

O que há de novo?

Ibrutinibe – opção terapêutica para leucemia linfocítica crônica

*Davi Irair Souza Bento,
José Ruben Ferreira de Alcântara Bonfim, MSc, Ph.D.*

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o uso de Imbruvica® (ibrutinibe) em 27 de junho de 2015. O medicamento, produzido pela Janssen-Cilag, é um inibidor de tirosina quinase, para o tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas. Atualmente, seu uso está aprovado também para linfoma de zona marginal, macroglobulinemia de Waldenström e para a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica^{1,2}.

O ibrutinibe também foi aprovado pela agência norte-americana Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) nestas indicações, com base no estudo clínico RESONATE-2³.

As leucemias são neoplasias hematopoiéticas que comprometem as linhagens linfóide ou mieloide, sendo classificadas de acordo com o tipo e o estágio da maturação das células comprometidas, e diferem-se entre si em alguns aspectos clínicos como, por exemplo, o prognóstico e a faixa etária predominantemente acometida⁵. Estima-se, no Brasil, a ocorrência de 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019, correspondendo a 2,8% dos cânceres em homens e

2,4% em mulheres⁴. Entre as leucemias, a LLC é considerada uma das mais importantes.

Leucemia linfocítica crônica

A LLC de células B caracteriza-se pelo acúmulo de linfócitos B no sangue, na medula óssea e em tecidos linfóides. É a forma de leucemia mais frequentemente encontrada em países ocidentais⁶ ocorrendo diagnóstico, nos Estados Unidos da América, em idade mediana de 70 anos, com apenas cerca de 11% dos casos em idade inferior aos 55 anos⁷.

O diagnóstico de LLC de células B requer a verificação de um número de linfócitos aumentado ($\geq 5000/\mu\text{L}$), além de imunofenotipagem específica, sendo subdividida em diferentes estádios^{8,9}.

Tratamento da leucemia linfocítica crônica

A terapia é aplicada a pacientes sintomáticos, com anemia ou trombocitopenia significativa, linfadenopatia maciça ou progressiva ou hepatoesplenomegalia, infecções recorrentes ou rápido tempo de duplicação de linfócitos. A sobrevivência global e a sobrevivência livre de doença podem ser alcançadas com o tratamento, embora ainda não esteja disponível uma terapia definitivamente curativa. Não existem justificações para o tratamento

de pacientes minimamente afetados, uma vez que não há expressiva melhora de sobrevivência pelo tratamento nesses casos. O tratamento primário da LLC consiste de análogos de purina, como fludarabina e pentostatina, em combinação com agentes alquilantes, como o clorambucil e a ciclofosfamida⁹.

A quimioimunoterapia com fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (anticorpo monoclonal contra o antígeno CD20) é padrão em pacientes jovens com LLC, mas devido aos seus efeitos tóxicos, este regime não é adequado para pacientes idosos ou com outras doenças intercorrentes, por não alcançarem os mesmos benefícios esperados¹⁰. O ibrutinibe e o clorambucil em combinação com anticorpo monoclonal contra o antígeno CD20 (obinutuzumabe ou ofatumumabe) são recomendados pela Sociedade Europeia de Oncologia (ESMO) para pacientes com LLC não tratados e que não estão aptos para quimioterapia com fludarabina³.

Posologia

A dose diária de ibrutinibe para o tratamento da LLC, na forma isolada ou combinada, é de 420 mg/dia, por via oral, até que haja progressão da doença ou toxicidade inaceitável².

Mecanismo de ação e características farmacológicas

O ibrutinibe é um inibidor covalente de tirosina quinase de Bruton (BTK), a qual é indispensável para a sinalização por meio dos receptores das células B e de quimiocinas, utilizados pelas células neoplásicas para sobrevivência e proliferação¹⁰. Desta forma, interfere na proliferação e sobrevivência de células B neoplásicas².

O ibrutinibe apresenta biodisponibilidade quando administrado por via oral de 2,9%, em jejum; apresenta 97,3% de ligação às

proteínas plasmáticas, metabolismo hepático, primariamente pelo citocromo P450, CYP3A4/5, excreção predominantemente fecal (80% dos metabolitos) e meia-vida de 4-6 horas².

Efeitos adversos

Os efeitos adversos comuns ao ibrutinibe são cefaleia, xerostomia, constipação, tontura, visão turva, desidratação, diarreia, edema periférico, epistaxe, hematomas, hemorragia, artralgia, algia musculoesquelética, petéquias, pirexia, erupção cutânea, infecção do trato respiratório, sepse, sinusite, infecção de pele, hematoma subdural, infecção do trato urinário, fibrilação atrial e taquiarritmia ventricular. De forma incomum, podem surgir a reativação da hepatite B e a leucostase e, de frequência desconhecida, náusea, vômito, alopecia, supressão da medula óssea, hiperuricemia, mucosite oral, tromboembolismo e síndrome de lise tumoral¹¹.

A contracepção eficaz (deve incluir um método não hormonal) é necessária, durante 3 meses após a interrupção do tratamento. Recomenda-se também a suspensão da amamentação durante o tratamento com ibrutinibe. Em casos de insuficiência renal leve e moderada, aconselha-se a hidratação e o monitoramento periódico dos níveis séricos de creatinina sérica¹¹.

Os motivos mais comuns para a descontinuação do uso de ibrutinibe foram a ocorrência de fibrilação atrial, infecção, pneumonite, hemorragia e artralgia, toxicidades bem reconhecidas do ibrutinibe¹². A idade é um fator de risco para a ocorrência de efeitos adversos a esse fármaco. Os estudos da Universidade de Ohio identificaram o aumento da idade como principal preditor de descontinuação por outros motivos que não a progressão da doença, com índices maiores que 60% de descontinuação aos 6 meses

de tratamento, em pacientes com mais de 80 anos^{13,14}. Tendo em vista que a maior incidência da LLC é em idosos, deve-se pesar cuidadosamente sobre o risco do tratamento da LCC quando há outras doenças que podem aumentar as complicações¹².

Interações farmacológicas e manejo clínico

No que se refere às interações farmacológicas, se o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A4, como por exemplo, amiodarona e ciprofloxacino, é inevitável, aconselha-se a redução da dose para 140 mg, uma vez por dia, ou a descontinuação do uso de ibrutinibe por até 7 dias¹¹.

No Reino Unido, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde recomenda que o uso do ibrutinibe seja temporariamente suspenso em pacientes que desenvolvam sintomas sugestivos de arritmia ventricular, além da avaliação da relação risco-benefício, antes de reiniciar a terapia. Para pacientes com sorologia positiva para hepatite B, recomenda-se consulta com um especialista em doença hepática, antes do início do tratamento; além do acompanhamento do tratamento dos pacientes, de acordo com os protocolos clínicos locais, a fim de reduzir o risco de reativação do vírus da hepatite B¹¹.

Estudos clínicos

O estudo de fase III (RESONATE) que comparou o ibrutinibe com ofatumumabe em pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivante ou refratária, envolvendo pacientes com leucemia linfocítica crônica previamente tratada, o ibrutinibe mostrou eficácia superior ao ofatumumabe, com um risco de progressão da doença 78% menor e risco de morte 57% menor¹⁵.

O estudo de fase III (RENONATE II) comparando o ibrutinibe com o clorambucil apresentou um risco de progressão ou morte 84%

menor do que com o clorambucil ($p < 0,01$), além de apresentar um índice global de resposta maior¹⁰.

Além disso, a análise univariada e multivariada demonstrou que os doentes que receberam ibrutinibe como terapêutica de primeira linha para leucemia linfocítica e aqueles sem doença expressiva tiveram mais possibilidade de tratamento. O índice de completa resposta de tratamento continuado com ibrutinibe, em longo prazo, foi superior ao de comunicados anteriores¹⁶.

A avaliação do custo-eficácia do ibrutinibe realizada, no Reino Unido, e de acordo com o modelo de Markov, em comparação à associação de obinutuzumabe com clorambucil em pacientes com leucemia linfocítica crônica não tratada com doenças intercorrentes, demonstrou que o ibrutinibe, parece ter uma redução de custos. Um ganho médio de 1,49 anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) foi estimado para ibrutinibe em comparação à associação de obinutuzumabe e chlorambucil, a custo adicional médio de £112.835 (R\$ 585,62) por paciente³.

Além disso, é necessário avaliar a possibilidade de acesso ao medicamento pelo paciente, uma vez que o mesmo não consta na Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais (Rename)¹⁷ e apresenta custo elevado.

Na prática

Tendo em vista a robustez dos relatos apurados nos estudos de eficácia e efetividade, verifica-se a possibilidade de utilização do ibrutinibe como agente único em terapia inicial de pacientes com LLC. Entretanto, é decisiva a avaliação do profissional da saúde com relação ao estado clínico do paciente, levando em consideração possíveis efeitos adversos. Assim, conclui-se que o ibrutinibe surge como opção para o tratamento da LLC. Porém, o tratamento padrão deve ser man-

tido, resguardando-se ibrutinibe para situações específicas.

Referências

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. IMBRUVICA® (ibrutinibe). Bulário eletrônico [Internet]. Brasília: Anvisa. 2018. [acesso em 2018 jul 11]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7523172018&pIdAnexo=10709127
2. IBM Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. [acesso em 2018 jul 5]. Disponível em: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/8352A0/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/10209C/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Ibrutinib&UserSearchTerm=Ibrutinib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#
3. Sinha R, Redekop WK. Cost-Effectiveness of IB Compared With Obinutuzumab With Chlorambucil in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Comorbidities in the United Kingdom. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 18(2): e131-42.
4. Instituto Nacional do Câncer. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma. 2018. [acesso em 2018 jul 9]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>
5. Zago, MA; Falcão, RP; Pasquini, R. Tratado de hematologia. São Paulo: Atheneu; 2013.
6. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. *Clinical Oncology*. 3.ed. Orlando, FL: Churchill Livingstone; 2004.
7. National Institutes of Health, National Cancer Institute. [acesso em 2018 jul 8]. Cancer Stat Facts: Leukemia - Chronic Lymphocytic Leukemia [Internet]. 2018. Disponível em: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html?statfacts_page=clyl.html&x=13&y=13
8. Rai KRA, Sawistky A, Cronkite EP, Chanana AD, Lery RN. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46(2): 219-34.
9. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 48: 198-206, 1981.
10. National Cancer Institute: Chronic Lymphocytic Leukemia (PDQ(R)): Treatment. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2006.
11. Burger JA, Tedeschi A, Barr, T, Robak, Owen C, Ghia P. et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2425-37.
12. British National Formulary. [acesso em 2018 jul 5]. Disponível em: https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_999348110
13. Brown JR. How i treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*, 2017 dez 18; 131(4): 379-86.
14. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015; 1: 80-7.
15. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017; 35(13): 1437-1443.
16. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371: 213-23.
17. O'Brien SM, Jaglowski S, Byrd JC, Bannerji R, Blum, KA, Fox CP et al. Prognostic Factors for Complete Response to Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2018.
18. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 210 p.