



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

SAMIRA SANTOS EL ADJI

REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA DO IBRUTINIBE EM COMPARAÇÃO COM
A CLORAMBUCILA NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DA LEUCEMIA
LINFOCÍTICA CRÔNICA

RIO DE JANEIRO

2025

SAMIRA SANTOS EL ADJI

REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA DO IBRUTINIBE EM COMPARAÇÃO COM
A CLORAMBUCILA NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DA LEUCEMIA
LINFOCÍTICA CRÔNICA

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marisa da Silva Santos

RIO DE JANEIRO

2025

E37r El Adj, Samira.

Revisão sistemática da eficácia do ibrutinibe em comparação com a clorambucila no tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica/
Samira El Adj, – Rio de Janeiro, 2022.

91 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Pós
Graduação do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em
Saúde. Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Leucemia Linfocítica Crônica de Células B.
 2. Clorambucila.
 3. Ibrutinibe.
- I. Título.

SAMIRA SANTOS EL-ADJI

**REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA DO IBRUTINIBE EM COMPARAÇÃO COM
A CLORAMBUCILA NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DA LEUCEMIA
LINFOCÍTICA CRÔNICA**

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Aprovada em: 31/03/2025

Banca Examinadora:

Prof. Dr^a Kátia Marie Simões e Senna
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Dr^a. Márcia Gisele S. da Costa
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Dr^a. Renata Leborato Guerra
Membro externo
Instituto Nacional de Câncer

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura
Membro interno (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a. Dr^a. Lucia Teresa Silveira
Membro externo (suplente)
Corpo de Bombeiros Militar do Estado do Rio de Janeiro (CBMERJ)

Dedico este trabalho à minha mãe, Antônia.
(Em memória)

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, agradeço a Deus, pela força, pela fé e pela oportunidade de trilhar este caminho.

Gostaria de expressar minha gratidão à minha orientadora, Marisa da Silva Santos, pela paciência, dedicação e pelos ensinamentos que me guiaram até aqui.

Agradeço também ao corpo docente do INC, em especial ao Bernardo, à Andressa e ao Bruno, pelas valiosas contribuições e pelo ambiente de aprendizado proporcionado. Reconheço também a importância do programa de mestrado do INC, que me abriu as portas para a área de ATS e possibilitou a realização deste trabalho.

Agradeço de coração às minhas amigas Rafhaella Cedro e Yasmin Valentim, cujas contribuições foram essenciais para o enriquecimento desta pesquisa.

Um agradecimento muito especial à minha pequena Nicole, de 6 anos, que com seu amor e entusiasmo me motivou a seguir em frente.

RESUMO

Introdução: A leucemia linfocítica crônica - LLC é uma neoplasia indolente caracterizada pela proliferação e acúmulo de linfócitos B morfologicamente maduros, mas imunologicamente disfuncionais. É o tipo mais comum de leucemia nas populações ocidentais. O cenário atual do fornecimento de medicamentos oncológicos pelo SUS ainda enfrenta desafios, apesar dos avanços recentes. Na literatura, o tratamento da LLC é individualizado e pode incluir terapias-alvo como inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK), quimioterapia e transplante de células-tronco hematopoéticas. O ibrutinibe é um inibidor de BTK registrado no Brasil para o tratamento da LLC. A clorambucila é, no momento, o medicamento mais prescrito em unidades da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro.

Objetivo: Avaliar a eficácia do ibrutinibe em comparação com a clorambucila em primeira linha de tratamento da LLC.

Método: Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia do ibrutinibe em comparação com a clorambucila em pacientes adultos com LLC sem tratamento prévio. Foram pesquisadas as bases MEDLINE, EMBASE LILACS e Cochrane Library (CENTRAL), bem como em bases de literatura cinzenta como o Google Acadêmico, o catálogo de teses da CAPES, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), *Open Access Theses and Dissertations*, Mednar, *World Wide Science* e *WorldCat*. A avaliação do risco de viés foi realizada pela ferramenta RoB 2 da Cochrane e para a certeza no conjunto das evidências foi utilizada a ferramenta GRADE.

Resultados: A pesquisa resultou na identificação inicial de 2.228 títulos. Após a remoção de duplicatas, 1.704 estudos foram submetidos à análise de títulos e resumos. 2.373 registros foram avaliados em bases de literatura cinzenta, mas nenhum foi incluído. Dessa análise, sete artigos avançaram para leitura integral, dos quais seis foram excluídos por se tratarem de resumos de congresso ou registros de um mesmo ensaio clínico. No fim, apenas o estudo RESONATE-2 atendeu aos critérios de elegibilidade. O estudo RESONATE-2 foi um estudo clínico de fase III que avaliou a eficácia e segurança do ibrutinibe em comparação com a clorambucila como tratamento de primeira linha em pacientes com leucemia linfocítica crônica ou linfoma linfocítico de pequenas células. Os resultados do estudo demonstraram que

o ibrutinibe é superior a clorambucila em termos de sobrevida livre de progressão com uma taxa de 90% e uma taxa de sobrevida global de 98%.

Conclusão: A clorambucila é um medicamento com baixa representatividade na literatura científica atual, apresentando menor eficácia e maior incidência no total de eventos adversos em comparação ao ibrutinibe. Este último, um inibidor de tirosina quinase de Bruton, que se destaca pela sua seletividade, melhor eficácia e um perfil de segurança mais favorável em comparação com a clorambucila. Isto o torna uma opção terapêutica no tratamento inicial da LLC. Assim e diante da aparente ausência de uma diretriz nacional para essa doença, há evidências favoráveis sobre a eficácia do medicamento, quando comparado a clorambucila.

Palavras-chave: Leucemia Linfocítica Crônica de Células B; Clorambucila; Ibrutinibe.

ABSTRACT

Introduction: Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is an indolent neoplasm characterised by the proliferation and accumulation of morphologically mature but immunologically dysfunctional B lymphocytes. It is the most common type of leukaemia in Western populations. The current scenario for the supply of oncological drugs by the SUS still faces challenges, despite recent advances. In the literature, the treatment of CLL is individualised and can include target therapies such as Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors, chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation. Ibrutinib is a BTK inhibitor registered in Brazil for the treatment of CLL. Chlorambucil is currently the most prescribed drug in Rio de Janeiro State Health Department units.

Objective: To evaluate the efficacy of ibrutinib compared to chlorambucil in the first-line treatment of CLL.

Method: Systematic review of randomised clinical trials evaluating the efficacy of ibrutinib compared to chlorambucil in adult patients with previously untreated CLL. The MEDLINE, EMBASE, LILACS and Cochrane Library (CENTRAL) databases were searched, as well as grey literature databases such as Google Scholar, the CAPES thesis catalogue, the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD), Open Access Theses and Dissertations, Mednar, World Wide Science and WorldCat. The Cochrane RoB 2 tool was used to assess the risk of bias and the GRADE tool was used to assess the certainty of the body of evidence.

Results: The search resulted in the initial identification of 2,228 titles. After removing duplicates, 1,704 studies were submitted to title and abstract analysis. 2,373 records were assessed in grey literature databases, but none were included. From this analysis, seven articles progressed to full reading, six of which were excluded because they were conference abstracts or records of the same clinical trial. In the end, only the RESONATE-2 study met the eligibility criteria. The RESONATE-2 study was a phase III clinical trial that assessed the efficacy and safety of ibrutinib compared to chlorambucil as first-line treatment in patients with chronic lymphocytic leukaemia or small cell lymphocytic lymphoma. The results of the study showed that ibrutinib is superior to chlorambucil in terms of progression-free survival and overall survival.

Conclusion: Chlorambucil is a drug with low representation in the current scientific literature, with lower efficacy and a higher incidence of adverse events compared to ibrutinib. The latter, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, stands out for its selectivity, better efficacy and a more favourable safety profile compared to chlorambucil. This makes it a therapeutic option in the initial treatment of CLL. Thus, given the apparent absence of a national guideline for this disease, there is favourable evidence of the drug's efficacy when compared to chlorambucil.

Keywords: Leukaemia, Lymphocytic; Chronic, B-Cell; Chlorambucil; Ibrutinib.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 – Terapias-alvo para pacientes com LLC e os respectivos sítios de ação.	20
Figura 2 - Fluxograma de tratamento para primeira linha, de acordo com o grupo brasileiro de LLC.....	23
Figura 3 - Trecho do documento Disseminação de Dados em Saúde demonstrando a nomenclatura dos arquivos de APAC.....	33
Figura 4 - Medicamentos mais prescritos em primeira linha para o tratamento da LLC no estado do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2018 a março de 2024.....	34
Figura 5 - Distribuição dos medicamentos mais prescritos para Leucemia Linfocítica Crônica em unidades estaduais de janeiro 2018 a março de 2024.....	35
Figura 6 - Fluxograma de seleção de estudos	44
Figura 7 - Resultado da avaliação do risco de para a ferramenta (RoB 2).....	58

Quadros

Quadro 1: Sistemas de estadiamento RAI e BINET	17
Quadro 2: Índice Prognóstico Internacional de Leucemia Linfocítica Crônica (CLL-IPI).....	18
Quadro 3: Estratificação de Risco e Sobrevida Global em 5 anos	18
Quadro 4: Pergunta estruturada (PICO).....	30
Quadro 5: Estratégia de busca na literatura convencional	37
Quadro 6: Estratégia de busca na literatura não convencional	39
Quadro 7 - Estudos excluídos após leitura de texto completo.....	46
Quadro 8 - Característica do ensaio clínico selecionado para inclusão na revisão sistemática	47
Quadro 9: Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE	60
Quadro 10: Cronologia das publicações de seguimento do estudo RESONATE-2 ...	63
Quadro 11: Comparação entre as principais características dos estudos RESONATE-2 inicial e de longo prazo.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes	49
Tabela 2 - Resumo da comparação dos desfechos SLP e SG entre o ibrutinibe e a Clorambucila no estudo RESONATE 2	52
Tabela 3 - Eventos adversos graves entre os grupos de pacientes randomizados ...	53
Tabela 4: Eventos adversos de grau ≥ 3 entre os grupos de pacientes randomizados	54
Tabela 5: Comparação entre hemorragia, duração média do tratamento e taxa de descontinuação	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
BTKi	Inibidores da Tirosina Quinase de Bruton
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
MS	Ministério da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
BTK	Tirosina Quinase de Bruton
ROB	<i>Risk of Bias</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
SES RJ	Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro
RFC	Rituximabe, Fludarabina, Ciclofosfamida
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SG	Sobrevida Global
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 VISÃO GERAL	15
1.2 DIAGNÓSTICO	16
1.3 ESTADIAMENTO CLÍNICO	16
1.4 FATORES PROGNÓSTICOS	17
1.5 TRATAMENTO	19
1.5.1 Pacientes “Go-Go” (bom estado geral)	21
1.5.2 Pacientes “Slow-Go” (com comorbidades)	22
1.5.3 Pacientes com alterações genéticas (prognóstico desfavorável)	22
1.6 MEDICAMENTOS ONCÓLOGICOS PARA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA NO SUS	24
1.7 A INTERVENÇÃO: O MEDICAMENTO IBRUTINIBE	24
1.8 O COMPARADOR: O MEDICAMENTO CLORAMBUCILA	25
2 JUSTIFICATIVA	26
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	29
3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO	29
4 MÉTODOS	30
4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA	36
4.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	39
4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS E RISCO DE VIÉS	40
4.4 MEDIDAS DE DESFECHO	42
4.5. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DO CONJUNTO DE EVIDÊNCIAS	42
5. RESULTADOS	43
5.1 DESCRIÇÃO DA ETAPA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	43
5.1.1 Características Demográficas e Clínicas	48
5.1.2 Características Genéticas e Prognóstico (subgrupo de alto risco)	50

5.2	DOS DESFECHOS NO RESONATE-2	51
5.2.1	Sobrevida livre de progressão	51
5.2.2	Sobrevida global	51
5.3	DOS OBJETIVOS SECUNDÁRIOS: OS EVENTOS ADVERSOS	52
5.4	EVENTOS ADVERSOS EXCLUSIVOS DE CADA GRUPO.....	55
5.5	CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS NO RESONATE-2	55
5.6	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS COM A FERRAMENTA ROB 2	57
5.6.1	Avaliação Global	57
5.6.1.1	Classificação: Alto risco (<i>High</i>).....	57
5.7	AVALIAÇÃO DA CERTEZA DO CONJUNTO DE EVIDÊNCIAS.....	58
6	DISCUSSÃO	61
7	CONCLUSÃO	69
	REFERÊNCIAS.....	72
	ANEXO I.....	79

1 INTRODUÇÃO

1.1 VISÃO GERAL

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia indolente caracterizada pela proliferação e acúmulo de linfócitos B morfolologicamente maduros, mas imunologicamente disfuncionais (1,2).

A LLC é o tipo mais comum de leucemia em populações ocidentais, sendo sua incidência ligeiramente maior em homens, mas a agressividade da doença é maior em mulheres. Em todo o mundo, 191.000 casos e 61.000 mortes são atribuídos à LLC a cada ano. (2,3) No momento do diagnóstico, a idade média dos pacientes com LLC é de 70 anos, e estima-se que 95% deles tenham pelo menos uma comorbidade (3,4)

Em sua apresentação clássica, os pacientes apresentam linfocitose persistente, variando desde assintomática, a quadros com adenopatias, hepatoesplenomegalia, falência da medula óssea e infecções recorrentes. Trata-se de uma doença com heterogeneidade biológica e clínica, devido à existência de diferentes alterações genéticas nas células B, como mutações, deleções e expressão de diferentes antígenos. Por esta razão, o curso clínico da doença, o prognóstico e a resposta ao tratamento variam consideravelmente entre os indivíduos (5).

Conforme dados estimados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) no Brasil (6), não foram encontradas estimativas específicas para LLC no Brasil. Assim, considerando todos os tipos de leucemia, para cada ano do triênio 2023-2025 são estimados 11.540 casos, o que corresponde a um risco estimado de 5,33 por 100 mil habitantes, sendo 6.250 em homens e 5.290 em mulheres. A leucemia ocupa a décima posição entre os tipos de câncer mais frequentes no país e em 2020 ocorreram 6.738 óbitos por leucemia (6).

1.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido pela imunofenotipagem de linfócitos B circulantes e requer a presença de ≥ 5000 linfócitos B/ μ L no sangue periférico por pelo menos 3 meses. A clonalidade dos linfócitos B circulantes precisa ser confirmada com a restrição de imunoglobulina de cadeia leve detectada por citometria de fluxo (7-9).

1.3 ESTADIAMENTO CLÍNICO

De acordo com as diretrizes da *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* (7), o estadiamento ajuda a determinar a extensão da doença no momento do diagnóstico, incluindo a presença de linfadenopatia, esplenomegalia e envolvimento de outros órgãos. Isso é muito importante para entender a gravidade da LLC e o prognóstico do paciente, permitindo classificá-los em diferentes grupos de risco, o que é essencial para definir terapia e estimar a resposta ao tratamento. É um fator determinante na escolha da abordagem terapêutica pois pacientes em estágios mais avançados podem precisar de tratamentos mais intensivos, enquanto aqueles em estágios iniciais podem ser monitorados ativamente sem tratamento imediato (7).

Coexistem dois sistemas de estadiamento clássicos amplamente aceitos: Rai e Binet. Ao longo dos anos o sistema Rai sofreu uma modificação na sua classificação padrão diminuindo o número de grupos prognósticos de cinco (I, II, III, IV) para três (Baixo risco, risco intermediário e alto risco) (10-14).

O sistema Rai modificado estratifica o paciente em três grupos de risco que podem ser subdivididos em cinco estágios.

Já o sistema Binet é baseado no número áreas envolvidas, definidas pela presença de linfonodos aumentados com mais de um centímetro de diâmetro ou organomegalia, bem como se há anemia ou trombocitopenia, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1: Sistemas de estadiamento RAI e BINET

Sistema	Risco/Estágio	Descrição Clínica
Rai (modificado)	Baixo risco (Estágio 0)	Linfocitose isolada (aumento de linfócitos no sangue e/ou medula óssea)
	Risco intermediário (Estágios I e II)	Linfocitose + linfadenopatia (aumento dos linfonodos) e/ou esplenomegalia/hepatomegalia
	Alto risco (Estágios III e IV)	Linfocitose + anemia (hemoglobina < 11 g/dL) e/ou trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm ³)
Binet	A	Menos de 3 áreas de linfonodos aumentados, sem anemia ou trombocitopenia
	B	3 ou mais áreas de linfonodos aumentados, sem anemia ou trombocitopenia
	C	Presença de anemia (hemoglobina < 10 g/dL) e/ou trombocitopenia (plaquetas < 100.000)

Fonte: Adaptado das diretrizes de prática clínica da ESMO para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da Leucemia Linfocítica Crônica. (3)

1.4 FATORES PROGNÓSTICOS

Marcadores biológicos e genéticos fornecem informações prognósticas adicionais (15). Um prognóstico desfavorável ou pior refere-se a uma previsão de desfechos clínicos ruins, como uma menor sobrevida global e uma maior probabilidade de progressão da doença. Deleções do braço curto do cromossomo 17 [del(17p)] e/ou mutações do gene TP53, a ausência de mutação do IGHV¹ e níveis elevados de β 2-microglobulina podem indicar um prognóstico desfavorável e predizem resistência à quimioimunoterapia além de um menor tempo de progressão com a maioria das terapias-alvo. (3,7,8,16)

Modelos prognósticos abrangentes têm sido desenvolvidos combinando dados clínicos, biológicos e genéticos para uma avaliação mais precisa do risco e do prognóstico em pacientes. O modelo prognóstico mais relevante atualmente é o índice prognóstico internacional de leucemia linfocítica crônica (CLL-IPI) (7). O CLL-IPI foi desenvolvido por meio da colaboração de grupos de pesquisa internacionais.

¹ O IGHV - *Immunoglobulin Heavy Variable* (região variável da cadeia pesada). O gene IGHV é fundamental para a diversidade dos anticorpos e, na LLC, a condição de mutação do IGHV é um importante marcador prognóstico.

Combina fatores como idade, estadiamento (RAI/BINET) e alterações genéticas, conforme demonstrado no Quadro 2 (16,17).

Quadro 2: Índice Prognóstico Internacional de Leucemia Linfocítica Crônica (CLL-IPI)

Fator Prognóstico	Critério	Pontuação
Status de TP53	Del(17p) ou mutação de TP53 (ou ambos)	4 pontos
Estado mutacional de IGHV	Não mutado	2 pontos
Concentração de β 2-microglobulina	> 3,5 mg/L	2 pontos
Estágio clínico (Binet ou Rai)	Binet B-C ou Rai I-IV	1 ponto
Idade	> 65 anos	1 ponto

Fonte: Adaptado da CLL-IPI: *A New International Staging System for Chronic Lymphocytic Leukemia* ⁽²⁾.
Elaboração própria.

Com base no escore total (soma dos pontos dos fatores prognósticos), os pacientes são classificados em quatro grupos de risco que permitem prever a sobrevida global dos pacientes em um período de 5 anos, conforme observados no Quadro 3 (19,20).

Quadro 3: Estratificação de Risco e Sobrevida Global em 5 anos

Grupo de Risco	Pontuação Total	Sobrevida Global em 5 anos
Baixo Risco	0-1	93,2%
Risco Intermediário	2-3	79,3%
Alto Risco	4-6	63,3%
Muito Alto Risco	7-10	23,3%

Fonte: *An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data*. Lancet Oncol Jun;17(6):779–90 (19). Elaboração própria.

Aproximadamente, 70% a 80% dos pacientes com LLC são assintomáticos no momento do diagnóstico e um terço nunca precisará de tratamento. A doença assintomática não necessita de avaliação de risco adicional de modo que somente pacientes com doença ativa iniciam o tratamento medicamentoso (3,4).

² Disponível em CLL-IPI: *A New International Staging System for Chronic Lymphocytic Leukemia* | ASH Clinical News | American Society of Hematology

A LLC pode ser definida como ativa quando apresenta critérios para o tratamento, conforme definidos em diretrizes de prática clínica, como as da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (3). Um destes critérios é a evidência de falência da medula óssea, manifestada por anemia (hemoglobina <100 g/l) e/ou trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/l$) progressivas. Outros critérios importantes para definir a doença como ativa seriam o aumento do baço (esplenomegalia) de forma maciça (≥ 6 cm abaixo do rebordo costal esquerdo) ou progressiva, a presença de linfonodos aumentados (linfadenopatia) especialmente se o aumento for ≥ 10 cm de diâmetro, progressivo ou sintomático. Um aumento de $\geq 50\%$ em 2 meses ou um tempo de duplicação linfocitária (TDL) < 6 meses sugere uma proliferação acelerada de células leucêmicas. Complicações autoimunes, como anemia ou trombocitopenia que não respondem a corticosteroides, também podem indicar doença ativa. (3)

Além disso, o envolvimento de órgãos fora dos linfonodos (envolvimento extranodal), como pele, rim, pulmão ou coluna vertebral, também pode ser considerado um critério para doença ativa, especialmente se causar sintomas ou disfunção. A presença de sintomas como perda de peso não intencional $\geq 10\%$ em 6 meses, fadiga intensa, febres $\geq 38,0^\circ\text{C}$ por ≥ 2 semanas sem evidência de infecção e sudorese noturna por ≥ 1 mês sem evidência de infecção também são considerados critérios para doença ativa.

1.5 TRATAMENTO

Para pacientes assintomáticos ou com LLC em estágio inicial, a abordagem inicial geralmente é a espera vigilante (*"watchful waiting"*), sem tratamento imediato. A terapia é iniciada apenas quando há sintomas da doença (21,22).

Existem vários medicamentos que podem ser utilizados na LLC e no Brasil os medicamentos que possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são eles (23).

- a) Inibidores da tirosina quinase de Bruton (ibrutinibe, acalabrutinibe, zanubrutinibe);
- b) Inibidor de BCL-2 (venetoclax);
- c) Análogos de purina (fludarabina);
- d) Agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambucila, bendamustina);
- e) Anticorpos monoclonais (rituximabe, ofatumumabe, obinutuzumabe).

Abaixo a Figura 1 demonstra as terapias alvo para pacientes com LLC e os mecanismos de ação correspondentes. É importante mencionar que nem todos os medicamentos desta figura estão aprovados no Brasil para o tratamento da LLC.

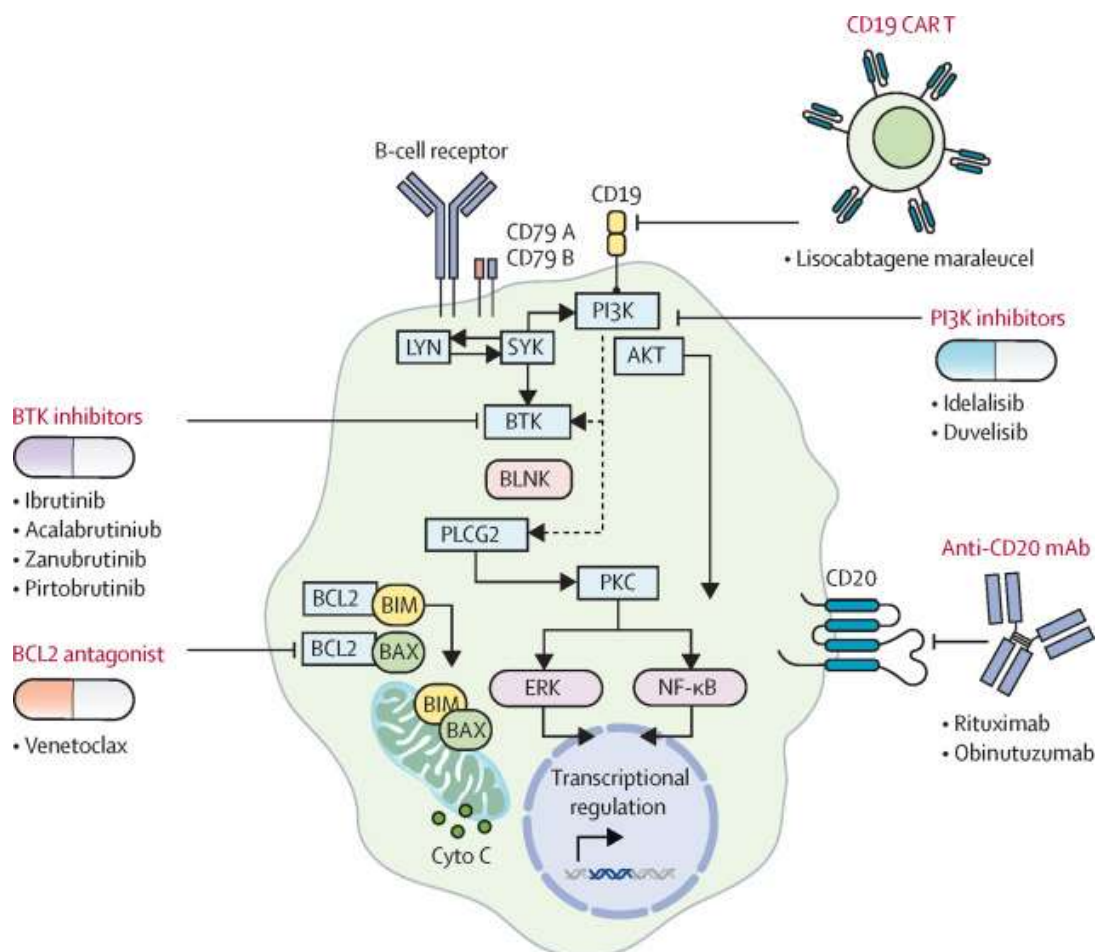


Figura 1 – Terapias-alvo para pacientes com LLC e os respectivos sítios de ação.

Fonte: Jain N, Wierda WG, O'Brien S. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2024 julho [acesso em 20 dez 2024]; 404(10312):694-706. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00595-6. (23)

O fato de ter registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), também não significa que ele está automaticamente incorporado ao SUS. Quando um medicamento é registrado na ANVISA, ele passa por avaliações de segurança, eficácia e qualidade, obtendo a permissão para ser comercializado no Brasil.

A escolha do tratamento é influenciada por fatores como a idade do paciente, a presença de comorbidades, o estágio da doença e a resposta a terapias anteriores. Os inibidores de tirosina quinase, como o ibrutinibe e o acalabrutinibe, são considerados como opções de primeira linha, especialmente para pacientes que apresentam características de alto risco, como deleções do cromossomo 17p ou mutações no gene TP53. Além disso, a combinação de inibidores de tirosina quinase

com agentes como o venetoclax, um inibidor seletivo da proteína BCL-2, também pode ser prescrita (23-25).

A clorambucila ocupa um papel no tratamento da LLC, seja pela ausência de outras opções, ou em pacientes mais idosos ou com comorbidades que dificultam a utilização de terapias mais intensas. Como um agente alquilante, a clorambucila é eficaz em induzir danos ao DNA, embora seu uso isolado tenha sido gradualmente substituído por abordagens combinadas com anticorpos monoclonais, a exemplo do rituximabe e do ofatumumabe (24,25)

De acordo com o Grupo Brasileiro de LLC (26), estratégias terapêuticas para o tratamento de primeira linha são direcionadas ao estado clínico e às características genéticas dos pacientes, sendo organizadas em categorias específicas: “Go-Go” (pacientes em bom estado geral), “Slow-Go” (pacientes com comorbidades³ ou condições clínicas limitantes) e aqueles com alterações genéticas de prognóstico desfavorável. A estratificação inicial é baseada em dois critérios principais o CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) e o clearance de creatinina. Com isso, caso a CIRS indique uma pontuação ≤ 6 , o paciente é considerado “Go-Go” (pacientes em bom estado geral), enquanto um escore CIRS ≥ 6 classifica o paciente como “Slow-Go” (com comorbidades). Já para o clearance de creatinina, tem-se que $> 70 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ sugere que o paciente é “Go-Go”, enquanto um clearance $\leq 70 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ indica “Slow-Go” (26).

1.5.1 Pacientes “Go-Go” (bom estado geral)

Para indivíduos jovens e com boa condição física, o esquema FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe) é reconhecido como o padrão-ouro. Este tratamento oferece eficácia, especialmente em pacientes sem comorbidades significativas e com função renal preservada. Para aqueles com mais de 65 anos, a combinação de bendamustina e rituximabe (BR) apresenta-se como uma alternativa eficaz, com menor toxicidade, sendo mais adequada para este perfil etário (26,27).

³ São condições de saúde adicionais que um paciente pode ter além da LLC e que podem influenciar o prognóstico, o tratamento e a mortalidade dos pacientes. São considerados comorbidades as doenças cardiovasculares, infecciosas, autoimunes, diabetes, doenças hepáticas, renais, dentre outras.

1.5.2 Pacientes “Slow-Go” (com comorbidades)

Ainda de acordo com o Grupo Brasileiro de LLC (24), pacientes com condições clínicas mais frágeis ou comorbidades se beneficiam de abordagens menos intensas. A combinação de clorambucila com um anticorpo anti-CD20, como obinutuzumabe, é a opção mais indicada. Em casos específicos, esquemas como FCR-*lite* ou BR em doses reduzidas podem ser considerados, sempre priorizando o controle da doença com toxicidade minimizada. FCR-*lite* é uma versão modificada do regime de tratamento FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe) para LLC, projetada para reduzir a toxicidade enquanto mantém a eficácia do tratamento. Este regime é especialmente indicado para pacientes idosos ou aqueles com comorbidades que não podem tolerar a dose completa do FCR. No FCR-*lite*, as doses de fludarabina e ciclofosfamida⁴ são reduzidas em comparação com o regime padrão.⁵ O rituximabe pode ser administrado em doses aumentadas em ciclos subsequentes, e a terapia de manutenção com rituximabe é realizada após a conclusão do tratamento (24,26)

1.5.3 Pacientes com alterações genéticas (prognóstico desfavorável)

Pacientes que apresentam alterações genéticas associadas a resistência à quimioimunoterapia convencional, como deleção 17p ou mutação TP53, requerem tratamentos específicos. Nesses casos, os inibidores de tirosina quinase de Bruton podem ser utilizados como terapia de primeira linha (23,28).

Segue abaixo na Figura 2, o fluxograma para primeira linha de tratamento da LLC, baseado nas recomendações descritas do grupo brasileiro de leucemia crônica:

⁴Redução de doses:

Fludarabina: 20 mg/m²/dia (em vez de 25 mg/m²).

Ciclofosfamida: 150 mg/m² (em vez de 400 mg/m²).

⁵ O esquema padrão de FCR está disponível em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/rituximabe-associado-a-quimioterapia-com-fludarabina-e-ciclofosfamida-para-o-tratamento-de-primeira-linha-da-leucemia-linfocitica-cronica>. Acessado em 08/03/2025.

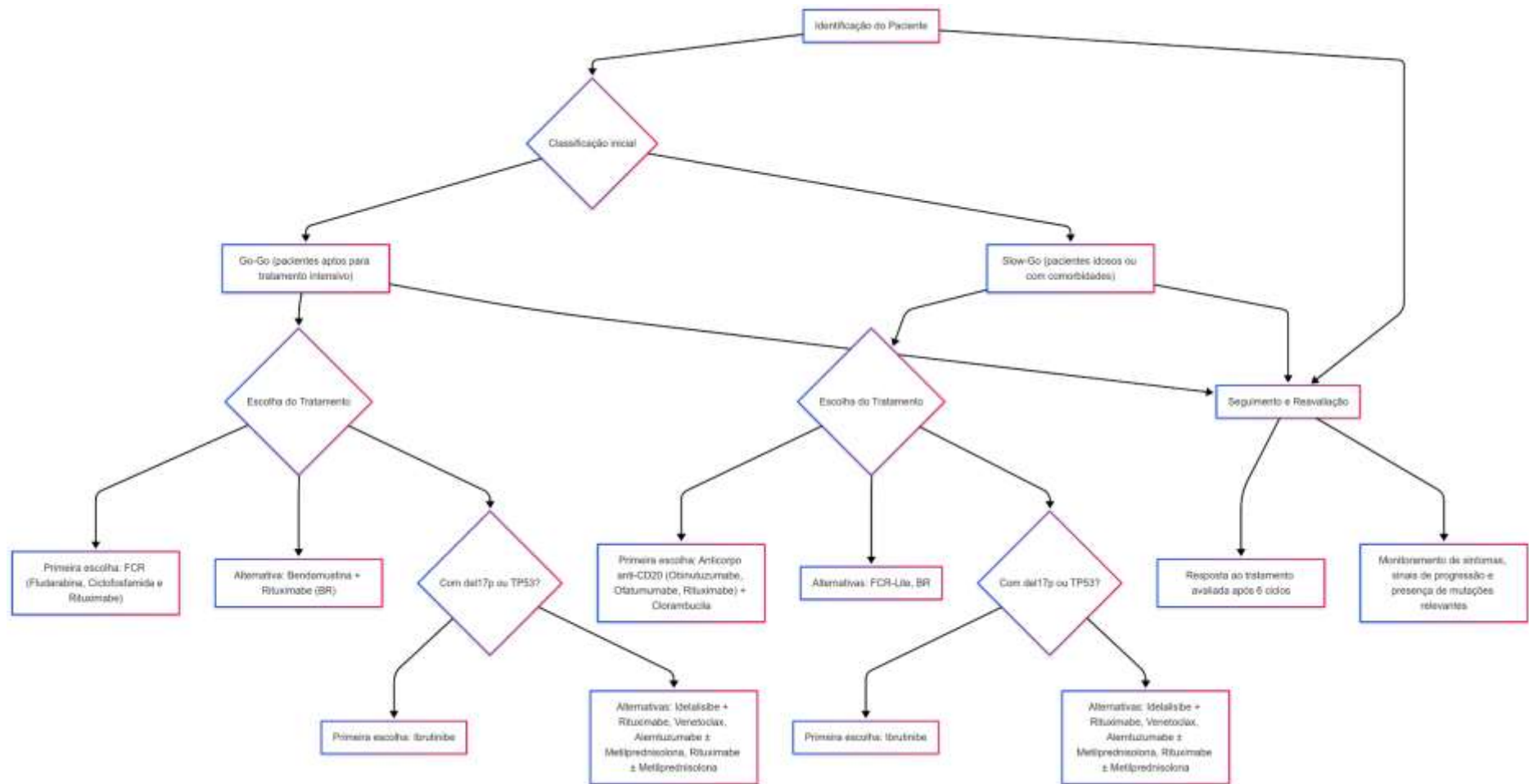


Figura 2 - Fluxograma de tratamento para primeira linha, de acordo com o grupo brasileiro de LLC

Fonte: 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 agosto [acesso em 20 dez 2024];38(4):346–57. DOI:10.1016/j.bjhh.2016.07.004. (26) (Elaboração própria).

1.6 MEDICAMENTOS ONCÓLOGICOS PARA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA NO SUS

Em 2023 foi recomendada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a associação entre o rituximabe, fludarabina e ciclosfosfamida (RFC) para o tratamento em primeira linha de pacientes com LLC no SUS (29).

Até 2023, não havia uma opção de tratamento específica disponível no SUS para essa indicação. A inclusão do rituximabe representou um avanço, alinhando o tratamento disponível no SUS com as recomendações internacionais, como as de agências como NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) do Reino Unido e CDA-AMC (*Canada's Drug Agency - Agence des médicaments du Canada*) do Canadá, que já utilizavam a combinação RFC para LLC (30). Apesar de aprovado o RFC ainda não está amplamente disponível, devido ao modelo, ainda em prática, da assistência oncológica no SUS.

1.7 A INTERVENÇÃO: O MEDICAMENTO IBRUTINIBE

A descoberta da via de sinalização do receptor de células B (BCR) por meio da inibição da tirosina quinase de Bruton provou ser importante para o tratamento de LLC e outros linfomas de células B. O ibrutinibe é um inibidor covalente da BTK de primeira classe, biodisponível por via oral e que se liga ao resíduo de cisteína 481 (C481) bloqueando irreversivelmente a fosforilação de quinases na via de sinalização BCR.

Embora o ibrutinibe seja potente contra a BTK, ele também pode inibir outros alvos. Muitos desses alvos não intencionais do ibrutinibe podem ser a explicação de sua toxicidade. Em particular estão o sangramento e a arritmia cardíaca entre os eventos adversos importantes (31).

No Brasil, o medicamento ibrutinibe está registrado para o tratamento de pacientes que apresentam LLC. Trata-se uma pequena molécula inibidora seletiva da BTK. O papel central da BTK na sinalização pelos receptores de superfície de células B resulta na ativação de vias necessárias para circulação de células B, quimiotaxia e adesão (32).

Por enquanto, o ibrutinibe é o único medicamento de sua classe incluído na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁶.

1.8 O COMPARADOR: O MEDICAMENTO CLORAMBUCILA

Para conhecer o cenário terapêutico para LLC (CID 91.1) no estado do Rio de Janeiro nos últimos 05 anos foi realizado pelo Centro de Inteligência em Saúde (CIS) do Estado, por solicitação da assistência farmacêutica, um estudo exploratório utilizando dados abertos do sistema de informação ambulatorial do SUS (SIA/SUS). Com isto, foi possível conhecer quais foram os medicamentos mais prescritos em primeira linha para o tratamento da LLC no estado do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2018 a março de 2024⁷.

Importante mencionar que a revisão do conselho de ética em pesquisa não foi necessária para essa revisão sistemática. No entanto, foi fornecida a carta de anuência pelo setor de Coordenação de Pesquisa da Superintendência de Educação em Saúde da SES/RJ, em conjunto com Superintendência de Atenção à Saúde para realização da presente pesquisa⁸.

⁶ Fonte: EEML. ELECTRONIC ESSENTIAL MEDICINES LIST (ESSENTIALMEDS.ORG). [20 Jul. 2024]. Disponível em: eEML - Electronic Essential Medicines List

⁷ Fonte: Processo SEI-080001/015612/2024.

⁸ Referência: processo SEI-080001/034090/2024.

2 JUSTIFICATIVA

A situação do fornecimento de medicamentos oncológicos pelo SUS no Brasil ainda enfrenta desafios embora existam avanços regulatórios.

Assim, no Sistema Único de Saúde, o acesso a medicamentos oncológicos ainda não se dá por meio dos componentes da assistência farmacêutica. Isso significa dizer que esses medicamentos, até o presente momento, ainda não são fornecidos diretamente pelo Ministério da Saúde ou pelas Secretarias de Estado de Saúde, apesar da Lei 14.758 de 19 de dezembro de 2023 estar em vigor (33). Na prática, alguns medicamentos, considerados exceção à regra da antiga Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS⁹, são adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde e fornecidos para as Secretarias de Estado de Saúde. São eles: talidomida (100mg), dasatinibe (20mg e 100mg), imatinibe (100mg e 400mg), nilotinibe (200mg), pertuzumabe (420mg), rituximabe (100mg e 500mg) e transtuzumabe (150mg) (34). Os hospitais habilitados em oncologia no SUS devem padronizar, prescrever e adquirir esses medicamentos, seguindo os protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde (MS), quando existentes (35). O financiamento destes medicamentos ocorre pelo ressarcimento do MS aos hospitais habilitados em oncologia que devem incluí-los nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS (35,36). Esse processo, em teoria, possibilita que os hospitais recebam compensações financeiras após a aquisição dos medicamentos necessários, mantendo a continuidade do tratamento (35). Contudo neste modelo de financiamento o hospital precisa adquirir os medicamentos antecipadamente, utilizando seus próprios recursos, e posteriormente registra estes procedimentos no sistema APAC para solicitar o ressarcimento ao Ministério da Saúde.(37) Como algumas terapias têm custos elevados, muitos hospitais enfrentam dificuldades em arcar com esses valores antes do reembolso, o que pode limitar sua capacidade de oferecer esses medicamentos aos pacientes.

⁹ Ainda praticada, embora revogada pela Portaria GM/MS nº 6.590, de 3 de fevereiro de 2025. Disponível em <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-6.590-de-3-de-fevereiro-de-2025-611094415>. Acesso em 08/02/2025.

Devido a seu baixo custo, por ser administrada por via oral, na forma de comprimidos e por ter uma trajetória de décadas de uso clínico, a clorambucila é um medicamento ainda muito prescrito no SUS para o tratamento da LLC.

No entanto, diretrizes internacionais, como as da ESMO (3,38), juntamente com evidências de estudos clínicos recentes (8), bem como uma revisão publicada sobre os avanços na biologia da LLC e o desenvolvimento de novas terapias alvo (23), indicam que a clorambucila não é mais a principal opção de tratamento de primeira linha para a leucemia linfocítica crônica (LLC).

Seu uso se restringe a situações particulares, principalmente em pacientes idosos ou com comorbidades que contraindiquem ou inviabilizem o uso de terapias mais modernas, como inibidores de BTK (por exemplo, o ibrutinibe). A combinação da clorambucila com anticorpos monoclonais (como o rituximabe) pode ser utilizada para potencializar a eficácia do tratamento nesses pacientes. No entanto, mesmo essa combinação demonstra resultados inferiores quando comparada às terapias-alvo em pacientes aptos a recebê-las (8,23,38).

Diante do cenário descrito acima e visando minimizar o impacto da limitação de oferta de terapias mais modernas, foi criada a Comissão Estadual para Avaliação de Incorporação de Medicamento (CEAIM), por meio da Resolução SES nº 2934 de 06 de dezembro de 2022, alterada pela Resolução SES nº 3114 de 03 de julho de 2023, para que fosse possível centralizar algumas aquisições no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

Esta comissão é composta por membros de setores da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro como a Assessoria Técnica de Atendimento às Demandas do Ministério Público e Tutela Coletiva da Defensoria Pública, a Superintendência de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, a Assessoria de Atendimento às Demandas Judiciais, Fundação Saúde, Hospital Universitário Pedro Ernesto e Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO)¹⁰.

Assim, visando contribuir com o debate sobre as políticas públicas informadas (PIE) por evidências, principalmente no estado do Rio de Janeiro, entende-se que é

¹⁰ De acordo com a Portaria nº 140, de 28 de abril de 2011, no estado do Rio de Janeiro, o HEMORIO é uma Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) exclusiva em hematologia.

necessária uma investigação sobre a eficácia de uma terapia-alvo, indicada atualmente nas diretrizes internacionais para tratamento da LLC em comparação com o que já é utilizado no âmbito do SUS.

Segundo a diretriz metodológica para síntese de evidências para políticas (39), uma política informada por evidência (PIE) visa incorporar resultados de pesquisas nos debates de políticas e nos processos internos do setor público a fim de aprimorar o processo decisório, sendo um processo sistemático e transparente para acessar, avaliar, adaptar e aplicar evidências científicas nos processos decisórios.

No contexto da pesquisa e da formulação de políticas, o termo "evidência" refere-se a dados, relatos, observações ou informações que sustentam uma conclusão ou afirmativa sobre um tema específico. Para realizar uma síntese de evidências que informe a formulação de políticas públicas em saúde, as revisões sistemáticas e as metanálises se destacam como ferramentas essenciais, uma vez que possuem uma metodologia bem definida em sua elaboração. Uma revisão sistemática, em particular, é classificada como um tipo de estudo secundário que compila e sintetiza as evidências provenientes de estudos primários. Este tipo de revisão é conduzido com o propósito de responder a uma questão específica de pesquisa, visando garantir que as decisões políticas sejam fundamentadas nas melhores evidências disponíveis (39).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo principal é sintetizar as evidências em relação à eficácia do ibrutinibe em pacientes LLC em comparação com a clorambucila no tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica.

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

- a) Comparar a intensidade dos eventos adversos graves observados nos ensaios clínicos randomizados entre o ibrutinibe e a clorambucila.

4 MÉTODOS

Este trabalho tem o objetivo de responder à pergunta de pesquisa presente no quadro 04 (PICO): o medicamento ibrutinibe é mais eficaz no tratamento da leucemia linfocítica crônica em primeira linha quando comparado à clorambucila?

Quadro 4: Pergunta estruturada (PICO)

População	Pacientes com LLC ativa com mais de 18 anos sem tratamento prévio
Intervenção	Ibrutinibe, conforme a posologia determinada em bula
Comparação	Clorambucila, conforme a posologia determinada em bula
Desfechos	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados

Fonte: Elaboração Própria.

Foi conduzida uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de fase II ou III que comparassem o ibrutinibe com a clorambucila no tratamento em primeira linha da leucemia linfocítica crônica, condizente com o protocolo PROSPERO 2024 CRD42024549563 ¹¹, conforme observado no Anexo I. Este relatório foi guiado pelo instrumento Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (40).

Para melhor visualização das informações a respeito dos medicamentos mais prescritos, foi utilizada a ferramenta de software CISHiny para criar interfaces gráficas para análises estatísticas.

Os dados foram obtidos do servidor *File Transfer Protocol* (FTP) do SUS, que armazena várias informações, incluindo laudos de quimioterapia. Os campos extraídos foram AQ_ESQU_P1 (5 primeiras posições) e AQ_ESQU_P2 (10 últimas posições), conforme demonstra a Figura 3 (41).

O medicamento mais prescrito foi a clorambucila em monoterapia, no período de janeiro de 2018 a março de 2024, com um total de 641 prescrições, correspondendo a 39,2% de um total de 1634 prescrições. Logo após, vem a

¹¹Disponível em https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=549563. Acesso em 01/02/2025.

fludarabina com a ciclofosfamida, com 260 prescrições, representando 15,9% do total, conforme observa-se nas Figuras 4 e 5¹².

¹² Fonte: Processo SEI-080001/015612/2024.

3.4.4. LAYOUT DO ARQUIVO DE APAC DE QUIMIOTERAPIA: AQUFAAMM.DBF

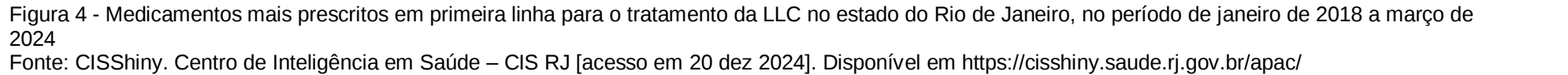
SEQ	CAMPO	TIPO E TAM	DESCRIÇÃO
1	AP_MVM	CHAR (6)	Data de Processamento / Movimento (AAAAMM)
2	AP_CONDIC	CHAR (2)	Sigla do Tipo de Gestão no qual o Estado ou Município está habilitado
3	AP_GESTAO	CHAR (6)	Código de Unidade de Federação + Código Município de Gestão ou UF0000 se a Unidade está sob Gestão Estadual
4	AP_ODUNI	CHAR (7)	Código do Estabelecimento no CNES (Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde)
5	AP_AUTORIZ	CHAR (13)	Número da APAC. Lei de formação: UFAATsssssssd, onde UF – Unid. de Federação, AA – ano, T – tipo, ssssss – sequencial, d – dígito
6	AP_CMP	CHAR (6)	Data de Atendimento ao paciente / Competência (AAAAMM)
7	AP_PRIPAL	CHAR (10)	Procedimento Principal da APAC
8	AP_VL_AP	NUMERIC (12,2)	Valor Total da APAC Aprovado
9	AP_UFMUN	CHAR (6)	Código da Unidade da Federação + Código do Município do Estabelecimento
10	AP_TPUPS	CHAR (2)	Tipo de Estabelecimento
11	AP_TIPPRE	CHAR (2)	Tipo de Prestador
12	AP_MN_IND	CHAR (1)	Estabelecimento Mantido / Individual
13	AP_CNPCPF	CHAR (14)	CNPJ do Estabelecimento executante
14	AP_CNPMNT	CHAR (14)	CNPJ MANTENEDORA
15	AP_CNPCN	CHAR (15)	Número do CNS (Cartão Nacional de Saúde) do paciente
16	AP_CIDADE	CHAR (1)	Código de Idade
17	AP_NUIDADE	CHAR (2)	Número da Idade
18	AP_SEXO	CHAR (1)	Sexo do paciente
19	AP_RACAOOR	CHAR (2)	Raça/Cor do paciente: 01 - Branca, 02 - Preta, 03 - Parda, 04 - Amarela, 05 - Indígena, 99 - Sem informação
20	AP_MUNPCN	CHAR (6)	Código de UF + Código do Município de Residência do paciente
21	AP_UFNACIO	CHAR (3)	Nacionalidade do paciente
22	AP_CEPN	CHAR (8)	CEP do paciente
23	AP_UFDIF	CHAR (1)	Indica se a UF de residência do paciente é diferente da UF de localização do estabelecimento (N = não, S = sim)
24	AP_MNDIF	CHAR (1)	Indica se o município de residência do paciente é diferente do município de localização do estabelecimento (N = não, S = sim)
25	AP_DTINIC	CHAR (8)	Data de INÍCIO validade
26	AP_DTFIM	CHAR (8)	Data de FIM validade
27	AP_TPATEN	CHAR (2)	Tipo de Atendimento de APAC
28	AP_TPAPAC	CHAR (1)	Indica se a APAC é 1 - inicial, 2 - continuidade, 3 - única
29	AP_MOTSAI	CHAR (2)	Motivo de Saída e Permanência
30	AP_OBITO	CHAR (1)	Indicador de Óbito
31	AP_ENCERR	CHAR (1)	Indicador de Encerramento
32	AP_PERMAN	CHAR (1)	Indicador de Permanência
33	AP_ALTA	CHAR (1)	Indicador de Alta
34	AP_TRANSF	CHAR (1)	Indicador de Transferência
35	AP_DTOCOR	CHAR (8)	Data de Ocorrência que substitui a data de FIM de validade
36	AP_CODEMI	CHAR (10)	Código do Órgão emissor
37	AP_GATEND	CHAR (2)	Caráter do Atendimento
38	AP_APACANT	CHAR (13)	Número APAC Anterior
39	AP_UNISOL	CHAR (7)	Código do Estabelecimento solicitante no CNES (Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde)
40	AP_DTSOLIC	CHAR (8)	Data de Solicitação
41	AP_DTAUT	CHAR (8)	Data de Autorização
42	AP_CIDCAS	CHAR (4)	CID Causas Associadas
43	AP_CIDPRI	CHAR (4)	CID Principal
44	AP_CIDSEC	CHAR (4)	CID Secundário
45	AP_ETNIA	CHAR (4)	Etnia do paciente
46	AQ_CID10	CHAR (4)	CID 10 – Topografia
47	AQ_UNFIN	CHAR (1)	Linfa nodos regionais invadidos (S = Sim; N = Não; 3 = Não Avaliáveis)
48	AQ_ESTADI	CHAR (1)	Estádio - UIOC (0; 1; 2; 3; 4)

Ministério da Saúde / Secretaria Executiva / DATASUS / CGGOV
Divisão de Análise e Administração de Dados - DIAAD

SEQ	CAMPO	TIPO E TAM	DESCRIÇÃO
49	AQ_GRAHIS	CHAR (2)	Grav. Histopatológico
50	AQ_DTIDEN	CHAR (8)	Data de identificação patológica do caso (AAAAMMDD)
51	AQ_TRANTE	CHAR (1)	Tratamentos anteriores (S = Sim; N = Não)
52	AQ_CIDINI1	CHAR (4)	CID 1º Tratamento anterior
53	AQ_DTINI1	CHAR (8)	Data de início (AAAAMMDD) 1º tratamento anterior
54	AQ_CIDINI2	CHAR (4)	CID 2º Tratamento anterior
55	AQ_DTINI2	CHAR (8)	Data de início (AAAAMMDD) 2º tratamento anterior
56	AQ_CIDINI3	CHAR (4)	CID 3º Tratamento anterior
57	AQ_DTINI3	CHAR (8)	Data de início (AAAAMMDD) 3º tratamento anterior
58	AQ_CONTTR	CHAR (1)	Continuidade do tratamento (S = Sim; N = Não)
59	AQ_DTINTR	CHAR (8)	Data de INÍCIO do tratamento solicitado (AAAAMMDD)
60	AQ_ESQU_P1	CHAR (5)	ESQUEMA (Sigla ou abrev.) - 5 primeiras posições
61	AQ_TOTMPL	CHAR (3)	Total de MESES Planejados
62	AQ_TOTMAU	CHAR (3)	Total de MESES Autorizados
63	AQ_ESQU_P2	CHAR (10)	ESQUEMA (Sigla ou abrev.) - 10 últimas posições
64	AP_NATJUR	CHAR (4)	Código de Natureza Jurídica

Figura 3 - Trecho do documento Disseminação de Dados em Saúde demonstrando a nomenclatura dos arquivos de APAC.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria Executiva, DATASUS, Divisão de Análise e Administração de Dados. Disseminação de Dados em Saúde - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIASUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.



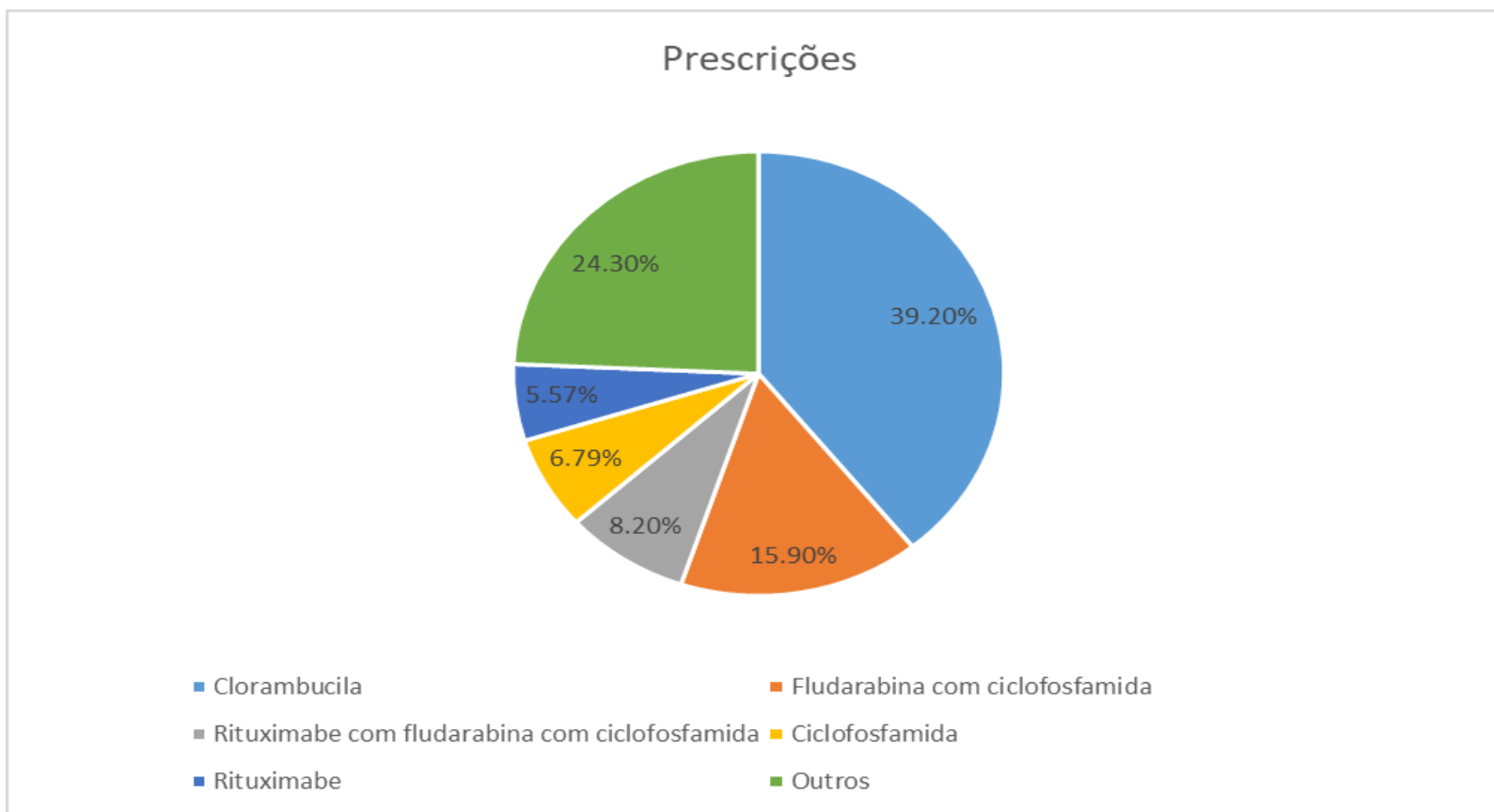


Figura 5 - Distribuição dos medicamentos mais prescritos para Leucemia Linfocítica Crônica em unidades estaduais de janeiro 2018 a março de 2024
Fonte: CISShiny. Disponível em <https://cisshiny.saude.rj.gov.br/apac/>

4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As palavras-chave para busca foram determinadas pela pergunta estruturada PICO, sem considerar o comparador e o tipo de estudo, utilizando a metodologia de busca adequada a cada base de dados eletrônica sem restrição de ano ou idioma de publicação. Foram realizadas pesquisas nas seguintes bases de dados convencionais:

- a) MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) por meio da interface PubMed;
- b) LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde);
- c) EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*);
- d) CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) utilizando os termos definidos no Quadro 5.

A última busca foi realizada no EMBASE em abril 2024, enquanto nas demais bases foram realizadas em 11/05/2024.

De forma complementar à busca na literatura convencional foi realizada uma busca em sete bases de dados não convencionais em 19 de agosto de 2024, utilizando as palavras chaves listadas no Quadro 6.

Quadro 5: Estratégia de busca na literatura convencional

Local	Estratégias de busca	Quantidade
	(("leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms] OR "small cell lymphomas"[Title/Abstract] OR "CLL lymphoplasmacytoid lymphoma"[Title/Abstract] OR "small cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "small cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "chronic lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "chronic lymphoblastic leukemias"[Title/Abstract] OR "chronic lymphocytic leukemias"[Title/Abstract] OR "lymphocytic lymphoma"[Title/Abstract] OR "lymphocytic lymphomas"[Title/Abstract] OR "well differentiated lymphocytic lymphoma"[Title/Abstract] OR "well differentiated lymphocytic lymphomas"[Title/Abstract] OR "b cell chronic lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "b cell chronic lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "chronic b cell leukemia"[Title/Abstract] OR "chronic b cell leukemias"[Title/Abstract] OR "low grade b cell malignancies"[Title/Abstract] OR "low grade b cell malignancy"[Title/Abstract] OR "chronic b lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "chronic b lymphocytic leukemias"[Title/Abstract] OR "chronic lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "diffuse well differentiated lymphocytic lymphoma"[Title/Abstract] OR "diffuse well differentiated lymphocytic lymphoma"[Title/Abstract] OR "disrupted in b cell malignancy"[Title/Abstract] OR "disrupted in b cell malignancy"[Title/Abstract] OR "chronic lymphatic leukemia"[Title/Abstract] OR "chronic lymphatic leukemias"[Title/Abstract] OR "small lymphocytic lymphoma"[Title/Abstract] OR "small lymphocytic lymphomas"[Title/Abstract])) AND (("ibrutinib"[Supplementary Concept] OR "ibrutinib"[Title/Abstract] OR "imbruvica"[Title/Abstract] OR "PCI-32765"[Title/Abstract] OR "PCI32765"[Title/Abstract] OR "PCI-32765"[Title/Abstract])) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	1.220
EMBASE	(((('chronic lymphatic leukemia/exp OR ('chronic leukaemia, lymphatic' OR 'chronic leukemia, lymphatic' OR 'chronic lymphatic leucemia' OR 'chronic lymphatic leukaemia' OR 'chronic lymphocyte leukaemia' OR 'chronic lymphocyte leukemia' OR 'chronic lymphocytic leukaemia' OR 'chronic lymphoid leukaemia' OR 'chronic lymphoid leukemia' OR 'leukaemia, chronic lymphatic' OR 'leukaemia, lymphocytic, chronic' OR 'leukemia, chronic lymphatic' OR 'leukemia, lymphocytic, chronic' OR 'lymphatic chronic leukaemia' OR 'lymphatic chronic leukemia' OR 'lymphatic leukaemia, chronic' OR 'lymphatic leukemia, chronic' OR 'chronic lymphatic leukemia')) AND ('1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] 1 piperidiny] 2 propen 1 one' OR '1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] 1 piperidiny] prop 2 en 1 one' OR '1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] piperidin 1 yl] prop 2 en 1 one' OR 'cra 032765' OR 'cra032765' OR 'imbruvica' OR 'jn 54179060' OR 'jn54179060' OR 'pci 32765' OR 'pci 32765 00' OR 'pci 32765-00' OR 'pci32765' OR 'pci32765 00' OR 'pci32765-00' OR 'ibrutinib')) AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)) AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled	396

Local	Estratégias de busca	Quantidade
	trial]/lim)	
LILACS	((mh:(Leucemia Linfocítica Crônica de Células B)) OR (mh:(Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell)) OR (mh:(Leucemia Linfocítica Crônica de Células B)) OR (mh:(Leucémie chronique lymphocytaire à cellules B)) OR (Leucemia Crônica de Células B) OR (Leucemia Linfocítica B Crônica) OR (Leucemia Linfocítica Crônica) OR (Leucemia de Células B Crônica) OR (Linfoma de Linfócitos Pequenos)) AND (ibrutinibe)	03
COC H R A N E	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees #2 Disrupted In B-Cell Malignancy OR Chronic B-Cell Leukemias OR Chronic B-Lymphocytic Leukemias OR Small-Cell Lymphomas OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Diffuse Well Differentiated Lymphocytic Lymphoma OR Lymphocytic Lymphoma OR Chronic Lymphocytic Leukemias OR Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma OR Disrupted In B Cell Malignancy OR Lymphocytic Lymphomas OR B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia OR B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia OR CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma OR Small-Cell Lymphoma OR Low-Grade B-Cell Malignancies OR Chronic B-Cell Leukemia OR Small Cell Lymphoma OR Chronic Lymphoblastic Leukemia OR CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas OR Small Lymphocytic Lymphoma OR Chronic Lymphoblastic Leukemias OR Chronic Lymphocytic Leukemia OR Diffuse Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma OR Chronic B-Lymphocytic Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemias OR Small Lymphocytic Lymphomas #3 ibrutinib #6 (#1 OR #2) AND #3	609

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 6: Estratégia de busca na literatura não convencional

Local	Estratégia de busca	Quantidade
Google Acadêmico	"ibrutinib" AND "chlorambucil" AND " treatment-naive" AND "clinical trial" AND "chronic lymphocytic leukemia"	1.370
Catálogo de teses CAPES	Ibrutinibe	04
Open Access Theses and Dissertations	Ibrutinib	185
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	Ibrutinibe	02
Mednar	ibrutinib AND chlorambucil	236
World Widescience	ibrutinib AND chlorambucil and treatment naive	517
WorldCat	ibrutinib AND chlorambucil and treatment naive	59

Fonte: Elaboração própria.

4.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os artigos encontrados na busca foram avaliados no *software Rayyan* para a remoção de duplicatas (42). Dois revisores (SSE e YV) examinaram de forma independente todos os títulos e resumos, bem como os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis. As discordâncias foram discutidas e quando não foi possível chegar a um consenso, um terceiro revisor (MS) tomou a decisão. A inclusão dos estudos foi realizada após análise de texto completo.

Foram incluídos nesta revisão pacientes com LLC ativa, maiores de 18 anos e sem tratamento prévio. A intervenção consiste no uso de ibrutinibe em monoterapia (420 mg/dia), administrado até a progressão da doença ou intolerância. A comparação foi feita com clorambucila (0,5 mg/kg) administrada nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Os desfechos avaliados foram a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP).

A SLP é definida como o tempo entre a randomização de um paciente em um estudo clínico e a progressão da doença ou a morte por qualquer causa. A SG é definida como o tempo desde a randomização do paciente até a morte por qualquer causa e é documentada pela data da morte (43,44).

Segundo as diretrizes do *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)*, a progressão da doença na LLC pode ser observada por meio do aparecimento de pelo menos um dos seguintes eventos (7):

- a) Linfadenopatia, identificada pelo aumento superior a 50% no diâmetro dos linfonodos ou pelo surgimento de novos linfonodos aumentados;
- b) Hepatomegalia ou esplenomegalia também são relevantes, com crescimento igual ou superior a 50% em relação às dimensões previamente registradas;
- c) Elevação na contagem de linfócitos no sangue periférico, com aumento de pelo menos 50% e contagem mínima de $5 \times 10^9/L$ de linfócitos B, embora linfocitose transitória associada a tratamentos específicos não deva ser confundida com progressão;
- d) Transformações histológicas, como a síndrome de Richter, caracterizadas por evolução para formas mais agressivas da doença, são confirmadas por biópsia;
- e) Citopenias atribuídas à infiltração medular pela LLC, incluindo hemoglobina abaixo de 10 g/dL ou plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/L$, constituem sinais de progressão quando não explicadas por outras causas.

Foram excluídos artigos sem acesso ao texto completo e em idiomas diferentes de português, inglês e espanhol. Não houve restrição de datas e apenas ensaios clínicos randomizados em fase II ou III foram considerados.

4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS E RISCO DE VIÉS

A extração de dados permite que as informações sejam organizadas de maneira estruturada, facilitando a análise e a comparação entre diferentes estudos. Isso é importante, pois os estudos podem relatar dados em formatos variados e não padronizados (45).

Os dados descritos a seguir foram extraídos, do estudo selecionado, em um formulário de extração confeccionado utilizando software Microsoft Excel®:

- a) Autor/ano: Informações sobre os autores e o ano de publicação;
- b) País onde o estudo foi realizado: Local onde o estudo ocorreu;
- c) População/indicação: Descrição da população ou a indicação clínica do estudo;

- d) Intervenção/dose e Comparador/dose: Detalhes sobre as doses de intervenções e comparadores utilizados;
- e) n_intervenção e n_comparador: Número de participantes nos grupos de intervenção e controle;
- f) % abandono: Percentual de abandono durante o estudo;
- g) Duração do tratamento e duração do follow-up: Período de duração do tratamento e o tempo de acompanhamento;
- h) Mortalidade absoluta (tanto na intervenção quanto no controle) e sobrevida em meses: Dados sobre taxas de mortalidade e sobrevida;
- i) SLP (sobrevida livre de progressão) nos grupos de intervenção e controle;
- j) EA (eventos adversos) reportados, com grau e tipo em cada grupo;
- k) Hazard ratio para os desfechos sobrevida livre de progressão e sobrevida global: Medida do risco associado.

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi analisado pela ferramenta Cochrane Risk of Bias (RoB 2), em que os cinco domínios são mensurados, a saber (46):

- a) processo de randomização: Uma randomização adequada assegura que os grupos de estudo sejam comparáveis e que as diferenças observadas nos resultados possam ser atribuídas ao tratamento em vez de fatores de confusão;
- b) desvios das intervenções pretendidas: A adesão ao protocolo garante que qualquer efeito observado se deva à intervenção testada e não a outras variáveis. Desvios significativos das intervenções planejadas podem introduzir viés de desempenho, especialmente se houver conhecimento por parte dos participantes ou dos pesquisadores sobre o grupo ao qual foram alocados (não cegamento), afetando o comportamento dos participantes;
- c) dados faltantes dos desfechos: A quantidade e o impacto dos dados faltantes para os desfechos principais do estudo são analisados. A perda de dados de desfecho pode comprometer a validade dos resultados, especialmente se ocorrer de forma desequilibrada entre os grupos. Altas taxas de abandono ou dados faltantes que não são tratados adequadamente podem introduzir viés de atrito;

d) mensuração dos desfechos: É importante mensurar os desfechos de forma imparcial para garantir que os resultados reflitam com precisão o impacto da intervenção;

e) seleção dos resultados relatados. A seleção dos desfechos relatados pode distorcer a interpretação dos resultados, pois só são apresentados aqueles que são mais favoráveis. O viés de relato ocorre quando os pesquisadores relatam apenas os desfechos que mostram resultados positivos ou que atendem às expectativas do estudo.

4.4 MEDIDAS DE DESFECHO

Para desfechos sobrevida livre de progressão e sobrevida global, o efeito do tratamento foi considerado pela medida de associação *Hazard Ratio* com intervalo de confiança (IC) de 95%, usando as estatísticas resumidas fornecidas pelos autores do estudo.

4.5. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DO CONJUNTO DE EVIDÊNCIAS

O sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) objetiva classificar a certeza da evidência em relação a diferentes desfechos de intervenções de saúde. Isso é feito por meio de uma metodologia que considera o tipo de estudo, as limitações metodológicas, a consistência dos resultados, a precisão das estimativas e a presença de viés de publicação. A partir dessa avaliação, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo.(47)

5. RESULTADOS

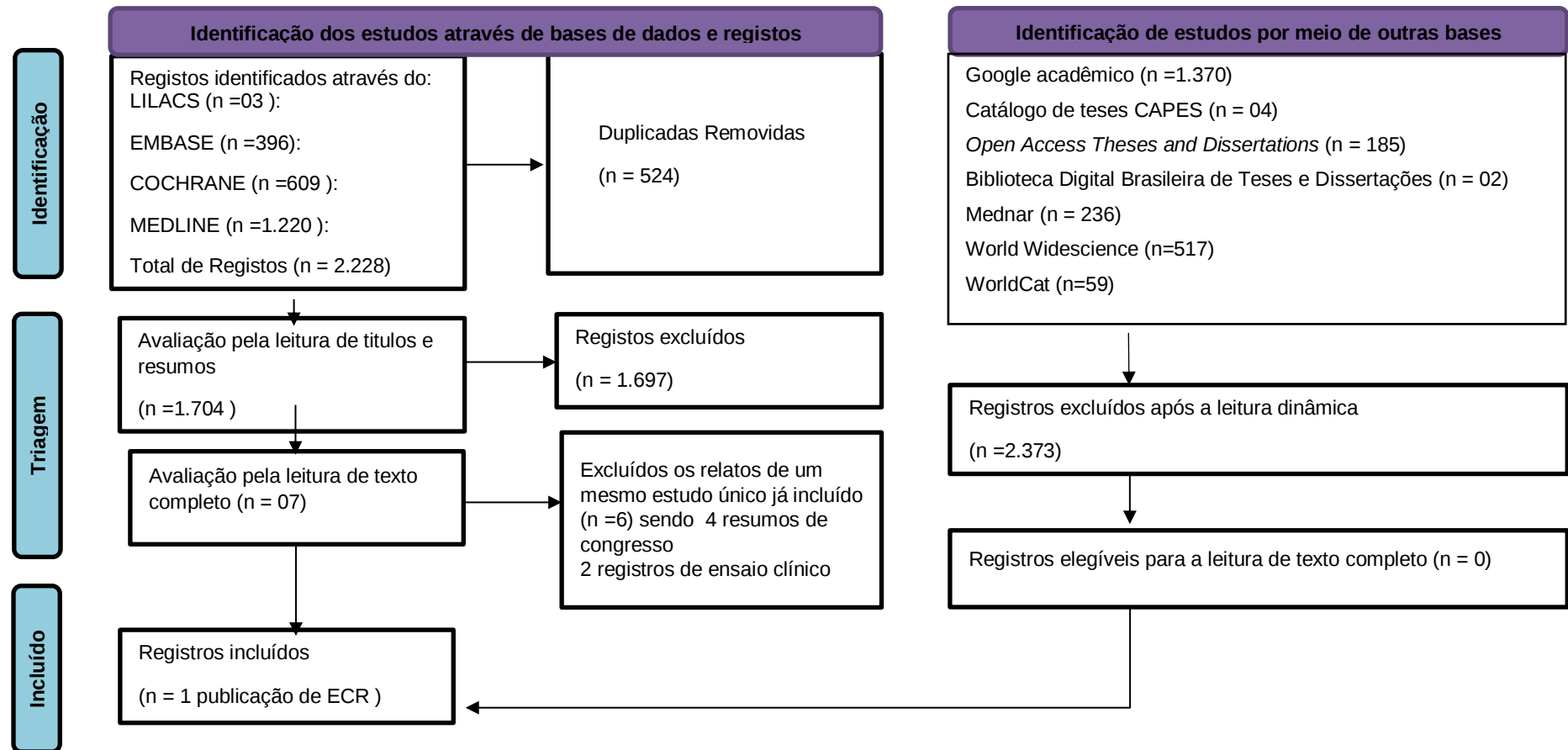
Para responder aos objetivos principais e secundários, foi realizada uma síntese narrativa dos resultados encontrados, uma vez que não foi possível sintetizá-los com uma metanálise devido ao pequeno número de estudos encontrados que atendessem aos critérios de elegibilidade.

5.1 DESCRIÇÃO DA ETAPA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca nas bases de dados resultou na identificação total de 2.228 publicações: 1.220 no MEDLINE, 396 no EMBASE, 609 no CENTRAL e 03 no LILACS (ver Figura 6).

Após eliminação dos títulos duplicados (524) no software Rayyan, restaram 1.704 estudos para a leitura dos títulos e resumos, conforme descrito no fluxograma de estudo na Figura 6. Após a leitura destes títulos e resumos, 1697 não atendiam aos critérios de elegibilidade e foram excluídos. Na fase seguinte, foram identificados 07 estudos para seleção do texto completo e após esta leitura dos textos completos, 06 estudos foram excluídos pois tratava-se de resumos de congresso e de registro de ensaio clínico de um mesmo estudo. Ao final, apenas 01 estudo foi incluído nesta etapa, pois era referente a um ensaio clínico randomizado (ECR): o RESONATE-2. Como complementação a esta busca foi realizada, em 19 de agosto de 2024, uma outra pesquisa por meio de outras bases de literatura cinzenta, como o Google Acadêmico, Catálogo de teses CAPES, Open Access Theses and Dissertations, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, MedNar, Worldwidescience e WorldCat. 2.373 estudos foram recuperados e após a leitura dos títulos e resumos, todos foram excluídos pois não atendiam aos critérios de elegibilidade.

Figura 6 - Fluxograma de seleção de estudos



Fonte: Adaptado de PRISMA 2020 Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluam buscas em bases de dados.

Conforme observa-se no quadro 07, seis (06) das publicações incluídas para a leitura do texto completo e posteriormente excluídas são registros do único estudo já incluído: um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e aberto que avaliou comparativamente os pacientes em tratamento com ibrutinibe (n=136) e clorambucila (n=133) (48).

Quadro 7 - Estudos excluídos após leitura de texto completo.

Nº	Autor (ano)	Título	Motivos para exclusão
1	Burger J. et al,2016	Phase 3 Study of Ibrutinib versus Chlorambucil in Patients $\geq$ 65 Years with Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL)	Resumo de Congresso
2	Hillmen P. et al, 2016	Results from the international, randomized phase 3 study of ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 Years and older with treatment-naïve (TN) CLL/SLL (RESONATE-2™)	Resumo de Congresso
3	Burger J. et al,2016	Ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-Naïve CLL/SLL (RESONATE-2™): An international randomized phase 3 study	Resumo de Congresso
4	NCT01722487,2012	Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naïve CLL or SLL	Registro de ensaio clínico
5	EUCTR2012-003967-23-IT, 2013	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	Registro de ensaio clínico
6	Burger J. et al,2016	International, randomized phase 3 study results: Ibrutinib versus Chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-naïve CLL (RESONATE-2™)	Resumo de Congresso

Fonte: Elaboração própria.

Para organizar de forma estruturada as informações, foi criado o quadro 8 com as principais características no estudo clínico randomizado incluído, conforme observa-se abaixo:

Quadro 8 - Característica do ensaio clínico selecionado para inclusão na revisão sistemática

Estudo	País	Total de participantes	População	Intervenção	Comparador	Médiana de idade dos participantes	Tempo de Seguimento
RESONATE-2	Multicêntrico (Estados Unidos, Reino Unido, Itália, Polônia, Austrália, Israel, Nova Zelândia, Ucrânia, Bélgica, Espanha, Canadá, China, República Tcheca, Turquia, Irlanda e Rússia).	269	Pacientes com 65 anos ou mais com leucemia linfocítica crônica sem tratamento prévio.	Ibrutinibe cápsula de 140mg 03x ao dia (420mg 01 x ao dia)	Clorambucil a 2mg comprimidos . Dose de 0,5mg/kg	73 anos	18,4 meses

Fonte: Elaboração Própria

No RESONATE-2 (48), foram incluídos 269 pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC), não tratados previamente e que necessitavam iniciar o tratamento, conforme os critérios do *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)*¹³ de 2008.

O objetivo principal do RESONATE-2 foi avaliar a eficácia do ibrutinibe em comparação com o clorambucila com base na avaliação da SLP realizada por um comitê de revisão independente.

O acompanhamento médio foi de 18,4 meses, com 87% dos pacientes que haviam sido aleatoriamente designados para ibrutinibe ainda recebendo tratamento

¹³ Uma associação internacional composta por 27 pesquisadores que desenvolve diretrizes para padronizar e orientar a pesquisa, diagnóstico, tratamento e avaliação clínica da leucemia linfocítica crônica. Fonte: iwCLL - Workshop Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crônica

no momento da análise. No grupo da clorambucila, 40% dos pacientes completaram 12 ciclos de tratamento (o máximo estabelecido no estudo).

As características gerais foram semelhantes entre os dois grupos randomizados, com mediana de idade dos pacientes de 73 anos, sendo que 70% dos pacientes tinham 70 anos ou mais.

5.1.1 Características Demográficas e Clínicas

Alguns pacientes tinham linfoma linfocítico pequeno (10% no grupo Ibrutinibe e 5% no grupo da clorambucila), mas a maior parte tinha LLC (90% no grupo Ibrutinibe e 95% no grupo da clorambucila). A maioria dos pacientes, em ambos os grupos tinha um *status Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)¹⁴ de 0 ou 1 (49), indicando uma boa condição funcional (92% no grupo Ibrutinibe e 91% no grupo da clorambucila). Uma pequena porcentagem (8% no grupo Ibrutinibe e 9% no grupo da clorambucila) apresentava ECOG 2, sugerindo uma leve limitação física. De uma forma geral ambos os grupos apresentam uma boa capacidade funcional.

Cerca de 44% no grupo Ibrutinibe e 47% no grupo da clorambucila estava em estágio avançado da doença (Rai III ou IV), bem como 40% dos pacientes no grupo Ibrutinibe e 30% no grupo da clorambucila apresentaram doença bulky (massa tumoral ≥ 5 cm). A doença de bulky é uma condição em que um paciente com câncer possui linfonodos ou massas tumorais de tamanho grande, geralmente definidos como aqueles com diâmetro maior ou igual a 5 cm. Essa característica pode ter implicações prognósticas, pois tumores bulky tendem a responder de forma diferente ao tratamento e podem estar associados a um risco maior de recidiva (50,51).

Para os biomarcadores de prognóstico, os níveis medianos de lactato desidrogenase (LDH) foram próximos entre os grupos. Níveis elevados de LDH estão associados a pior prognóstico em pacientes com LLC, incluindo sobrevida livre de progressão mais curta e sobrevida global. A LDH é uma enzima envolvida na conversão de lactato em piruvato no corpo (52,53). No estudo, 29% dos pacientes tratados com Ibrutinibe e 23% dos tratados com a clorambucila apresentaram LDH elevado (>250 U/L), o que pode estar associado a um prognóstico desfavorável.

¹⁴ A escala de *status* de desempenho (ECOG) descreve o nível de funcionamento de um paciente em termos de sua capacidade de cuidar de si mesmo, atividade diária e capacidade física (caminhar, trabalhar, etc.). Fonte: ECOG Performance Status Scale - ECOG-ACRIN Cancer Research Group

Da mesma forma, a $\beta 2$ -microglobulina ($\beta 2M$) apresentou uma mediana igual (5 mg/L) em ambos os grupos, mas uma porcentagem elevada de pacientes tinha níveis superiores a 3,5 mg/L (62% para Ibrutinibe e 67% para a clorambucila), o que também é um marcador de pior prognóstico. No contexto da leucemia linfocítica crônica (LLC), a $\beta 2M$ tem sido estudado como um marcador prognóstico, com seus níveis no sangue fornecendo informações sobre a progressão da doença (54–56).

A Escala de Avaliação de Doenças Cumulativas (CIRS) é uma ferramenta usada para avaliar a carga de comorbidades em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) (57,58). Assim, outras características clínicas incluíram a pontuação CIRS, onde 31% dos pacientes do grupo Ibrutinibe e 33% da clorambucila apresentaram pontuação superior a 6, indicando maior carga de comorbidades.

Além disso, uma proporção significativa dos pacientes tinha um clearance de creatinina abaixo de 60 ml/min, sugerindo disfunção renal leve a moderada, um fator que poderia influenciar a escolha do tratamento pois indica que a função renal estava igualmente comprometida nos dois grupos.

A presença de qualquer tipo de citopenia foi semelhante entre os grupos, as porcentagens semelhantes de pacientes com hemoglobina ≤ 11 g/dL (valor considerado baixo) (59). Plaquetas baixas ($< 100.000/\text{mm}^3$) foram registradas em 26% dos pacientes no grupo do ibrutinibe e em 21% no grupo da clorambucila, enquanto neutropenia foi ligeiramente mais comum no grupo do ibrutinibe (7%) em comparação com a clorambucil (5%).

A Tabela 1 abaixo consolida estas características demográficas e clínicas de base no início do estudo.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes

Característica	Ibrutinibe (N=136)	Clorambucila (N=133)
Idade Mediana (intervalo) - anos	73 (65–89)	72 (65–90)
Idade ≥ 70 anos	96 (71%)	93 (70%)
Sexo Masculino	88 (65%)	81 (61%)
Pontuação de desempenho ECOG		
0	60 (44%)	54 (41%)
1	65 (48%)	67 (50%)
2	11 (8%)	12 (9%)
Diagnóstico		
Leucemia linfocítica crônica	123 (90%)	126 (95%)
Linfoma linfocítico pequeno	13 (10%)	7 (5%)

Estágio Rai III ou IV	60 (44%)	62 (47%)
Doença Bulky ≥ 5 cm	54 (40%)	40 (30%)
Deleção do cromossomo 11q22.3	29 (21%)	25 (19%)
IGHV não mutado	58 (43%)	60 (45%)
Citopenia na linha de base		
Qualquer citopenia	72 (53%)	73 (55%)
Hemoglobina ≤ 11 g/dl	51 (38%)	55 (41%)
Contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$	35 (26%)	28 (21%)
Contagem absoluta de neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$	10 (7%)	7 (5%)
Desidrogenase láctica (LDH) - Mediana (intervalo) U/L	199 (52–1188)	195 (110–1347)
LDH > 250 U/L	39 (29%)	31 (23%)
$\beta 2$-Microglobulina - Mediana (intervalo) mg/L	5 (2–20)	5 (1–39)
$\beta 2$-Microglobulina > 3.5 mg/L	85 (62%)	89 (67%)
Pontuação CIRS > 6	42 (31%)	44 (33%)
Clearance de creatinina < 60 ml/min	60 (44%)	67 (50%)
Tempo médio desde o diagnóstico inicial (intervalo) - meses	31 (1–241)	31 (1–294)

Fonte: Adaptado de Burger, J. A., et al. (2015). Ibrutinibe como terapia inicial para pacientes com leucemia linfocítica crônica. N Engl J Med 2018;379(26):2517-28. (Elaboração própria)

5.1.2 Características Genéticas e Prognóstico (subgrupo de alto risco)

A população de alto risco representou o subgrupo específico dentro dos critérios gerais de elegibilidade do estudo, que incluiu pacientes com 65 anos ou mais com LLC não tratada previamente. Em relação a características genéticas de risco (prognóstico desfavorável), 21% no grupo Ibrutinibe e 19% no grupo da clorambucila com a deleção do cromossomo 11q22.3 e com aproximadamente 43% no grupo Ibrutinibe e 45% no grupo da clorambucila possuindo o gene IGHV não mutado, associado a um pior prognóstico.

No entanto, pacientes com deleção do cromossomo 17p13.1 [del (17 p)] foram excluídos do estudo. Ou seja, O RESONATE-2 focou em outros subgrupos de alto risco e, portanto, o estudo não demonstrou se o Ibrutinibe foi eficaz nestes subgrupos de alto risco quando comparado com a clorambucila.

5.2 DOS DESFECHOS NO RESONATE-2

5.2.1 Sobrevida livre de progressão

No RESONATE-2, a doença progressiva foi caracterizada como o aparecimento de pelo menos um dos parâmetros preconizados nas diretrizes da IWCLL de 2008 durante a terapia ou ao final dela.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) e o ibrutinibe demonstrou ter uma SLP mais longa em comparação com a clorambucila.

A sobrevida livre de progressão foi maior com ibrutinibe em comparação com a clorambucila (mediana não alcançada para o ibrutinibe x 18,9 meses para a clorambucila). O *hazard ratio* (HR) para progressão foi de 0.16 (IC95% 0.09 - 0.28 com $p < 0,001$), indicando uma redução de 84% no risco de progressão com ibrutinibe. O período mediano de acompanhamento foi de 18,4 meses.

A taxa de sobrevida livre de progressão em 18 meses foi de 90% no grupo ibrutinibe em comparação a 52% no grupo da clorambucila. Ou seja, após 18 meses de tratamento, 90% dos pacientes que receberam ibrutinibe não apresentaram progressão da doença, enquanto que 52% dos pacientes que receberam a clorambucila também não apresentaram progressão.

5.2.2 Sobrevida global

O HR foi de 0.16 para sobrevida global (IC95% 0.05 - 0.56 com $p = 0,001$), representando uma redução de 84% no risco de morte no grupo do ibrutinibe em comparação com a clorambucila. A taxa de sobrevida global em 24 meses foi de 98% no grupo ibrutinibe em comparação com 85% no grupo da clorambucila. Mais pacientes no grupo do ibrutinibe estavam vivos no final do período de seguimento do estudo que foi de 18,4 meses (03 mortes) do que no grupo da clorambucila (12 mortes).

A mediana de sobrevida global não foi alcançada porque até o final do seguimento do estudo mais de 50% dos pacientes permaneciam vivos em ambos os grupos, conforme resumido na tabela 2 abaixo.

Tabela 2 - Resumo da comparação dos desfechos SLP e SG entre o ibrutinibe e a clorambucila no estudo RESONATE 2

Desfechos	Ibrutinibe	Clorambucila
SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP)		
Mediana	Não atingida	18,9 meses
Taxa de sobrevida livre de progressão em 18 meses	90%	52%
Hazard Ratio (IC 95%)	0,16 (0,09 - 0,28)	Referência
Valor de p	< 0,001	-
Desfechos	Ibrutinibe	Clorambucila
SOBREVIDA GLOBAL (SG)		
Mediana	Não atingida	Não atingida
Taxa de sobrevida global em 24 meses	98%	85%
Hazard Ratio (IC 95%)	0,16 (0,05 - 0,56)	Referência
Valor de p	= 0,001	-

Fonte: Elaboração própria.

5.3 DOS OBJETIVOS SECUNDÁRIOS: OS EVENTOS ADVERSOS

Eventos adversos (EAs) são definidos como qualquer ocorrência médica indesejada associada ao uso de um medicamento em humano. Isso significa que um evento adverso pode ser qualquer sinal, sintoma ou doença desfavorável e não intencional, incluindo achados laboratoriais anormais, que ocorra temporariamente em associação com o uso de um produto medicinal (investigacional), independentemente da relação com o produto (61).

De acordo com o documento *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* do National Cancer Institute (NCI), os eventos adversos são classificados considerando seus graus de gravidade da seguinte forma:

- a) Grau 1: Assintomático ou sintomas leves; apenas observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada.
- b) Grau 2: Moderado; intervenção mínima, local ou não invasiva indicada; limitando atividades instrumentais da vida diária.
- c) Grau 3: Grave ou clinicamente significativo, mas não imediatamente ameaçador à vida; hospitalização ou prolongamento da hospitalização indicada; incapacitante; limitando atividades de autocuidado.
- d) Grau 4: Consequências potencialmente fatais; intervenção urgente indicada.

e) Grau 5: Morte relacionada ao evento adverso.

Os eventos adversos considerados graves são classificados nos Graus 3, 4 e 5, indicando que o evento é potencialmente fatal ou resultando em morte (62). Os eventos adversos graves - SAEs (Serious Adverse Events) são definidos como os que resultam em anomalias congênitas, em morte, são ameaçadores à vida, requerem hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização existente, resultam em incapacidade ou deficiência persistente ou significativa. (63)

Os principais eventos adversos graves¹⁵ encontrados no RESONATE-2 estão listados na Tabela 3:

Tabela 3 - Eventos adversos graves entre os grupos de pacientes randomizados

Evento Adverso Grave	Ibrutinibe (N=136)	Clorambucila (N=133)
Pneumonia	5 (4%)	2 (2%)
Carcinoma de células basais	5 (4%)	0
Hiponatremia	3 (2%)	0
Pirexia (febre)	1 (1%)	5 (4%)

Fonte: Elaboração Própria

O grupo tratado com ibrutinibe teve eventos adversos graves como pneumonia e carcinoma de células basais em maior número (5 pacientes cada). Além disso, 3 pacientes apresentaram hiponatremia, enquanto 1 paciente apresentou pirexia.

No grupo tratado com clorambucila, o evento adverso grave mais comum foi a pirexia, com 5 casos (4%). Houve menos casos de pneumonia (2 pacientes) e nenhum caso de carcinoma de células basais ou hiponatremia relatado.

Em relação aos eventos adversos de grau ≥ 3 , a tabela 4 traz a comparação entre os grupos de pacientes randomizados para receber o ibrutinibe e a clorambucila:

¹⁵ Não foi mencionado o grau do evento adverso.

Tabela 4: Eventos adversos de grau ≥3 entre os grupos de pacientes randomizados

Evento Adverso Grau ≥3	Ibrutinibe (N=136)	Clorambucila (N=133)
Neutropenia	14 (10%)	24 (18%)
Anemia	8 (6%)	11 (8%)
Hipertensão	6 (4%)	0
Pneumonia	5 (4%)	2 (2%)
Diarreia	5 (4%)	0
Rash maculopapular	4 (3%)	2 (2%)
Contagem de plaquetas diminuída	4 (3%)	1 (1%)
Dor abdominal	4 (3%)	1 (1%)
Hiponatremia	4 (3%)	0
Trombocitopenia	3 (2%)	8 (6%)
Neutropenia febril	3 (2%)	3 (2%)
Infecção do trato respiratório superior	3 (2%)	2 (2%)
Derrame pleural	3 (2%)	1 (1%)
Celulite	3 (2%)	0
Fadiga	1 (1%)	7 (5%)
Síncope	1 (1%)	3 (2%)
Anemia hemolítica	0	3 (2%)

Fonte: Elaboração própria

A neutropenia, caracterizada pela diminuição do número de neutrófilos no sangue (64), caracterizou-se como o evento adverso grave mais prevalente em ambos os grupos de tratamento. Contudo, pacientes tratados com clorambucila apresentaram uma frequência de neutropenia de 18%, enquanto no grupo que recebeu ibrutinibe, a taxa foi de 10%. Essa diferença sugere que o uso de clorambucila está mais fortemente associado à supressão da produção de neutrófilos, o que, conseqüentemente, pode elevar o risco de infecções graves nos pacientes. Para indivíduos com predisposição a infecções, o ibrutinibe pode representar uma alternativa terapêutica, devido ao menor impacto na contagem de neutrófilos.

A anemia, definida pela redução na quantidade de glóbulos vermelhos (65), também se mostrou um evento adverso comum nos dois grupos analisados, embora com menor incidência em comparação à neutropenia. A taxa de anemia foi de 8% entre os pacientes tratados com clorambucila e de 6% no grupo que utilizou ibrutinibe. Isto pode estar indicando que ambos os medicamentos podem induzir a anemia, em proporções relativamente semelhantes.

5.4 EVENTOS ADVERSOS EXCLUSIVOS DE CADA GRUPO

Alguns eventos adversos ocorreram exclusivamente em cada um dos medicamentos analisados refletindo os mecanismos de ação específicos dos tratamentos.

Assim, é importante destacar que no grupo de ibrutinibe, alguns dos eventos adversos graves observados que não ocorreram no grupo de clorambucila, foram:

- a) Hipertensão (4%);
- b) Diarreia (4%);
- c) Carcinoma de células basais (4%);
- d) Hiponatremia (3%).

Esses eventos adversos indicam que o ibrutinibe pode ter implicações no sistema cardiovascular (hipertensão) e no trato gastrointestinal (diarréia), o que pode ser um fator limitante para pacientes com condições preexistentes nessas áreas. O carcinoma de células basais (basocelular), uma neoplasia secundária, pode ter ocorrido devido à imunossupressão prolongada. Embora o mecanismo exato ainda não esteja totalmente compreendido, o mecanismo proposto é que o ibrutinibe pode comprometer a vigilância imunológica, reduzindo a capacidade do sistema imunológico de detectar e eliminar células cancerígenas (66).

A hiponatremia (baixo nível de sódio no sangue) foi mais comum no grupo do ibrutinibe (3%) do que no grupo de clorambucila (0%). A hiponatremia pode levar a sintomas como confusão, convulsões e, em casos graves, coma (67).

Já o braço da clorambucila apresentou como evento adverso grave exclusivos, a anemia hemolítica (2%).

A anemia hemolítica (60,68) é uma condição onde os glóbulos vermelhos são destruídos mais rapidamente, o que pode ser indicativo de uma reação mais agressiva ao tratamento com clorambucila.

5.5 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS NO RESONATE-2

Algumas considerações clínicas com base nos eventos adversos podem ter implicações para escolha do tratamento. Neste sentido, é relevante mencionar

também os eventos adversos respiratórios e infecciosos. Eventos respiratórios como pneumonia e infecção do trato respiratório superior ocorreram em ambos os grupos, mas de forma ligeiramente mais frequente no grupo de ibrutinibe para pneumonia (4% para ibrutinibe e 2% para clorambucila).

Essas infecções respiratórias podem estar relacionadas à supressão do sistema imunológico, especialmente para pacientes com ibrutinibe, e indicam a necessidade de monitoramento para infecções em ambos os tratamentos.

O ibrutinibe mostrou uma menor taxa de neutropenia grave em comparação com a clorambucila, o que poderia ser uma vantagem em pacientes com histórico de infecções ou com o sistema imunológico enfraquecido. Este medicamento também apresentou eventos adversos cardiovasculares (como hipertensão) e um risco aumentado de diarreia, podendo, portanto, ser contraindicado para pacientes com problemas cardiovasculares ou gastrointestinais.

Em contrapartida, a clorambucila mostrou uma taxa maior de neutropenia e fadiga, bem como anemia hemolítica, o que poderia afetar negativamente a qualidade de vida dos pacientes e aumentar o risco de infecções e fadiga debilitante.

Neste contexto, importa analisar que o período mediano de exposição ao tratamento do estudo foi de 17,4 meses (variação de 0,7 a 24,7) no grupo ibrutinibe em comparação 7,1 meses (variação de 0,5 a 11,7) no grupo da clorambucila. Com isto observa-se que o braço do ibrutinibe teve um período de coleta maior para dados de eventos adversos. Isso significa que, embora o protocolo permitisse um tratamento que poderia se estender por até 12 meses, na prática, os pacientes não completaram todos os ciclos com a clorambucila ou não foram tratados por toda a duração máxima permitida. Vários fatores podem ter contribuído para isso, como a ocorrência de eventos adversos, a decisão do médico ou do paciente de interromper o tratamento, ou a progressão da doença.

A descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi observada em ambos os grupos, com algumas diferenças.

No braço tratado com ibrutinibe, 9% dos pacientes interromperam o tratamento devido a eventos adversos, sendo que as hemorragias ocorreram em 4% dos pacientes, levando três deles a descontinuar o tratamento.

No grupo tratado com a clorambucila, 23% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, com as hemorragias graves ocorrendo em 2% dos pacientes, conforme demonstrado na tabela 5. Como para o ibrutinibe, o período

mediano de exposição (17,4 meses) foi bastante próximo ao período total de acompanhamento do estudo, que foi de 18,4 meses, entende-se que a maioria dos pacientes no grupo ibrutinibe permaneceu em tratamento durante quase toda a duração do acompanhamento.

Tabela 5: Comparação entre hemorragia, duração média do tratamento e taxa de descontinuação

Variável	Ibrutinibe	Clorambucila
Hemorragias maiores (grau ≥ 3)	4% (6 pacientes)	2% (3 pacientes)
Duração mediana do tratamento	17,4 meses (0,7 a 24,7)	7,1 meses (0,5 a 11,7)
Taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos	9%	23%

Fonte: Elaboração própria.

5.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS COM A FERRAMENTA ROB 2

O estudo foi considerado de alto risco principalmente devido ao domínio 2 (desvios das intervenções) onde os pacientes e a equipe estavam cientes das intervenções (open label) e 40% completaram 12 ciclos de clorambucila, com diferentes razões para descontinuar. O crossover foi permitido após a progressão da doença no grupo da clorambucila.

No entanto, todos os pacientes randomizados foram incluídos na análise por intenção de tratar e com isso os resultados refletiram a população inicialmente alocada. Ou seja, a maioria dos participantes foi acompanhada até o final do estudo ou até a ocorrência de um evento relevante, como progressão da doença ou morte.

Abaixo encontra-se um resumo da avaliação realizada com a ferramenta ROB -2 no estudo elegível:

- a) Domínio 1: Processo de randomização: Algumas Considerações;
- b) Domínio 2: Desvios das intervenções pretendidas: Alto;
- c) Domínio 3: Dados faltantes: Baixo;
- d) Domínio 4: Mensuração do desfecho: Baixo;
- e) Domínio 5: Seleção do resultado relatado: Baixo;
- f) Avaliação Global: Alto Risco.

5.6.1 Avaliação Global

5.6.1.1 Classificação: Alto risco (*High*)

A classificação geral de alto risco foi determinada principalmente devido às limitações identificadas no Domínio 2, relacionado aos desvios das intervenções pretendidas. O desenho open-label do estudo representou uma limitação metodológica, pois a ausência de cegamento pode comprometer a validade dos resultados. Além disso, as preocupações levantadas no Domínio 1, relacionadas à falta de clareza no processo de randomização e ocultação da alocação, contribuíram para o alto risco na avaliação global.

Estudo	Desfecho	Análise ideal/análise realizada	D1	D2	D3	D4	D5	GERAL
RESONATE-2 (Burger et al.2015)	SG	ITT/ITT	!	-	+	+	+	-
	SLP	ITT/ITT	!	-	+	+	+	-

Figura 7 - Resultado da avaliação do risco de para a ferramenta (RoB 2)

Legenda: D: domínios, D1: processo de randomização, D2: desvios da intervenção pretendida, D3: dados incompletos de desfecho, D4: mensuração do desfecho, D5: seleção de resultado relatado.

ITT: intenção de tratar, SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão,

Fonte: elaboração própria.

5.7 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DO CONJUNTO DE EVIDÊNCIAS – GRADE

A análise dos dados do estudo RESONATE-2 compara o ibrutinibe em relação à clorambucila no tratamento de primeira linha de pacientes com LLC. Os resultados podem ser discutidos sob duas perspectivas principais: a SLP e SG.

No que diz respeito à SLP, o estudo demonstrou que o risco relativo (HR) de progressão ou morte foi reduzido em 84% (HR = 0,16; IC 95%: 0,09–0,28), indicando que pacientes tratados com ibrutinibe tiveram 16% do risco observado no grupo da clorambucila. Em termos absolutos, para cada 1.000 pacientes, o ibrutinibe evitou 381 eventos de progressão (IC 95%: 423–313 menos), com uma taxa de SLP em 18 meses de 90% contra 52% da clorambucila. Este resultado indica que o ibrutinibe pode ser mais eficaz em retardar a progressão da LLC.¹⁶

Em relação à SG, o risco de morte foi 84% menor (HR = 0,16; IC 95%: 0,05–0,56), traduzindo-se em 125 mortes evitadas por 1.000 pacientes tratados (IC 95%: 142–63 menos). A taxa de SG em 24 meses (extrapolação estatística) foi de 98%

¹⁶ Fonte: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2025. [Internet]. Disponível em <https://gdt.gradeapro.org/>

com ibrutinibe em comparação 85% com clorambucila, conforme pode ser observado no quadro 9.

A certeza foi considerada moderada¹⁷ devido ao risco de viés ter sido grave (foi identificada uma perda de seguimento desigual entre os grupos de tratamento, com cerca de 60% no grupo controle [clorambucila]. Não houve muita clareza do motivo da perda de seguimento (60%) no grupo da clorambucila.

¹⁷ Fonte: GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2025. [Internet]. Disponível em <https://gdt.gradeapro.org/>

Quadro 9: Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ibrutinibe	clorambucila	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

sobrevida livre de progressão (seguimento: mediana 18 meses; avaliado com: progressão)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	13.6/136 (10.0%)	63.84/133 (48.0%)	HR 0.16 (0.09 para 0.28)	381 menos por 1.000 (de 423 menos para 313 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	-------------------	--------------------------	--	------------------	---------

sobrevida global (seguimento: mediana 24 meses; avaliado com: morte)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	3/136 (2.2%)	20/133 (15.0%)	HR 0.16 (0.05 para 0.56)	125 menos por 1.000 (de 142 menos para 63 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	----------------	--------------------------	---	------------------	---------

FONTE: Elaboração Própria. Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança

Explicações:

a. Perda de seguimento desigual entre os grupos em cerca de 60% no grupo controle (clorambucila). Fonte: Elaboração própria.

6 DISCUSSÃO

Poderia se considerar que o estudo encontrado sobre o uso do ibrutinibe como terapia inicial para pacientes com LLC apresenta algumas limitações (48), como o tamanho da amostra composto por 269 pacientes e a duração média do seguimento de 18,4 meses que podem ser considerados pequenos. No entanto, segundo a análise feita por Azevedo (2008), para estudos com efeitos significativos esperados, como a redução de risco para progressão ou morte relatada ($HR=0,16$ no estudo eleito), o tamanho da amostra no estudo incluído pode ser considerado adequado. (69,70)

Considerando que o ibrutinibe é administrado de forma contínua, dados de longo prazo sobre sua segurança são importantes para orientar decisões clínicas pois há um aumento na exposição do paciente ao medicamento. A segurança está entre os principais critérios considerados pelo Ministério da Saúde e analisados pela Conitec durante uma avaliação de tecnologia em saúde juntamente com a eficácia, custo-efetividade e impacto orçamentário. Portanto, esta abordagem não seria diferente caso a SES RJ decidisse fornecer administrativamente o inibidor de tirosina quinase de Bruton aqui analisado (o ibrutinibe) para a LLC.

Assim, a partir da estratégia de buscas realizadas, alguns estudos de acompanhamento de longo prazo do RESONATE-2 foram encontrados, conforme a relação descrita no Quadro 10 abaixo:

Nº	Autor (ano)	Título	Tempo de seguimento
1	Burger J. et al, 2018	Phase 3 study of ibrutinib as first-line treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): a 4-year follow-up from the RESONATE-2 study	4 anos
2	Burger J. et al, 2018	Ibrutinib for first-line treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): a 4-year experience from the resonate-2 study	4 anos
3	Barr, P.M. et al, 2018	Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2.	4 anos
4	Tedeschi, A et al, 2019	Five-year follow-up of first-line ibrutinib for treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia//small lymphocytic lymphoma	5 anos
5	Burger J. et al, 2020	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.	5 anos

Nº	Autor (ano)	Título	Tempo de seguimento
6	Burger J. et al, 2021	CLL-045: Long-Term Follow-up, Up to 7 Years, in the RESONATE-2 Study of First-Line Ibrutinib Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	7 anos
7	Coutre, S.E. et al, 2021	First-line treatment with ibrutinib for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): 7-year results from resonate-2	7 anos
8	Barr, P.M. et al, 2021	Up to seven years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia	7 anos
9	Robak, T. et al, 2021	Ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia in the first-line setting: Up to 7 years of follow-up in the RESONATE-2 study	7 anos
10	Barr, P.M. et al, 2022	Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia.	8 anos
11	Woyach et al, 2023	Characteristics and Clinical Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Receiving Ibrutinib for ≥5 Years in the RESONATE-2 Study	Acima de 5 anos/ 8 anos

Quadro 10: Cronologia das publicações de seguimento do estudo RESONATE-2.
 Fonte: Elaboração própria.

Para avaliar os efeitos a longo prazo do tratamento, no estudo de Woyach, J.A et al, 2023 (71) foram relatadas as características e os resultados dos pacientes que receberam tratamento com ibrutinibe por mais de 5 anos como seguimento do RESONATE-2 (71). De acordo com este estudo, até a presente data, o único inibidor de BTK com acompanhamento de longo prazo disponível por até 8 anos, é o ibrutinibe. Assim, foi possível analisar os resultados de eficácia e segurança em pacientes que receberam tratamento contínuo durante esse período. Dos 136 pacientes randomizados para o braço do ibrutinibe, 79 (58%) mantiveram o tratamento por 5 anos ou mais, com uma mediana de duração de 89,2 meses. As características gerais de comparação entre o estudo inicial e de longo prazo, estão descritas Quadro 11.

Quadro 11: Comparação entre as principais características dos estudos RESONATE-2 inicial e de longo prazo.

Característica	Estudo RESONATE-2	Estudo de Woyach et al.
Desenho do Estudo	Multicêntrico, aberto, randomizado, fase 3	Estudo de extensão do RESONATE-2
Objetivos	Avaliar eficácia e segurança do ibrutinibe vs. clorambucil em pacientes idosos com LLC/LLP não tratados previamente (tratamento inicial)	Descrever as características e desfechos de pacientes recebendo ibrutinibe por ≥ 5 anos.
População de Pacientes	269 pacientes ≥ 65 anos com LLC/LLP não tratados, sem deleção do cromossomo 17p13.1 [del (17p)]	58% (79 pacientes) dos pacientes ≥ 65 anos com LLC/LLP não tratados previamente, sem del(17p) e randomizados para o ibrutinibe
Período de Seguimento	Mediana de 18,4 meses	Mediana de 82,7 meses

Fonte: Elaboração própria.

Este resultado é mantido no estudo de comparação inicial (48), que conclui que o ibrutinibe é uma opção de tratamento preferencial para pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) não tratados previamente, especialmente em populações idosas ou com comorbidades. As taxas de SLP e SG em 7 anos foram de 82% e 94%, respectivamente. Quanto à segurança, observou-se que os eventos adversos foram mais frequentes nos primeiros anos de tratamento, com tendência à diminuição ao longo do tempo.

O estudo de Coutre (72) avaliou o impacto do ajuste do *crossover* na análise de SG do ensaio clínico fase 3 comparando o ibrutinibe, com a clorambucila, em pacientes idosos com LLC/LLP. O desenho do estudo permitiu que pacientes tratados com clorambucila migrassem para o ibrutinibe após progressão da doença, gerando a necessidade de ajustes analíticos para isolar o efeito do tratamento inicial.

Com um acompanhamento mediano de 28,1 meses, o estudo demonstrou que o ibrutinibe prolongou a SG em comparação com a clorambucila, mesmo na análise por intenção de tratar (ITT), que incluiu todos os pacientes conforme sua alocação inicial (HR 0,44; IC 95%: 0,21–0,92; P=0,0243). Para avaliar o impacto do *crossover*, foram realizadas análises de sensibilidade. Quando os pacientes que migraram para o ibrutinibe foram excluídos, o benefício do ibrutinibe tornou-se ainda mais evidente (HR 0,33; IC 95%: 0,15–0,71; P=0,0031). Usando o modelo de tempo de falha estrutural preservada (*Rank Preserving Structural Failure Time - RPSFT*), que simula cenários em que o *crossover* não ocorre, a vantagem do ibrutinibe foi reafirmada (HR 0,30; IC 95%: 0,13–0,66). Estes resultados enfatizam a eficácia do ibrutinibe em aumentar a sobrevida em uma população idosa e com comorbidades (77).

SLP mantém-se inalterada pelo fenômeno do *crossover* porque este parâmetro é mensurado até o primeiro evento significativo. Considerando que a mudança de tratamento tipicamente ocorre após a documentação da progressão da doença, a SLP já foi determinada antes que o *crossover* pudesse exercer qualquer influência sobre os resultados. No entanto, a análise da SG por intenção de tratar (ITT) apresenta uma complexidade adicional quando há *crossover*. Isto ocorre porque os pacientes inicialmente alocados para receber a clorambucila que posteriormente migraram para o tratamento com o ibrutinibe apresentam desfechos que refletem o efeito combinado de ambas as terapias (73).

Em relação aos eventos adversos, no RESONATE-2 (48), a clorambucila demonstrou uma maior incidência de eventos adversos hematológicos, ou seja, relacionados ao sangue (neutropenia e anemia), enquanto o ibrutinibe apresentou alguns eventos adversos como hipertensão e diarreia. É importante notar que, embora a clorambucila tenha apresentado maior incidência de neutropenia e anemia, a diferença na incidência de anemia entre os dois grupos foi relativamente pequena. Também, a taxa de descontinuação do tratamento foi maior no grupo da

clorambucila (23%) em comparação com o grupo do ibrutinibe (9%), sugerindo que o ibrutinibe foi, em geral, mais bem tolerado pelos pacientes.

A decisão terapêutica deve ser individualizada, levando em consideração as características do paciente, a disponibilidade de recursos e as diretrizes clínicas atualizadas. O futuro do tratamento da LLC está caminhando para a personalização, com a escolha da melhor estratégia terapêutica baseada em fatores prognósticos e características moleculares da doença, buscando sempre o melhor desfecho clínico para cada paciente (3,7,8).

A clorambucila tem sido um dos tratamentos tradicionais para a LLC devido à sua ação como agente alquilante. Por muitos anos, foi uma escolha comum, especialmente para pacientes idosos ou aqueles que não são adequados para tratamentos mais agressivos. Suas vantagens incluem baixo custo e conveniência por ser administrada oralmente. No entanto, a clorambucila está associada a riscos de efeitos colaterais a longo prazo, como a mielodisplasia, especialmente com o uso prolongado. Dado o advento de novas terapias, o uso de clorambucila isoladamente tem sido desencorajado, especialmente quando há disponibilidade de anticorpos monoclonais que podem ser combinados para melhorar os resultados terapêuticos. A combinação de clorambucila com anticorpos monoclonais, como o obinutuzumabe, demonstrou eficácia superior em comparação com a clorambucila isolada (em monoterapia), oferecendo melhores taxas de resposta e duração da remissão. Assim, a clorambucila ainda encontra seu espaço no tratamento inicial da LLC, mas principalmente em combinação com outras terapias, reforçando a necessidade de personalizar o tratamento com base no perfil do paciente e na disponibilidade de novas opções terapêuticas (26).

Dito isto, é importante mencionar que além das questões de eficácia e segurança, a viabilidade econômica dos sistemas públicos de saúde deve ser levada em consideração. E caso haja uma possível incorporação estadual de um inibidor de tirosina quinase de Bruton não seria diferente, pois um ponto central para a presente discussão é justamente o interesse da SES RJ em fornecer administrativamente uma terapia alvo para tratamento LLC. Neste cenário, a tomada de decisão sobre a incorporação de medicamentos de uso especial que geralmente apresentam custo monetário elevado exige, principalmente para uma Secretaria de Estado de Saúde em um país em desenvolvimento, uma avaliação que equilibre benefícios clínicos e suas restrições orçamentárias. A inclusão do ibrutinibe no tratamento em primeira

linha da LLC teria implicações importantes para a política de saúde do estado, com reflexos na prática clínica e na alocação de recursos públicos.

De acordo com o documento Introdução à Análise de Impacto Orçamentário (AIO) (74), as evidências científicas sobre a eficácia e segurança de uma tecnologia em saúde emergem como um pré-requisito fundamental para justificar a realização de uma avaliação econômica. Ou seja: a avaliação econômica deve ser vista como uma etapa subsequente à demonstração da eficácia e segurança de uma tecnologia. E dentre as diversas metodologias existentes, destacam-se a análise de custo-efetividade (ACE) e a AIO, que, apesar de distintas, são complementares e oferecem perspectivas cruciais para a avaliação de novas intervenções (74).

A ACE foca na relação entre custos e benefícios clínicos, avaliando intervenções em nível individual, enquanto a AIO prioriza o impacto financeiro total para o sistema de saúde em nível coletivo. Assim, enquanto a ACE busca identificar a eficiência clínica e econômica de uma tecnologia, a AIO fornece projeções financeiras específicas para a gestão de orçamentos (75).

Seguindo esta linha de raciocínio, entende-se, portanto, que o foco principal, neste momento, seria entender o impacto financeiro imediato e a viabilidade orçamentária na SES RJ. Por este motivo, a AIO seria a mais apropriada.

Contudo, caso a intenção fosse avaliar o valor do medicamento em termos de resultados em saúde em relação ao seu custo, a ACE seria a abordagem mais adequada.

Assim sendo, de acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde sobre Análise de Impacto Orçamentário, diferentemente de outras análises econômicas, como as de custo-efetividade, a AIO concentra-se especificamente no impacto econômico da incorporação. A AIO fornece informações aos gestores de saúde para a tomada de decisão ao apresentar uma análise dos custos envolvidos. A AIO auxilia na priorização de intervenções que sejam não apenas eficazes em termos de saúde, mas também financeiramente sustentáveis a longo prazo. Dessa forma, contribui para a otimização da alocação de recursos e para a garantia de que os investimentos em saúde tragam o máximo benefício possível para a população (75).

Portanto a presente discussão não se resume apenas à eficácia superior, em âmbito clínico, do ibrutinibe em comparação à clorambucila, mas também ao impacto orçamentário para sua implementação na Secretaria de Estado de Saúde do Rio de

Janeiro e o que esta decisão acarretaria para o sistema de saúde, pois economicamente, projeções devem considerar a adoção gradual da tecnologia, os custos evitados e a proporção da população beneficiada, promovendo a análise fundamentada para a tomada de decisão.

7. CONCLUSÃO

A busca pela sustentabilidade do sistema público de saúde no estado do Rio de Janeiro impõe a necessidade de políticas públicas que assegurem o acesso equitativo a tratamentos de alta complexidade, como o uso do medicamento ibrutinibe no tratamento da LLC.

A realização de investigações sobre a eficácia de novas terapias por meio de revisões sistemáticas e metanálises, como as terapias-alvo (por exemplo, o ibrutinibe), em comparação com os tratamentos já oferecidos pelo SUS (a clorambucila), torna-se de importante (39). O Hemorio enfatizou em despacho a importância de incorporar terapias-alvo para pacientes com LLC, como inibidores de tirosina quinase de Bruton e destacou, em abril 2024 que naquele momento, a unidade possuía 150 pacientes com diagnóstico da doença, sendo 13 tratados com protocolos de primeira linha (avaliados conforme faixa etária: pacientes com mais de 70 anos seguem o protocolo composto por rituximabe + clorambucila, enquanto que os pacientes abaixo dessa idade utilizam a combinação de rituximabe, fludarabina e ciclofosfamida) e 3 com tratamentos de segunda linha (a escolha terapêutica está diretamente relacionada ao tempo de recaída) ¹⁸.

Esta revisão sistemática buscou sintetizar os resultados que comparassem o ibrutinibe, um inibidor da tirosina quinase de Bruton, com a clorambucila, o tratamento mais prescrito para LLC, em primeira linha, no estado do Rio de Janeiro nos últimos 5 anos. O resultado indicou que o ibrutinibe é mais eficaz que a clorambucila como primeira linha, principalmente para pacientes com mau prognóstico. No entanto, o alto custo do ibrutinibe e os desafios de sua incorporação no SUS, especialmente pela SES-RJ, demandam análise econômica para assegurar o uso racional e equitativo e prevenir o uso desnecessário. Reconhecendo o potencial benefício dessas terapias inovadoras para os pacientes com LLC, a SES RJ demonstra um esforço para viabilizar o acesso a esses tratamentos.

Em termos de eventos adversos, o ibrutinibe apresentou maior incidência de eventos adversos não hematológicos como pneumonia e carcinoma basocelular, enquanto a clorambucila apresentou mais toxicidades hematológicas (como anemia e anemia hemolítica) e uma taxa mais alta de descontinuação do tratamento. A

¹⁸ Fonte: Despacho de Encaminhamento de Processo (71529834). SEI-080002/004737/2022.

clorambucila mostrou uma maior taxa de eventos adversos graves relacionados à medula óssea, como evidenciado pela maior incidência de neutropenia e anemia de grau 3 ou superior. A taxa de abandono no estudo de Burger et al. reflete a adesão dos pacientes aos tratamentos com ibrutinibe e clorambucila. No grupo que recebeu ibrutinibe, 87% dos pacientes continuaram a receber o tratamento até o momento da análise, o que indica uma boa aceitação e tolerância ao medicamento. Em contraste, 40% dos pacientes no grupo da clorambucila completaram o máximo de 12 ciclos de tratamento (48).

Essa diferença sugere que os pacientes tratados com clorambucila podem ter enfrentado mais eventos adversos ou dificuldades em tolerar o tratamento, levando a uma maior taxa de abandono.

Esses dados sugeriram a superioridade do ibrutinibe não apenas em termos de eficácia, mas também em termos de adesão ao tratamento, o que é seria importante para o tratamento a longo prazo da LLC.

Assim, considerando que o modelo de financiamento vigente de medicamentos oncológicos motivou a formação de uma comissão específica no âmbito da SES RJ para avaliar a incorporação de medicamentos utilizados em hematologia e oncologia para otimizar a assistência oncológica no estado do Rio de Janeiro recomenda-se a elaboração de um documento técnico para subsidiar a SES RJ na tomada desta decisão. Esse documento deve abordar não apenas os aspectos clínicos, mas também, principalmente, as avaliações de impacto orçamentário do ibrutinibe no âmbito da SES RJ, sob a perspectiva do SUS.

Somado a isto, um protocolo clínico estadual para o tratamento da LLC deve ser desenvolvido pela SES RJ com base nas melhores evidências disponíveis, contemplando critérios objetivos para a indicação do ibrutinibe, devendo assegurar que o medicamento seja reservado para aqueles que realmente possam se beneficiar dele, reduzindo desperdícios e promovendo a sustentabilidade do sistema de saúde. Esse documento deve também incluir estratégias para manejo dos eventos adversos e orientações sobre a descontinuação do tratamento em situações de ineficácia ou toxicidade.

A ausência de diretrizes nacionais unificadas para o tratamento da LLC resulta em lacunas assistenciais e variações regionais na oferta de cuidados, comprometendo os princípios da universalidade e da equidade que norteiam o SUS (76). Nesse contexto, a elaboração de protocolos clínicos estaduais surge como uma

estratégia para otimizar a gestão de recursos e garantir o acesso a tratamentos mais modernos como o ibrutinibe. A iniciativa do estado do Rio de Janeiro, ao buscar soluções locais para garantir o acesso a tratamentos de alto valor agregado, como o ibrutinibe, demonstra a busca pela integralidade da assistência.

À vista do exposto, conclui-se que a implementação de uma política pública que assegure o acesso equitativo a tratamentos de alta complexidade, como o ibrutinibe, no estado do Rio de Janeiro, por meio da avaliação de evidências bem como a elaboração de protocolos clínicos estaduais, é uma medida importante para a sustentabilidade do sistema de saúde. Essa abordagem, ao considerar as evidências científicas, as realidades locais e o monitoramento dos resultados, contribui para a construção de um sistema de saúde mais justo e alinhado com as necessidades da população, garantindo o direito fundamental à saúde.

REFERÊNCIAS

1. Moia R, Patriarca A, Deambrogi C, Rasi S, Favini C, Kodipad AA, et al. An update on: molecular genetics of high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2020 Feb;13(2):109–16.
2. Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, Master SR. Chronic Lymphocytic Leukemia. In Treasure Island (FL); 2023.
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://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375342042469X>
4. Shadman M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA* [Internet]. 2023 Mar 21;329(11):918. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2802611>
5. Rosales Oliveros C, Abello V, Otero D, Sánchez Vanegas G, Cepeda M, Plazas Vargas M, et al. [Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica]. Bogotá: Asociación Colombiana de Hematología y Oncología -ACHO; Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS; 2022. 167 p.
6. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022 [Internet]. Brasil; 2022. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* [Internet]. 2018 Jun 21;131(25):2745–60. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/131/25/2745/37141/iwCLL-guidelines-for-diagnosis-indications-for>
8. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021 Dec;96(12):1679–705.
9. Puła B, Jamroziak K, Wróbel T, Giannopoulos K, Hus I. IGHV mutational status and the choice of first-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol Clin Pract* [Internet]. 2022;13(1):7–14. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2025150415&from=export>
10. American Cancer Society. How Is Chronic Lymphocytic Leukemia Staged? [Internet]: American Cancer Society; [cited 2025 feb 20th]. Available from:

- <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/staging.html>
11. Stilgenbauer S. Prognostic markers and standard management of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2015;2015:368–77.
 12. Kreuzberger N, Damen JA, Trivella M, Estcourt LJ, Aldin A, Umlauff L, et al. Prognostic models for newly-diagnosed chronic lymphocytic leukaemia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Jul 31;2020(7):CD012022. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012022.pub2>
 13. Cancer Research UK. Staging chronic lymphocytic leukaemia (CLL). 2024.
 14. 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.* 2021 Jan 1;32(1):23–33.
 15. Rossi D, Gerber B, Stüssi G. Predictive and prognostic biomarkers in the era of new targeted therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2017;58(7):1548–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2016.1250264>
 16. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910–6.
 17. Molica S, Shanafelt TD, Giannarelli D, Gentile M, Mirabelli R, Cutrona G, et al. The chronic lymphocytic leukemia international prognostic index predicts time to first treatment in early CLL: Independent validation in a prospective cohort of early stage patients. *Am J Hematol.* 2016 Nov 1;91(11):1090–5.
 18. Rosales Oliveros C, Abello V, Otero D, Quintero G, Sánchez Vanegas G, Plazas Vargas M, et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. 2022;385. Available from: <https://repositorio.fucsalud.edu.co/handle/001/1952>
 19. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jun;17(6):779–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516300298>
 20. American Society of Hematology. CLL-IPI: A New International Staging System for Chronic Lymphocytic Leukemia. 2016.
 21. Bewarder M, Stilgenbauer S, Thurner L, Kaddu-Mulindwa D. Current Treatment Options in CLL. *Cancers (Basel).* 2021 May;13(10).
 22. Information G, Chronic A, Leukemia L. Chronic Lymphocytic Leukemia

Treatment (PDQ ®)– Health Professional Version. 2024;1–45.

23. Jain N, Wierda WG, O'Brien S. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2024;404(10453):694–706. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00595-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00595-6)
24. Marques FDM, Pfister V, Parra F, Perobelli L, Yamamoto M, Buccheri V, et al. Outcomes of Conservative Indication Criteria for First-Line Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia: Insights from the Brazilian Registry of CLL. *Blood* [Internet]. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):6534–6534. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement 1/6534/506272/Outcomes-of-Conservative-Indication-Criteria-for>
25. Fresa A, Innocenti I, Tomasso A, Stirparo L, Mosca A, Iadevaia F, et al. Treatment Sequencing in Chronic Lymphocytic Leukemia in 2024 : Where We Are and Where We Are Headed. 2024;
26. 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.
27. Rodrigues CA, Gonçalves M V, Ikoma MR V, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLCD, et al. Erratum to “Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: Recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia” [*Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(4):346–357] (S1516848416300755) (10.1016/j.bjhh.2016.07.004). *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2017;39(1):93–4. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614664114&from=export>
28. Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 30;383(5):460–73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1908213>
29. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica [Internet]. 2023. p. 57. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/rituximabe-associado-a-quimioterapia-com-fludarabina-e-ciclofosfamida-para-o-tratamento-de-primeira-linha-da-leucemia-linfocitica-cronica>
30. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Ata da 117a Reunião Ordinária da Conitec [Internet]. Brasília; 2023. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2023/Ata117ReuniodaPlenriadaConitec_Medicamentos.pdf
31. Ahn IE, Brown JR. Targeting Bruton's Tyrosine Kinase in CLL. *Front Immunol*

- [Internet]. 2021 Jun 23;12:687458. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.687458/full>
32. Janssen-cilag farmacêutica Ltda. Imbruvica. Cápsulas duras 140 mg.
 33. Silva LIL da, Santana CS de, Lima NVT. Lei no 14.758, de 19 de dezembro de 2023 - Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e o Programa Nacional de Navegação da Pessoa com Diagnóstico de Câncer; e altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de [Internet]. 2023. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/lei/L14758.htm
 34. Ministério da Saúde (Brasil). Nota Técnica nº493/2022 - CGCEAF/DAF/SCTIE/MS. 2022;1–9. Available from: http://www.oncoguia.org.br/pub/10_advocacy/pdf/Nota_Tecnica_Conjunta_DAF_DAET_A.pdf
 35. Sistema Único de Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Informe SUS-ONCO. 2021; Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informe-sus-onco-abril-2021.pdf>
 36. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Informações para a gestão estadual do sus [Internet]. 2023. Available from: <https://www.conass.org.br/biblioteca/informacoes-para-a-gestao-estadual-do-sus/>
 37. M. Gadelha et al. Manual de bases técnicas da oncologia-Brasil. Ministério da Saúde. 2022;1–204.
 38. Mohammad Muhsin Chisti, MD, FACP Associate Professor of Medicine (Hematology and Oncology), Oakland University William Beaumont School of Medicine; Medical Director of Research KCI, Coauthor(s), Bilal M Ali, BS MD Candidate OUWBS of M, Disclose. DN to, Emma L Herrman, MD Resident Physician, Department of Internal Medicine BH, Emma L Herrman, MD is a member of the following medical societies: American Academy of Hospice and Palliative Medicine AC of P, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Guidelines [Internet]. 07/12/2023. 2023 [cited 2025 Jan 3]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/199313-guidelines?st=fpf&scode=msp&socialSite=google&form=fpf&icd=login_success_gg_match_fpf
 39. Turap T, Merupakan TB, Lebih TB, Turap TD. Diretriz metodológica : síntese de evidências para políticas [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2 [Internet]. 2020. Available from: <https://brasil.evipnet.org/ferramentas-e-diretrizes-em-pie/>
 40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et

- al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. 1
41. Ministério da Saúde, Secretaria Executiva, DATASUS, Divisão de Análise e Administração de Dados. Disseminação de dados em saúde: sistema de informações ambulatoriais do SUS. Disseminação de dados em saúde.
 42. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
 43. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Guia para desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos. 2015;15. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738043/Desfechos+para+estudo+s+clínicos+de+medicamentos+oncológicos.pdf/d56e4459-3f35-452b-a89e-62126ceab2b4?version=1.0>
 44. Marotti M. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia? *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(6):477–8.
 45. Covidence. Data Extraction for Intervention Systematic Reviews. 2024;88.
 46. Higgins JPT et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT et al. (ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). [Internet]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
 47. Grade S. Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde.
 48. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Dec;373(25):2425–37.
 49. ECOG-ACRIN Cancer Research Group (ECOG-ACRIN). ECOG Performance Status Scale [Internet]. ECOG Performance Status Scale. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
 50. Ma'koseh M, Farfoura H, Khatib Y, Omari Z, Ababneh H, Fayoumi BA, et al. Definition of bulky disease in early stage diffuse large B-cell lymphoma in computed tomography on coronal and transverse planes. *Front Oncol*. 2023;13(November):1–9.
 51. Kumar A, Burger IA, Zhang Z, Drill EN, Migliacci JC, Ng A, et al. Definition of bulky disease in early stage hodgkin lymphoma in computed tomography era: Prognostic significance of measurements in the coronal and transverse planes. *Haematologica*. 2016;101(10):1237–43.
 52. Autore F, Strati P, Innocenti I, Corrente F, Trentin L, Cortelezzi A, et al.

- Elevated lactate dehydrogenase has prognostic relevance in treatment-naïve patients affected by chronic lymphocytic leukemia with trisomy 12. *Cancers* (Basel). 2019;11(7):1–12.
53. Blanchaer MC, Green PT, Maclean JP, Hollenberg MJ. Plasma Lactic Dehydrogenase and Phosphohexose Isomerase in Leukemia. *Blood* [Internet]. 1 mar 1958 [citado 15 fev 2025];13(3):245-57. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.v13.3.245.24554>. Wiestner A. How Have Prognostic Factors Changed with Novel Therapies? *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2019;19:S116–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002685863&from=export>
 54. Schmelczer M, Burger T, Molnár L, Schmelczer M. Serum beta-2 microglobulin in chronic lymphocytic leukaemia. *Acta Med Hung*. 1985;42(3–4):193–8.
 55. Thompson PA, O'Brien SM, Xiao L, Wang X, Burger JA, Jain N, et al. β 2 - microglobulin Normalization Within 6 months of Ibrutinib- based Treatment is Associated with Superior PFS in CLL HHS Public Access. *Cancer Febr* [Internet]. 2016;15(1224):565–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813299/pdf/nihms769671.pdf>
 56. Constantinides IP, Pathouli C, Karvountzis G, Papadopoulos P, Varvoutsis-Constantinides M, Eliakis P, Hadziyannis S, Komninos Z. Serum β 2 microglobulin in malignant lymphoproliferative disorders. *Cancer* [Internet]. 15 maio 1985 [citado 20 fev 2025];55(10):2384-9. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850515\)55:10%3C2384::aid-cncr2820551014%3E3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850515)55:10%3C2384::aid-cncr2820551014%3E3.0.co;2-3)
 57. Maqbool MG, Tam CS, Morison IM, Simpson D, Mollee P, Schneider H, et al. A practical guide to laboratory investigations at diagnosis and follow up in Waldenström macroglobulinaemia: recommendations from the Medical and Scientific Advisory Group, Myeloma Australia, the Pathology Sub-committee of the Lymphoma and Related Disease. *Pathology* [Internet]. 2020;52(2):167–78. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004477119&from=export>
 58. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative Illness Rating Scale - Anvita Health Wiki. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(5):622–6.
 59. Goede V, Bahlo J, Chataline V, Eichhorst B, Dürig J, Stilgenbauer S, et al. Evaluation of geriatric assessment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of the CLL9 trial of the German CLL study group. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):789–96.
 60. © BMJ Publishing Group 2024. Avaliação da anemia [Internet]. 2024. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/93>
 61. Garza-Reyes JA. NCI guidelines for investigators: adverse event reporting

- requirements for dctx (ctep and cip) inds and ideo. Eur Univ Inst [Internet]. 2012;(2):2–5. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/aeguidelines.pdf
62. Constable EC, Daniels MAM, Drew MGB, Tocher DA, Walker J V., Wood PD. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. J Chem Soc Dalt Trans. 2007;(13):1947–58.
 63. Tang E, Ravaud P, Riveros C, Perrodeau E, Dechartres A. Comparison of serious adverse events posted at ClinicalTrials.gov and published in corresponding journal articles. BMC Med. 2015;13(1):1–8.
 64. Manual MSD - Edição para Profissionais. Neutropenia [Internet]. Manual MSD - Edição para Profissionais. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/leucopenias/neutropenia?query=neutropenia>
 65. Merck Manual Consumer Version. Overview of Anemia [Internet]. Merck Manual Consumer Version. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.merckmanuals.com/home/blood-disorders/anemia/overview-of-anemia>
 66. Pan S, Housewright C. An eruption of basal cell carcinoma after ibrutinib. Baylor Univ Med Cent Proc [Internet]. 2024;37(2):334–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/08998280.2023.2288482>
 67. Corp MS& D. Hyponatremia [Internet]. Merck Manual Professional Edition. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/electrolyte-disorders/hyponatremia>
 68. Manual MSD - Edição para Profissionais. Visão geral da anemia hemolítica [Internet]. Manual MSD - Edição para Profissionais. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-hemólise/visão-geral-da-anemia-hemolítica>
 69. Azevedo RS. Qual o tamanho da amostra ideal para se realizar um ensaio clínico? Rev Assoc Medica Bras [Internet]. Ago 2008 [citado 15 fev 2025];54(4):289. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0104-42302008000400007>
 70. Pannuti CM, Rosa EF, Guglielmetti MR, Moreira RTB. Avaliação Crítica de Ensaios Clínicos. Rev Odontol Bras Cent. 2011;20(52):2–6.
 71. Woyach JA, Barr PM, Kipps TJ, Barrientos JC, Ahn IE, Ghia P, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Receiving Ibrutinib for ≥5 Years in the RESONATE-2 Study. Cancers (Basel). 2023 Jan;15(2).

72. Coutre S, Tedeschi A, Robak T, Barr PM, Owen C, Bairey O, et al. Survival adjusting for crossover: phase 3 study of ibrutinib vs. chlorambucil in older patients with untreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Vol. 103, Haematologica. Italy; 2018. p. e249–51.
73. Ishak KJ, Proskorovsky I, Korytowsky B, Sandin R, Faivre S, Valle J. Methods for adjusting for bias due to crossover in oncology trials. Pharmacoeconomics. 2014;32(6):533–46.
74. ATS Educação. Introdução à Análise de Impacto Orçamentário. ATS Educação. 2023.
75. Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil Série A : Normas e Manuais Técnicos. 2012.
76. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas. Elaboração de diretrizes clínicas [Internet]. 2020. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf
77. Rotbain EC, Niemann CU, Rostgaard K, da Cunha-Bang C, Hjalgrim H, Frederiksen H. Mapping comorbidity in chronic lymphocytic leukemia: impact of individual comorbidities on treatment, mortality, and causes of death. Leukemia [Internet]. 2021;35(9):2570–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-021-01156-x>

ANEXO I – PROTOCOLO PROSPERO (CRD42024549563)



PROSPERO

International prospective register of
systematic reviews

Evaluation of the efficacy of ibrutinib compared to chlorambucil in the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Samira El Adji, Yasmin Valentim, Alex Itaborahy, Marisa Santos

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

1.1 CITATION

Samira El Adji, Yasmin Valentim, Alex Itaborahy, Marisa Santos. Evaluation of the efficacy of ibrutinib compared to chlorambucil in the treatment of chronic lymphocytic leukemia.

PROSPERO 2024 Available from

<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024549563>

2 REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

2.1 REVIEW TITLE

Evaluation of the efficacy of ibrutinib compared to chlorambucil in the treatment of chronic lymphocytic leukemia

2.2 ORIGINAL LANGUAGE TITLE

Avaliação da eficácia do ibrutinibe em comparação com o clorambucil no tratamento da leucemia linfocítica crônica

2.3 REVIEW OBJECTIVES

Is ibrutinib effective in the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia compared to chlorambucil?

2.4 KEYWORDS

B-Cell, Chlorambucil, Chronic, Ibrutinib, Leukemia, Lymphocytic

3 SEARCHING AND SCREENING

3.1 SEARCHES

A search will be carried out in the following databases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library and LILACS. A manual search will also be carried out in the references of other systematic reviews on the subject, in order to identify publications that meet the inclusion criteria of this

review and that were not found in the databases. A broad and sensitive search strategy was carried out, using controlled vocabulary terms (MeSH, DeCS and Emtree) relating to the population and the intervention. In the MEDLINE database, accessed through PubMed, a sensitive filter validated for randomized clinical trials was added.

The year of publication and the language will not be restricted.

3.2 STUDY DESIGN

Randomized Clinical Trials

4 ELIGIBILITY CRITERIA

4.1 CONDITION OR DOMAIN BEING STUDIED

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is an indolent neoplasm characterized by the proliferation and accumulation of morphologically mature but immunologically dysfunctional B lymphocytes. It is the most common type of leukemia in Western populations, with a slightly higher incidence in men. In Brazil, the National Cancer Prevention and Control Policy within the Unified Health System (SUS) aims to guarantee access to comprehensive care for cancer patients, including CLL. However, to date, it has not been possible to identify a specific clinical guideline from the Ministry of Health (MoH) for the treatment of CLL in the SUS. Despite this, in 2023 the National Commission for the Incorporation of Technologies into the SUS (Conitec) recommended the incorporation of rituximab associated with chemotherapy as a first-line treatment for CLL. The treatment of CLL is individualized and can include some target therapies such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi), chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation.

Ibrutinib is a BTK inhibitor that has been approved in Brazil for the treatment of CLL and has been indicated in international guidelines as a therapy, especially in patients with high-risk characteristics.

4.2 POPULATION

Patients with active CLL over the age of 18 without previous treatment

4.3 INTERVENTION(S) OR EXPOSURE(S)

Ibrutinib, according to the dosage determined in the package leaflet.

4.4 COMPARATOR(S) OR CONTROL(S)

Chlorambucil, according to the dosage determined in the package leaflet

4.5 CONTEXT

In December 2023, Law No. 14.758 was passed, establishing the National Cancer Prevention and Control Policy within the scope of the Unified Health System and the National Navigation Program for People Diagnosed with Cancer. This law has, among other objectives, the aim of guaranteeing access to comprehensive care for

cancer patients in Brazil, who are treated within the single health system. As a result, one of the guidelines for the treatment of cancer patients is that the use of more precise and less invasive therapeutic alternatives must be carried out on the justified recommendation of the treating doctor, in accordance with the protocols and guidelines of the Ministry of Health. This reinforces the guidelines for comprehensive therapeutic care and the incorporation of health technology into the SUS brought in by Law No. 12, 401 of April 28, 2011, also for treatment with antineoplastic drugs. In Brazil, within the scope of the SUS, to date, care guidelines for CLL are based on recommendations from national and international hematology associations and societies. A clinical guideline drawn up by the Ministry of Health (MoH) for chronic lymphocytic leukemia has not been identified.

5 OUTCOMES TO BE ANALYSED

5.1 MAIN OUTCOMES

Overall survival, progression-free survival and serious adverse events.

Measures of effect

For progression-free survival and overall survival results the measured treatment effect will be considered by Hazard Ratio with 95% confidence interval using the summary statistics provided by the study authors. If necessary, extraction of the HRs from the Kaplan-Meier curves will be attempted.

5.2 ADDITIONAL OUTCOMES

None

Measures of effect

None

6 DATA COLLECTION PROCESS

6.1 DATA EXTRACTION (SELECTION AND CODING)

The data will be extracted into a previously defined Excel spreadsheet.

- a) first author, year;
- b) country where the study was carried out;
- c) characteristics of the population/indication;
- d) intervention dose;
- e) comparator dose;
- f) number of patients randomized to the intervention arm;
- g) number of patients randomized to the comparator arm;
- h) percentage of dropouts;
- i) duration of treatment with the intervention and with the comparator;
- j) duration of follow-up;
- k) absolute mortality in the intervention arm;
- l) absolute mortality on the comparator arm;
- m) survival in months in the intervention arm;
- n) survival in months in the comparator arm;
- o) progression-free survival in the intervention arm;
- p) progression-free survival in the comparator arm;
- q) adverse event in the intervention arm;
- r) adverse event on the comparator arm;
- s) Hazard Ratio (HR).

Two authors (SSE and AI) will independently extract the data from each eligible study.

Disagreements between the reviewers will be discussed and a third reviewer (MS) will be contacted when a consensus cannot be reached.

6.2 RISK OF BIAS (QUALITY) ASSESSMENT

Two authors (SSE and AI) will independently assess and analyze the risk of bias of the randomized clinical trials. This will be done using the Cochrane Risk of Bias (RoB 2) tool in which the five domains are measured, namely:

- a) randomization process;
- b) deviations from the intended interventions;
- c) missing outcome data;
- d) measuring outcomes;
- e) selection of reported results.

The risk of bias will be assessed as "low risk of bias", "moderate" and "high risk of bias". Two reviewers will complete the risk of bias assessment independently, with any conflicts to be resolved by a third reviewer.

7 PLANNED DATA SYNTHESIS

7.1 STRATEGY FOR DATA SYNTHESIS

A meta-analysis of the time until the event will be carried out, the grouped Hazard Ratio will be estimated using the Mantel-Haenszel or DerSimonian-Laird method and the studies will be weighted by the inverse of the variance.

7.2 ANALYSIS OF SUBGROUPS OR SUBSETS

subgroup of patients with the 17p mutation

8 REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

8.1 REVIEW TEAM MEMBERS

- ✦ Samira El Adji, Instituto Nacional de Cardiologia
- ✦ Yasmin Valentim, Instituto Nacional de Cardiologia
- ✦ Alex Itaborahy, Instituto Nacional de Cardiologia

- Dra Marisa Santos, Instituto Nacional de Cardiologia

8.2 REVIEW AFFILIATION

Instituto Nacional de Cardiologia

8.3 FUNDING SOURCE

No funding sources

8.4 NAMED CONTACT

Samira El Adji. rua barão do bom retiro 2683
samiraeladji@gmail.com

9 TIMELINE OF THE REVIEW

9.1 REVIEW TIMELINE START DATE: 01 JUNE 2024. END DATE: 31 DECEMBER 2024

9.2 DATE OF FIRST SUBMISSION TO PROSPERO

23 May 2024

9.3 DATE OF REGISTRATION IN PROSPERO

02 June 2024

10 CURRENT REVIEW STAGE

10.1 PUBLICATION OF REVIEW RESULTS

The intention is not to publish the review once completed.

10.2 STAGE OF THE REVIEW AT THIS SUBMISSION

Review stage	Started	Completed
Pilot work		
Formal searching/study identification		
Screening search results against inclusion criteria		
Data extraction or receipt of IP		
Risk of bias/quality assessment		
Data synthesis		

the search and selection of articles will begin

10.3 REVIEW STATUS

The review is currently planned or ongoing.

11 ADDITIONAL INFORMATION

11.1 PROSPERO VERSION HISTORY

- ✦ Version 1.1 published on 02 Jun 2024
- ✦ Version 1.0 published on 02 Jun 2024

11.2 REVIEW CONFLICT OF INTEREST

None known

11.3 COUNTRY

Brazil

11.4 MEDICAL SUBJECT HEADINGS

Adenine; Chlorambucil; Humans; Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell;
Piperidines; ibrutinib

11.5 DISCLAIMER

The content of this record displays the information provided by the review team.

PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.