

Inibidores BTK e BCL-2 no Tratamento de Primeira Linha da Leucemia Linfocítica Crônica em Pacientes de Alto Risco: Revisão Sistemática e Meta-Análise em Rede

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n2.4501>

BTK and BCL-2 Inhibitors in the First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in High-Risk Patients: Systematic Review and Network Meta-Analysis

Inhibidores de BTK Y BCL-2 en el Tratamiento de Primera Línea de la Leucemia Linfocítica Crónica en Pacientes de Alto Riesgo: Revisión Sistemática y un Metaanálisis en Red

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque¹; Cláudia Lima Vieira²; Isabel Cristina de Almeida Santiago³; Aline do Nascimento⁴; Raphael Duarte Chanca⁵; Bernardo Rangel Tura⁶; Marcelo Goulart Correia⁷; Laura Augusta Barufaldi⁸

RESUMO

Introdução: Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) com alto risco têm menores taxas de resposta, curso clínico mais agressivo e resistência à quimioterapia padrão, representando um desafio para o tratamento. Os inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK – ibrutinibe e acalabrutinibe) e o inibidor BCL-2 (venetoclax) podem ser utilizados nesses casos. **Objetivo:** Identificar e avaliar a eficácia e a segurança do uso de ibrutinibe, acalabrutinibe e venetoclax no tratamento de primeira linha em pacientes com LLC de alto risco. **Método:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que avaliaram pacientes adultos com LLC, portadores de deleção 17p ou mutação TP53 e sem tratamento prévio. Foram pesquisadas as bases PubMed, EMBASE, LILACS e *Cochrane Library*, e realizadas avaliação do risco de viés pela ferramenta RoB 2 da Cochrane e avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE. **Resultados:** Na meta-análise em rede para sobrevida livre de progressão (SLP), venetoclax + obinutuzumabe (RR: 0,62; IC 95% 0,41-0,95; $p = 0,027$) e acalabrutinibe + obinutuzumabe (RR: 0,74; IC 95% 0,55-0,99; $p = 0,043$) apresentaram menor risco de progressão ou óbito, com significância considerada limítrofe. Ibrutinibe + obinutuzumabe (RR: 0,93; IC 95% 0,86-1,00; $p = 0,054$) não apresentou diferença significativa na SLP para pacientes com LLC de alto risco. **Conclusão:** O tratamento de primeira linha com inibidores de BTK (ibrutinibe e acalabrutinibe) e o inibidor BCL-2 (venetoclax), associados a agentes monoclonais anti-CD20 – especialmente o obinutuzumabe –, tem sido proposto como padrão para a maioria dos pacientes com LLC. Entretanto, pelos resultados desta revisão com meta-análise em rede, não foi possível confirmar essa recomendação. **Palavras-chave:** Leucemia Linfocítica Crônica de Células B; Inibidores de Proteína Tirosina Quinase; Protocolos Antineoplásicos; Revisão Sistemática; Metaanálise em Rede.

ABSTRACT

Introduction: Patients with high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL) have lower response rates, a more aggressive clinical course, and resistance to standard chemotherapy, representing a treatment challenge. Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTK – ibrutinib and acalabrutinib) and the BCL-2 inhibitor (venetoclax) can be used in these cases. **Objective:** To identify and evaluate studies on the efficacy and safety of the use of ibrutinib, acalabrutinib and venetoclax in first-line treatment in patients with high-risk CLL. **Method:** Systematic review of randomized clinical trials that evaluated adult patients with CLL, carriers of 17p deletion or TP53 mutation and without prior treatment. The PubMed, EMBASE, LILACS and Cochrane Library databases were searched, and the risk of bias was assessed using the Cochrane RoB 2 tool and the quality of evidence was assessed with GRADE. **Results:** In the network meta-analysis for progression-free survival (PFS) venetoclax + obinutuzumab (RR: 0.62; 95%CI 0.41-0.95; p value 0.027) and acalabrutinib + obinutuzumab (RR: 0.74; 95% CI 0.55-0.99; p value 0.043) presented a lower risk of progression or death, with significance considered borderline. Ibrutinib + obinutuzumab (RR: 0.93; 95% CI 0.86-1.00; p value 0.054) did not show a significant difference in PFS for patients with high-risk CLL. **Conclusion:** First-line treatment with BTK inhibitors (ibrutinib and acalabrutinib) and the BCL-2 inhibitor (venetoclax) associated with anti-CD20 monoclonal agents – especially obinutuzumab – have been proposed as the standard for most patients with CLL. However, based on the results of this review with network meta-analysis, it was not possible to confirm this recommendation.

Key words: Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell; Tyrosine Protein Kinase Inhibitors; Antineoplastic Protocols; Systematic Review; Network Meta-Analysis.

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) de alto riesgo tienen tasas de respuesta más bajas, un curso clínico más agresivo y resistencia a la quimioterapia estándar, lo que representa un desafío para el tratamiento. En estos casos se pueden utilizar los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK - ibrutinib y acalabrutinib) y el inhibidor de BCL-2 (venetoclax). **Objetivo:** Identificar y evaluar estudios sobre la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib, acalabrutinib y venetoclax en el tratamiento de primera línea en pacientes con LLC de alto riesgo. **Método:** Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios que evaluaron pacientes adultos con LLC, portadores de delección 17p o mutación TP53 y sin tratamiento previo. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, EMBASE, LILACS y Cochrane Library y se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta Cochrane RoB 2 y la calidad de la evidencia se evaluó mediante GRADE. **Resultados:** En el metaanálisis en red para la supervivencia libre de progresión (SSP) venetoclax + obinutuzumab (RR: 0,62; IC 95% 0,41-0,95; valor de p 0,027) y acalabrutinib + obinutuzumab (RR: 0,74; IC 95% 0,55-0,99; valor de p 0,043) presentaron un menor riesgo de progresión o muerte, con una significación considerada límite. Ibrutinib + obinutuzumab (RR: 0,93; IC del 95 %: 0,86-1,00; valor de p 0,054) no mostró una diferencia significativa en la SSP para pacientes con LLC de alto riesgo. **Conclusión:** El tratamiento de primera línea con inhibidores de BTK (ibrutinib y acalabrutinib) y el inhibidor de BCL-2 (venetoclax), asociados con agentes monoclonales anti-CD20, especialmente obinutuzumab, se ha propuesto como estándar para la mayoría de los pacientes con LLC. Sin embargo, según los resultados de esta revisión con metaanálisis en red, no fue posible confirmar esta recomendación. **Palabras clave:** Leucemia Linfocítica Crónica de Células B; Inhibidores de la Tirosina Proteína Quinasa; Protocolos Antineoplásicos; Revisión Sistemática; Metaanálisis en Red.

^{1-5,8}Instituto Nacional de Câncer (INCA), Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev), Divisão de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mails: rita.albuquerque@inca.gov.br; claudia.lima@inca.gov.br; isantiago@inca.gov.br; aline.nascimento@inca.gov.br; raphael.chanca@inca.gov.br; laura.barufaldi@inca.gov.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-3174-3689>; <https://orcid.org/0000-0002-9514-5178>; <https://orcid.org/0000-0002-8066-5357>; <https://orcid.org/0000-0001-8801-6012>; <https://orcid.org/0000-0002-1023-245X>; <https://orcid.org/0000-0001-9040-4399>

^{6,7}Instituto Nacional de Cardiologia, Núcleo de Bioestatística e Bioinformática. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mails: btura@gmail.com; mgoulart.inc@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-6890-0705>; <https://orcid.org/0000-0002-3446-5741>

Endereço para correspondência: Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque. Rua Marquês de Pombal, 125, 7º andar – Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20230-240. E-mail: rita.albuquerque@inca.gov.br



INTRODUÇÃO

Na leucemia linfocítica crônica (LLC), ocorre acúmulo de linfócitos B redondos monomórficos no sangue, medula óssea e órgãos linfoides¹. Sua manifestação clínica e evolução são bastante variáveis. Para a maioria dos pacientes, trata-se de uma doença assintomática ao diagnóstico e não requer tratamento. Contudo, para outros, se apresenta em estado de progressão e há a necessidade de tratamento logo após o diagnóstico. Os achados clínicos mais usuais incluem: anemia, trombocitopenia, linfadenopatias palpáveis e/ou esplenomegalia, fadiga, febre, sudorese noturna, perda de peso não intencional e plenitude abdominal com saciedade precoce. Também pode haver maior suscetibilidade a infecções^{2,3}.

O diagnóstico de LLC é mais frequente em homens, caucasianos, com idade entre 65 e 74 anos. Entre os anos de 2016 e 2020, a taxa de incidência ajustada por idade nos Estados Unidos foi de 4,6 por 100 mil indivíduos por ano. No mesmo período, a taxa de mortalidade ajustada por idade correspondeu a 1,1 por 100 mil indivíduos por ano. A taxa de sobrevivência relativa em cinco anos (2013-2019) foi de 88%. Segundo o *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), foram estimados 18.740 casos novos e 4.490 (0,7%) óbitos para o ano de 2023⁴.

No Brasil, considerando todas as leucemias combinadas, visto que não há estimativas específicas para LLC, a taxa de mortalidade, ajustada para a população mundial em 2020, foi de 3,18 óbitos por 100 mil habitantes, o que correspondeu a 6.738 óbitos por leucemias. Para o período de 2023 a 2025, são esperados 11.540 casos novos para cada ano, o que corresponde a um risco estimado de 5,33 por 100 mil habitantes⁵.

Para o tratamento, são avaliados marcadores prognósticos citogenéticos, uma vez que, em até 80% dos pacientes com LLC, são encontradas alterações cromossômicas, como: deleção 13q, deleção 11q, deleção 17p e trissomia 12. A deleção 13q é a alteração mais comum, ocorre em 55-60% dos casos e está associada a um curso benigno da doença, quando detectada de forma isolada. A deleção 11q está presente em aproximadamente 10% dos casos em estágio inicial, e 25% em pacientes com estádios avançados da doença e sem tratamento prévio com quimioterapia. Geralmente, os portadores dessa alteração apresentam progressão rápida e prognóstico menos favorável. A deleção 17p é observada em 5-8% dos pacientes virgens de quimioterapia e frequentemente ocorre em associação com a inativação do gene supressor de tumor TP53. A trissomia 12 é verificada entre 10-20% dos pacientes e está associada a um prognóstico intermediário⁶.

A deleção 17p e a mutação TP53 são marcadores preditivos e prognósticos importantes para a tomada de

decisão no tratamento da LLC, pois esses perfis tendem a ter menores taxas de resposta e curso clínico mais agressivo, com diminuição da sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Além disso, esses pacientes apresentam resistência à quimioterapia padrão e resposta prejudicada à quimioimunoterapia. Por esse motivo, a investigação de mutações genéticas é recomendada em pacientes com LLC antes do início do tratamento^{3,7}.

Estudos apontam que, para esses pacientes com pior prognóstico, no presente estudo denominados pacientes de alto risco, o uso de inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK), tais como ibrutinibe e acalabrutinibe, e o inibidor BCL-2 (venetoclax) podem ser utilizados. Esta revisão sistemática e meta-análise em rede busca identificar e avaliar estudos sobre eficácia e segurança do uso de ibrutinibe, acalabrutinibe e venetoclax no tratamento de primeira linha em pacientes com LLC de alto risco.

MÉTODO

Para a elaboração desta revisão sistemática, foram seguidas as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁸. O protocolo (CRD42023417320) foi previamente registrado no repositório *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)⁹.

Foi definida a seguinte pergunta de estudo: “a utilização de inibidores BTK (ibrutinibe e acalabrutinibe) e inibidor de BCL-2 (venetoclax) é mais eficaz e segura do que quimioimunoterapia (clorambucil + obinutuzumabe) para o tratamento de primeira linha da LLC em pacientes com deleção 17P ou mutação TP53?”

A população de interesse foram pacientes adultos com diagnóstico de LLC, com deleção 17p ou mutação TP53 e sem tratamento prévio; as intervenções investigadas foram inibidores BTK (ibrutinibe e acalabrutinibe) e inibidor de BCL-2 (venetoclax); os desfechos avaliados foram eficácia (sobrevida) e segurança (eventos adversos – EA graus 3-4, suspensão do tratamento e óbito), e o desenho de estudo considerado foram ensaios clínicos randomizados (ECR).

Em 24 de abril de 2023, foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas PubMed, EMBASE, LILACS e *Cochrane Library*, sendo atualizadas posteriormente em 2 de agosto de 2023. As estratégias de busca estão disponíveis no material suplementar. Foram utilizados descritores indexados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), *Medical Subject Headings* (MeSH) e *Embase Subject Headings* (Emtree). Não houve restrição para data e idioma das publicações. Foi utilizado filtro para ECR. O processo de elaboração das estratégias de busca atendeu às recomendações do *Peer Review of Electronic Search Strategies* (PRESS)¹⁰.



A seleção foi realizada por dois pesquisadores (RCRA e CLV) de forma independente, primeiro pela leitura de títulos e resumos e, em seguida, pela avaliação dos textos na íntegra, utilizando o programa *Rayyan*¹¹. As divergências foram discutidas e resolvidas em consenso. A lista dos estudos excluídos está disponível no material suplementar.

Para a extração dos dados, foi utilizado um formulário previamente elaborado em planilha *Microsoft Office Excel*. As informações extraídas dos artigos selecionados incluíram: autor e ano de publicação, localidade, especificações do desenho do estudo, critérios de inclusão e exclusão, número total de participantes, intervenções, idade, sexo, tempo de acompanhamento e desfechos de eficácia e segurança. A extração dos dados também foi realizada de forma independente pela mesma dupla de pesquisadores, sendo as divergências resolvidas em consenso.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos selecionados, foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias (RoB 2)*, versão 2.0, da Cochrane¹². A etapa de avaliação do risco de viés também foi realizada de forma independente pela mesma dupla de pesquisadores e as divergências discutidas e resolvidas por consenso. A avaliação da qualidade da evidência foi realizada pela ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*¹³.

Na meta-análise em rede, foram combinadas estimativas diretas e indiretas dos efeitos dos tratamentos em uma única análise utilizando abordagem frequentista. Esse método utilizou modelagem estatística para estimar os efeitos relativos comparando todos os tratamentos entre si; assim como gerar probabilidades, dadas as suposições subjacentes de que um tratamento específico é melhor do que os outros^{14,15}. A meta-análise em rede tem vantagens sobre a meta-análise em pares, como o esclarecimento de resultados inconsistentes de vários estudos, incluindo múltiplos comparadores comuns e o cálculo de efeito indireto na falta de comparações diretas ausentes entre tratamentos importantes. Além disso, pode fornecer maior poder estatístico e validação cruzada do efeito de tratamento observado de conexões fracas com conectividade de rede razoável e tamanhos de amostra suficientes. No entanto, seu uso inadequado pode ocasionar resultados equivocados e manifestar baixa conectividade de rede e, portanto, baixo poder estatístico. Além disso, as evidências indiretas ainda são observacionais e devem ser interpretadas com cautela¹⁴. A análise foi realizada no *web* aplicativo *Shiny*¹⁶.

Os dados foram extraídos e sintetizados utilizando um modelo de efeitos randômicos e foram gerados *forest plots* (gráficos em floresta) para fornecer uma representação visual das comparações indiretas entre os diferentes

estudos. A SLP foi medida desde o início do tratamento até a progressão da doença ou morte por qualquer causa aos 48 meses. Esse ponto de corte foi estabelecido pelos autores para padronizar o tempo de seguimento entre os estudos. Um determinado tratamento foi considerado eficaz quando o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para risco relativo (RR) não ultrapassou o valor de 1,0. Adicionalmente, foram calculados *P-scores* para avaliar a classificação dos tratamentos por meio da certeza de que um tratamento é melhor do que outro, pelo cálculo da média de todos os tratamentos concorrentes^{17,18}.

RESULTADOS

Foram identificados 2.360 registros e, entre estes, foram excluídas 506 duplicatas, sobrando 1.854 registros para a leitura de títulos e resumos. Nessa etapa, 1.799 registros não cumpriram os critérios de elegibilidade e foram excluídos, restando 55 registros para a leitura de texto completo. Por fim, permaneceram seis estudos referentes a três ECR (Figura 1). A listagem dos artigos excluídos, após leitura do texto completo, é apresentada no material suplementar.

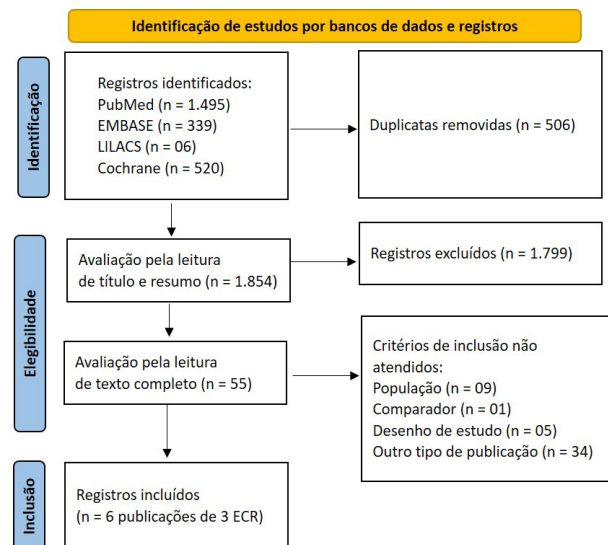


Figura 1. Fluxograma de seleção e elegibilidade dos estudos

Fonte: Adaptado de PRISMA 2020⁹.

No Quadro 1, são apresentadas as características dos estudos selecionados e, no Quadro 2, os resultados para SLP nos três ECR multicêntricos de fase III para pacientes com LLC de alto risco.

A população total do estudo CLL14¹⁹ foi composta por 432 pacientes com diagnóstico de LLC e, destes, 49 pacientes possuíam deleção 17p e/ou mutação



Quadro 1. Caracterização dos ensaios clínicos selecionados para inclusão na revisão sistemática

Estudo	País	Total de participantes	População	Intervenções	Sexo masculino (n; %)	Idade (mediana em anos)*	Tempo de seguimento*
CLL14 Study (NCT02242942)	Multicêntrico (21 países)	432 pacientes	Pacientes de ambos os sexos com 18 anos ou mais com LLC ativa não tratada anteriormente; exigindo tratamento de acordo com os critérios iwCLL	Venetoclax + obinutuzumabe Clorambucil + obinutuzumabe	Venetoclax + obinutuzumabe: (146; 67,6%) Clorambucil + obinutuzumabe: (143; 66,2%)	Venetoclax + obinutuzumabe: 72 (43–89) Clorambucil + obinutuzumabe: 71 (41–89)	72 meses
ELEVATE-TN (NCT02475681)	Multicêntrico (18 países)	535 pacientes	Pacientes de ambos os sexos com idade ≥ 65 anos ou 18–65 anos com comorbidades (escala cumulativa de classificação de doença-geriátrica > 6 , depuração de creatinina 30–69 mL/min por Cockcroft-Gault), <i>status</i> de desempenho ECOG de 0, 1 ou 2 e outros	Acalabrutinibe + obinutuzumabe Acalabrutinibe Clorambucil + obinutuzumabe	Acalabrutinibe + obinutuzumabe: (111; 62%) Acalabrutinibe: (111; 62%) Clorambucil + obinutuzumabe: (106; 59,9%)	Acalabrutinibe + obinutuzumabe: 70 (41–88) Acalabrutinibe: 70 (44–87) Clorambucil + obinutuzumabe: 71 (46–91)	59 meses
iLLUMINATE (NCT02264574)	Multicêntrico (16 países)	229 pacientes	Pacientes de ambos os sexos com LLC não tratada anteriormente; exigindo tratamento de acordo com os critérios do iwCLL; com idade ≥ 65 anos ou < 65 anos (pontuação de classificação de doença cumulativa > 6 , depuração de creatinina < 70 mL/min, <i>status</i> de desempenho do ECOG de 0-2)	Ibrutinibe + obinutuzumabe Clorambucil + obinutuzumabe	Ibrutinibe + obinutuzumabe: (67; 59%) Clorambucil + obinutuzumabe: (79; 68%)	Ibrutinibe + obinutuzumabe: 70 (66–75) Clorambucil + obinutuzumabe: 72 (66–77)	48 meses

Legendas: LLC = leucemia linfocítica crônica; iwCLL = *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; e ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*.

*Dados das publicações mais recentes (maior tempo de seguimento) e para toda a população com LLC (independentemente de deleção e mutação).

TP53. A mediana de idade dos participantes foi de 72 anos, com variação de 41 a 89 anos. Nesse ECR, foi comparado o uso de venetoclax + obinutuzumabe *vs* clorambucil + obinutuzumabe. Os pacientes com deleção 17p e/ou mutação TP53 que receberam venetoclax + obinutuzumabe apresentaram redução de 52% no risco de óbito ou progressão da doença em comparação aos pacientes que receberam clorambucil + obinutuzumabe (*hazard ratio* – HR: 0,48; IC 95% 0,24-0,94).

No estudo ELEVATE-TN²⁰, a população total foi formada por 535 pacientes com diagnóstico de LLC e, destes, 50 pacientes possuíam deleção (17p) (p13.1) e/ou mutação TP53. A idade mediana de toda a população foi de 70 anos, variando entre 41 e 91 anos. O ECR avaliou a utilização de acalabrutinibe + obinutuzumabe *vs* acalabrutinibe em monoterapia

vs clorambucil + obinutuzumabe. Os pacientes que receberam acalabrutinibe + obinutuzumabe apresentaram redução de 83% no risco de óbito ou progressão da doença (HR: 0,17; IC 95% 0,07-0,42; $p < 0,0001$) quando comparados aos pacientes que receberam clorambucil + obinutuzumabe.

Por fim, o estudo iLLUMINATE²¹ teve a participação de 229 pacientes, destes, 148 apresentavam características genéticas de alto risco, como: del[17p], del[17p] /mutação TP53, del[11q] e/ou IGHV não mutado. A idade mediana dos participantes foi de 71 anos, com intervalo interquartil de 66 a 76 anos. Esse ECR comparou o uso do ibrutinibe + obinutuzumabe *vs* clorambucil + obinutuzumabe. O grupo de pacientes que utilizou o ibrutinibe + obinutuzumabe apresentou redução de 83% no risco de óbito ou de progressão da doença em comparação ao

grupo que recebeu clorambucil + obinutuzumabe (HR: 0,17; IC 95% 0,10-0,28).

O tempo de seguimento nos três estudos variou de 48 a 72 meses. Para a subpopulação de interesse, pacientes de alto risco, os três estudos apresentaram somente dados para SLP (Quadro 2).

Em relação à eficácia clínica, foi realizada meta-análise em rede para SLP das terapias, considerando clorambucil + obinutuzumabe como comparador.

As terapias com venetoclax + obinutuzumabe (RR: 0,62; IC 95% 0,41-0,95; $p = 0,027$) e acalabrutinibe + obinutuzumabe (RR: 0,74; IC 95% 0,55-0,99; $p = 0,043$) apresentaram menor risco de progressão ou óbito, com significância considerada limítrofe. Ibrutinibe + obinutuzumabe (RR: 0,93; IC 95% 0,86-1,00; $p = 0,054$) não apresentou diferença significativa na SLP para pacientes com LLC de alto risco, visto que o limite superior do IC 95% atingiu o valor da nulidade.

Venetoclax apresentou o maior valor de *P-score*, tendo assim 90% de chance de ser melhor do que todos os outros tratamentos, seguido por acalabrutinibe com 72% de

chance e ibrutinibe com 36% de chance. O clorambucil (tratamento de referência) apresentou 2% de chance de ser melhor do que todos os demais tratamentos.

As probabilidades de ranqueamento para todas as classificações possíveis de tratamento (rankogramas) são apresentadas no material suplementar. Os gráficos sugerem que venetoclax tem maior probabilidade de ser o melhor tratamento, seguido por acalabrutinibe em segundo lugar, ibrutinibe em terceiro lugar e clorambucil como a última opção de tratamento (Figuras 2 e 3).

Com relação ao perfil de segurança, foram disponibilizados dados de EA graus 3 e 4 para toda a população dos três estudos. Não foram apresentados os resultados para a subpopulação de interesse (material suplementar). Ocorreram óbitos por EA nos três estudos, e a maior frequência foi observada no grupo que recebeu clorambucil + obinutuzumabe nos ensaios CLL14¹⁹ e ELEVATE-TN²⁰. No estudo iLLUMINATE²¹, a frequência de óbitos foi mais elevada no grupo que recebeu ibrutinibe + obinutuzumabe. Neutropenia foi o EA, graus 3 e 4, mais presente nos três ECR, sendo mais frequente no

Quadro 2. Sobrevida livre de progressão para pacientes com LLC com alto risco

Estudo	Tecnologias utilizadas e número de indivíduos	Estimativa	Observações*
CLL14 Study (NCT02242942)	Venetoclax + obinutuzumabe (n= 25)	HR: 0,48 (0,24-0,94) (Não apresentou p)	Pacientes com mutação del(17p) e/ou TP53 apresentaram maior SLP quando tratados com venetoclax + obinutuzumabe em comparação com clorambucil + obinutuzumabe (SLP em 5 anos: 40,6% vs 15,6%)
	Clorambucil + obinutuzumabe (n= 24)		
ELEVATE-TN (NCT02475681)	Acalabrutinibe + obinutuzumabe (n= 25)	HR: 0,17 (0,07-0,42) $p < 0,0001$	Em pacientes de subgrupos genéticos de alto risco, incluindo del(17) (p13.1) e/ou TP53 mutado, a SLP mediana não foi alcançada nos braços contendo acalabrutinibe vs 17,5 meses para obinutuzumabe + clorambucil (ambos $p < 0,0001$) Nos braços de acalabrutinibe + obinutuzumabe e acalabrutinibe em monoterapia, as taxas de SLP em 48 meses foram de 74,8% e 76,2%, respectivamente, para pacientes com del(17)(p13.1) e/ou TP53 mutado
	Clorambucil + obinutuzumabe (n= 25)		
iLLUMINATE (NCT02264574)	Ibrutinibe + obinutuzumabe (n= 73)	HR: 0,17 (0,10-0,28) $p < 0,0001$	Pacientes com características de alto risco (del[17p], del[17p]/mutação TP53, del[11q] e/ou IGHV não mutado) apresentaram maior SLP quando tratados com ibrutinibe mais obinutuzumabe vs clorambucil mais obinutuzumabe (SLP em 42 meses: 70% vs 12%)
	Clorambucil + obinutuzumabe (n= 75)		

Legendas: LLC = leucemia linfocítica crônica; HR = *hazard ratio*; SLP = sobrevida livre de progressão.

*Indivíduos com subgrupos genéticos de alto risco presentes em cada ensaio clínico randomizado: CLL14 Study (deleção 17p, mutação TP53); ELEVATE-TN (deleção 17p, mutação TP53, deleção 13q); iLLUMINATE (deleção 17p, mutação TP53, deleção 11q, IGHV não mutado).



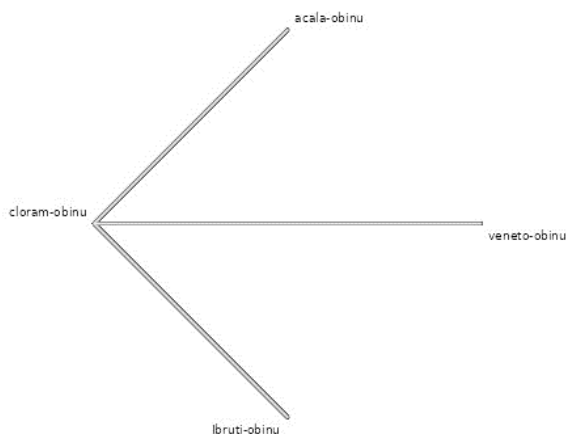


Figura 2. Gráfico dos tratamentos considerados na meta-análise em rede

Legenda: cloram-obinu = clorambucil + obinutuzumabe; acala-obinu = acalabrutinibe + obinutuzumabe; veneto-obinu = venetoclax + obinutuzumabe; ibruti-obinu = ibrutinibe + obinutuzumabe.

grupo controle dos estudos iLLUMINATE²¹ (clorambucil + obinutuzumabe) e ELEVATE-TN²⁰ (clorambucil + obinutuzumabe), enquanto no CLL14¹⁹ foi mais frequente no grupo intervenção (venetoclax + obinutuzumabe). Trombocitopenia, segunda malignidade primária, anemia, pneumonia e reação relacionada à infusão também foram reportados no CLL14¹⁹ e no iLLUMINATE²¹. Trombocitopenia e segunda malignidade primária foram mais frequentes no grupo de intervenção em ambos os estudos. Anemia e pneumonia foram mais frequentes no grupo de intervenção no CLL14¹⁹, já no iLLUMINATE²¹, no grupo controle. Reação relacionada à infusão teve frequência similar nos grupos controle e intervenção no CLL14¹⁹ e frequência maior no grupo controle no iLLUMINATE²¹. Finalmente, infecções e eventos cardíacos estavam presentes somente no ELEVATE-TN²⁰,

sendo mais comuns no grupo que recebeu acalabrutinibe + obinutuzumabe.

No que diz respeito ao risco de viés, os três ECR foram classificados como baixo risco na avaliação global. A análise foi realizada para os desfechos SLP e neutropenia. Segundo o GRADE, a confiança na evidência foi considerada alta para ambos os desfechos (material suplementar).

Nesta meta-análise em rede, não foi possível avaliar a presença de inconsistência e heterogeneidade estatística, pois foram utilizados somente três estudos. No entanto, pode ser verificado por inspeção visual do *forest plot* que a magnitude e a direção das estimativas de efeito são semelhantes, assim como os IC dos três estudos estão sobrepostos. Os estudos aparentam ter homogeneidade clínica entre eles, pois a idade dos participantes, tempo de seguimento, plano de tratamento, formas de administração e doses do comparador são similares.

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados pelos três ECR, individualmente, indicaram maior SLP nos pacientes com LLC de alto risco tratados em primeira linha com inibidores de BTK (ibrutinibe e acalabrutinibe) e inibidor de BCL-2 (venetoclax), em associação ao obinutuzumabe, quando comparados à quimioimunoterapia (clorambucil + obinutuzumabe).

Entretanto, a meta-análise em rede demonstrou superioridade para essa indicação para venetoclax e acalabrutinibe, ambos associados ao obinutuzumabe. Porém, esse benefício apresentou IC limítrofe e deve ser interpretado com cautela. Com relação ao ibrutinibe + obinutuzumabe, foi observada inexistência de diferença significativa para o desfecho de eficácia medido por SLP, em comparação a clorambucil + obinutuzumabe.

Ranking method

P-Score

Tratamentos	Ranking
veneto-obinu	0.90
acala-obinu	0.72
ibruti-obinu	0.36
cloram-obinu	0.02

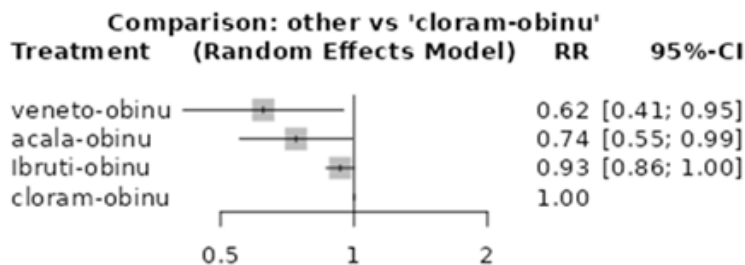


Figura 3. *Forest plot* (gráfico em floresta) do risco relativo de progressão da doença ou morte para cada tratamento, em comparação ao clorambucil, em participantes com LLC de alto risco (indivíduos com deleções 11q, 13q, 17p e/ou mutação TP53 e/ou IGHV não mutado)

Legenda: RR = risco relativo.

Molica et al.²² avaliaram os dados desses três ECR utilizando meta-análise em rede com modelo de efeitos fixos. Os resultados para SLP comparando ibrutinibe + obinutuzumabe *vs* venetoclax + obinutuzumabe revelaram ausência de diferença significativa, dado que o limite superior do IC 95% para o RR excedeu o valor de 1,0 (RR: 1,52; IC 95% 0,82-2,81). Em contrapartida, os autores verificaram que a associação de acalabrutinibe + obinutuzumabe aumentou a SLP em 57% em comparação a ibrutinibe + obinutuzumabe (RR: 0,43; IC 95%: 0,22-0,87), e em 71% em comparação a venetoclax + obinutuzumabe (RR: 0,29; IC 95%: 0,15-0,56). Além disso, foi verificado que, para SLP, os resultados foram semelhantes entre todos os participantes com LLC, independentemente da presença ou não de características genéticas de alto risco (aberrações de TP53 e deleção 11q), exceto para indivíduos com *status* de IGHV não mutado. Estes apresentaram maior SLP com o uso de acalabrutinibe + obinutuzumabe em comparação ao uso de venetoclax + obinutuzumabe. Não foram verificadas diferenças nas frequências entre os tratamentos avaliados para EA.

Na meta-análise em rede realizada por Sheng et al.²³, foram avaliados dados de pacientes com LLC que apresentavam deleção 17p e/ou mutação TP53 e foram tratados em primeira linha com acalabrutinibe + obinutuzumabe, ibrutinibe + obinutuzumabe, venetoclax + obinutuzumabe ou clorambucil + obinutuzumabe. Assim como, no presente estudo, não foi verificada diferença significativa entre os tratamentos nesse subgrupo de pacientes (acalabrutinibe + obinutuzumabe *vs* ibrutinibe + obinutuzumabe: HR:0,91; IC 95% 0,16-5,25 e acalabrutinibe + obinutuzumabe *vs* venetoclax + obinutuzumabe: HR:0,32; IC 95% 0,07-1,45).

Algumas limitações do presente estudo devem ser abordadas. Em primeiro lugar, os três ECR incluídos na meta-análise em rede incluíram pacientes com LLC portadores de deleção 17p e mutação TP53. Contudo, em dois deles (ELEVATE-TN e iLLUMINATE)^{20,21} também foram incluídos outros subgrupos genéticos de alto risco, como deleção 11q, deleção 13q e IGHV não mutado. Além disso, foram apresentadas informações sobre EA associados ao uso de inibidores BTK e BCL-2 para todos os participantes com LLC, não sendo disponibilizados resultados específicos para os subgrupos genéticos de alto risco. Finalmente, o pequeno tamanho amostral de pacientes com LLC de alto risco pode não ter sido suficiente para identificar diferenças significativas entre os tratamentos.

Com relação à avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE, os autores decidiram não reduzir o nível da evidência para o quesito inconsistência (heterogeneidade) para ambos os desfechos avaliados. No caso do desfecho de eficácia, os três estudos apresentaram

similaridade na direção das estimativas de efeito, apontando o benefício da SLP para os pacientes com características de alto risco que receberam acalabrutinibe, ibrutinibe e venetoclax associados a obinutuzumabe²⁴.

Um dos pontos positivos do presente estudo foi a utilização de dados de sobrevivência mais maduros, com um acompanhamento mais longo (48 meses). Em ambas as meta-análises em rede^{22,23}, que avaliaram o uso de inibidores BTK e inibidores BCL-2 associados a anticorpo monoclonal anti-CD20, os dados de sobrevivência utilizados foram de 28,1 meses para o CLL14¹⁹; 28,3 meses para o ELEVATE-TN²⁰; e 31,3 meses para o estudo iLLUMINATE²¹.

CONCLUSÃO

O tratamento de primeira linha com inibidores de BTK (ibrutinibe e acalabrutinibe) e o inibidor BCL-2 (venetoclax), associados a agentes monoclonais anti-CD20 – especialmente obinutuzumabe –, atualmente tem sido proposto como padrão para a maioria dos pacientes com LLC. Entretanto, por meio dos resultados desta revisão sistemática com meta-análise em rede, não foi possível confirmar essa recomendação.

Ainda são poucos os ECR comparativos disponíveis utilizando inibidores de BTK (ibrutinibe e acalabrutinibe) e o inibidor BCL-2 (venetoclax) para terapia inicial da LLC em pacientes de alto risco. Há a possibilidade de que essa população, em particular, necessite de recomendações mais específicas. De qualquer modo, a realização de mais estudos e a conclusão dos que estão em andamento poderão melhor embasar a decisão de qual tratamento deverá ser utilizado em primeira linha para os pacientes com LLC de alto risco.

CONTRIBUIÇÕES

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque e Cláudia Lima Vieira contribuíram substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; e na redação. Raphael Duarte Chança contribuiu na obtenção, análise e interpretação dos dados. Isabel Cristina de Almeida Santiago, Aline do Nascimento e Laura Augusta Barufaldi contribuíram substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo. Bernardo Rangel Tura e Marcelo Goulart Correia contribuíram na revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.



FONTES DE FINANCIAMENTO

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque, Cláudia Lima Vieira, Aline do Nascimento e Raphael Duarte Chança receberam bolsa de desenvolvimento institucional do Instituto Nacional de Câncer (INCA) durante a elaboração deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
2. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:169-82. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.003>
3. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, 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.
4. National Cancer Institute [Internet]. Washington, DC: NCI; 2023. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) [acesso 2023 ago 31]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
5. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA 2022. [acesso 2023 ago 31]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
6. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
7. Campo E, Cymbalista F, Ghia P, et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: An overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica*. 2018;103(12):1956-68.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(71):1-9. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
9. University of York. Centre for Reviews and Dissemination. York: University of York; 2019. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. 2023. [acesso 2023 ago 31]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>
10. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, et al. PRESS Peer review of electronic search strategies: 2015 guideline statement. *J Clin Epidemiol*. 2016;75:40-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>
11. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
12. RoB 2: Risk of Bias 2 [Internet]. Versão 2. [Copenhague]: Cochrane Denmark; 2011. [acesso 2023 mar 9]. Disponível em: <https://www.riskofbias.info/>
13. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. Hamilton: McMaster University and Evidence Prime; 2022. [acesso em 2023 ago 23]. Disponível em: <https://www.gradepr.org/>
14. ter Veer E, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. The use of (Network) meta-analysis in clinical oncology. *Front Oncol*. 2019;9:822. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00822>
15. Sadeghirad B, Foroutan F, Zoratti MJ, et al. Theory and practice of Bayesian and frequentist frameworks for network meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Med*. 2023;28(3):204-9.
16. Shiny: Pacote shiny aplicação web em R [Internet]. Versão NMA bin. [sem local]: Núcleo de Bioestatística e Bioinformática; 2024.
17. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev*. 2017;6(1):1-5.
18. Chaimani A, Caldwell DM, Li T, et al. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Version 6.4 2023*. London: Cochrane; 2023. [acesso em 2023 ago 23] Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-11>
19. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*. 2023;14(1):1-12.
20. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36(4):1171-5.
21. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica*. 2022;107(9):2108-20.
22. Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Comparison between Venetoclax-based and Bruton tyrosine kinase inhibitor-based therapy as upfront treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL): a systematic review and network meta-analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2021;21(4):216-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.10.012>



23. Sheng Z, Song S, Yu M, et al. Comparison of acalabrutinib plus obinutuzumab, ibrutinib plus obinutuzumab and venetoclax plus obinutuzumab for untreated CLL: a network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* [internet]. 2020;61(14):3432-9. doi: <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1811271>
24. Brugnolli A, Cavada L, Saiani L. II sistema GRADE. *Assist Inferm Ricerca*. 2014;33(4):924-6.

Recebido em 14/12/2023
Aprovado em 26/2/2024

Editor-associado: Fernando Lopes Tavares de Lima. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-8618-7608>
Editora-científica: Anke Bergmann. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1972-8777>



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.