

Eficácia e segurança do ofatumumabe *versus* ibrutinibe em pacientes com leucemia linfocítica crônica refratária: revisão sistemática

Efficacy and safety of ofatumumab versus ibrutinib in patients with refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review

Karine Priscila Silva Andrade

Farmacêutica, especialista em MBA em Tecnologia em Formulações Magistrais e Servidora do Plano de Assistência à Saúde do Servidos Público do Estado da Bahia (PLANSERV) e Gerente Farmacêutica da Empresa Omnilife

Mariana Papaléo Rosim

Formada em Ciências Biológicas, Doutora em Ciências e Consultora em Avaliação de Tecnologias em Saúde, com ênfase em revisão sistemática e avaliação econômica de tecnologias em saúde.

Thales Brendon Castano Silva

Farmacêutico, Especialista em Avaliação de Tecnologias em Saúde, Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica e Consultor técnico em Avaliação de Tecnologia em Saúde do Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde (DGITIS) do Ministério da Saúde.

Resumo: Introdução: A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é caracterizada por uma história natural heterogênea apesar de ser parcialmente prevista por características clínicas e genômicas. A terapia para LLC evoluiu de monoterapia com agentes alquilantes para quimioimunoterapia, onde cada um dos regimes de combinação demonstrou em estudos taxas prolongadas de sobrevida livre de progressão, em comparação com regimes semelhantes que não contêm anticorpos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de estudos publicados na literatura que avaliaram a eficácia e segurança de ofatumumabe *versus* ibrutinibe. Foram pesquisadas plataformas de buscas, incluindo Pubmed (Medline), Cochrane e EMBASE, com várias combinações de termos, bem como buscas manuais. A qualidade metodológica foi avaliada pela ferramenta da Cochrane. **Resultados:** Das 344 publicações, 3 foram finalmente incluídas e relatam resultados de um único ensaio clínico randomizado. Os resultados demonstram que entre os pacientes com LLC ou SLL recidivada, incluindo aqueles que tiveram uma curta duração de resposta à terapia anterior ou que apresentaram anormalidades citogenéticas adversas, o foi superior ao ofatumumabe em relação à SLP, SG e taxa de resposta em média apesar de apresentar mais eventos adversos graves. **Conclusão:** O ibrutinibe, em comparação com o ofatumumabe, melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, a sobrevida global e a taxa de resposta entre os pacientes com LLC ou SLL previamente tratados. Em termos de segurança, mais efeitos adversos graves foram relatados com ibrutinibe e por isso, é necessário cautela para a tomada de decisão em relação ao uso devido a escassez de evidências mais robustas que sustentem os possíveis benefícios.

Palavras-chave: Leucemia Linfocítica Crônica Refratária; Ofatumumabe; Ibrutinib.

Abstract: Introduction: Chronic Lymphoid Leukemia (CLL) is characterized by a heterogeneous natural history despite being partially predicted by clinical and genomic characteristics. LLC therapy has evolved from monotherapy with alkylating agents to chemoimmunotherapy, where each combination regimen has shown prolonged progression-free survival rates in studies compared to similar regimens that do not contain antibodies. **Methods:** A systematic review of studies published in the literature that evaluated the efficacy and safety of ofatumumab versus ibrutinib was performed. Search platforms were searched, including Pubmed (Medline), Cochrane and EMBASE, with various combinations of terms, as well as manual searches. Methodological quality was assessed using the Cochrane tool. **Results:** Of the 344 publications, 3 were finally included and report results from a single randomized clinical trial. The results demonstrate that among patients with recurrent CLL or SLL, including those who had a short duration of response to previous therapy or who had adverse cytogenetic abnormalities, ibrutinib was superior to ofatumumab in relation to SLP, SG and average response rate despite having more serious adverse events. **Conclusion:** ibrutinib, compared to ofatumumab, significantly improved progression-free survival, overall survival and response rate among previously treated CLL or SLL patients. In terms of safety, more serious adverse effects have been reported with ibrutinib and therefore caution is needed when making a decision regarding use due to a lack of more robust evidence to support the possible benefits.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia Refractaria; Ofatumamab; Ibrutinib.

Introdução

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia do sistema linfohematopoético com características epidemiológicas peculiares que a distinguem de outras leucemias em muitos aspectos¹. É a leucemia mais frequente em adultos nos países ocidentais, uma incidência anual de duas a seis por 100.000 pessoas, com média de idade de 72 anos no diagnóstico inicial, ocupando 22% a 30% de todas as leucemias, sendo extremamente rara nos países asiáticos. A etiologia da LLC é ainda desconhecida e o curso clínico muito heterogêneo^{2,3}.

A LLC é tipicamente diagnosticada em estágio inicial e é monitorada sem terapia até os sintomas desenvolver. Pacientes com LLC/SLL recidivada e fatores de alto risco conhecidos, como deleção 17p (del [17p]), aberrações TP53 (deleção/mutação), deleção 11q (del [11q]) ou região variável da cadeia pesada de imunoglobulina não-mutada (o gene IGHV) tem um prognóstico ruim e as recentes atualizações das diretrizes do Workshop Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crônica (IWCLL) recomendam o teste desses fatores de alto risco para ajudar nas decisões de tratamento^{4,5,6}.

O tratamento para LLC evoluiu da monoterapia com agentes alquilantes para a quimioimunoterapia. Cada um dos regimes de combinação mostrou taxas prolongadas de sobrevida livre de progressão, em comparação com regimes semelhantes que não contêm anticorpos^{7,8}. Para pacientes com LLC recidivada geralmente inclui regimes como bendamustina⁹ e rituximab¹⁰, ofatumumabe, ou agentes de investigação¹¹.

O ofatumumab foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos com base em um estudo de grupo único envolvendo pacientes com resistência à terapia com fludarabina e alemtuzumab; com uma taxa de resposta geral de 58%, e foi recomendado nas diretrizes de consenso internacional como uma opção terapêutica para pacientes com LLC previamente tratada^{12,13}. É um anticorpo totalmente humanizado que tem como alvo um epítipo único na molécula CD20 expressa em células B humanas, resultando em maior afinidade de ligação a CD20, taxa de dis-

sociação prolongada e morte celular aumentada devido à maior atividade do CDC e atividade ADCC semelhante em comparação ao rituximabe, especialmente nas células que expressam baixos níveis de CD20^{14,15}.

O ibrutinibe é um inibidor covalente oral de primeira classe da tirosina quinase de Bruton, uma enzima essencial na sinalização, *homing* e adesão dos receptores de células B, inicialmente aprovado para o tratamento de LLC em pacientes que receberam ≥ 1 terapia anterior, com base em alta taxa e durabilidade da resposta demonstradas em um estudo de fase 2 de braço único¹⁶.

Em vista das preocupações com os diferenciais de custo entre as opções de escolha para o tratamento de LLC, além da escassez de estudos que comparam em termos de eficácia, efetividade e segurança diferentes tratamentos, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do ofatumumabe *versus* ibrutinibe em pacientes com leucemia linfocítica crônica refratária por meio de uma revisão sistemática. Os resultados ajudarão a informar futuras tomadas de decisão para incorporação e utilização de recursos.

Metodologia

Essa revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)¹⁷ e do Handbook da Cochrane¹⁸.

Estratégia de banco de dados e pesquisa

Uma pesquisa eletrônica foi realizada em artigos publicados até abril de 2020 em bancos de dados incluindo MEDLINE (PubMed), literatura latino-americana e ciências da saúde do Caribe (LILACS), EMBASE e Cochrane Library. Várias combinações de termos foram usadas seguindo o pico (população, estratégia de intervenção, comparação e resultado): pacientes com leucemia linfocítica crônica refratária, ofatumumabe, ibrutinibe (Quadro 1). Como complemento à busca eletrônica, foi realizada uma busca nas referências de todos os estudos incluídos e no Google Academics.

Quadro 1. Pergunta estruturada

Plataforma de busca	Estratégia de busca	Resultados
Lilacs	"IBRUTINIB" or "IBRUTINIBE" [Palavras] and "OFATUMUMABE" [Palavras]	1
Medline (Pubmed)	(((((B cell Leukemia[Title/Abstract]) OR Lymphocytic leukemia[Title/Abstract]) OR Chronic lymphocytic leukemia[Title/Abstract]) OR Small lymphocytic leukemia[Title/Abstract])) AND (((Recurrent[Title/Abstract]) OR Refractory[Title/Abstract]) OR Relapse[Title/Abstract])) AND ((ibrutinib OR Imbruvica)) AND (((((ofatumumab[MeSH Terms]) OR ofatumumab) OR HUMAX-CD20 2F2) OR HUMAX-CD20-2F2) OR HUMAX-CD20, 2F2) OR arzerra) OR GSK1841157) OR GSK-1841157)	37
Cochrane library	#1 OFATUMUMAB, #2 IBRUTINIB #3 #1 and #2	42
Embase	('b cell leukemia'/exp OR 'lymphatic leukemia'/exp OR 'chronic lymphatic leukemia'/exp OR 'small lymphocytic leukemia'/exp) AND ('ibrutinib'/exp OR 'ofatumumab'/exp) AND ('recurrent disease'/exp OR refractory OR 'relapse'/exp) AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	264

Seleção de estudos e critérios de elegibilidade

Foram selecionados estudo de coorte de pacientes composta por pacientes com LLCR/R (de acordo com os critérios do Workshop Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crônica), recidivante ou refratárias após uma ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica, ensaio clínico randomizado de fase 3, com o sem cegamento, estudo que avaliaram comparativamente ofatumumabe e ibrutinibe principalmente em termos de eficácia e segurança.

Foram excluídos da seleção estudos que não fossem ensaios clínicos randomizados de fase 3, não ECR (devem incluir estudos históricos, análise de escalonamento de dose ou análise de avaliação de segurança), estudo com desfechos não relevantes

de eficácia e segurança, estudos com pacientes grávidas, protocolos clínicos, revisões, relatos de casos, estudos em animais, estudos in vitro, estudos farmacodinâmicos ou estudos que combinaram outros medicamentos, se a metodologia não fosse claramente relatada e se o tratamento de intervenção não incluísse os de interesse citados acima no texto.

Coleta de dados e avaliação da qualidade metodológica

Os estudos encontrados nas plataformas de buscas eletrônicas foram alocados em uma única base para excluir duplicatas e seleção usando app web Rayyan. Dois revisores independentes (TS e KP) avaliaram os títulos e resumos (fase 1) e o texto completo (fase 2). Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (XX). Os dados, incluindo qualidade metodológica, informações dos participantes, duração do tratamento, eficácia e dados de segurança, foram extraídos e coletados independentemente com cada revisor em uma planilha Excel previamente formulada e testada para esse fim.

Para avaliação da qualidade metodológica, utilizamos a ferramenta de risco de viés da Cochrane.

Considerou-se que não havia conflito de interesse no estudo, se em nenhuma parte do texto nenhum comentário sobre conflito de interesse fosse encontrado. Conflito de interesse refere-se a fontes de financiamento de empresas farmacêuticas ou quando havia um vínculo com qualquer um dos autores do estudo com as empresas farmacêuticas. Isso pode incluir honorários de oradores ou financiamento para conferências.

Síntese de Dados e Análise Estatística

Foi realizada análise exploratória e descritiva dos estudos. Não foi possível realizar meta-análises devido aos resultados serem provenientes de um único estudo.

Resultados

A triagem inicial recuperou 344 publicações das plataformas de busca. Após remover as 48 duplicatas, restavam 295 citações. Dois revisores indepen-

dentos fizeram a seleção em duas fases, usando o título e resumo (Fase 1) para atender aos critérios de inclusão excluíram 271 estudos. Na fase seguinte (Fase 2), 24 textos completos foram avaliados quanto à potencial elegibilidade, os quais excluíram 21 estudos por vários motivos (por exemplo, resumos de congresso, tratamento com outras intervenções, população em tratamento sem recidiva ou refratária). Ao final, 3^{19,20,21} publicações foram incluídas para análise completa (Figura 1).

O risco de viés do estudo RESONATE²² foi classificado como alto, alto risco de viés metodológico, essa classificação se estende para as três publicações incluídas. Entre os motivos para a classificação estão a não descrição dos métodos de randomização utilizados, falta de cegamento e relato seletivo de resultados para desfecho de segurança. Além disso, os autores envolvidos nos estudos possuem conflito de interesse.

A Tabela 1 resume as características dos estudos incluídos. As 03 publicações incluídas são relatos do mesmo estudo, ensaio clínico randomizado, multicêntrico e aberto que avaliou comparativamente os pacientes em tratamento com ibrutinibe (n=195) ou ofatumumabe (n=196). A média de idade e o desvio padrão dos pacientes era de 66,5 (9,53), 66,1 (10,15) e de 66,8 (8,88) anos na população geral, grupo ibrutinibe e grupo ofatumumabe, respectivamente. As características gerais entre os grupos foram muito semelhantes, nenhum pacientes com menos de 18 anos foi incluído, 38,9% dos pacientes tinham entre 18 e 65 anos e 61,1% tinham 65 anos ou mais. A maioria dos pacientes avaliados era do gênero masculino (68% no geral, 66,2% ibrutinibe e 69,9 para ofatumumabe)^{19,20,21}.

A maioria dos pacientes apresentava doença em estágio avançado (n=373, 95%). Os pacientes do grupo ibrutinibe foram submetidos a uma mediana de três terapias anteriores e os pacientes do grupo ofatumumabe foram submetidos a uma mediana de duas terapias anteriores. A maioria dos pacientes havia recebido tratamento prévio com análogos de purina, agentes alquilantes e anticorpos anti-CD20, que eram frequentemente administrados em combinação^{19,20,21}.

O desfecho primário analisado foi sobrevida livre de progressão (SLP), de acordo com as diretrizes da

IWCLL de 2008, o ibrutinibe prolongou significativamente a duração da SLP, tanto na análise primária com 18 meses após a inscrição do primeiro sujeito, como no acompanhamento geral de 74 meses da análise final. A mediana foi de 44,1 meses (intervalo de confiança de 95% [IC]: 38,5-56,2) no braço ibrutinibe e 8,1 meses (IC 95%: 7,8-8,3) no braço ofatumumabe. A taxa de risco para progressão ou morte no grupo ibrutinibe foi de 0,148 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,113-0,196; P<.0001), o que representa uma redução de 85% no risco de progressão ou morte entre pacientes tratados com ibrutinibe, em comparação com ofatumumabe^{19,20,21}.

Na análise de subgrupos, a SLP mediana foi de 40,6 meses (IC95%: 17,6-56,2) para pacientes com mutação del (17p) e TP53 (n = 38), 40,7 meses (IC95%: 25,4-57,3) para aqueles com del (17p) ou TP53 mutação (n = 48), e 56,9 meses (95% CI: 36,4 NE) para aqueles sem del (17p) e sem TP53 mutação (n = 68)¹⁹.

Para o desfecho de sobrevida global (SG), na análise primária, o ibrutinibe em comparação com o ofatumumabe foi superior, com taxa de risco de 0,43 (IC 95%: 0,24-0,79; P = 0,005), com o risco de morte reduzido em 37%¹⁹. A análise final foi realizada após o encerramento do estudo, com até 6 anos de seguimento pós-randomização, a SG mediana foi de 67,7 meses (IC 95%: 61,0 - NE) no braço ibrutinibe e 65,1 meses (IC 95%: 50,6 - NE) no braço do ofatumumabe, independentemente de o extenso cruzamento (68%) para o ibrutinibe (HR: 0,810; IC95%: 0,602-1,091). Na análise comparativa dos resultados de SG entre os braços de tratamento, censurada para cruzamentos, a SG foi melhor entre os pacientes inicialmente designados para ibrutinibe do que para ofatumumabe (HR: 0,639; IC95%: 0,418-0,975)²¹.

No desfecho taxa de resposta, avaliada pelo IRC, limitada ao tempo da análise primária, o grupo ibrutinibe teve um valor significativamente maior do que o grupo ofatumumabe, sendo que 42,6% dos pacientes no grupo ibrutinibe tiveram uma resposta parcial, em comparação com 4,1% no grupo ofatumumabe (odds ratio, 17,4; IC95%, 8,1 a 37,3; P <0,001). Uma resposta parcial com linfocitose foi observada em 20% dos pacientes que receberam ibrutinibe (resultando em uma taxa de resposta de 63%), condição que foi resolvida ainda durante o estudo em 77%

dos pacientes¹⁹. Na avaliação final, a taxa de resposta geral com ibrutinibe foi de 91% (resposta completa, resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea, 11%)²¹.

Em relação a segurança, a incidência de evento adverso (EA) graves foi maior no grupo que recebeu ibrutinibe (Afetados/em risco [%]: 141/195 [72,31%]) quando comparado ao que recebeu ofatumumabe (59/191 [30,89%]), apesar dos estudos relatarem que o ibrutinibe foi bem tolerado. Os EA mais frequentemente relatados durante todo o acompanhamento (ocorrendo em $\geq 20\%$ da população) permaneceram consistentes com os relatórios anteriores de pacientes tratados com ibrutinibe. Em até 71 meses de tratamento, os EAs hematológicos de grau ≥ 3 relatados geralmente incluíram neutropenia (25%), trombocitopenia (10%) e anemia (9%). Os EA não hematológicos de grau ≥ 3 comumente relatados incluíram pneumonia (21%), hipertensão (9%), infecção do trato urinário (7%), diarreia (7%) e fibrilação atrial (6%)^{19,20,21,22}.

A prevalência da maioria dos EA de grau ≥ 3 de interesse clínico com Ibrutinibe diminuiu ao longo do tempo. Entre os pacientes no braço do ibrutinibe, 17% (34/195) e 65% (126/195) dos pacientes necessitaram de reduções e detenções de doses, respectivamente, para gerenciar os EA. Dos 126 pacientes com uma dose retida por causa de EAs, 20 pacientes (16%) finalmente interromperam o ibrutinibe por causa de um EE, dos quais 13 descontinuações (10%) foram devidas ao mesmo EA que levou à retenção da dose. A frequência de EA que levaram à descontinuação do ibrutinibe permaneceu consistente ao longo do tempo e ocorreu em 6%, 3%, 4%, 4%, 6% e 4% dos pacientes nos anos de zero a um, um a dois, dois a três, três a quatro, quatro a cinco e cinco a seis, respectivamente^{22,21}.

Discussão

O estudo RESONATE é o único publicado que avaliou comparativamente os medicamentos ibrutinibe *versus* ofatumumabe, em termos de eficácia e segurança²². Outros relatos publicados sobre o RESONATE abordam adesão a terapia ou avaliam outros aspectos não relacionados a pergunta de pesquisa deste estudo^{23, 24, 25}.

Os resultados relatados nas publicações incluídas demonstram que entre os pacientes com LLC ou SLL recidivada, incluindo aqueles que tiveram uma curta duração de resposta à terapia anterior ou que apresentaram anormalidades citogenéticas adversas, o ibrutinibe foi superior ao ofatumumabe em relação à SLP, SG e taxa de resposta em média.

Em contraste com os resultados da análise primária do RESONATE, os resultados da análise final para o desfecho SLP em pacientes com mutação del (17p) ou TP53 (mas não ambas) foram semelhantes aos de pacientes com mutação del (17p) e TP53, mas as análises estão agregadas a limitações, devido ao pequeno número de pacientes nos subgrupos e a análise genética/molecular retrospectiva²¹.

A análise da SG é confundida pelo alto número de pacientes (n=133) que passaram para receber ibrutinibe, com pacientes no braço de atumumabe sem progressão com a doença mais indolente e com ibrutinibe usar a prolongada sobrevida dos pacientes que atravessaram. Apesar disso, quando censurado por crossover, a SG foi significativamente melhorada em pacientes tratados com ibrutinibe, embora a diferença na SG mediana para ibrutinibe vs ofatumumabe fosse pequena (2,6 meses)²¹.

Diferentes resultados foram relatados para avaliação do desfecho de taxa de resposta, em cada um dos dois grupos do estudo, a taxa de resposta determinada por avaliadores independentes foi menor que a taxa de resposta determinada pelos pesquisadores. O estudo justifica essa diferença, em parte, ao requisito em nosso estudo de tomografia computadorizada em série, realizada a cada 12 semanas, para confirmar a resposta.

Em relação a segurança, apesar dos estudos relatarem que o ibrutinibe foi bem tolerado e que a prevalência da maioria dos EAs de grau ≥ 3 de interesse clínico diminuiu a cada ano subsequente de tratamento, os resultados publicados do RESONATE demonstram que a incidência de EA graves foi maior no grupo ibrutinibe quando comparado ao ofatumumabe. O relato seletivo do desfecho na publicação com os resultados finais do estudo deve ser considerado como uma limitação importante de reporte, que deve ser interpretado com cautela e levando em consideração para tomada de decisão no tratamento²².

A população de pacientes no estudo RESONANTE foi caracterizada por uma alta prevalência de fatores previamente identificados como associados ao aumento do risco de transformação de Richter, incluindo fatores de risco genômicos e antecedentes que agregam carga de tratamento. Segundo relatos dos estudos, a maioria dos casos de transformação de Richter foi identificada no início do tratamento com ibrutinibe, com quase metade dos casos ocorrendo no primeiro ano.

Conclusão

Apenas um ensaio clínico randomizado com 3 publicações avaliando eficácia e segurança de ofatumumabe em comparação ibrutinibe foi encontrado na literatura. O ibrutinibe, em comparação com o ofatumumabe, melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, a sobrevida global e a taxa de resposta entre os pacientes com LLC ou SLL previamente tratados. Em termos de segurança, mais efeitos adversos graves foram relatados com ibrutinibe. É necessário cautela ao interpretar os resultados para tomada de decisão em relação ao uso dos medicamentos analisados devido a escassez de evidências mais robustas que sustentem tal recomendação.

Referências

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2017;92(9):946-965
2. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2020.* Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2020
3. Cancer Stat Facts: Leukemia-Chronic Lymphocytic Leukemia, 2010-2014. National Cancer Institute, Bethesda, MD. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>. Accessed on January 5, 2018
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2018;131(25):15.
5. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999;94(6):1840-1847.
6. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999;94(6):1848-1854.
7. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370:1101-10
8. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:1164-74.
9. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29:3559-66
10. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31:584-91
11. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008;111:5291-7
12. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:1749-55. Erratum, *J Clin Oncol* 2010;28:3670
13. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl 6):vi50-vi54.
14. ZHANG, Bodi. Ofatumumab. In: *MAbs.* Taylor & Francis, 2009. p. 326-331.
15. LEMERY, Steven J. et al. US Food and Drug Administration approval: ofatumumab for the

- treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. *Clinical Cancer Research*, v. 16, n. 17, p. 4331-4338, 2010.
16. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:13075–80.
 17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 21: 339:b2700.
 18. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 5.2.0 [updated June 2017]: The Cochrane Collaboration.
 19. BYRD, John C. et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 3, p. 213-223, 2014.
 20. BROWN, J. R. et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*, v. 32, n. 1, p. 83-91, 2018.
 21. BYRD, John C. et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*, v. 133, n. 19, p. 2031-2042, 2019.
 22. A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RESONATE™). *Clinical Trials.gov*, 2020. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01578707?view=results>>. Acesso em : 23 março 2020.
 23. COUTRE, Steven E. et al. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. *Blood advances*, v. 3, n. 12, p. 1799-1807, 2019.
 24. BARR, Paul M. et al. Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 129, n. 19, p. 2612-2615, 2017.
 25. BROWN, Jennifer R. et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*, v. 102, n. 10, p. 1796-1805, 2017.