

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

<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

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

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

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.

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.

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.

¹⁻⁵Instituto 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/0000-0001-8801-8801>; <https://orcid.org/0000-0002-1023-245X>; <https://orcid.org/0000-0001-9040-4399>

⁶⁻⁷Instituto 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>

Dirección para correspondencia: 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



INTRODUCCIÓN

En la leucemia linfocítica crónica (LLC), se da una acumulación de linfocitos B redondos monomórficos en la sangre, médula ósea y órganos linfoides¹. Su manifestación clínica y evolución son bastante variables. Para la mayoría de los pacientes, se trata de una enfermedad asintomática al diagnóstico y no requiere tratamiento. Pero, para otros, se presenta en estado de progresión y existe la necesidad de tratamiento inmediato después del diagnóstico. Los hallazgos clínicos más usuales incluyen: anemia, trombocitopenia, linfadenopatía palpables y/o esplenomegalia, cansancio, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso no intencional y plenitud abdominal con saciedad precoz. También puede haber mayor susceptibilidad a infecciones^{2,3}.

El diagnóstico de LLC es más frecuente en hombres, caucásicos, con edad entre 65 y 74 años. Entre los años 2016 y 2020, la tasa de incidencia ajustada por edad en los Estados Unidos fue de 4,6 por cada 100 000 individuos por año. En el mismo período, la tasa de mortalidad ajustada por edad correspondió a 1,1 por cada 100 000 individuos por año. La tasa de supervivencia relativa en cinco años (2013-2019) fue del 88%. Según el *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), fueron estimados 18 740 casos nuevos y 4490 (0,7%) óbitos para el año 2023⁴.

En el Brasil, considerando todas las leucemias combinadas, puesto que no existen estimaciones específicas para LLC, la tasa de mortalidad, ajustada para la población mundial en 2020, fue de 3,18 decesos por cada 100 000 habitantes, lo que correspondió a 6738 decesos por leucemias. Para el período de 2023 a 2025, se esperan 11 540 casos nuevos para cada año, lo que corresponde a un riesgo estimado de 5,33 por cada 100 000 habitantes⁵.

Para el tratamiento, se evalúan marcadores pronósticos citogenéticos, una vez que, en hasta el 80% de los pacientes con LLC, se encuentran alteraciones cromosómicas, como deleción 13q, deleción 11q, deleción 17p y trisomía 12. La deleción 13q es la alteración más común, ocurre en el 55-60% de los casos y está asociada a un curso benigno de la enfermedad, cuando es detectada de forma aislada. La deleción 11q está presente en aproximadamente el 10% de los casos en estadio inicial, y el 25% en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y sin tratamiento previo con quimioterapia. Generalmente, los portadores de dicha alteración presentan progresión rápida y pronóstico menos favorable. La deleción 17p se observa en el 5-8% de los pacientes vírgenes de quimioterapia y frecuentemente ocurre en asociación con la inactivación del gen supresor de tumor TP53. La trisomía 12 se verifica

entre el 10-20% de los pacientes y está asociada a un pronóstico intermedio⁶.

La deleción 17p y la mutación TP53 son marcadores predictivos y pronósticos importantes para la toma de decisión en el tratamiento de la LLC, pues estos perfiles tienden a tener menores tasas de respuesta y evolución clínica más agresiva, con disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Además, estos pacientes presentan resistencia a la quimioterapia estándar y respuesta perjudicada a la quimioinmunoterapia. Por este motivo, la investigación de mutaciones genéticas es recomendada en pacientes con LLC antes del inicio del tratamiento^{3,7}.

Estudios señalan que, para esos pacientes con peor pronóstico, en el presente estudio denominados pacientes de alto riesgo, pueden utilizarse inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), tales como ibrutinib y acalabrutinib, y el inhibidor BCL-2 (venetoclax). Esta revisión sistemática y metaanálisis en red busca identificar y evaluar estudios sobre eficacia y seguridad del uso de ibrutinib, acalabrutinib y venetoclax en el tratamiento de primera línea en pacientes con LLC de alto riesgo.

MÉTODO

Para la elaboración de esta revisión sistemática, fueron seguidas las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁸. El protocolo (CRD42023417320) fue previamente registrado en el repositorio *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)⁹.

Se definió la siguiente pregunta de estudio: “¿Es más eficaz y segura la utilización de inhibidores BTK (ibrutinib y acalabrutinib) e inhibidor de BCL-2 (venetoclax) que la quimioinmunoterapia (clorambucilo + obinutuzumab) para el tratamiento de primera línea de la LLC en pacientes con deleción 17P o mutación TP53?”

La población de interés estuvo compuesta por pacientes adultos con diagnóstico de LLC, con deleción 17p o mutación TP53 y sin tratamiento previo; las intervenciones investigadas fueron inhibidores BTK (ibrutinib y acalabrutinib) e inhibidor de BCL-2 (venetoclax); los resultados evaluados fueron eficacia (supervivencia) y seguridad (eventos adversos –EA grados 3-4, suspensión del tratamiento y muerte), y el diseño de estudio considerado fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

El 24 de abril de 2023 se realizaron las búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed, EMBASE, LILACS y *Cochrane Library*, siendo actualizadas posteriormente el 2 de agosto de 2023. Las estrategias de búsqueda están disponibles en el material suplementario. Se utilizaron



descriptores indexados en el Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), *Medical Subject Headings* (MeSH) y *Embase Subject Headings* (Emtree). No hubo restricción para la fecha e idioma de las publicaciones. Se utilizó filtro para ECA. El proceso de elaboración de las estrategias de búsqueda cumplió con las recomendaciones del *Peer Review of Electronic Search Strategies* (PRESS)¹⁰.

La selección fue realizada por dos investigadores (RCRA y CLV) de forma independiente, primero mediante la lectura de títulos y resúmenes y, en seguida, por la evaluación de los textos en su integridad, utilizando el programa *Rayyan*¹¹. Las divergencias fueron discutidas y resueltas en consenso. La lista de los estudios excluidos está disponible en el material suplementario.

Para la extracción de los datos, fue utilizado un formulario previamente elaborado en hoja de cálculo *Microsoft Office Excel*. Las informaciones extraídas de los artículos seleccionados incluyeron: autor y año de publicación, localidad, especificaciones del diseño del estudio, criterios de inclusión y exclusión, número total de participantes, intervenciones, edad, sexo, tiempo de acompañamiento y desenlaces de eficacia y seguridad. La extracción de los datos también fue realizada de forma independiente por la misma pareja de investigadores, resolviéndose las divergencias en consenso.

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos seleccionados, fue utilizada la herramienta *Risk of Bias* (RoB 2), versión 2.0, de Cochrane¹². La etapa de evaluación del riesgo de sesgo también fue realizada de forma independiente por la misma dupla de investigadores y las divergencias discutidas y resueltas por consenso. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó usando la herramienta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)¹³.

Se combinaron estimaciones directas e indirectas en el metaanálisis en red de los efectos de los tratamientos en un único análisis utilizando enfoque frecuentista. Este método utilizó modelado estadístico para estimar los efectos relativos comparando todos los tratamientos entre sí; así como generar probabilidades, dadas las suposiciones subyacentes de que un tratamiento específico es mejor que los otros^{14,15}. El metaanálisis en red tiene ventajas sobre el metaanálisis en pares, como el esclarecimiento de resultados inconsistentes de diversos estudios, incluyendo múltiples comparadores comunes y el cálculo del efecto indirecto en la falta de comparaciones directas ausentes entre tratamientos importantes. Además, puede proporcionar mayor poder estadístico y validación cruzada del efecto de tratamiento observado de conexiones débiles con conectividad de red razonable y tamaños de muestra suficientes. Sin embargo, su uso no adecuado puede ocasionar resultados equivocados y manifestar baja

conectividad de red y, por lo tanto, bajo poder estadístico. Adicionalmente, las evidencias indirectas todavía son observacionales y deben ser interpretadas con cautela¹⁴. El análisis se realizó con la aplicación web *Shiny*¹⁶.

Los datos fueron extraídos y sintetizados utilizando un modelo de efectos aleatorios y se generaron *forest plots* (diagramas de bosque) para proporcionar una representación visual de las comparaciones indirectas entre los diferentes estudios. La SLP fue medida desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa a los 48 meses. Este punto de corte fue establecido por los autores para estandarizar el tiempo de seguimiento entre los estudios. Se consideró eficaz un determinado tratamiento cuando el límite superior del intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para riesgo relativo (RR) no sobrepasó el valor de 1,0. Adicionalmente, fueron calculados *P-scores* para evaluar la clasificación de los tratamientos mediante la certeza de que un tratamiento es mejor que otro, por el cálculo del promedio de todos los tratamientos concurrentes^{17,18}.

RESULTADOS

Fueron identificados 2360 registros y, de estos, fueron excluidos 506 duplicados, quedando 1854 registros para la lectura de títulos y resúmenes. En esta etapa, 1799 registros no cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron excluidos, restando 55 registros para su completa lectura. Finalmente, permanecieron seis estudios referentes a tres ECA (Figura 1). El listado de los artículos excluidos, tras la lectura del texto completo, se presenta en el material suplementario.

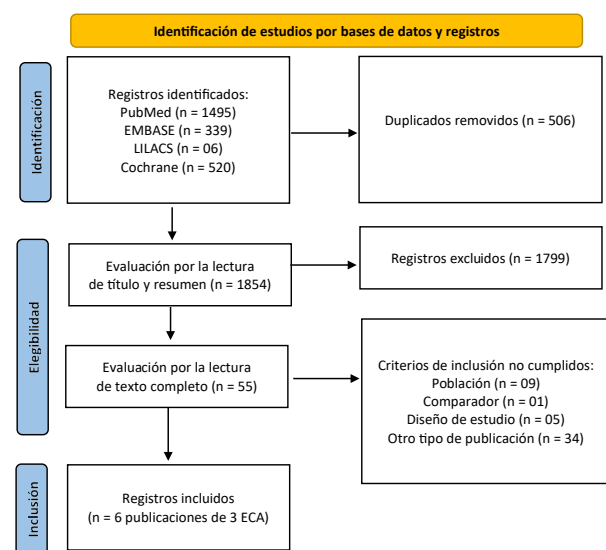


Figura 1. Flujograma de selección y elegibilidad de los estudios

Fuente: Adaptado de PRISMA 2020⁸.



En el Cuadro 1, se presentan las características de los estudios seleccionados; en el Cuadro 2, los resultados para SLP en los tres ECA multicéntricos de fase III para pacientes con LLC de alto riesgo.

La población total del estudio CLL14¹⁹ estuvo compuesta por 432 pacientes con diagnóstico de LLC y, de estos, 49 pacientes tenían delección 17p y/o mutación TP53. La mediana de edad de los participantes fue de 72 años, con variación de 41 a 89 años. En este ECA, se comparó el uso de venetoclax + obinutuzumab frente al uso de clorambucilo + obinutuzumab. Los pacientes con delección 17p y/o mutación TP53 que recibieron venetoclax + obinutuzumab presentaron una reducción del 52% en el riesgo de óbito o progresión de la enfermedad en comparación con los pacientes que recibieron clorambucilo + obinutuzumab (*hazard ratio* – HR: 0,48; IC 95% 0,24-0,94).

En el estudio ELEVATE-TN²⁰, la población total estuvo formada por 535 pacientes con diagnóstico de LLC y, de estos, 50 pacientes tenían delección (17p) (p13.1) y/o mutación TP53. La mediana de edad de toda la población fue de 70 años, variando entre 41 y 91 años. El ECA evaluó la utilización de acalabrutinib + obinutuzumab frente al uso de acalabrutinib en monoterapia frente al uso de clorambucilo + obinutuzumab. Los pacientes que recibieron acalabrutinib + obinutuzumab presentaron una reducción del 83% en el riesgo de óbito o progresión de la enfermedad (HR: 0,17; IC 95% 0,07-0,42; $p < 0,0001$) cuando se comparan con los pacientes que recibieron clorambucilo + obinutuzumab.

Finalmente, el estudio iLLUMINATE²¹ tuvo la participación de 229 pacientes, de estos, 148 presentaban características genéticas de alto riesgo, como del[17p],

Cuadro 1. Caracterización de los ensayos clínicos seleccionados para inclusión en la revisión sistemática

Estudio	País	Total de participantes	Población	Intervenciones	Sexo masculino (n; %)	Edad (mediana en años)*	Tiempo de seguimiento*
CLL14 Study (NCT02242942)	Multicéntrico (21 países)	432 pacientes	Pacientes de ambos sexos con 18 años o más con LLC activa no tratada anteriormente; exigiendo tratamiento de acuerdo con los criterios iwCLL	Venetoclax + obinutuzumab Clorambucilo + obinutuzumab	Venetoclax + obinutuzumab: (146; 67,6%) Clorambucilo + obinutuzumab: (143; 66,2%)	Venetoclax + obinutuzumab: 72 (43–89) Clorambucilo + obinutuzumab: 71 (41–89)	72 meses
ELEVATE-TN (NCT02475681)	Multicéntrico (18 países)	535 pacientes	Pacientes de ambos sexos con edad ≥ 65 años o 18–65 años con comorbilidades (escala acumulativa de clasificación de enfermedad-geriátrica > 6 , depuración de creatinina 30–69 mL/min por Cockcroft-Gault), estatus de desempeño ECOG de 0, 1 o 2 y otros	Acalabrutinib + obinutuzumab Acalabrutinib Clorambucilo + obinutuzumab	Acalabrutinib + obinutuzumab: (111; 62%) Acalabrutinib: (111; 62%) Clorambucilo + obinutuzumab: (106; 59,9%)	Acalabrutinib + obinutuzumab: 70 (41–88) Acalabrutinib: 70 (44–87) Clorambucilo + obinutuzumab: 71 (46–91)	59 meses
iLLUMINATE (NCT02264574)	Multicéntrico (16 países)	229 pacientes	Pacientes de ambos sexos con LLC no tratada anteriormente; exigiendo tratamiento de acuerdo con los criterios del iwCLL; con edad ≥ 65 años o < 65 años (puntuación de clasificación de enfermedad acumulativa > 6 , depuración de creatinina < 70 mL/min, estatus de desempeño del ECOG de 0-2)	Ibrutinib + obinutuzumab Clorambucilo + obinutuzumab	Ibrutinib + obinutuzumab: (67; 59%) Clorambucilo + obinutuzumab: (79; 68%)	Ibrutinib + obinutuzumab: 70 (66–75) Clorambucilo + obinutuzumab: 72 (66–77)	48 meses

Leyendas: LLC = leucemia linfocítica crónica; iwCLL = *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; y ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*.

*Datos de las publicaciones más recientes (mayor tiempo de seguimiento) y para toda la población con LLC (independientemente de delección y mutación).

del[17p] /mutación TP53, del[11q] y/o IGHV no mutado. La mediana de edad de los participantes fue de 71 años, con intervalo intercuartílico de 66 a 76 años. Este ECA comparó el uso del ibrutinib + obinutuzumab frente al uso de clorambucilo + obinutuzumab. El grupo de pacientes que utilizó el ibrutinib + obinutuzumab presentó una reducción del 83% en el riesgo de óbito o de progresión de la enfermedad en comparación con el grupo que recibió clorambucilo + obinutuzumab (HR: 0,17; IC 95% 0,10-0,28).

El tiempo de seguimiento en los tres estudios varió de 48 a 72 meses. Para la subpoblación de interés, pacientes de alto riesgo, los tres estudios presentaron solamente datos para SLP (Cuadro 2).

Con relación a la eficacia clínica, se realizó un metaanálisis en red para SLP de las terapias, considerando clorambucilo + obinutuzumab como comparador.

Las terapias con venetoclax + obinutuzumab (RR: 0,62; IC 95% 0,41-0,95; $p = 0,027$) y acalabrutinib + obinutuzumab (RR: 0,74; IC 95% 0,55-0,99; $p = 0,043$) presentaron menor riesgo de progresión u

óbito, con significancia considerada limítrofe. Ibrutinib + obinutuzumab (RR: 0,93; IC 95% 0,86-1,00; $p = 0,054$) no presentó diferencia significativa en la SLP para pacientes con LLC de alto riesgo, dado que el límite superior del IC 95% alcanzó el valor de la nulidad.

Venetoclax presentó el mayor valor de *P-score*, teniendo así 90% de posibilidad de ser mejor que todos los otros tratamientos, seguido por acalabrutinib con 72% de posibilidad e ibrutinib con 36% de posibilidad. El clorambucilo (tratamiento de referencia) presentó 2% de posibilidad de ser mejor que todos los demás tratamientos.

Las probabilidades de ranqueo para todas las clasificaciones posibles de tratamiento (rankogramas) son presentadas en el material suplementario. Los gráficos sugieren que venetoclax tiene mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento, seguido por acalabrutinib en segundo lugar, ibrutinib en tercer lugar y clorambucilo como la última opción de tratamiento (Figuras 2 y 3).

Con relación al perfil de seguridad, se pusieron a disposición datos de EA grados 3 y 4 para toda la

Cuadro 2. Sobrevida libre de progresión para pacientes con LLC con alto riesgo

Estudio	Tecnologías utilizadas y número de individuos	Estimación	Observaciones*
CLL14 Study (NCT02242942)	Venetoclax + obinutuzumab (n= 25)	HR: 0,48 (0,24-0,94) (No presentó p)	Pacientes con mutación del(17p) y/o TP53 presentaron mayor SLP cuando fueron tratados con venetoclax + obinutuzumab en comparación con clorambucilo + obinutuzumab (SLP en 5 años: 40,6% vs 15,6%)
	Clorambucilo + obinutuzumab (n= 24)		
ELEVATE-TN (NCT02475681)	Acalabrutinib + obinutuzumab (n= 25)	HR: 0,17 (0,07-0,42) $p < 0,0001$	En pacientes de subgrupos genéticos de alto riesgo, incluyendo del(17) (p13.1) y/o TP53 mutado, la mediana de SLP no fue alcanzada en los brazos conteniendo acalabrutinib vs 17,5 meses para obinutuzumab + clorambucilo (ambos $p < 0,0001$) En los brazos de acalabrutinib + obinutuzumab y acalabrutinib en monoterapia, las tasas de SLP en 48 meses fueron del 74,8% y 76,2%, respectivamente, para pacientes con del(17)(p13.1) y/o TP53 mutado
	Clorambucilo + obinutuzumab (n= 25)		
iLLUMINATE (NCT02264574)	Ibrutinib + obinutuzumab (n= 73)	HR: 0,17 (0,10-0,28) $p < 0,0001$	Pacientes con características de alto riesgo (del[17p], del[17p]/mutación TP53, del[11q] y/o IGHV no mutado) presentaron mayor SLP cuando fueron tratados con ibrutinib más obinutuzumab frente al uso de clorambucilo más obinutuzumab (SLP en 42 meses: 70% vs 12%)
	Clorambucilo + obinutuzumab (n= 75)		

Legendas: LLC = leucemia linfocítica crónica; HR = *hazard ratio*; SLP = sobrevida libre de progresión.

*Individuos con subgrupos genéticos de alto riesgo presentes en cada ensayo clínico aleatorizado: CLL14 Study (delección 17p, mutación TP53); ELEVATE-TN (delección 17p, mutación TP53, delección 13q); iLLUMINATE (delección 17p, mutación TP53, delección 11q, IGHV no mutado).



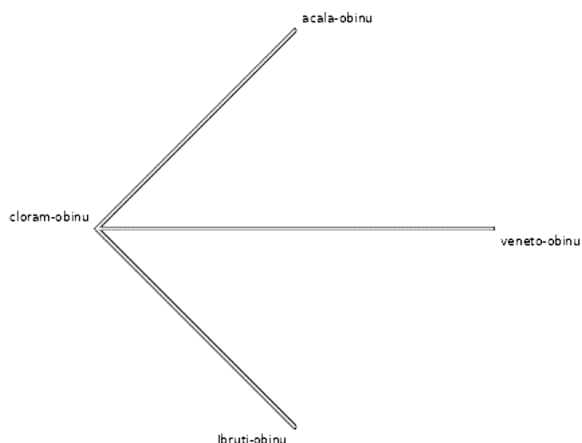


Figura 2. Gráfico de los tratamientos considerados en el metaanálisis en red

Leyenda: cloram-obinu = clorambucilo + obinutuzumab; acala-obinu = acalabrutinib + obinutuzumab; veneto-obinu = venetoclax + obinutuzumab; ibruti-obinu = ibrutinib + obinutuzumab.

población de los tres estudios. No fueron presentados los resultados para la subpoblación de interés (material suplementario). Ocurrieron decesos por EA en los tres estudios, y la mayor frecuencia fue observada en el grupo que recibió clorambucilo + obinutuzumab en los ensayos CLL14¹⁹ y ELEVATE-TN²⁰. En el estudio iLLUMINATE²¹, la frecuencia de óbitos fue más elevada en el grupo que recibió ibrutinib + obinutuzumab. Neutropenia fue el EA, grados 3 y 4, más presente en los tres ECA, siendo más frecuente en el grupo control de los estudios iLLUMINATE²¹ (clorambucilo + obinutuzumab) y ELEVATE-TN20 (clorambucilo + obinutuzumab), mientras que en el CLL14¹⁹ fue más frecuente en el grupo intervención (venetoclax + obinutuzumab). Trombocitopenia, segunda malignidad primaria, anemia, neumonía y reacción relacionada a la infusión también fueron reportados en el CLL14¹⁹ y en el iLLUMINATE²¹. Trombocitopenia y segunda

malignidad primaria fueron más frecuentes en el grupo de intervención en ambos estudios. Anemia y neumonía fueron más frecuentes en el grupo de intervención en el CLL14¹⁹, ya en el iLLUMINATE²¹, en el grupo control. Reacción relacionada a la infusión tuvo una frecuencia similar en los grupos control e intervención en el CLL14¹⁹ y frecuencia mayor en el grupo control en el iLLUMINATE²¹. Finalmente, infecciones y eventos cardíacos estaban presentes solamente en el ELEVATE-TN²⁰, siendo más comunes en el grupo que recibió acalabrutinib + obinutuzumab.

Con relación al riesgo de sesgo, los tres ECA fueron clasificados como bajo riesgo en la evaluación global. El análisis fue realizado para los desenlaces SLP y neutropenia. Según el GRADE, la confianza en la evidencia fue considerada alta para ambos desenlaces (material suplementario).

En este metaanálisis en red, no fue posible evaluar la presencia de inconsistencia y heterogeneidad estadística, pues se utilizaron solo tres estudios. Sin embargo, puede verificarse por inspección visual del *forest plot* que la magnitud y la dirección de las estimaciones de efecto son semejantes, así como los IC de los tres estudios están superpuestos. Los estudios aparentan tener homogeneidad clínica entre ellos, pues la edad de los participantes, tiempo de seguimiento, plan de tratamiento, formas de administración y dosis del comparador son similares.

DISCUSIÓN

Los resultados presentados por los tres ECA, individualmente, indicaron mayor SLP en los pacientes con LLC de alto riesgo tratados en primera línea con inhibidores de BTK (ibrutinib y acalabrutinib) e inhibidor de BCL-2 (venetoclax), en asociación al obinutuzumab, comparados con la quimioinmunoterapia (clorambucilo + obinutuzumab).

Ranking method

P-Score ▼

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

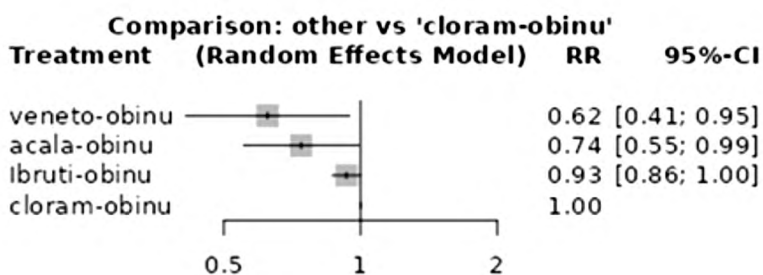


Figura 3. Forest plot (diagrama de bosque) del riesgo relativo de progresión de la enfermedad o muerte para cada tratamiento, en comparación con el clorambucilo, en participantes con LLC de alto riesgo (individuos con deleciones 11q, 13q, 17p y/o mutación TP53 y/o IGHV no mutado)

Leyenda: RR = riesgo relativo.



Sin embargo, el metaanálisis en red demostró superioridad para esta indicación para venetoclax y acalabrutinib, ambos asociados al obinutuzumab. Aunque este beneficio presentó un IC limítrofe y debe ser interpretado cautelosamente. Con relación al ibrutinib + obinutuzumab, se observó la inexistencia de una diferencia significativa para el desenlace de eficacia medido por SLP, en comparación con clorambucilo + obinutuzumab.

Molica *et al.*²² evaluaron los datos de estos tres ECA utilizando metaanálisis en red con modelo de efectos fijos. Los resultados para SLP comparando ibrutinib + obinutuzumab contra venetoclax + obinutuzumab revelaron ausencia de diferencia significativa, dado que el límite superior del IC 95% para el RR excedió el valor de 1,0 (RR: 1,52; IC 95% 0,82-2,81). En contrapartida, los autores verificaron que la asociación de acalabrutinib + obinutuzumab aumentó la SLP en 57% en comparación con ibrutinib + obinutuzumab (RR: 0,43; IC 95%: 0,22-0,87) y en 71% en comparación con venetoclax + obinutuzumab (RR: 0,29; IC 95%: 0,15-0,56). Además, se comprobó que, para SLP, los resultados fueron semejantes entre todos los participantes con LLC, independientemente de la presencia o no de características genéticas de alto riesgo (aberraciones de TP53 y delección 11q), excepto para individuos con estatus de IGHV no mutado. Estos presentaron mayor SLP con el uso de acalabrutinib + obinutuzumab en comparación con el uso de venetoclax + obinutuzumab. No fueron comprobadas diferencias en las frecuencias entre los tratamientos evaluados para EA.

En el metaanálisis en red realizado por Sheng *et al.*²³ se evaluaron datos de pacientes con LLC que presentaban delección 17p y/o mutación TP53 y fueron tratados en primera línea con acalabrutinib + obinutuzumab, ibrutinib + obinutuzumab, venetoclax + obinutuzumab o clorambucilo + obinutuzumab. Así como en el presente estudio, no se verificó una diferencia significativa entre los tratamientos en ese subgrupo de pacientes (acalabrutinib + obinutuzumab versus ibrutinib + obinutuzumab: HR:0,91; IC 95% 0,16-5,25 y acalabrutinib + obinutuzumab versus venetoclax + obinutuzumab: HR:0,32; IC 95% 0,07-1,45).

Deben ser abordadas algunas limitaciones del presente estudio. En primer lugar, los tres ECA incluidos en el metaanálisis en red incluyeron pacientes con LLC portadores de delección 17p y mutación TP53. Aun así, en dos de ellos (ELEVATE-TN e iLLUMINATE)^{20,21} fueron incluidos también otros subgrupos genéticos de alto riesgo, como delección 11q, delección 13q e IGHV no mutado. Además, se presentaron informaciones sobre EA asociados al uso de inhibidores BTK y BCL-2 para todos los participantes con LLC, no siendo puestos a disposición

resultados específicos para los subgrupos genéticos de alto riesgo. Finalmente, el pequeño tamaño muestral de pacientes con LLC de alto riesgo puede no haber sido suficiente para identificar diferencias significativas entre los tratamientos.

Con relación a la evaluación de la certeza de la evidencia mediante el sistema GRADE, los autores decidieron no reducir el nivel de la evidencia para el aspecto inconsistencia (heterogeneidad) para ambos desenlaces evaluados. En el caso del desenlace de eficacia, los tres estudios presentaron similitud en la dirección de las estimaciones de efecto, señalando el beneficio de la SLP para los pacientes con características de alto riesgo que recibieron acalabrutinib, ibrutinib y venetoclax asociados a obinutuzumab²⁴.

Uno de los puntos positivos del presente estudio fue la utilización de datos de sobrevivencia más maduros, con un acompañamiento más largo (48 meses). En ambos metaanálisis en red^{22,23} acalabrutinib plus obinutuzumab (Aca + Obi, que evaluaron el uso de inhibidores BTK e inhibidores BCL-2 asociados al anticuerpo monoclonal anti-CD20, los datos de sobrevivencia utilizados fueron de 28,1 meses para el CLL14¹⁹; 28,3 meses para el ELEVATE-TN²⁰; y 31,3 meses para el estudio iLLUMINATE²¹.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de primera línea con inhibidores de BTK (ibrutinib y acalabrutinib) y el inhibidor BCL-2 (venetoclax), asociados a agentes monoclonales anti-CD20 –especialmente obinutuzumab–, ha sido propuesto actualmente como norma para la mayoría de los pacientes con LLC. Sin embargo, según los resultados de esta revisión sistemática con metaanálisis en red, no fue posible confirmar esta recomendación.

Aún son pocos los ECA comparativos disponibles utilizando inhibidores de BTK (ibrutinib y acalabrutinib) y el inhibidor BCL-2 (venetoclax) para terapia inicial de la LLC en pacientes de alto riesgo. Existe la posibilidad de que esta población, en particular, necesite de recomendaciones más específicas. De cualquier modo, la realización de más estudios y la conclusión de los que están en curso podrán servir mejor como base para decidir cuál tratamiento deberá ser utilizado en primera línea para los pacientes con LLC de alto riesgo.

APORTES

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque y Cláudia Lima Vieira contribuyeron substancialmente en la concepción y/o en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; y en la redacción. 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 INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

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

REFERENCIAS

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. [Copenhaga]: 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*. 2020;61(14):3432-9. doi: <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1811271>
 24. Bruognoli 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

