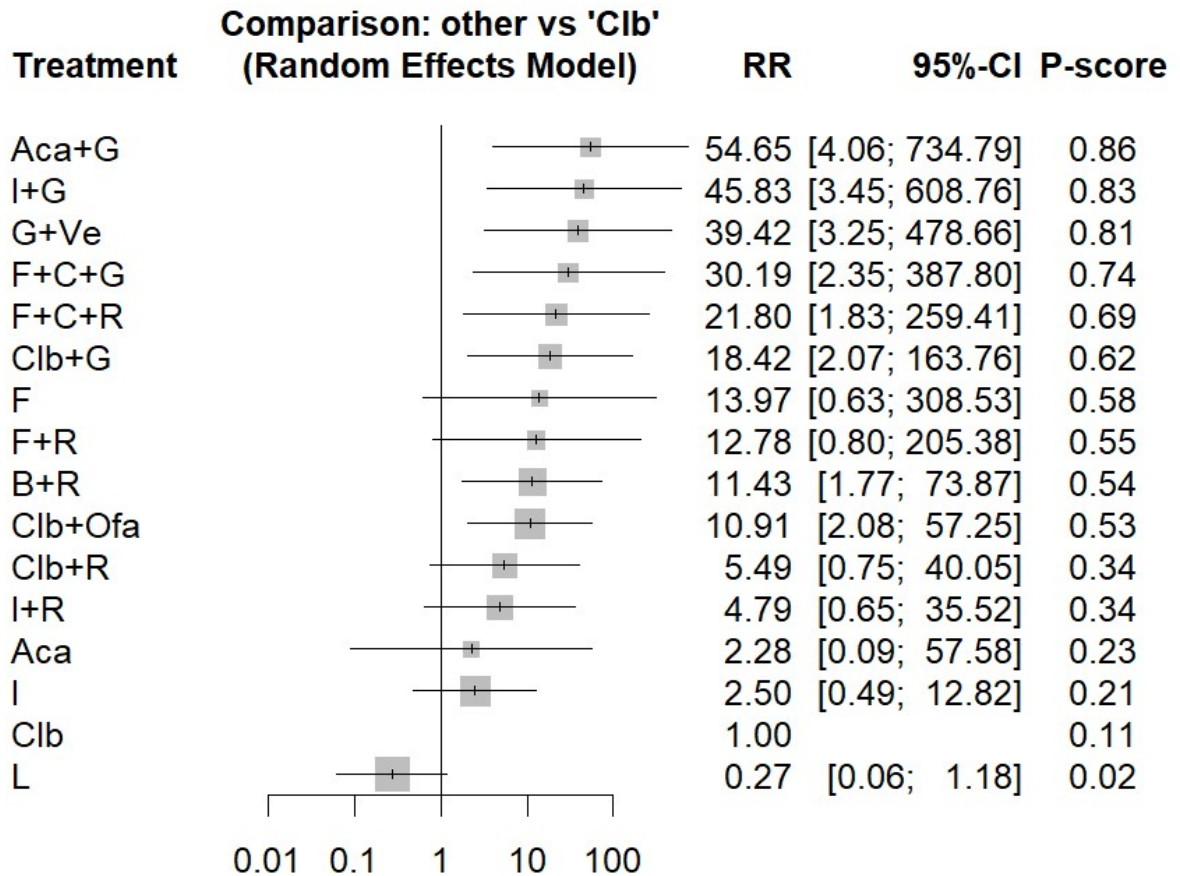


Gráfico de rede 3 - Taxa de resposta completa considerando estudos conduzidos em pacientes inelegíveis à fludarabina

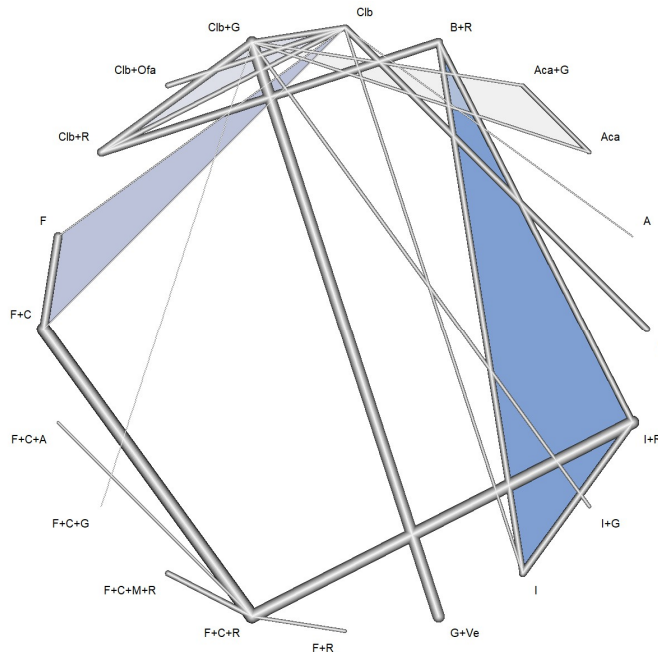


Forest plot 3 – Taxa de resposta completa considerando estudos conduzidos em pacientes inelegíveis à fludarabina



9.8 Apêndice H – Gráficos de rede e forest plots para o desfecho eventos adversos

Gráfico de rede 1 - Eventos adversos considerando todos pacientes



Forest plot 1 – Eventos adversos considerando todos pacientes

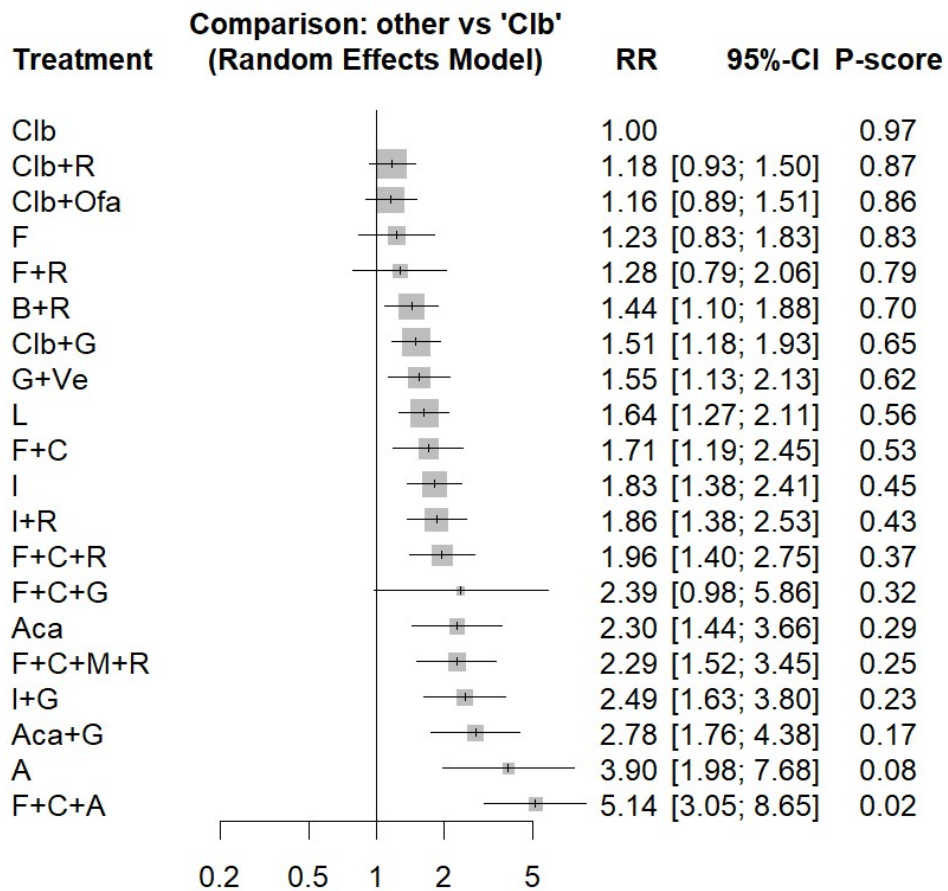
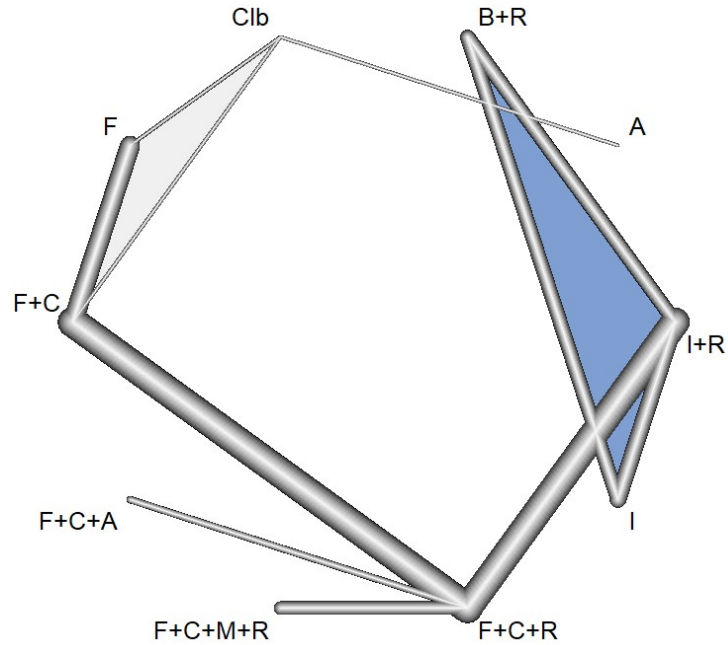


Gráfico de rede 2 - Eventos adversos considerando estudos conduzidos com pacientes elegíveis a fludarabina



Forest plot 2 - Eventos adversos considerando estudos conduzidos com pacientes elegíveis a fludarabina

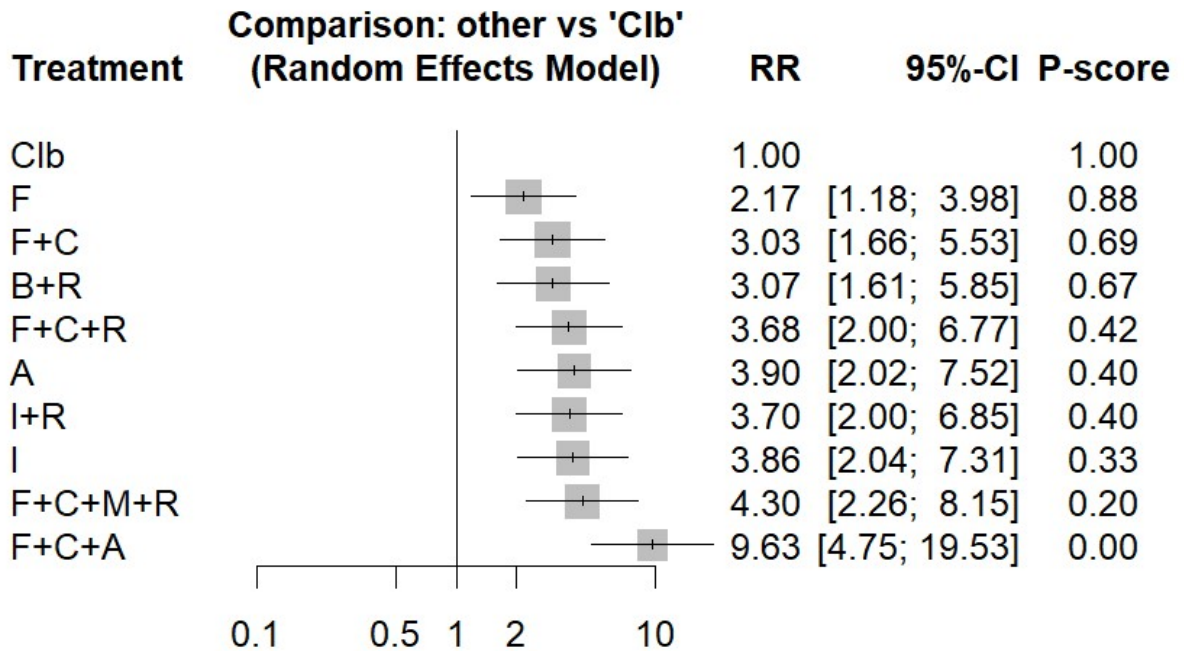
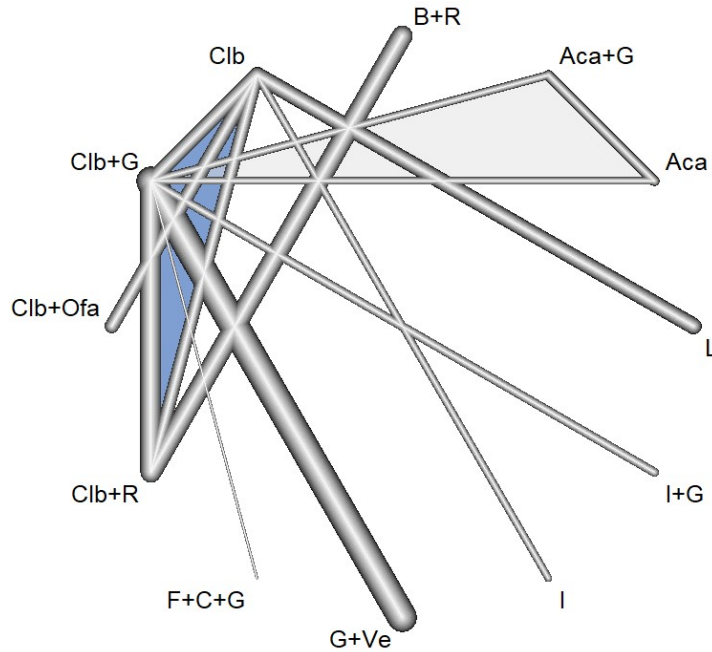
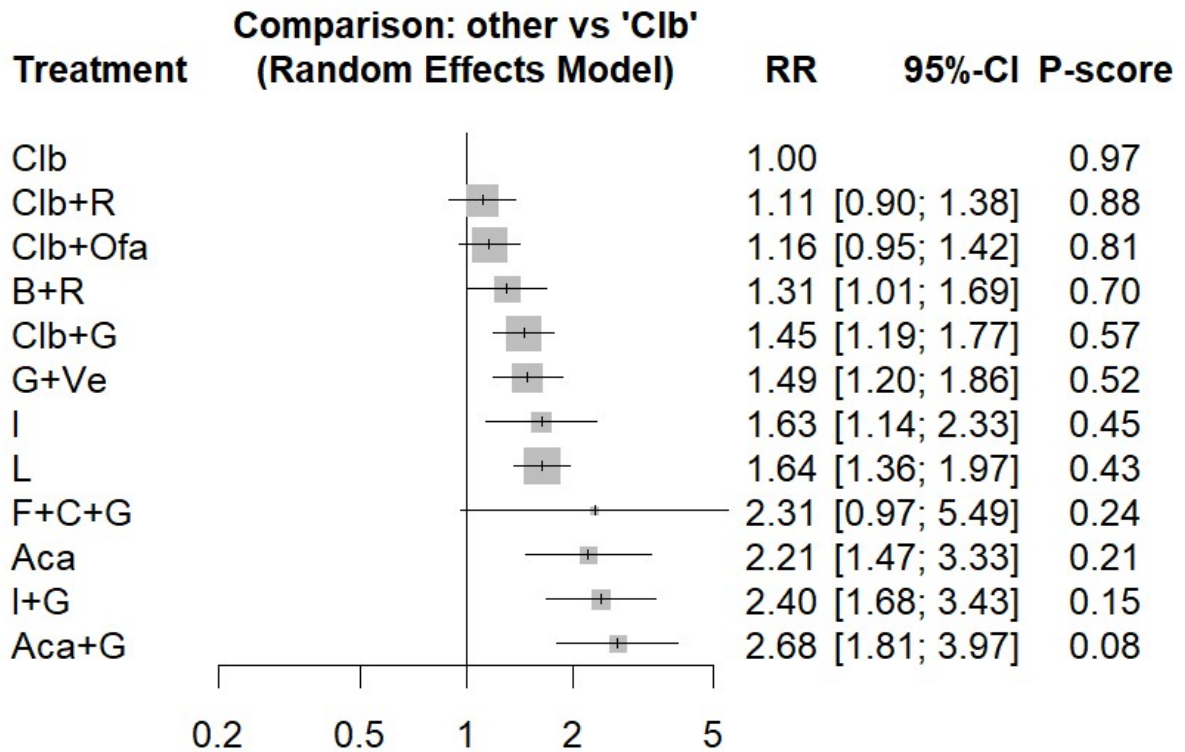


Gráfico de rede 3 - Eventos adversos considerando estudos conduzidos com pacientes ineligíveis a fludarabina

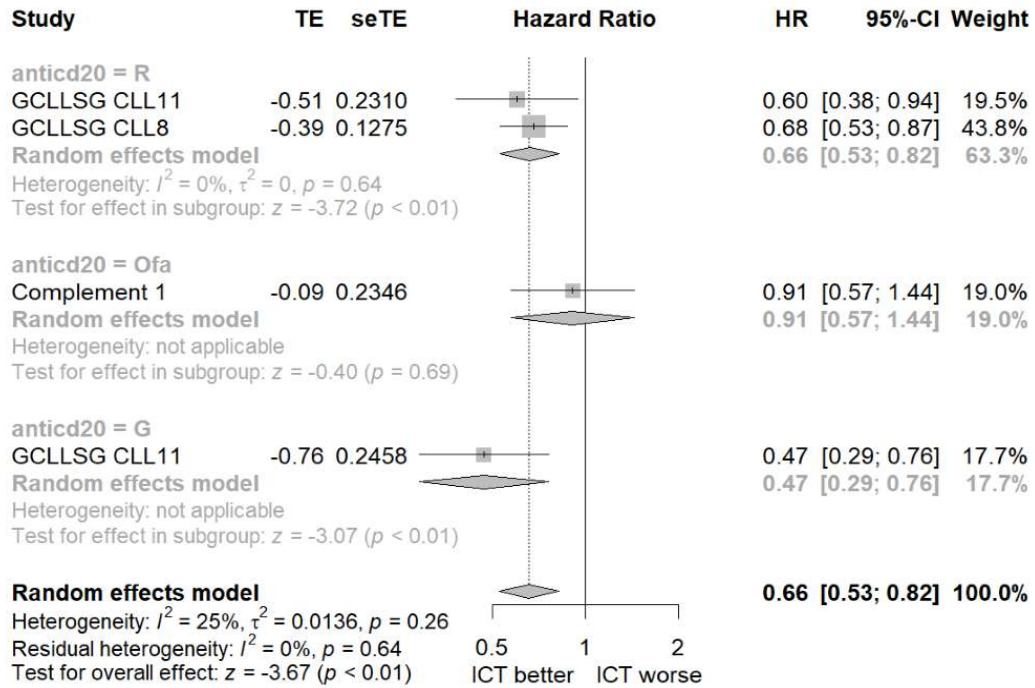


Forest plot 3 - Eventos adversos considerando estudos conduzidos com pacientes ineligíveis a fludarabina

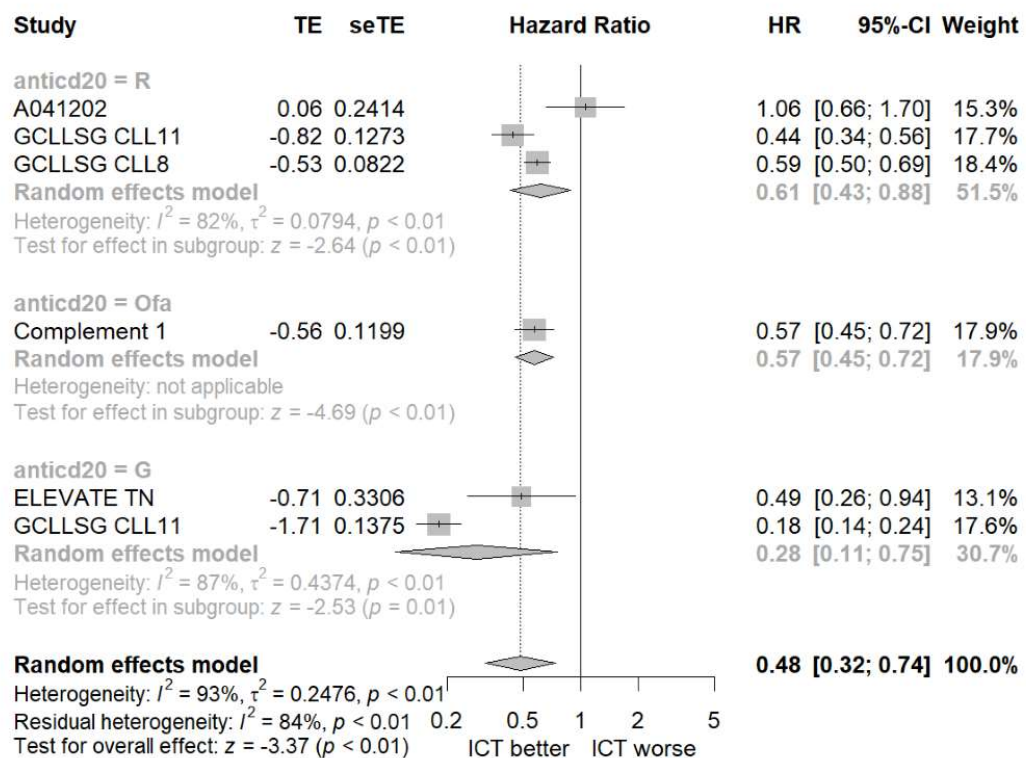


9.9 Apêndice I – Resultado dos desfechos na meta-análise direta entre IQT e QT

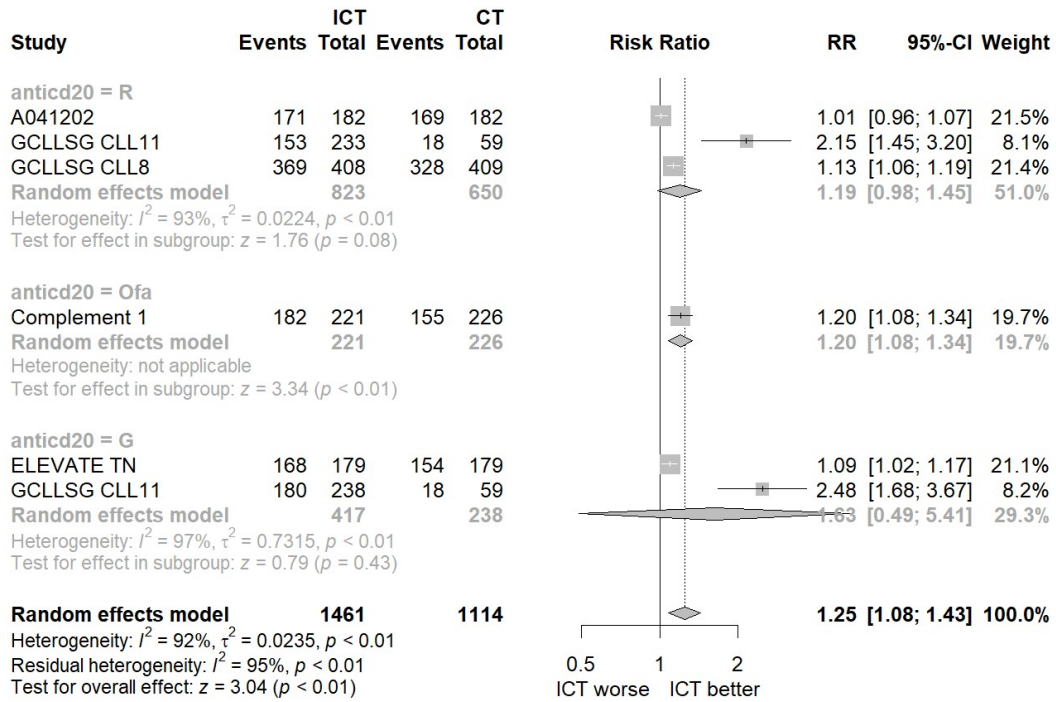
Forest plot 1 - Sobrevida global na metanálise



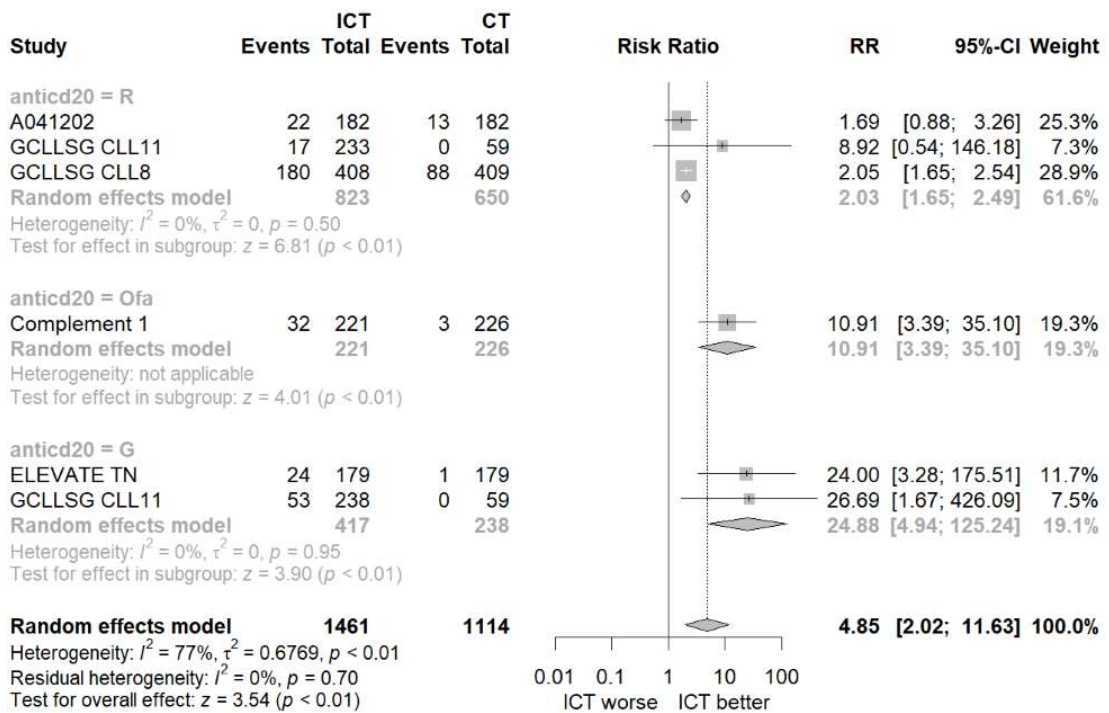
Forest plot 2 - Sobrevida livre de progressão



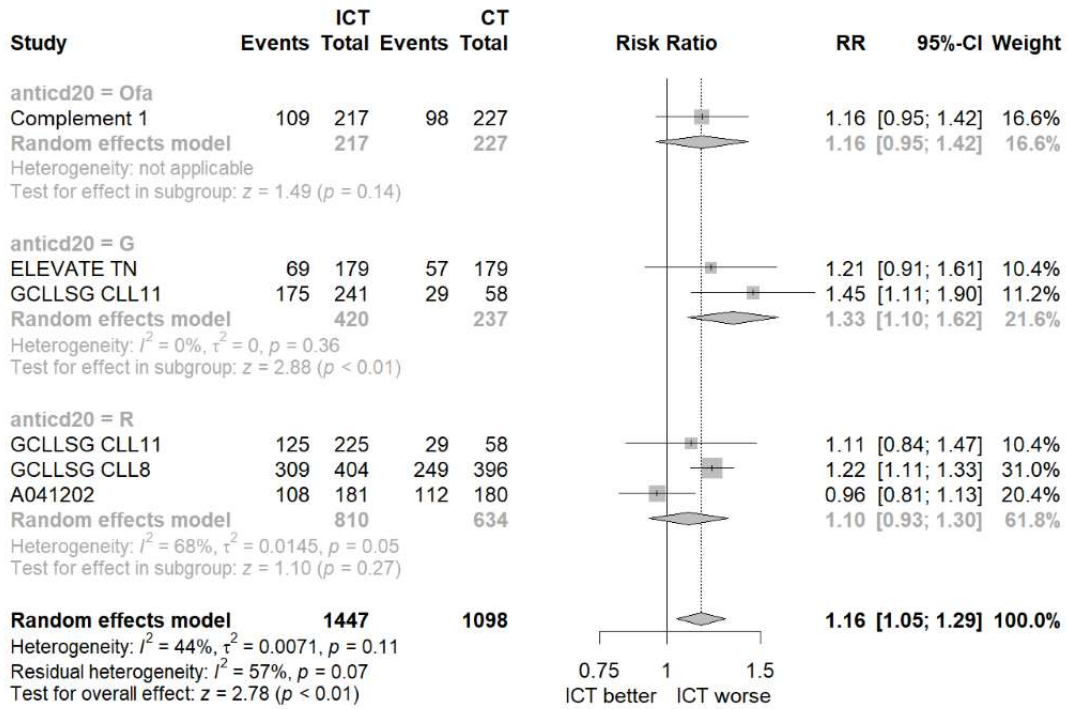
Forest plot 3 – Taxa de resposta global



Forest plot 4 – Taxa de resposta completa



Forest plot 5 – Eventos adversos



9.10 Apêndice J – Avaliação geral de risco de viés por desfecho nos artigos incluídos

Estudo	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Taxa de resposta global	Taxa de resposta completa	Eventos adversos graves
A041202	SC	SC	SC	SC	HRoB
Abdelhamid et al. 2006	HRoB	NA	HRoB	HRoB	NA
ADMIRE	SC	SC	HRoB	HRoB	SC
ALLG CLL5	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB
ALLG CLL7	NA	NA	HRoB	HRoB	HRoB
ARCTIC	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB
Binet et al. 1989	NA	NA	HRoB	HRoB	NA
Binet et al. 1990	NA	NA	SC	SC	NA
FCGCLL CLL85b	HRoB	NA	HRoB	HRoB	NA
FCGCLL CLL85c	HRoB	NA	HRoB	HRoB	NA
CALGB10404a	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB	NA
CALGB10404b	NA	HRoB	HRoB	HRoB	NA
CAM307	SC	SC	SC	SC	HRoB
CLL2007FMP	SC	SC	SC	SC	HRoB
CLL90	SC	NA	SC	SC	NA
Complement 1	SC	SC	SC	SC	SC
E1912	SC	SC	SC	SC	SC
E2997	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB
ELEVATE TN	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB
GCLLSG CLL10	HRoB	HRoB	SC	SC	NA
GCLLSG CLL11	SC	SC	SC	SC	HRoB
GCLLSG CLL14	SC	SC	SC	SC	SC
GCLLSG CLL4	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB
GCLLSG CLL5	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB	NA
GCLLSG CLL8	SC	SC	SC	SC	HRoB
Hansen et al. 1991	HRoB	NA	HRoB	HRoB	NA
HOVON-68	NA	NA	HRoB	HRoB	NA
IGCI CLL-2	NA	NA	HRoB	HRoB	NA
iLLUMINATE	HRoB	HRoB	SC	SC	HRoB
Ionita et al. 2008	NA	NA	HRoB	HRoB	NA
Knauf et al. 2012	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB	NA
LRF CLL4	HRoB	HRoB	SC	SC	SC
Mabed et al. 2004	HRoB	HRoB	HRoB	HRoB	NA
MABLE	HRoB	HRoB	SC	SC	SC
Montserrat et al. 1988	NA	NA	HRoB	HRoB	NA
Mulligan et al. 2014	HRoB	NA	SC	SC	NA
Nikitin et al. 2013	HRoB	NA	HRoB	HRoB	NA

ORIGIN	HRob	HRob	HRob	HRob	HRob
PALG CLL1	HRob	NA	HRob	HRob	NA
PALG-CLL2	HRob	HRob	HRob	HRob	NA
PALG-CLL3	HRob	HRob	HRob	HRob	NA
Rai et al. 2000	HRob	NA	HRob	HRob	NA
Raphael et al. 1991	HRob	NA	SC	SC	NA
RESONATE-2	HRob	HRob	HRob	HRob	HRob
Robak et al. 2000	HRob	NA	HRob	HRob	NA

NA = Not aplicable; HRob = High risk of bias; SC = Some concerns

5 ARTIGO DE RESULTADO 02

Título

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE PARA O TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA NO SUS

BUDGET IMPACT OF THE INCORPORATION OF RITUXIMAB FOR THE TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN BRAZIL

Autores

Rafael de Souza Matos^{a,b};
Juliana Alvares-Teodoro^b

^aHospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Filial Ebserh, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;

^bFaculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;

Revista da publicação

A definir

RESUMO

O presente estudo objetiva desenvolver um modelo de análise de impacto orçamentário (AIO) relacionada à incorporação do rituximabe no tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica (LLC) no Sistema Único de Saúde (SUS). Dentre as neoplasias hematológicas, a LLC envolve alterações nos linfócitos B e acomete principalmente os pacientes idosos; com a progressão da doença, aumenta os riscos de complicações associadas a anemia, trombocitopenia e infecções. A elaboração da AIO foi realizada de acordo com as recomendações metodológicas das diretrizes brasileiras, considerando a perspectiva do SUS, horizonte temporal de cinco anos, população a ser tratada, diferentes cenários de *market share* do rituximabe e custos diretos envolvidos no tratamento atual e no tratamento proposto, também foi executada uma análise de sensibilidade para avaliar possíveis incertezas futuras. A cada ano e ao final do horizonte temporal de cinco anos, a incorporação do rituximabe promoverá aumento dos custos, quando comparado com o valor de ressarcimento do SUS para o tratamento de primeira linha da LLC. No cenário de maior participação de mercado do rituximabe, os custos totais foram menores em relação ao cenário de menor *market share*. Dado que a estimativa da AIO é para gastos futuros, incertezas relacionadas como a possível elevação do custo do medicamento foi o fator que promoveu o cenário de maiores gastos. Como definido pelas diretrizes nacionais e internacionais, os resultados de uma AIO servem para orientar o planejamento de orçamento e recursos, e devem ser complementados com os resultados de uma análise de custo efetividade para a tomada de decisão em um processo de avaliação de tecnologia em saúde.

PALAVRAS CHAVE

Análise de impacto orçamentário; rituximabe; leucemia linfocítica crônica, avaliação de tecnologia em saúde.

ABSTRACT

This study aims to develop a budget impact analysis (BIA) model related to the incorporation of rituximab in the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the Unified Health System (SUS). Among the hematological neoplasms, CLL

involves alterations in B lymphocytes and affects mainly elderly patients; with the progression of the disease, the risks of complications associated with anemia, thrombocytopenia and infections increase. The preparation of the BIA was carried out in accordance with the methodological recommendations of the Brazilian guidelines, considering the perspective of the SUS, a time horizon of five years, population to be treated, different market share scenarios for rituximab and direct costs involved in the current treatment and treatment proposed, a sensitivity analysis was also performed to assess possible future uncertainties. Each year and at the end of the five-year time horizon, the incorporation of rituximab will increase costs, when compared to the SUS reimbursement value for the first-line treatment of CLL. In the scenario of higher market share for rituximab, total costs were lower compared to the scenario of lower market share. Given that the BIA estimate is for future expenses, uncertainties related to the possible increase in the cost of the drug were the factor that promoted the scenario of higher expenses. As defined by national and international guidelines, the results of an BIA serve to guide budget and resource planning, and should be complemented with the results of a cost-effectiveness analysis for decision making in a health technology assessment process.

KEYWORDS

Budget impact analysis; rituximab; chronic lymphocytic leukemia, health technology assessment.

1. Introdução

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia maligna linfóide caracterizada pela proliferação clonal e acúmulo de linfócitos B neoplásicos no sangue, medula óssea, linfonodos e baço [7], [8]. É o tipo de leucemia adulta mais comum no mundo ocidental com incidência de 4,2/100.000 por ano e idade média de diagnóstico aos 72 anos [9]. O curso clínico após o diagnóstico é variável, alguns pacientes permanecem assintomáticos por muitos anos, enquanto outros tornam-se sintomáticos ou irão desenvolver a doença de alto risco. Os sintomas que os pacientes normalmente apresentam são perda de peso não intencional de 10% ou mais em seis meses, febre acima de 38°C por duas ou mais semanas e suores noturnos por mais de um mês sem evidência de infecção [10], [11]. À medida que a doença progride, podem ocorrer

complicações associadas a anemia e trombocitopenia devido respostas auto imunes; e aumento de susceptibilidade a infecções em função de deficiência do sistema imunológico celular e humoral [9], [11].

Até a introdução de novos medicamentos, como anticorpos monoclonais, agentes direcionados a receptores de células B e inibidores BCL-2, durante décadas o tratamento da LLC era baseado em quimioterapia composta por agentes alquilantes (clorambucil, ciclofosfamida e bendamustina), análogos de nucleosídeos (fludarabina, pentostatina e cladribina) e glicocorticóides [9], [12]. Por muito tempo, o clorambucil foi considerado padrão ouro no tratamento por apresentar as vantagens de baixa toxicidade, baixo custo e conveniência por ser de uso oral. No entanto as principais desvantagens estão associadas principalmente a baixa ou nenhuma existência de taxa de resposta completa e alguns eventos adversos que podem ocorrer com o uso estendido, como citopenia prolongada, mielodisplasia e leucemia aguda secundária. Atualmente a monoterapia com clorambucil pode ser usada como uma opção mais econômica no tratamento paliativo de pacientes mais idosos ou fisicamente incapazes [9].

O rituximabe é um anticorpo quimérico murino/humano direcionado ao antígeno CD20 que é expresso quase exclusivamente em células B [13]. No tratamento da LLC, o rituximabe como agente único é menos ativo, mas sua combinação com quimioterapia demonstra ser mais eficaz em prolongar a sobrevida [9], [12]. A associação com fludarabina e ciclofosfamida (FCR) foi o primeiro esquema que induziu remissão completa e possibilitou aumento da sobrevida global (mediana de 12,7 anos) e sobrevida livre de progressão (mediana de 56,8 meses). Em pacientes com baixo risco da doença, o esquema FCR proporcionou maior remissão após o tratamento [12]. Diretrizes internacionais recomendam seu uso associado a quimioterapia no tratamento de primeira linha da LLC, principalmente em pacientes mais ativos fisicamente [14], [15]. Apesar das recomendações em primeira linha de tratamento, o rituximabe ainda não está incorporado no SUS para a LLC, devido seu custo no mercado ser superior ao valor de ressarcimento aos serviços de assistência oncológica.

Análise de impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia (intervenção) em saúde. Nas últimas duas décadas o Brasil vem aprimorando e desenvolvendo métodos epidemiológicos e econômicos aplicados à avaliação de tecnologias da saúde, nesse contexto, os conceitos e fundamentos metodológicos para a elaboração de AIO também estão inseridos [1].

Atualmente as análises de impacto orçamentário, juntamente com a avaliação de custo efetividade, são cada vez mais exigidas pelas autoridades responsáveis de reembolso ou pagamento em um sistema de saúde [2]. Vários países, tais como Canadá, Austrália, Polônia, Estados Unidos da América (EUA), Inglaterra e Bélgica com suas respectivas agências relacionadas a avaliação de tecnologias em saúde, desenvolveram diretrizes para realização de análises de impacto orçamentário [3]. Ainda no cenário internacional, a *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) possui também diretrizes de AIO e contribui com orientações de boas práticas para condução desse tipo de análise [2], [3]. Na elaboração do documento brasileiro denominado Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil, no ano de 2012, foram consideradas as recomendações da ISPOR e revisadas as diretrizes de outros países sobre a condução de AIO [4]. A proposta metodológica incluída na diretriz brasileira foi adaptada as necessidades do país e tem por objetivo recomendações para o desenvolvimento de estudos de impacto orçamentário voltados ao SUS [1], [4].

A AIO é parte essencial da avaliação econômica em uma avaliação de tecnologia em saúde, pode prever como a troca de insumos e serviços em um sistema de saúde influenciará os custos futuros [5], [6]. Por meio da comparação dos custos antes e depois da mudança, a AIO permite estimar o quanto os recursos financeiros podem variar com a incorporação de uma determinada tecnologia em saúde [5].

2. Objetivos

Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do rituximabe ao rol de medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de LLC.

3. Métodos

Perspectiva

Para a análise de impacto orçamentário foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), detentor do orçamento.

Horizonte temporal

É recomendado para a análise o horizonte temporal de três a cinco anos, com as estimativas de impacto orçamentário relatadas ano a ano [1]. Na perspectiva definida, o horizonte temporal considerado foi de cinco anos.

População

O método epidemiológico foi utilizado para estimar a população de interesse, com base nos dados de incidência da doença avaliada (tabela 7) [1]. De acordo com Eichhorts, a LLC é a leucemia mais comum no mundo ocidental, com incidência anual de 4,2 casos a cada 100.000 habitantes [15]. O *National Cancer Institute* (NCI) informa que no ano de 2018 havia nos EUA 195.129 pessoas vivendo com LLC. Com base nesse dado e com a perspectiva populacional total dos EUA em 2018, fornecida pelas Organizações das Nações Unidas (ONU), a prevalência da LLC foi estimada em 60 casos a cada 100.000 habitantes [16].

Com base na projeção populacional do IBGE para o Brasil, em cada um dos cinco anos do horizonte temporal, foi estimada a população elegível ao tratamento [17]. Como na população prevalente pode-se encontrar indivíduos em diferentes estágios da doença e o tratamento com rituximabe e com a quimioterapia padrão não ser contínuo, foram considerados no cálculo do impacto orçamentário apenas os casos novos a cada ano. Como cerca de 60% dos pacientes são assintomáticos e o tratamento é recomendado quando há sintomas, foi estimado que 40% dos casos novos irão necessitar de tratamento [11], [18].

Tabela 7 - Estimativa da população a ser tratada

Ano	População	Casos novos	Necessidade de tratamento
2022	214.828.540	9.023	3.609
2023	216.284.269	9.084	3.634
2024	217.684.462	9.143	3.657
2025	219.029.093	9.199	3.680
2026	220.316.530	9.253	3.701

Cenários

Para o cenário atual de referência foi considerada a utilização do antineoplásico clorambucil. O esquema de tratamento estabelecido pelo estudo Eichhorst et al [19], definiu a dose de 0,5mg/kg no primeiro e no décimo quinto dia, durante seis meses. No entanto, para essa avaliação, foi considerado apenas o tempo de tratamento para incluir os custos diretamente envolvidos, pois como custo dessa intervenção, foi considerado o valor de repasse do SUS para o tratamento de primeira linha da LLC. Além disso, não há dados em literatura ou outra fonte de informação a respeito da utilização desse medicamento no SUS para o tratamento da LLC.

Para a LLC, o rituximabe associado a medicamentos quimioterápicos é indicado para utilização em seis ciclos a cada 28 dias, na dose de 375mg/m² no dia anterior ao início do primeiro ciclo e na dose de 500mg/m² no primeiro dia dos ciclos 2 a 6 [20]. A dose de rituximabe para cada paciente é definida de acordo com a superfície corporal, utilizando o peso e altura do indivíduo. Para a elaboração desta análise foram utilizados o peso médio (68.8kg) e a altura média (159.4cm) da população brasileira maior de 60 anos, de acordo com as informações da pesquisa nacional de saúde de 2019 do IBGE e, em seguida, calculada a superfície corporal que resultou em 1,74m² [21]. Inexistem referências que informam o padrão de consumo do rituximabe para o tratamento da LLC no SUS, devido o medicamento ainda não está incorporado para essa patologia.

Foram projetados dois cenários alternativos de *market share* para incorporação progressiva do rituximabe ao longo do horizonte temporal. Para um cenário (cenário alternativo 1), foi considerado o início da utilização do medicamento em 15% da população no primeiro ano até atingir 75% no último ano (tabela 8). O outro cenário (cenário alternativo 2) foi projetado iniciando a utilização em 8% da população no ano de 2022 e chegando em 40% em 2026 (tabela 9).

Tabela 8 - Projeção de *market share* do rituximabe no cenário alternativo 1

Tratamento	Market share				
	2022	2023	2024	2025	2026
Clorambucil	0,85	0,70	0,55	0,40	0,25
Rituximabe	0,15	0,30	0,45	0,60	0,75

Tabela 9 - Projeção de *market share* do rituximabe no cenário alternativo 2

Market share					
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Clorambucil	0,92	0,84	0,76	0,68	0,6
Rituximabe	0,08	0,16	0,24	0,32	0,4

Em cada um dos cenários de tratamento, também foi estimado o número de pacientes que tem possibilidade de ter progressão da LLC. Foi subtraído de cem por cento o percentual de pacientes com possibilidade de SLP a cada ano e, dessa forma, obteve-se a estimativa de progressão anual. Para o cenário formado pela utilização do clorambucil, a referência foi o estudo Eichhorst et al. [19] e para o cenário de uso do rituximabe, a referência para informações de SLP foi o estudo de Kutsch et al. [20] (tabela 10).

Tabela 10 - Taxa de progressão anual possível nos tratamentos comparados

Progressão clorambucil					
Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
0,44	0,69	0,79	0,89	0,96	
Progressão rituximabe					
Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
0,13	0,22	0,37	0,55	0,76	

As diretrizes e as literaturas internacionais recomendam para o tratamento de segunda linha medicamentos que tem indicação de uso até progressão da doença ou toxicidade [15]. Devido o tempo incerto de ocorrer um dos fatores, foi considerado o tratamento de segunda linha desde o primeiro ano de progressão até o final do horizonte temporal, com o acúmulo do quantitativo de pacientes para os anos posteriores. No cenário atual e nos dois cenários de *market share* propostos foi aplicada a estimativa anual de pacientes com possibilidade de progressão da LLC (tabela 11).

Tabela 11 - Estimativa de indivíduos com progressão acumulada ao longo do horizonte temporal

Cenário referência					
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026

Clorambucil	1579	4071	6955	10197	13721
Cenário alternativo 1					
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Clorambucil	1342	3222	5058	6757	8201
Rituximabe	69	256	646	1335	2443
Cenário alternativo 2					
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Clorambucil	1453	3618	5942	8634	11599
Rituximabe	37	137	344	712	1303

Custos

Em relação aos custos envolvidos em uma intervenção, é recomendado que somente os custos diretos sejam considerados na análise de impacto orçamentário, portanto custos não diretamente relacionados à intervenção avaliada, e custos decorrentes de consequências indiretas ou tardias do tratamento, não devem ser incluídos [1].

A estimativa dos custos diretos envolvidos incluiu os custos da intervenção e os custos diretamente associados ao seu uso. Para compor os custos da intervenção, foram considerados os custos dos medicamentos nos cenários referência e alternativo, e para a composição dos custos diretamente associados, considerou-se os do manejo de eventos adversos graves e dos exames laboratoriais.

Os custos do rituximabe e dos medicamentos envolvidos no manejo dos eventos adversos nos cenários comparados, foram obtidos por meio do painel de preços do Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão e apresentados os valores medianos de compras de 2020 e 2021. O custo do rituximabe foi apresentado em preço por miligramas, o valor foi obtido por meio da média dos valores de compras de frascos de 100mg e 500mg nos anos de 2020 e 2021 (tabela 12).

Tabela 12 - Custo total do rituximabe por paciente

Rituximabe EV				
Custo/mg: R\$ 3,99				
Ciclo	Posologia mg/m²	Dose (mg)	Custo mensal	Custo total
1	375	652,5	R\$ 2.603,48	R\$ 19.958,98
2 a 6	500	870	R\$ 3.471,30	

Para o cenário de referência foi considerado como custo o valor da tabela SIGTAP referente ao tratamento de primeira linha da LLC. E para o cálculo do custo do tratamento de pacientes com possibilidade de progressão da doença nos cenários de referência e alternativo, foi considerado o valor da segunda linha de tratamento da LLC da tabela SIGTAP (tabela 13).

Tabela 13 - Custo procedimentos por paciente

Procedimentos APAC			
Tratamento	Código	Custo mensal	Custo total
1ª linha	0304030058	R\$ 407,50	R\$ 2.445,00
2ª linha	0304030066	R\$ 1.800,00	R\$ 21.600,00

O custo total dos eventos adversos graves foi calculado de acordo com a porcentagem de indivíduos que são acometidos nos tratamentos (tabela 14).

Tabela 14 - Custos de tratamento e profilaxia de eventos adversos graves

Clorambucil				
Evento adverso	Frequência*	Tratamento	Custo	Custo total*
Neutropenia	20%	Filgrastima 300mcg/mL	R\$ 40,59	R\$ 202,95
Profilaxia infecção	20%	Levofloxacino comp 500mg	R\$ 3,59	R\$ 25,13
Anemia	4%	Transfusão hemácias	R\$ 8,39	-
Rituximabe				
Evento adverso	Frequência*	Tratamento	Custo	Custo total*
Profilaxia de reação infusional	100%	Paracetamol comp. 500mg	R\$ 0,11	R\$ 0,66
		Difenidramina amp 50mg	R\$ 16,13	R\$ 96,78
Profilaxia de Hiperuricemia	100%	Alopurinol comp 300mg	R\$ 0,24	R\$ 21,60
Neutropenia	34%	Filgrastima 300mcg/mL	R\$ 40,59	R\$ 243,54
Profilaxia infecção	34%	Levofloxacino comp 500mg	R\$ 3,59	R\$ 25,13
Anemia	3%	Transfusão hemácias	R\$ 8,39	-

* Frequência de ocorrer na população tratada

* Custo total por ciclo e por paciente. Para neutropenia foi considerado apenas um episódio por paciente.

Em relação aos custos dos exames laboratoriais relacionados às intervenções, utilizou-se como fonte de dados a tabela unificada do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (tabelas 15 e 16).

Tabela 15 - Custos exames laboratoriais associados ao clorambucil

Clorambucil		
Exame	Custo por ciclo	Custo anual
Hemograma completo	R\$ 4,11	R\$ 24,66
Contagem de Plaquetas	R\$ 2,73	R\$ 16,38
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	R\$ 2,01	R\$ 12,06
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	R\$ 2,01	R\$ 12,06
Dosagem de bilirrubina total e frações	R\$ 2,01	R\$ 12,06
Determinação de tempo e atividade de protrombina	R\$ 2,73	R\$ 16,38
RX tórax PA*	R\$ 9,50	R\$ 57,00
TOTAL	R\$ 25,10	R\$ 150,60

Tabela 16 - Custos exames laboratoriais associados ao rituximabe

Rituximabe		
Exame	Custo por ciclo	Custo anual
Hemograma completo	R\$ 4,11	R\$ 24,66
Contagem de Plaquetas	R\$ 2,73	R\$ 16,38
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	R\$ 2,01	R\$ 12,06
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	R\$ 2,01	R\$ 12,06
Dosagem de bilirrubina total e frações	R\$ 2,01	R\$ 12,06
Determinação de tempo e atividade de protrombina	R\$ 2,73	R\$ 16,38
Dosagem de fosfatase alcalina	R\$ 2,01	R\$ 12,06
Dosagem de uréia	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Dosagem de creatinina	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Dosagem de ácido úrico (urina)	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Dosagem de ácido úrico (sangue)	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Dosagem de cálcio	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Dosagem de potássio	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Dosagem de fósforo	R\$ 1,85	R\$ 11,10
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	R\$ 3,70	R\$ 22,20
Clearance de creatinina	R\$ 3,51	R\$ 21,06
TOTAL	R\$ 37,77	R\$ 226,62

5.1.7 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística simples no Microsoft Excel® 2016 para avaliar a influência da incerteza e variabilidade nos parâmetros de incidência, superfície corpórea e custo do rituximabe (Tabela 17). Para as comparações dessa análise, foram utilizadas apenas as quotas de mercado estabelecidas no cenário alternativo 1, e o conjunto de parâmetros empregados foi denominado caso-base.

Para estimar a incidência mínima no país, foi aplicado sobre o número de casos novos de leucemias no Brasil, estimado pelo Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) para o triênio 2020-2022, o percentual da LLC na incidência de leucemias nos Estados Unidos da América (EUA). A Sociedade Americana de Câncer (American Cancer Society), estima que para o ano de 2021 são esperados 61.090 novos casos de leucemia nos Estados Unidos da América (EUA), dentre os quais 21.250 serão de casos novos de LLC [22]. Segundo estimativas do (INCA), para cada ano do triênio 2020-2022 o número de casos novos de leucemia esperados para o Brasil é de 10.810 casos [23].

Conforme os dados dos EUA, o número de novos casos de LLC corresponde a 34,8% do total de novos casos de leucemias. Com base nesse percentual e no número de casos novos de leucemias estimados pelo INCA para o triênio 2020-2022, a estimativa para LLC no Brasil seria em torno de 3.762 novos casos, o que de acordo com a estimativa populacional do IBGE de 213.317.639 pessoas em 2021, a incidência da doença seria em torno de 1,8 casos a cada 100.000 habitantes. Considerando que a incidência mínima calculada é cerca de 43% do caso base, esse percentual foi acrescentado ao valor de caso base e estimado um valor máximo de incidência.

Para definição das superfícies corporais máxima e mínima foram considerados os maiores e menores valores de peso e altura da população acima de 60 anos de idade, informados pela pesquisa nacional de saúde de 2019 do IBGE [21].

Os dados de custos máximos e mínimos do rituximabe foram retirados do painel de preços das compras públicas. Considerou-se a média dos valores abaixo do custo do caso-base pra o custo mínimo e a média dos custos acima do custo do caso-base para o custo máximo.

Tabela 17 - Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade

Parâmetro	Mínimo	Caso-base	Máximo
Incidência	1,8 / 100.000	4,2 / 100.000	6,0 / 100.000
Superfície corpórea	1,39 m ²	1,74 m ²	2,15 m ²
Custo do rituximabe (mg)	R\$ 3,54	R\$ 3,99	R\$ 7,72

4. Resultados

Impacto orçamentário dos cenários propostos

No cenário alternativo 1 estima-se o total de 8.261 pacientes elegíveis ao tratamento com rituximabe ao longo dos 5 anos projetados (tabela 18). Já no cenário alternativo 2, o total é de 4.406 pacientes (tabela 19).

Tabela 18 - Estimativa da população elegível ao tratamento no cenário alternativo 1

Cenário referência					
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Clorambucil	3.609	3.634	3.657	3.680	3.701
Cenário pós incorporação do Rituximabe					
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Clorambucil	3.068	2.544	2.011	1.472	925
Rituximabe	541	1.090	1.646	2.208	2.776

Tabela 19 - Estimativa da população elegível ao tratamento no cenário alternativo 2

Cenário referência					
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Clorambucil	3.609	3.634	3.657	3.680	3.701
Cenário pós incorporação do Rituximabe					
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Clorambucil	3.320	3.052	2.779	2.502	2.221
Rituximabe	289	581	878	1.178	1.481

Considerando os pacientes elegíveis ao tratamento de primeira linha e o percentual de pacientes que irão migrar para a segunda linha de tratamento, no tratamento atual, o custo foi estimado em R\$ 44,32 milhões em 2022 e atingiu o total acumulado de R\$ 840,76 milhões no horizonte temporal.

No cenário base, após incorporação do rituximabe, a estimativa do custo será de R\$ 50,99 milhões em 2022, chegando ao acumulado de R\$ 868,55 em 5 anos (tabela 20). No primeiro ano o impacto orçamentário será de acréscimo de R\$ 6,66 milhões, já no último ano haverá a redução de R\$ 3,92 milhões.

Tabela 20 - Estimativa do impacto orçamentário no cenário alternativo 1

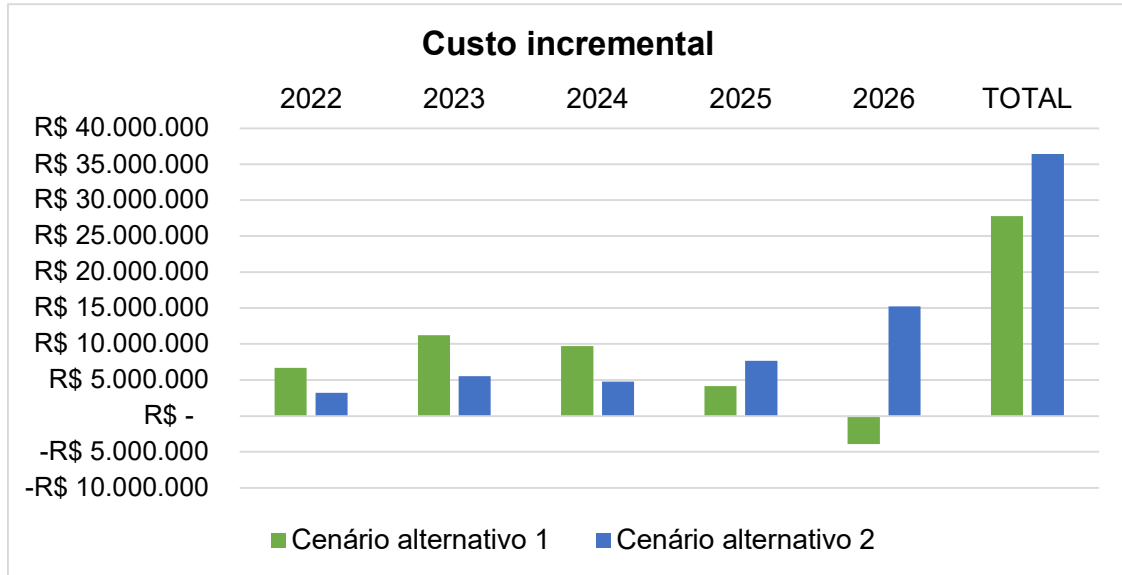
Cenário referência						
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Clorambucil	R\$ 44,32 M	R\$ 98,27 M	R\$ 160,60 M	R\$ 230,67 M	R\$ 306,89 M	R\$ 840,76 M
Após incorporação do rituximabe						
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Clorambucil	R\$ 37,04 M	R\$ 78,87 M	R\$ 118,49 M	R\$ 155,17 M	R\$ 186,34 M	R\$ 575,91 M
Rituximabe	R\$ 13,95 M	R\$ 30,61 M	R\$ 51,81 M	R\$ 79,64 M	R\$ 116,64 M	R\$ 292,64 M
Total	R\$ 50,99 M	R\$ 109,48 M	R\$ 170,30 M	R\$ 234,81 M	R\$ 302,98 M	R\$ 868,55 M
Diferença	R\$ 6,66 M	R\$ 11,21 M	R\$ 9,70 M	R\$ 4,14 M	-R\$ 3,92 M	R\$ 27,79 M

No cenário alternativo, o custo estimado será de R\$ 47,51 milhões em 2022 e de R\$ 877,14 milhões acumulados ao final de 5 anos. Para o primeiro ano o impacto orçamentário será R\$ 3,19 milhões e no último ano em R\$ 15,23 milhões (tabela 21). A comparação do custo incremental anual dos dois cenários está na figura 2.

Tabela 21 - Estimativa do impacto orçamentário no cenário alternativo 2

Cenário referência						
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Clorambucil	R\$ 44,32 M	R\$ 98,27 M	R\$ 160,60 M	R\$ 230,67 M	R\$ 306,89 M	R\$ 840,76 M
Após incorporação do rituximabe (cenário 2)						
Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Clorambucil	R\$ 40,08 M	R\$ 87,49 M	R\$ 137,72 M	R\$ 195,87 M	R\$ 259,92 M	R\$ 721,06 M
Rituximabe	R\$ 7,44 M	R\$ 16,33 M	R\$ 27,63 M	R\$ 42,48 M	R\$ 62,21 M	R\$ 156,08 M
Total	R\$ 47,51 M	R\$ 103,81 M	R\$ 165,35 M	R\$ 238,34 M	R\$ 322,12 M	R\$ 877,14 M
Diferença	R\$ 3,19 M	R\$ 5,54 M	R\$ 4,75 M	R\$ 7,67 M	R\$ 15,23 M	R\$ 36,38 M

Figura 2 - Custo incremental nos cenários propostos



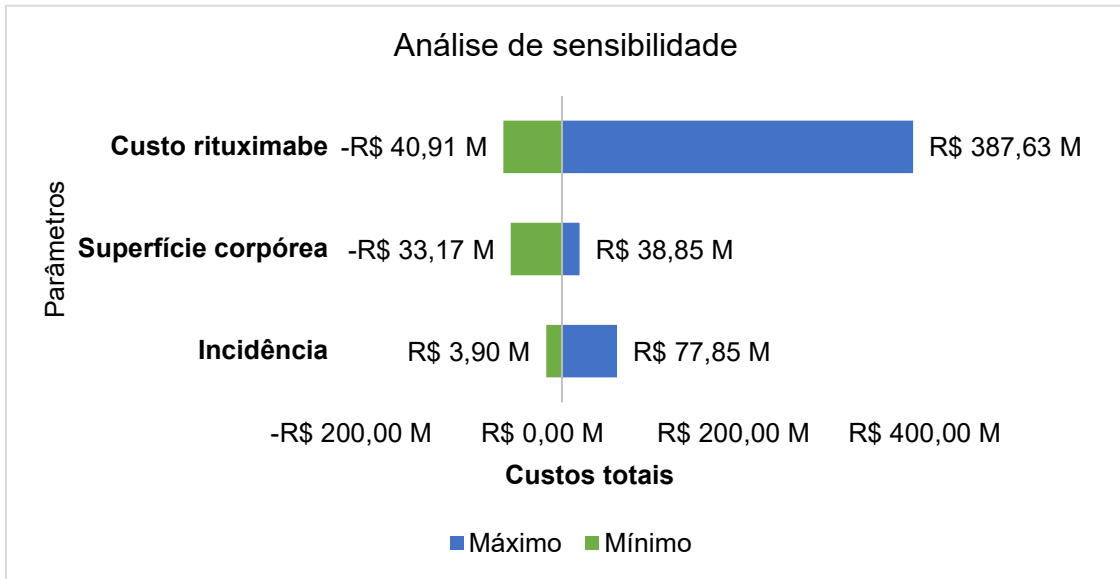
Impacto orçamentário na análise de sensibilidade

Dentre os parâmetros analisados na análise de sensibilidade, a variação no custo do rituximabe foi o que mais influenciou os resultados no quinto ano (Tabela 22). Redução de custos foi possível nos modelos de menores custo do rituximabe e superfície corporal. A diferença do impacto orçamentário incremental nos diferentes parâmetros analisados, em relação ao cenário base, também foi mais expressiva no custo do medicamento (figura 3).

Tabela 22 - Variação do impacto orçamentário na análise de sensibilidade

Parâmetro	Mínimo	Caso-base	Máximo
Incidência	R\$ 31,69 M		R\$ 105,64 M
Superfície corpórea	- R\$ 5,38 M	R\$ 27,79 M	R\$ 66,64 M
Custo do rituximabe (mg)	- R\$ 13,12 M		R\$ 415,42 M

Figura 3 - Análise de sensibilidade para os custos ao final do horizonte temporal



5. Discussão

Os resultados obtidos na AIO demonstram que a incorporação progressiva do rituximabe, em substituição ao tratamento atual, promoverá aumento de custos financeiros ao final do horizonte temporal estimado, em ambos os cenários propostos de market share. Dado que o custo mensal associado ao medicamento é superior ao valor de ressarcimento do SUS para primeira e segunda linha de tratamento da LLC, os acréscimos nos custos são esperados. Entretanto, ao considerar o percentual de pacientes que têm probabilidade de progressão da doença em cada ano, o tratamento referência com clorambucil, que é menos efetivo, irá acarretar em quantitativo anual maior de indivíduos com necessidade de migrar para segunda linha de tratamento, e assim os custos de tratamento após a incorporação do rituximabe serão reduzidos em relação a análise somente sob o ponto de vista da primeira linha de tratamento.

Dentre os medicamentos indicados para o tratamento de segunda linha da LLC, o ibrutinibe é um dos fármacos de escolha, a recomendação de sua utilização para essa fase de tratamento está contemplada nas diretrizes do National Cancer Institute (NCI) e do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ambos dos EUA, e nas diretrizes europeias European Society for Medical Oncology (ESMO) [14], [15], [24]. No Brasil, de acordo com parecer da ANVISA, o ibrutinibe está indicado para pacientes com LLC que receberam no mínimo um tratamento anterior [25]. O valor médio de compras públicas do ibrutinibe no Brasil conforme o painel de preços do governo federal, nos anos de 2020 e 2021 foi em torno de R\$ 369,00 para cada comprimido de 140mg, de acordo com o painel de preços do governo federal. Ao considerar que a dose recomendada de ibrutinibe para LLC é de 420mg por dia e que o tratamento é até progressão ou toxicidade conforme o parecer a ANVISA, o custo diário seria de R\$ 1.107,00, o mensal em torno de R\$ 33.210,00 e o anual estimado em R\$ 398.520,00. O valor anual, considerando o custo do medicamento associado ao valor de ressarcimento do SUS para segunda linha, seria muito elevado para o tratamento de pacientes que receberam como primeira linha o clorambucil, dado que esse medicamento em monoterapia apresenta menores taxas de sobrevida livre de progressão, quando comparado a terapias contendo o rituximabe.

Uma possibilidade de redução dos custos associados à incorporação do rituximabe, é a aquisição de biossimilares desse anticorpo monoclonal ao longo do horizonte temporal. Em geral, os biossimilares são uma alternativa para redução de custos, desde que mantenham os mesmos padrões de qualidade, eficácia e segurança de outro inovador já registrado [26]. Por se tratarem de cópias dos medicamentos inovadores, os custos dos biossimilares são menores, pois os fabricantes evitam o despendimento de maiores gastos financeiros no processo de aprovação [27]. Uma AIO da incorporação de biossimilares intravenosos, desenvolvida para cinco países europeus (Reino Unido, França, Alemanha, França e Itália) [27] resultou em economia que variou de 4,05 a 303,86 milhões de euros no quinto ano, com a projeção de utilização do rituximabe biossimilar. Gulácsi et al. [28] também desenvolveu uma AIO sobre a incorporação de rituximabe biossimilar para reumatologia e tratamento de cânceres em 28 países da Europa; no horizonte temporal de três anos, e com a participação de mercado do biossimilar de 30%, 40% e 50%, a economia orçamentária estimada foi de 570 milhões de euros.

Para o tratamento de primeira linha da LLC algumas agências internacionais de avaliação de tecnologias de saúde já recomendam o rituximabe há alguns anos. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido após análises das evidências disponíveis, recomendou o rituximabe em associação apenas com fludarabina e ciclofosfamida para tratamento de LLC em indivíduos em que a combinação de ciclofosfamida e fludarabina é apropriada [29]. No documento da Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), consta que o rituximabe combinado com ciclofosfamida e fludarabina é o tratamento padrão de primeira linha, entretanto pode ser inapropriado para pacientes mais idosos, menos aptos fisicamente ou aqueles com fatores prognósticos de alto risco [30].

Na listagem de medicamentos do Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) da Austrália, há a recomendação do rituximabe em combinação com quimioterapia para o tratamento da LLC. O documento da agência acrescenta a informação que não subsidia o medicamento em uso como monoterapia [31]. O Scottish Medicines Consortium (SMC), também recomendou o rituximabe em associação com ciclofosfamida e fludarabina [32].

Nesse modelo de AIO foram consideradas suposições futuras de custos com base em dados e informações do presente ou de anos anteriores. A população estimada foi baseada em dados internacionais e pode não refletir a real população brasileira com LLC e nem aqueles indivíduos adequados ao tratamento com rituximabe por falta de informações na literatura. A taxa de difusão do medicamento também é passiva de discordância com a realidade, podendo ser afetada pelo quantitativo de prescrições ao longo dos anos e as desigualdades no acesso ao rituximabe no país. Como os custos associados ao rituximabe foram baseados em aquisições já executadas, os preços futuros podem ser diferentes devido a influência do quantitativo que será adquirido, a disponibilidade no mercado e a alteração de preços.

Faleiros et al. [33] comparou os valores de uma AIO da incorporação do adalimumabe para o tratamento de artrite reumatóide com as evidências de mundo real, os resultados do estudo demonstraram que os custos estimados para cinco anos foram 463,3% maiores do que os custos de mundo real. Esse estudo também considerou que dois fatores foram os principais causadores da divergência: a estimativa incorreta da população e a variação de preços do medicamento ao longo dos anos [33]. A AIO demonstra apenas a estimativa dos gastos para o detentor do orçamento em função da adoção de uma alternativa terapêutica, não sendo de sua abrangência verificar os benefícios para saúde e para a economia. Tais avaliações são objetos de uma análise de custo efetividade que juntamente com a AIO fornece informações importantes para tomada de decisão em relação ao planejamento orçamentário e a alocação de recursos financeiros.

6. Conclusão

Os resultados da AIO realizada demonstraram que pode ocorrer aumento dos gastos do SUS com o tratamento da LLC ao se comparar com os gastos atuais. Entretanto, observa-se que no cenário de maior difusão da tecnologia, os custos ao final de cinco anos foram menores que o cenário de menor difusão anual, o que pode ser justificado pelo quantitativo anual menor de pacientes que irão migrar para a segunda linha de tratamento quando o rituximabe é adicionado aos esquemas terapêuticos na primeira linha.

Como se trata de uma análise que estima cenários futuros, a elaboração do modelo procura obter informações e fontes de dados mais confiáveis possíveis para aproximar do que pode ocorrer na realidade. Após a incorporação, devido à imprevisibilidade no momento que a AIO é realizada, alguns parâmetros estão passivos de variação no decorrer dos anos, o que no mundo real pode não corresponder ao que foi previsto. Estudos que analisam o comportamento de utilização de uma tecnologia considerada de alto custo financeiro são necessários para entendimento e melhor compreensão dos aspectos econômicos envolvidos em uma ATS.

7. Conflitos financeiros e de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam influenciar esses resultados.

8. Referências

1. Brasil, *Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o sistema de saúde do Brasil*, 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
2. S. D. Sullivan et al., “Budget impact analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force,” *Value Heal.*, vol. 17, no. 1, pp. 5–14, 2014, doi: 10.1016/j.jval.2013.08.2291.
3. J. Mauskopf and S. Earnshaw, “A Methodological Review of US Budget-Impact Models for New Drugs,” *Pharmacoeconomics*, vol. 34, no. 11, pp. 1111–1131, 2016, doi: 10.1007/s40273-016-0426-8.
4. A. L. Ferreira-da-Silva, R. A. Ribeiro, V. C. C. Santos, F. T. S. Elias, A. L. P. d’Oliveira, and C. A. Polanczyk, “Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil,” *Cad. Saude Publica*, vol. 28, no. 7, pp. 1223–1238, 2012, doi: 10.1590/S0102-311X2012000700002.
5. M. T. Silva, E. N. da Silva, and M. G. Pereira, “Análise de impacto orçamentário,” *Epidemiol. e Serv. Saude Rev. do Sist. Unico Saude do Bras.*, vol. 26, no. 2, pp. 421–424, 2017, doi: 10.5123/S1679-49742017000200020.
6. J. A. Mauskopf et al., “Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Budget Impact Analysis,” *Value Heal.*, vol. 10, no. 5, pp. 336–347, 2007, doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x.
7. J. Delgado, F. Nadeu, D. Colomer, and E. Campo, “Chronic lymphocytic leukemia: From molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies,” *Haematologica*, vol. 105, no. 9, pp. 2205–2217, 2020, doi: 10.3324/haematol.2019.236000.
8. C. Rozman and E. Montserrat, “Chronic Lymphocytic Leukemia,” *N. Engl. J. Med.*, pp. 1052–1057, 1995.
9. M. Hallek, “Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment,” *Am. J. Hematol.*, vol. 94, no. 11, pp. 1266–1287, 2019, doi: 10.1002/ajh.25595.
10. T. J. Kipps et al., “Chronic lymphocytic leukaemia,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 3, p. 17008, 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.8.
11. C. A. Rodrigues et al., “Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia,” *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, vol. 38, no. 4, pp. 346–357, 2016, doi: 10.1016/j.bjhh.2016.07.004.
12. J. A. Burger, “Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, no. 5, pp. 460–473, Jul. 2020, doi: 10.1056/NEJMra1908213.
13. S. M. Jaglowski and J. C. Byrd, “Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia,” *Semin. Hematol.*, vol. 47, no. 2, pp. 156–169, 2010, doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.005.

14. W. G. Wierda et al., “Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.,” *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 18, no. 2, pp. 185–217, 2020, doi: 10.6004/jnccn.2020.0006.
15. B. Eichhorst et al., “Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol.*, vol. 32, no. 1, pp. 23–33, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019.
16. National Cancer Institute - NCI, “Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL),” 2021. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (accessed May 09, 2021).
17. IBGE, “Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade simples: 2010 - 2060,” 2020. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados> (accessed May 22, 2021).
18. M. Hallek, B. Eichhorst, and D. Catovsky, *Chronic Lymphocytic Leukemia*, 1st ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2019.
19. B. F. Eichhorst et al., “First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia,” *Blood*, vol. 114, no. 16, pp. 3382–3391, 2009, doi: 10.1182/blood-2009-02-206185.
20. N. Kutsch et al., “Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG),” *HemaSphere*, vol. 4, no. 1, pp. e336–e336, Jan. 2020, doi: 10.1097/HS9.0000000000000336.
21. IBGE, *Pesquisa Nacional de Saúde 2019: atenção primária à saúde e informações antropométricas*. Rio de Janeiro: Ministério da Economia, 2020.
22. American Cancer Society, “Cancer Facts and Figures.” American Cancer Society, Atlanta, p. 4, 2021, [Online]. Available: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data>.
23. INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, *Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2019.
24. National Cancer Institute - NCI, “Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version,” 2021. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq> (accessed Jun. 09, 2021).
25. Brasil, “Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento novo APROVADO Imbruvica (ibrutinibe) cápsula dura,” Ministério da Saúde, 2015.

26. N. Rech and L. G. Castanheira, “Medicamentos biossimilares : políticas públicas , regulação e a agenda não concluída no Brasil,” *J. Assist. Farm. e Farm.*, vol. 1, no. 2, pp. 4–8, 2020, doi: 10.22563/2525-7323.2016.v1.n2.p.4-8.
27. M. Jang, S. Simoens, and T. Kwon, “Análise do impacto orçamentário da introdução de biossimilares intravenosos de rituximabe e trastuzumabe nos mercados da UE-5,” *Biodrugs*, vol. 35, no. 1, pp. 89–101, 2021.
28. L. Gulácsi, V. Brodszky, P. Baji, F. Rencz, and M. Péntek, “O Rituximabe Biossimilar CT-P10 em Reumatologia e Câncer: Uma Análise de Impacto Orçamentário em 28 Países Europeus,” *Adv. Ther.*, vol. 34, no. 5, pp. 1–15, 2017, doi: 10.1007/s12325-017-0522-y.
29. NICE - National Institute for Health and Care Excellence, “Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia,” *NICE Guidelines*, 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174> (accessed Aug. 09, 2021).
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, “CADTH Reimbursement Review Provisional Funding Algorithm Chronic Lymphocytic Leukemia,” 2021. <https://www.cadth.ca/node/111059> (accessed Aug. 09, 2021).
31. PBS - The Pharmaceutical Benefits Scheme, “Rituximab, solution for I.V infusion, 100 mg in 10 mL, 500 mg in 50 mL, Mabthera®,” 2011. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/pbac-psd-rituximab-nov10> (accessed Aug. 09, 2021).
32. Scottish Medicines Consortium, “Rituximab, 100mg and 500mg concentrate for solution for infusion (MabThera®) No. (540/09) Roche,” *The National medical journal of India*, 2009. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rituximab-mabthera-fullsubmission-54009/> (accessed Aug. 09, 2021).
33. D. R. Faleiros et al., “Budget impact analysis of medicines: estimated values versus real-world evidence and the implications,” *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, vol. 21, no. 00, pp. 1–11, 2021, doi: 10.1080/14737167.2021.1927716.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A expectativa de vida aumentada do ser humano traz consigo o surgimento de doenças associadas ao envelhecimento e, dentre elas, estão as doenças onco-hematológicas, como é o caso da LLC, que requerem acompanhamento, compreensão e estabelecimento de terapias mais eficazes. Dentre os recursos terapêuticos necessários, os medicamentos possuem um papel importante no reestabelecimento da saúde do indivíduo e cada vez mais o desenvolvimento de novos medicamentos mais específicos de acordo com as características das patologias vem sendo lançados no mercado. Nesse contexto as avaliações de tecnologias de saúde servem para integrar os resultados das melhores evidências disponíveis, em termos de eficácia e segurança, com estudos econômicos mais aprofundados, para que não haja desperdícios de recursos financeiros por parte dos sistemas de saúde, sejam eles públicos ou privados.

A revisão sistemática com meta-análise em rede dos anticorpos monoclonais anti-CD20 rituximabe para o tratamento da LLC, demonstrou que é uma alternativa viável ao esquema terapêuticos, a maioria de suas combinações com outros medicamentos quimioterápicos apresentaram resultados superiores nos desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, resposta global e resposta completa. Por ser um medicamento da classe de anticorpos monoclonais, pode trazer significativas reações adversas com necessidade de acompanhamento adequado do paciente que utiliza e um bom preparo da equipe de saúde envolvida na terapia. A AIO cumpriu com o propósito de demonstrar possíveis alterações nos custos com a incorporação do medicamento e pode servir para complementar os estudos envolvidos na avaliação econômica, juntamente com a avaliação de custo efetividade.

A AIO é um processo recente no contexto de avaliações econômicas em saúde, demonstra ser essencial como mais uma ferramenta no planejamento orçamentário, na área da saúde pública no Brasil tem uma importante aplicação, apesar de ainda serem necessários mais estudos que explorem o tema no país, especialmente na área de tratamentos oncológicos; o aprimoramento e atualização continua das diretrizes metodológicas e melhor compreensão da aplicabilidade dos resultados da análise.

7 CONCLUSÕES

Como grande parte de estudos a respeito são internacionais assim como a origem do rituximabe, principalmente na América do Norte e Europa onde se concentram os principais grupos e sociedades médicas de pesquisa da LLC, o conhecimento teórico e a aplicação prática do medicamento estão há mais tempo definidos e consolidados, demonstrando ainda que já existem outros medicamentos destinadas aos vários aspectos da doença, alternativas terapêuticas que foram recentemente registradas na ANVISA mas que apresentam custo elevado e que ainda faltam estudos para sustentar suas utilizações no Brasil. Na realidade da saúde pública brasileira, a incorporação do rituximabe no SUS poderia trazer melhores desfechos clínicos no tratamento da LLC, comparados ao tratamento com clorambucil.

A AIO demonstrou aumento de gastos, mas por se tratar de uma avaliação com foco apenas na parte financeira e apresentar limitações sobre predizer o que vai ocorrer na prática, os dados que a compõe são importantes para melhor visualização e compreensão por parte do autor que a elabora e seus resultados permitem melhor compreensão e entendimento pelo tomador de decisão.

8 ASPECTOS ÉTICOS

Para o desenvolvimento do estudo não foram realizadas pesquisas envolvendo seres humanos ou animais, nem utilizados dados confidenciais, institucionais ou pessoais. A pesquisa foi elaborada por meio da revisão de estudos publicados em bases de dados eletrônicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMORIM, F. F. et al. Avaliação de Tecnologias em Saúde : Contexto Histórico e Perspectivas. **Comunicação em ciências da saúde**, v. 21, n. 4, p. 343–347, 2010.
- BAUER, K. et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 11, p. CD008079, nov. 2012.
- BRASIL. **Avaliação de Tecnologias em Saúde Ferramentas para a Gestão do SUS**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009.
- BRASIL. **Análise de Impacto Orçamentário : Manual para o sistema de saúde do Brasil**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. **Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS : como se envolver**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- BRASIL. **Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS - Sistema de informações ambulatoriais**. 25. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- CALIGARIS-CAPPIO, F.; HAMBLIN, T. J. B-cell chronic lymphocytic leukemia: A bird of a different feather. **Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 1, p. 399–408, 1999.
- CASAN, J. M. L. et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies: reviewing a revolution. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, v. 14, n. 12, p. 2820–2841, 2018.
- CHENG, M. M. et al. **A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia** **Cancer Treatment Reviews**, dez. 2012.
- CHIATTONE, C. S.; FALCÃO, R. P. Leucemia linfóide crônica: nova visão de uma velha doença (II Encontro Brasileiro de Consenso em LLC-B). **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 4, p. 227–228, 2005.
- CHIORAZZI, N.; FERRARINI, M. B cell chronic lymphocytic leukemia: Lessons learned from studies of the B cell antigen receptor. **Annual Review of Immunology**, v. 21, p. 841–894, 2003.
- DELGADO, J. et al. Chronic lymphocytic leukemia: From molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. **Haematologica**, v. 105, n. 9, p. 2205–2217, 2020.
- EICHHORST, B. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 1, p. 23–33, jan. 2021.
- ELIAS, F. T. SI. A importância da Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde. **Boletim do Instituto de Saúde**, v. 14, n. 2, p. 143–150, 2013.
- EUA. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0**. Washington, D.C.: National Cancer Institute, 2017.
- FERREIRA-DA-SILVA, A. L. et al. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 28, n. 7, p. 1223–1238, 2012.
- GARICOCHEA, B. Patogênese da leucemia linfóide crônica. **Revista Brasileira de**

Hematologia e Hemoterapia, v. 27, n. 4, p. 241–246, 2005.

GONÇALVES, R. P. et al. Avaliação do perfil hematológico de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC-B) em um hemocentro estadual. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 4, p. 228–234, 2009.

GUIMARÃES, R. Technological incorporation in the Unified Health System (SUS): The problem and ensuing challenges. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 19, n. 12, p. 4899–4908, 2014.

HALLEK, M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. **American Journal of Hematology**, v. 92, n. 9, p. 946–965, 2017.

HALLEK, M. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. **Blood**, v. 131, n. 25, p. 2745–2760, 2018.

HALLEK, M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. **American Journal of Hematology**, v. 94, n. 11, p. 1266–1287, 2019.

HALLEK, M.; EICHHORST, B.; CATOVSKY, D. **Chronic Lymphocytic Leukemia**. 1st. ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2019.

HOAGLIN, D. C. et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. **Value in Health**, v. 14, n. 4, p. 429–437, 2011.

HODGSON, K. et al. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. **Haematologica**, v. 96, n. 5, p. 752–761, maio 2011.

HUTTON, B. et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 11, p. 777–784, 2015.

JAGLOWSKI, S. M.; BYRD, J. C. Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. **Seminars in Hematology**, v. 47, n. 2, p. 156–169, 2010.

KIPPS, T. J. et al. Chronic lymphocytic leukaemia. **Nature reviews. Disease primers**, v. 3, p. 17008, 2017.

LIMA, S. G. G.; BRITO, C. DE; ANDRADE, C. J. C. DE. O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. **Ciencia & saude coletiva**, v. 24, n. 5, p. 1709–1722, 2019.

MIRANDA-FILHO, A. et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. **The Lancet Haematology**, v. 5, n. 1, p. e14–e24, 2018.

MURTHY, V.; PANEESHA, S. Leucemia linfocítica crônica. **BMJ Best Practice**, p. 1–44, 2018.

NABHAN, C.; ROSEN, S. T. Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 21, p. 2265–2276, 2014.

PIERPONT, T. M.; LIMPER, C. B.; RICHARDS, K. L. Past, present, and future of

Rituximab-The world's first oncology monoclonal antibody therapy. **Frontiers in Oncology**, v. 8, n. JUN, 2018.

PONTAROLLI, D. R. S.; MORETONI, C. B.; ROSSIGNOLI, P. A organização da assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde. **Para entender a gestão do SUS - 2015**, p. 3–14, 15 jun. 2015.

RAI, K. R.; JAIN, P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 3, p. 330–340, 2016.

RODRIGUES, C. A. et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 38, n. 4, p. 346–357, 2016.

ROZMAN, C.; MONTSERRAT, E. Chronic Lymphocytic Leukemia. **New England Journal of Medicine**, p. 1052–1057, 1995.

SILVA, H. P.; ELIAS, F. T. SI. Incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde do Canadá e do Brasil : perspectivas para avanços nos processos de avaliação Incorporation of technologies by the Canadian and Brazilian health systems : prospects for progress in assessment processes Inco. **Cadernos de Saude Publica**, p. 1–14, 2019.

WADHWA, P. D.; MORRISON, V. A. Infectious Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. **Seminars in Oncology**, v. 33, n. 2, p. 240–249, 2006.

WARNER, J. L.; ARNASON, J. E. Alemtuzumab use in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: a history and discussion of future rational use. **Therapeutic advances in hematology**, v. 3, n. 6, p. 375–389, dez. 2012.

YAMAMOTO, M.; FIGUEIREDO, V. L. P. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 4, p. 229–232, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Materiais Suplementares

1. Pergunta de pesquisa no formato PICO

P – População	Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico pequeno (SLL).
I – Intervenção	qualquer estratégia utilizada no tratamento da LLC.
C – Comparador	qualquer estratégia utilizada no tratamento da LLC.
O – Desfechos	Primários: sobrevida global. Secundários: sobrevida livre de progressão, morte relacionada ao tratamento, taxa de resposta completa, taxa de resposta global e eventos adversos.
E – Estudos	Ensaio clínico randomizado.

2. Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia	N
Medline (via Pubmed)	((((((((CLL[Title/Abstract] OR SLL[Title/Abstract]) OR ((Lymphocytic[Title/Abstract] AND Lymphoma[Title/Abstract])) OR ((Leukemia[Title/Abstract] AND Lymphocytic[Title/Abstract]) AND Chronic[Title/Abstract])) OR Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[MeSH Terms])) AND (((initial[Title/Abstract] OR untreated[Title/Abstract] OR first-line[Title/Abstract])) AND (((randomized controlled trial[Publication Type] OR (controlled clinical trial[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract]) OR (placebo[Title/Abstract]) OR (drug therapy[MeSH Subheading]) OR (randomly[Title/Abstract]) OR (trial[Title/Abstract]) OR (groups[Title/Abstract])) NOT ((animals[MeSH Terms])	980

	NOT (humans[MeSH Terms]))) NOT (((((Editorial[Publication Type]) OR Comment[Publication Type]) OR Case Reports[Publication Type]) OR Handbook[Publication Type]) OR ((((((Review[Publication Type]) OR Systematic Review[Publication Type]) OR Letter[Publication Type]) OR Observational Study[Publication Type]) OR Meta-Analysis[Publication Type]) OR Guideline[Publication Type]))	
Embase	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR 'chronic leukaemia, lymphatic' OR 'chronic leukemia, lymphatic' OR 'chronic lymphatic leucemia' OR 'chronic lymphatic leukaemia' OR 'chronic lymphatic leukemia' OR 'chronic lymphocyte leukaemia' OR 'chronic lymphocyte leukemia' OR 'chronic lymphocytic leukaemia' OR 'chronic lymphocytic leukemia' OR 'chronic lymphoid leukaemia' OR 'chronic lymphoid leukemia' OR 'leukaemia, chronic lymphatic' OR 'leukaemia, lymphocytic, chronic' OR 'leukaemia, lymphocytic, chronic, b-cell' OR 'leukemia, chronic lymphatic' OR 'leukemia, lymphocytic, chronic' OR 'leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell' OR 'lymphatic chronic leukaemia' OR 'lymphatic chronic leukemia' OR 'lymphatic leukaemia, chronic' OR 'lymphatic leukemia, chronic' OR 'small lymphocytic lymphoma'/exp) AND (('non-inferiority trial'/exp OR 'clinical non-inferiority trial' OR 'non-inferiority clinical trial' OR 'non-inferiority design' OR 'non-inferiority trial' OR 'randomised controlled non-inferiority trial' OR 'randomized controlled non-inferiority trial' OR 'superiority trial'/exp OR 'clinical superiority trial' OR 'randomised controlled superiority trial' OR 'randomized controlled superiority trial' OR 'superiority clinical trial' OR 'superiority design' OR 'superiority trial') AND ('pragmatic trial'/exp OR 'practical clinical trial' OR 'pragmatic clinical trial' OR 'pragmatic clinical trials' OR 'pragmatic trial' OR 'randomised controlled pragmatic trial' OR 'randomized controlled pragmatic trial') OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled')	1225
The Cochrane Library (in Reviews)	Search Name: CLL-FL(ECR) Last Saved: 13/03/2020 11:36:33 Comment: ID Search #1 MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees #2 Leukemia AND Lymphocytic AND Chronic #3 Lymphocytic AND Lymphoma #4 CLL #5 SLL #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7 initial OR untreated OR first-line #8 #6 AND #7	708
Lilacs/Ibecs/Brisa	(tw:((tw:(Chronic Lymphocytic Leukemia)) OR (tw:(Leukemia AND Lymphocytic AND Chronic)) OR (tw:(Lymphocytic AND Lymphoma)) OR (tw:(CLL)) OR (tw:(SLL)) OR (tw:(leucemia AND linfocítica AND crônica)))) AND (tw:((tw:(untreated)) OR (tw:(first-line)) OR (tw:(initial)) OR (tw:("primeira linha"))))	115
Total		3028
Contribuições de outras fontes		14
Total		3042
Duplicatas		481
Total após remoção das duplicatas		2561
Referências na segunda fase		338
Referências incluídas (estudos)		43

3. Lista de publicações não recuperadas na fase 2.

Número	Estudo
1	Badea, M. and Badea, D. and Tanase, A. Fludarabine versus high dose chlorambucil in untreated chronic lymphocytic leukemia. Hematology journal , v.1, 2000.
2	Binet, J. L. and Chastang, C. and Chevret, S. and Dighiero, G. and Maloum, K. and Travade, P. Comparison of fludarabine (FDB), CAP and CHOP in advanced previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). Preliminary results of a randomized clinical trial. Blood , v.82, 1993.
3	Binet, J. L. and Dighiero, G. Comparison of fludarabine (FDB), CAP and CHOP in previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia (CLL). First interim results of a randomized clinical trial in 247 patients. Blood , v.84, 1994.
4	Byrd, J. C. and Rai, K. R. and Peterson, B. L. and Appelbaum, F. R. and Morrison, V. A. and Kolitz, J. E. and Shepherd, L. and Hines, J. D. and Schiffer, C. A. and Larson, R. A. The addition of rituximab to fludarabine significantly improves progression-free and overall survival in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. Blood , v.102, n.11, 2003.
5	Spriano, M. and Chiurazzi, F. and Liso, V. and Mazza, P. and Molica, S. and Gobbi, M. Multicentre prospective randomized trial of fludarabine versus chlorambucil and prednisone in previously untreated patients with active B-CLL: final report. Hematology and cell therapy , v.42, n.1, 2000.

4. Estudos incluídos e referências

#	Publicação	Estudo
1	Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. , v.379, n. 26, p.2517-2528, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1812836	A041202
2	Abdelhamid T.H., Al-Lahoby N., Kamel,A. Fludarabine and cyclophosphamid (FC) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) as first line treatment in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Haematologica/the hematology journal , v.91, s1, p.290- 291, 2006.	Abdelhamid et al. 2006
3	Munir T, Howard DR, McParland L, et al. Results of the randomized phase IIB ADMIRE trial of FCR with or without mitoxantrone in previously untreated CLL. Leukemia , v. 31, n.10, p.2085-2093, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.65	ADMIRE
4	Mulligan S. P., Gill D., Turner P., et al. A randomized study of F(C)R in fit, elderly patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) shows high response rates and a dose intensity effect. Hematol Oncol , v.33, p.181–243, 2015. DOI: 10.1002/hon	ALLG CLL5
	Mulligan S. P., Gill D., Turner P., et al. A Randomised Dose De-Escalation Study of Oral Fludarabine, ±Oral Cyclophosphamide and Intravenous Rituximab as First-Line Therapy of Fit Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) Aged ≥65 Years: Final Analysis of Response and Toxicity. Blood , v.124, n.21, p. 3325, 2014. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.3325.3325	
5	Mulligan S.P., Freeman J.A., Badoux X., et al. Randomized Trial in Unfit, Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients with Comorbidities of Dose-Reduced Oral Fludarabine and Cyclophosphamide Plus Obinutuzumab (FC+G) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (CbI+G) As Front-Line Therapy. Blood , v.132 (Supplement 1), p.3144, 2018. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116287	ALLG CLL7
6	Howard DR, Munir T, McParland L, et al. Results of the randomized phase IIB ARCTIC trial of low-dose rituximab in previously untreated CLL. Leukemia , v.31, n. 11, p.2416-2425, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.96	ARCTIC

7	Byrd JC, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Lenalidomide consolidation benefits patients with CLL receiving chemoimmunotherapy: results for CALGB 10404 (Alliance). Blood Adv. , v.2, n.14, p.1705-1718, 2018. DOI:10.1182/bloodadvances.2017015396.	CALGB 10404
8	Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. , v. 25, n.35, p.5616-5623, 2007. DOI:10.1200/JCO.2007.12.9098	CAM307
9	Lepretre S, Aurran T, Mahé B, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. Blood , v.119, n.22, p.5104-5110, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-07-365437	CLL2007FMP
	Feugier P, Aurran T, Mahé B, et al. Long-term follow up of the CLL2007FMP trial evaluating fludarabine and cyclophosphamide in combination with either rituximab or alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica , v. 103, n.7, p.e304-e306, 2018. DOI:10.3324/haematol.2017.183350	
10	Hillmen P, Robak T, Janssens A, 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. Lancet , v. 385, n. 9980, p. 1873-1883, 2015. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60027-7	COMPLEMENT 1
11	Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. , v.381, n.5, p.432-443, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1817073	E1912
12	Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. J Clin Oncol. v.25, n.7, p.793-798, 2007. DOI:10.1200/JCO.2006.08.0762	E2997
13	Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet. 2020 May 30;395(10238):1694]. Lancet , v.395, n.10232, p.1278-1291, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30262-2	ELEVATE TN
14	Long-term results of the CHOP regimen in stage C chronic lymphocytic leukaemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia. Br J Haematol. v.73, n. 3, p.334-340, 1989. DOI:10.1111/j.1365-2141.1989.tb07749.x	FCGCLL CLL80
	A randomized clinical trial of chlorambucil versus COP in stage B chronic lymphocytic leukemia. The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood , v.75, n.7, p.1422-1425, 1990.	
15	Binet, Jacques-Louis. Is the CHOP regimen a good treatment for advanced CLL? Results from two randomized clinical trials. Leukemia. Leuk Lymphoma. v.13, n. 5-6, p.449-456, 1994. DOI:10.3109/10428199409049634	FCGCLL CLL85
16	Leporrier M., Chevret S., Cazin B., et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Blood , v.98, n. 8, p. 2319–2325, 2001. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.V98.8.2319	FCGCLL CLL90
17	Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, 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. Lancet Oncol. v.17, n.7, p. 928-942, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30051-1	GCLLSG CLL10
	Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). Hemasphere , v.4, n. 1, p.e336, 2020. DOI:10.1097/HS9.0000000000000336	
18	Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. , v. 370, n.12, p. 1101-1110, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1313984	GCLLSG CLL11
	Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia , v.29, n.7, p. 1602-1604, 2015. DOI:10.1038/leu.2015.14	

19	Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. v. 380, n. 23, p.2225-2236, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1815281	GCLLSG CLL14
20	Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood, v.107, n.3, p. 885-891, 2006. DOI:10.1182/blood-2005-06-2395	GCLLSG CLL4
21	Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood, v.114, n.16, p.3382-3391, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-02-206185	GCLLSG CLL5
22	Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood, v.127, n.2, p. 208-215, 2016. DOI:10.1182/blood-2015-06-651125	GCLLSG CLL8
	Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet, v.376, n. 9747, p.1164-1174, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61381-5	
23	Hansen M. M., Andersen E., Birgens H., et al.CHOP Versus Chlorambucil + Prednisolone in Chronic Lymphocytic Leukemia. Leukemia & Lymphoma, v.5, sup1, p. 97-100, 1991. DOI: 10.3109/10428199109103387	Hansen et al. 1991
24	Geisler, C. H., van 't Veer, M. MB, van Putten, W., et al.Immunochemotherapy with Low-Dose Subcutaneous Alemtuzumab (A) Plus Oral Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) Is Safe and Induces More and Deeper Complete Remissions in Untreated Patients with High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Than Chemotherapy with FC Alone. An Early Analysis of the Randomized Phase-III HOVON68 CLL Trial. Blood, v.118, n.21, p.290, 2011. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.290.290	HOVON 68
25	Jaksic B, Brugiatielli M, Krc I, et al. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. International Society for Chemo-Immunotherapy, Vienna. Cancer., v. 79, n. 11, p. 2107-2114, 1997.	IGCI CLL2
26	Moreno C, Greil R, Demirkan F, 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 [published correction appears in Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):e10]. Lancet Oncol., v. 20, n. 1, p. 43-56, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30788-5	iLLUMINATE
27	H. Ionita, I.L. Chreveresan, I.R. Mihaescu, et al. Fludarabine and cyclophosphamide (FC) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) as first line treatment in chronic lymphocytic leukemia (CLL). Single center experience. Haematologica, v. 93, s1, p.468, 2008.	Ionita et al. 2008
28	Kay NE, Strati P, LaPlant BR, et al. A randomized phase II trial comparing chemoimmunotherapy with or without bevacizumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Oncotarget, v. 7, n. 48, p. 78269-78280, 2016. DOI:10.18632/oncotarget.13412	Kay et al. 2016
29	Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. v. 27, n. 26, p. 4378-4384, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.20.8389	Knauf et al. 2012
	Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. Br J Haematol., v.159, n. 1, p.67-77, 2012. DOI:10.1111/bjh.12000	
30	Else M, Wade R, Oscier D, Catovsky D. The long-term outcome of patients in the LRF CLL4 trial: the effect of salvage treatment and biological markers in those surviving 10 years. Br J Haematol. , v. 172, n. 2, p.228-237, 2016. DOI:10.1111/bjh.13824	LRF CLL4
	Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. Lancet. , v. 370, n. 9583, p. 230-239, 2007. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61125-8	
31	Mabed, M., Aref, S., Fouda, M., e El-Sharawy, S. . Chlorambucil Plus Theophylline vs Chlorambucil Alone as a Front Line Therapy for B-Cell Chronic Lymphatic Leukemia. Leukemia & Lymphoma, v.45, n. 10, p. 2029-2035, 2004.	Mabed et al. 2004
32	Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica. v. 103, n. 4, p. 698-706, 2018. DOI:10.3324/haematol.2017.170480	MABLE

33	Montserrat E, Alcalá A, Alonso C, et al. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone vs cyclophosphamide, melphalan, and prednisone in the treatment of chronic lymphocytic leukemia stages B and C. Nouv Rev Fr Hematol. , v.30, n. 5-6, p.429-432, 1988;.	Montserrat et al.1988
34	Mulligan SP, Karlsson K, Strömberg M, et al. Cladribine prolongs progression-free survival and time to second treatment compared to fludarabine and high-dose chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. , v. 55, n. 12, p. 2769-2777, 2014. DOI:10.3109/10428194.2014.893306	Mulligan et al. 2014
35	Nikitin E, Kisilichina D, Zakharov O et al. Randomised comparison of FCR-lite and CLR (chlorambucil plus rituximab) regimens in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica , v.98, p. 473, 2013	Nikitin et al. 2013
36	Chanan-Khan A, Egyed M, Robak T, et al. Randomized phase 3 study of lenalidomide versus chlorambucil as first-line therapy for older patients with chronic lymphocytic leukemia (the ORIGIN trial). Leukemia. ,v. 31, n. 5, p. 1240-1243, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.47	ORIGIN
37	Tadeusz Robak, Jerzy Z. Bloński, Marek Kasznicki, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood , v.96, n. 8, p. 2723–2729, 2000. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.V96.8.2723	PALG CLL1
38	Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, et al. Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). Blood. ,v.108, n. 2, p. 473-479, 2006. DOI:10.1182/blood-2005-12-4828	PALG CLL2
	Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, et al. Long-term results of the Polish Adult Leukemia Group PALG-CLL2 phase III randomized study comparing cladribine-based combinations in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. ,v. 55, n. 3, p. 606-610, 2014. DOI:10.3109/10428194.2013.809073	
39	Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). J Clin Oncol. ,v. 28, n. 11, p. 1863-1869, 2010. DOI:10.1200/JCO.2009.25.9630	PALG CLL3
40	Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. ,v. 343, n. 24, p. 1750-1757, 2000. DOI:10.1056/NEJM200012143432402	Rai et al. 2000
41	Raphael B, Andersen JW, Silber R, et al. Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial. J Clin Oncol. ,v. 9, n. 5, p. 770-776, 1991. DOI:10.1200/JCO.1991.9.5.770	Raphael et al. 1991
42	Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. ,v. 373, n. 25, p.2425-2437, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1509388	RESONATE-2
	Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia , v.34, n. 3, p.787-798, 2020. DOI:10.1038/s41375-019-0602-x	
43	Robak T, Bloński JZ, Kasznicki M. et al. Cladribine with or without prednisone in the treatment of previously treated and untreated B-cell chronic lymphocytic leukaemia - updated results of the multicentre study of 378 patients. British Journal of Haematology , v.108, n. 2, p.357-368, 2000. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.01850.x	Robak et al. 2000

5. Estudos clínicos em andamento

#	Estudo
1	NCT01657955. Bendamustine Hydrochloride Injection for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2012. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01657955
2	NCT02612311. Ublituximab + TGR-1202 Compared to Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Untreated and Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02612311
3	NCT03462719. A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). 2018. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03462719
4	NCT03701282. Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 2018. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03701282
5	NCT03737981. Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Older Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2018. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03737981
6	NCT04010968. Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. 2019. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04010968
7	NCT03836261. Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Venetoclax (ABT-199), With and Without Obinutuzumab (GA101) Versus Chemoimmunotherapy for Previously Untreated CLL. 2019. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836261
8	NCT04075292. Study of Acalabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Adult Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2019. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04075292

6. Estudos relevantes excluídos na fase II com motivos.

#	Publicação	Estudo	Motivo
1	NCT01980875. Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01980875	GSUS3120118 NCT01980875	Terminado precocemente devido à alta mortalidade e eventos adversos no grupo de intervenção. Tecnologia não relevante.
2	Salles, G. A. and Lamanna, N. and Amin, B. R. and Boccia, R. V. and Gabrail, N. Y. and Zaydan, M. Aa and Wong, M. and Adewoye, A. H. and Ghia, P. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib in combination with bendamustine and rituximab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Journal of clinical oncology , v.32, n.15, 2014.	GSUS3120123 NCT01980888	Terminado precocemente devido à alta mortalidade e eventos adversos no grupo de intervenção. Tecnologia não relevante.
3	NCT01283386. A Study to Compare Mabthera (Rituximab), Fludarabine and Cyclophosphamide to Mabthera and Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Unfavorable Somatic Status. 2011. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01283386	ML25137 NCT01283386	Terminado mais cedo com uma amostra muito pequena.

4	Kipps, T. J. and Eradat, H. and Grosicki, S. and Catalano, J. and Cosolo, W. and Dyagil, I. S. and Yalamanchili, S. and Chai, A. and Sahasranaman, S. and Punnoose, E. and Hurst, D. and Pylypenko, H. A phase 2 study of the BH3 mimetic BCL2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia and Lymphoma , v.56, n. 10, 2015. DOI: http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1030638		Comparador não relevante
5	Woyach, J. and Ruppert, A. S. and Perez, G. and Booth, A. M. and Feldman, D. and Dib, E. G. and Jatoi, A. and Le-Rademacher, J. and Heerema, N. A. and Lozanski, G. and Little, R. and Ding, W. and Hill, B. T. and Stone, R. M. and M and rekar, S. J. and Byrd, J. C. Alliance A041702: A randomized phase III study of ibrutinib plus obinutuzumab versus ibrutinib plus venetoclax and obinutuzumab in untreated older patients (≥ 70 years of age) with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Blood , v.134, Supplement_1, 2019. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2019-127102	A041702 NCT03737981	Nenhum resultado publicado
6	Jaksic, B. and Delmer, A. and Brugiattelli, M. and Suci, S. and Baumelou, E. and Roozendaal, K. Fludarabine vs. high dose continuous chlorambucil: interim analysis of a randomized phase II study in untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). Blood , v. 88, n.10, 1996.	EORTC CLL1	O artigo não possui resultados associados aos desfechos de interesse.
7	Jaksic, B. and Brugiattelli, M. and Suci, S. and Baumelou, E. and Wijermans, P. W. and Delmer, A. and Roozendaal, K. J. and Teixeira, A. and Jehn, U. and Feremans, W. Randomized phase II study in untreated B-cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) comparing fludarabine (FAMP) vs high dose continuous chlorambucil (HD-CLB). Blood , v. 92, n.10, 1998.	EORTC CLL1	O artigo não possui resultados associados aos desfechos de interesse.
8	Collett, L. and Howard, D. R. and Munir, T. and McParl and , L. and Oughton, J. B. and Rawstron, A. C. and Hockaday, A. and Dimbleby, C. and Phillips, D. and McMahon, K. and Hulme, C. and Allsup, D. and Bloor, A. and Hillmen, P. Assessment of ibrutinib plus rituximab in front-line CLL (FLAIR trial): Study protocol for a phase III randomised controlled trial. Trials , v.18, n.1, 2017. DOI: 10.1186/s13063-017-2138-6	FLAIR ISRCTN01844152	Nenhum resultado publicado.
9	Julia, V. T. and Carsten, N. and Kater, A. P. and Bahlo, J. and Firstenau, M. and Fink, A. M. and Gregor, M. and Thornton, P. and Tadmor, T. and Fischer, K. and Ritgen, M. and Kreuzer, K. A. and Eldering, E. and Stilgenbauer, S. and Van Oers, M. and Geisler, C. and Hallek, M. J. and Eichhorst, B. The GAIA (CLL13) trial: An international intergroup phase III study for frontline therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). Journal of Clinical Oncology , v. 36, n.15, 2018.	GCLLSG CLL13 GAIA NCT02950051	Nenhum resultado publicado.
10	Hillmen, Peter; Jennifer R. Brown, Brad S. Kahl, Paolo Ghia, Tadeusz Robak, Carol Marimpietri, Aileen Cohen, Jane Huang, and Constantine Si Lun Tam. Phase 3 zanubrutinib (BGB-3111) vs bendamustine + rituximab (BR) in patients (pts) with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). Journal of Clinical Oncology , v.36, n.15_suppl, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS7581	SEQUOIA NCT03336333	O artigo não possui resultados associados aos desfechos de interesse.

7 - Recomendações de agências ao redor do mundo para o tratamento em primeira linha da LLC.

Estratégia	Agência Instituição Organização	Recomendação
FCR	ESMO ¹	Recomendado para o tratamento de pacientes <65 anos, sem mutação/deleção de TP53 e “fit” (fisicamente ativos e sem comorbidades importantes).
	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para o tratamento inicial de pacientes com <65 anos, IGHV mutada e sem comorbidades importantes (PR). Recomendado para o tratamento de pacientes com <65 anos e poucas comorbidades (cat. 2A-ORR).
	BGCLL ³	Tratamento de escolha para primeira linha de pacientes com boas condições físicas (Go-Go) e <65 anos (PR). O FCR-Lite também é recomendado para pacientes com condições físicas piores (Slow-Go) (ORR).
	Hallek, 2017	Recomendado para pacientes sem del(17p) e mutação em TP53, sadios (Go-Go) e relativamente jovens (<65 anos) (PR).
FR	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Opção para o tratamento de pacientes <65 anos sem muitas comorbidades. Não é recomendado em pacientes que apresentam del(11q).
Ibrutinibe	ESMO ¹	Recomendado para pacientes com mutação/deleção em TP53 (com ou sem comorbidades).
	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para pacientes <65 anos sem del(17p) e mutação em TP53 (cat. 1-PR). Recomendado para pacientes ≥65 anos ou com comorbidades importantes (cat. 1-PR). <u>Pacientes com del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para o tratamento de pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 (PR)
	BGCLL ³	Recomendado para o tratamento de pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 (PR).
	Hallek, 2017	Recomendado para o tratamento de pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 (PR). Também recomendado para pacientes com comorbidades sem del(17p) ou mutação em TP53.
Acalabrutinibe	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u>

± Obinutuzumabe		Recomendado para todos os pacientes sem del(17p) e mutação em TP53 (cat. 2A-PR). <u>Pacientes com del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para o tratamento de pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 (cat. 2A-PR)
	BGCLL ³	Não comentado especificamente.
Venetoclax ± Obinutuzumabe	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para pacientes frágeis com comorbidades importantes e pacientes com idade ≥65 anos ou mais novos com comorbidades significativas (cat. 2A-PR). Recomendado para pacientes <65 anos sem comorbidades (cat. 2A-PR). <u>Pacientes com del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para o tratamento de pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 (cat. 2A-PR)
	BGCLL ³	Recomendado venetoclax para pacientes com del(17p) ou mutação em TP53, sem considerações sobre associação (ORR).
Bendamustina + Rituximabe	ESMO ¹	Recomendado para o tratamento de pacientes ≥65 anos, sem mutação/deleção de TP53 e “fit” (físicamente ativos e sem comorbidades importantes).
	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Opção para pacientes ≥65 anos ou <65 anos com comorbidades importantes e para pacientes <65 anos sem comorbidades importantes (ORR).
	BGCLL ³	Tratamento de escolha para primeira linha de pacientes com boas condições físicas (Go-Go) e idade ≥65 anos (PR). Recomendado também para pacientes com condições físicas piores (Slow-Go) (ORR).
Bendamustina + Obinutuzumabe	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Opção para pacientes ≥65 anos ou <65 anos com comorbidades importantes e para pacientes <65 anos sem comorbidades importantes (ORR).
Bendamustina + Ofatumumabe	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Opção para pacientes ≥65 anos ou <65 anos com comorbidades importantes e para pacientes <65 anos sem comorbidades importantes (ORR).
Clorabucil + Obinutuzumabe	ESMO ¹	Recomendado para tratamento de pacientes com comorbidades relevantes e sem mutação/deleção de TP53.

	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para pacientes frágeis com comorbidades importantes e ≥65 anos ou pacientes <65 anos com comorbidades importantes (cat. 2A-ORR).
	BGCLL ³	Recomendado , principalmente para o tratamento de pacientes com condições físicas piores (Slow-Go) (PR).
	Hallek, 2017	Recomendado para pacientes com comorbidades e sem del(17p) ou mutação em TP53.
Clorabucil + Rituximabe	ESMO ¹	Recomendado para tratamento de pacientes com comorbidades relevantes e sem mutação/deleção de TP53.
	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Não recomendado para pacientes frágeis com comorbidades importantes e ≥65 anos ou pacientes <65 anos com comorbidades importantes.
	BGCLL ³	Recomendado , principalmente para o tratamento de pacientes com condições físicas piores (Slow-Go) (PR).
	Hallek, 2017	Recomendado para pacientes com comorbidades e sem del(17p) ou mutação em TP53.
Clorabucil + Ofatumumabe	ESMO ¹	Recomendado para tratamento de pacientes com comorbidades relevantes e sem mutação/deleção de TP53.
	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Não recomendado para pacientes frágeis com comorbidades importantes e ≥65 anos ou pacientes <65 anos com comorbidades importantes.
	BGCLL ³	Recomendado , principalmente para o tratamento de pacientes com condições físicas piores (Slow-Go) (PR).
	Hallek, 2017	Recomendado para pacientes com comorbidades e sem del(17p) ou mutação em TP53.
HDMP + Rituximabe	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para todos os pacientes, independente da idade e comorbidades (cat. 2B-ORR)
	BGCLL ³	Recomendado para pacientes saudáveis (Go-Go) com del(17p) ou TP53 (ORR).
Ibrutinibe + Rituximabe	ESMO ¹	Recomendado para pacientes com mutação/deleção em TP53 (com ou sem comorbidades).
	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para pacientes frágeis com comorbidades importantes, pacientes ≥65 anos e pacientes <65 anos com comorbidades importantes (cat. 2B-ORR).

	BGCLL ³	O ibrutinibe foi recomendado sozinho para o tratamento de pacientes com del(17p) ou mutação em TP53, sem considerações sobre a associação (PR).
Ibrutinibe + Obinutuzumabe	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para pacientes <65 anos sem comorbidades importantes (cat. 2B-ORR).
	BGCLL ³	O ibrutinibe foi recomendado sozinho para o tratamento de pacientes com del(17p) ou mutação em TP53, sem considerações sobre a associação (PR).
PCR	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para pacientes <65 anos sem comorbidades importantes (cat. 3-ORR).
Rituximabe	ESMO ¹	Não citado para primeira linha de tratamento.
	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para pacientes frágeis com comorbidades importantes, pacientes ≥65 anos ou pacientes <65 anos com comorbidades importantes (cat. 3-ORR).
	BGCLL ³	Recomendado , com o adendo que de o medicamento é mais eficaz em associação. Recomendado para pacientes saudáveis (Go-Go) com del(17p) ou TP53 (ORR).
	Hallek, 2017	Recomendado em dose alta para o tratamento de pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 (PR) e comorbidades (Slow-Go).
Obinutuzumabe	NCCT ²	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para pacientes frágeis com comorbidades importantes, pacientes ≥65 anos ou pacientes <65 anos com comorbidades importantes (cat. 2B-ORR). <u>Pacientes com del(17p) e mutação em TP53</u> Opção para o tratamento de pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 (ORR)
	BGCLL ³	Recomendado indiretamente.
Clorambucil	ESMO ¹	<u>Pacientes sem del(17p) e mutação em TP53</u> Recomendado para pacientes frágeis com comorbidades importantes, pacientes ≥65 anos ou pacientes <65 anos com comorbidades importantes (cat. 2B-ORR).
	BGCLL ³	Recomendado principalmente para pacientes idosos e com condição física pior (Slow-Go). O uso isolado deve ser evitado quando há um anticorpo monoclonal disponível.

Alemtuzumab ± Rituximabe	NCCT ²	Pacientes com del(17p) e mutação em TP53 Opção para o tratamento de pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 (ORR)
	BGCLL ³	O alentuzumabe é recomendado para uso em pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 (ORR).
	Hallek, 2017	O alentuzumabe é recomendado para uso em pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 e comorbidades (Slow-Go).
Idelalisibe ± Rituximabe	ESMO ¹	Recomendado para pacientes com mutação/deleção em TP53 (com ou sem comorbidades).
	BGCLL ³	Recomendado para uso em pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 (ORR).
	Hallek 2017	Recomendado para uso em pacientes com del(17p) ou mutação em TP53 (ORR) e boas condições físicas (Go-Go).
Fludarabina	BGCLL ³	Recomendado para primeira linha de tratamento. No guideline não são feitas restrições quanto ao uso do medicamento.

¹International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; ²European Society for Medical Oncology; ³National Comprehensive Cancer Network; ⁴Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia; PR=Tratamentos preferidos; ORR=Outros tratamentos recomendados; HDMP=Hihg Dose Methylprednisolone.

8. Gráficos de NetHeat

Gráfico 1 – Sobrevida global

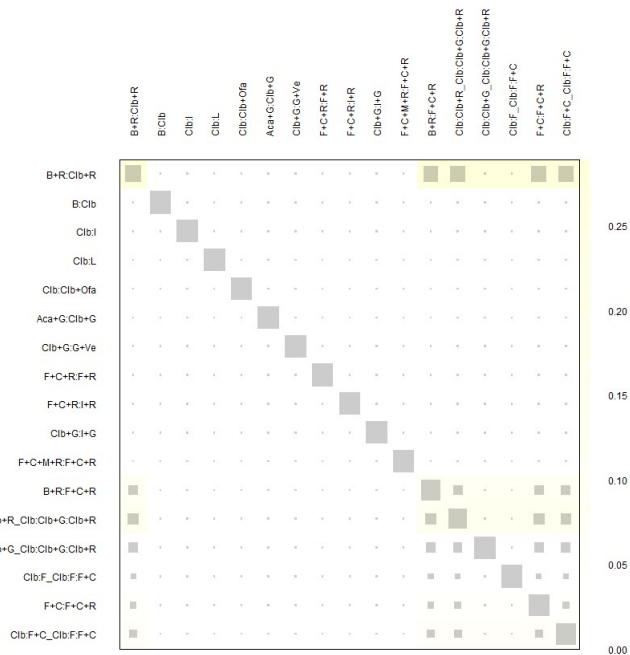


Gráfico 2 – Sobrevida livre de progressão

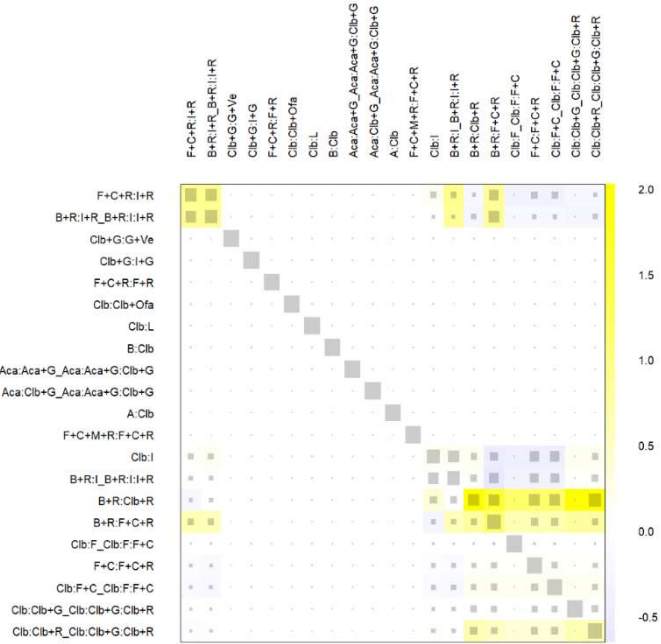
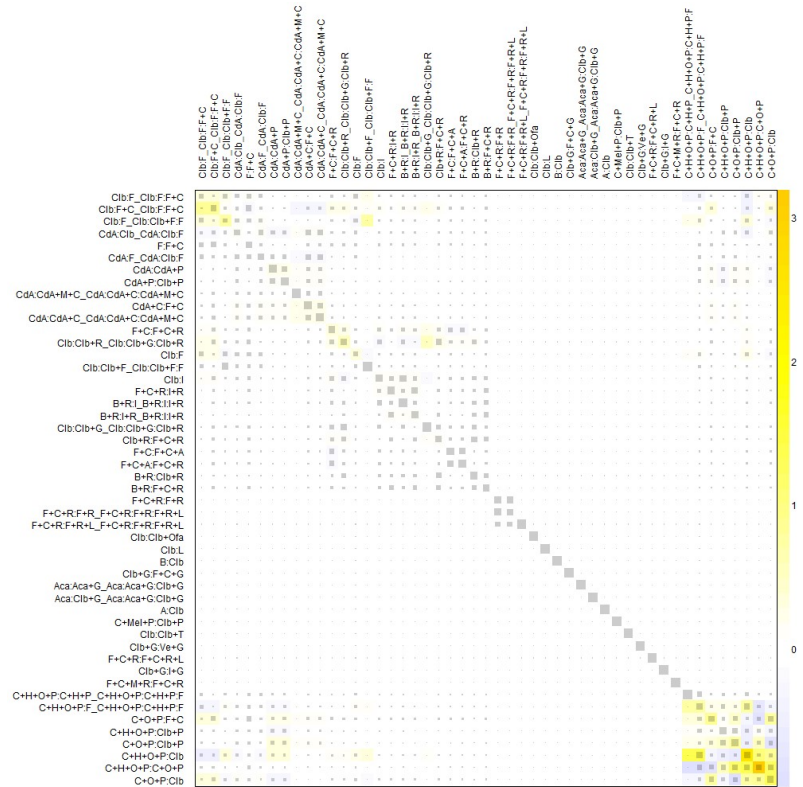


Gráfico 3 – Resposta global



9. Tabela GRADE para as meta-análises diretas

Desfecho	Número de participantes	Avaliação da qualidade da evidência					RR (IC95%) ou HR (IC95%)	Qualidade da evidência
		Risco de viés	Inconsistência	Avaliação indireta	Imprecisão	Viés de publicação		
Sobrevida global		0	0	-1	0	0	0.66 (0.53-0.82)	Moderada
Risco de morte		0	0	-1	-1	0	0.78 (0.67-0.90)	Baixa
Sobrevida livre de progressão		0	-1	-1	0	0	0.48 (0.32-0.74)	Baixa
Risco de progressão ou morte		0	-1	-1	-1	0	0.81 (0.65-0.9994)	Muito baixa
Resposta global		0	-1	-1	0	0	1.25 (1.08-1.43)	Baixa
Resposta completa		0	-1	-1	-1	0	4.85 (2.02-11.63)	Muito baixa
Eventos adversos graves		0	-1	-1	0	0	1.16 (1.05-1.29)	Baixa