

# Segurança e eficácia das terapias-alvo no tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC): ibrutinibe e venetoclax (monoterapia ou associados à imunoterapia/quimioimunoterapia)

## EIXO 1: SUSTENTABILIDADE NOS SISTEMAS DE SAÚDE

**Autores:** Isabel Cristina de Almeida Santiago; Aline do Nascimento; Raphael Duarte Chança; Ricardo Ribeiro Alves Fernandes; Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque; Cláudia Lima Vieira; Laura Augusta Barufaldi

**Introdução:** A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é caracterizada pelo acúmulo progressivo de linfócitos B monoclonais. Globalmente existem em torno de 191 mil casos e 61 mil mortes por ano atribuídas a LLC. A idade mediana de diagnóstico é em torno de 72 anos. Para a maioria dos casos a LLC é uma doença incurável e os objetivos da terapia são a melhora da qualidade de vida e o prolongamento da sobrevida. Em caso de recidiva sintomática dentro de três anos após terapia de duração fixa ou não respondida à terapia, o regime terapêutico deve ser alterado, independentemente do tipo de terapia utilizada na 1ª linha de tratamento. Diante desse cenário, é determinante saber se as terapias-alvo (ibrutinibe e venetoclax em monoterapia ou em associação com imunoterapia/quimioimunoterapia) são mais eficazes e seguras do que a quimioimunoterapia (QIT) para o tratamento da LLC recidivante/refratária (R/R).

**Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) com busca nas bases PUBMED, Embase, COCHRANE e LILACS. Todas as etapas foram conduzidas por dois revisores independentes e não foram aplicados filtros de data e idioma. Para comparar a eficácia e segurança das terapias-alvo (ibrutinibe e venetoclax) com a QIT no tratamento da LLC R/R, foram utilizados os desfechos sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e a frequência de eventos adversos (EA).

**Resultados:** Foram recuperadas 1.208 referências e ao final da seleção, restaram 13 artigos referentes a quatro ECR: RESONATE, HELIOS e NCT01973387 avaliando ibrutinibe; e MURANO avaliando venetoclax. A certeza da evidência foi classificada como moderada ou alta para os ECR com maior quantidade de pacientes (HELIOS, RESONATE e MURANO). Quanto aos resultados de eficácia para ibrutinibe, destacou-se um ganho de SLP de 44,1 versus 8,1 meses (HR: 0,148; IC95%: 0,113 – 0,196) quando comparado ao ofatumumabe. Para ibrutinibe associado a bendamustina + rituximabe (BR) versus placebo + BR, observou-se uma maior SLP mediana para o braço ibrutinibe (65,1 meses) do que para o braço placebo (14,3 meses) (HR: 0,229; IC95%: 0,183 – 0,286). Para SG, no RESONATE, foi observada uma SG, censurada para crossover, maior com ibrutinibe do que com ofatumumabe (HR: 0,639; IC95% 0,418 – 0,975). O estudo HELIOS (ibrutinibe + BR versus placebo + BR) observou benefício refletido na SG, ao longo de 60 meses, apesar do crossover ocorrido (HR: 0,611; IC95%: 0,455 – 0,822), porém a mediana de SG não foi alcançada em nenhum dos braços. Já os resultados de eficácia para venetoclax + rituximabe (VR) versus BR, trazem um aumento da SLP (HR: 0,19; IC95%: 0,15 – 0,26) em favor do grupo VR, com uma SLP mediana de 53,6 meses para VR e 17,0 meses para BR. MURANO também evidenciou um aumento da SG (HR: 0,40; IC95%: 0,26 – 0,62), favorecendo o grupo VR. Para a segurança os EA de qualquer grau foram mais frequentes no grupo com ibrutinibe, sendo mais frequentes nos seis primeiros meses. No grupo com venetoclax ocorreu uma frequência maior de neutropenia como EA de qualquer grau, entretanto para os demais EA, como infecção, trombocitopenia e anemia, observou-se uma maior frequência no grupo comparador.

**Discussões e conclusões:** A evidência clínica de eficácia (SG e SLP) apresentou superioridade do ibrutinibe em monoterapia e associado ao BR diante dos comparadores (rituximabe e BR), para pacientes com LLC R/R. O mesmo ocorreu com o VR em comparação ao BR, indicando ser terapias que impactam na sobrevida dos pacientes com LLC R/R. Fonte de financiamento: Aline do Nascimento, Rita de Cássia R de Albuquerque, Cláudia Lima Vieira e Raphael Duarte Chança recebem bolsa do Programa de Desenvolvimento Institucional do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

**Palavras-chave:** Leucemia Linfocítica Crônica de Células B; Recorrência; Inibidores de Proteína Quinase; Proteínas Proto-Oncogênicas c-bcl-2; Revisão Sistemática