



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en segunda línea en la leucemia linfocítica crónica

IPT, 9/2018. V1

Fecha de publicación: 12 de marzo de 2018[†]

La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en Occidente, con una incidencia de 5,7 casos por 100.000 habitantes y año (1) (2) (3). Es una enfermedad de personas de edad avanzada, con una mediana al diagnóstico de 70 años. El 90% de los casos ocurren en pacientes de más de 50 años y muy pocos casos se diagnostican por debajo de los 30 años.

Para la población general española la expectativa de vida es de 82,8 años (80,1 años en varones y 85,5 años en mujeres) (datos de la OMS en 2015) (4). Estos datos nos sitúan en el cuarto país del mundo con mayor longevidad. La esperanza de vida a los 60 años es de 25,2 años (22,9 en varones y 27,3 en mujeres).

La LLC muestra un comportamiento clínico muy heterogéneo. La LLC es una enfermedad con un curso clínico muy heterogéneo. Así, la mitad de los pacientes nunca presentarán progresión de su enfermedad, con una expectativa de vida similar a la de la población general normal. Por el contrario, la otra mitad de los pacientes va a precisar tratamiento a lo largo del curso de su enfermedad y su expectativa de vida se verá acortada como consecuencia de la LLC. A (5).

Inicialmente, la mayoría de los pacientes presentan una linfocitosis asintomática y no precisan tratamiento. En estos casos se recomienda un seguimiento periódico. Sin embargo, el tratamiento está indicado en los pacientes con enfermedad avanzada (anemia o trombopenia) o sintomática, alta carga tumoral, presencia de síntomas B o infecciones de repetición. La LLC se considera una enfermedad incurable fuera del TPH alogénico.

El inicio del tratamiento no se basa en los factores pronósticos, y lo mismo ocurre con la selección del tratamiento a excepción de la delección 17p/mutación TP53, como queda reflejado en las últimas guías NCCN (6) ESMO (7) y españolas (5). La elección del tratamiento se establece en base a la edad y fragilidad del paciente entendida esta como la capacidad de tolerar o no tratamiento con análogos de purinas, y en base a la presencia o ausencia de delección 17p/mutación TP53 (6) (7) (5). Por tanto, no existe un único tratamiento de primera línea adecuado para todos los pacientes debiendo de individualizarse su inicio y selección para cada caso.

En la Unión Europea los agentes aprobados para la LLC en recidiva / progresión son:

a) En Monoterapia (fecha aprobación).

-Ibrutinib (2014) se basa a un estudio fase Ib/II (PCYC-1102-CA) (8) y en los resultados de un estudio fase III (PCYC-1112-CA) (9) de

ibrutinib vs ofatumumab, ambos en pacientes con LLC/SLL (linfoma linfocítico) en recidiva o refractarios.

-Ofatumumab (2010) en monoterapia para el tratamiento de pacientes con LLC que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab. En base a estudio fase II (10).

-Venetoclax (2016), en monoterapia, está indicado para:

- el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en presencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B. En base a estudio fase II en pacientes con del 17p (estudio M13-982) (11) y estudio fase II en pacientes refractarios o recidivantes tras tratamiento previo con idelalisib o ibrutinib (estudio M14-032).
- el tratamiento de la LLC en ausencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

b) En combinación (fecha aprobación).

-Rituximab (1998), en combinación con quimioterapia (fludarabina+ciclofosfamida) en el tratamiento de pacientes con LLC que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. En base a estudio fase III (12).

-Ofatumumab (2010) en combinación con fludarabina y ciclofosfamida para el tratamiento de la LLC en recaída en pacientes adultos. En base a estudio fase III (13).

-Idelalisib (2014) en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento anterior. En base a 2 estudios fase III: uno en combinación con rituximab (14), y otro en combinación con ofatumumab (15).

-Ibrutinib (2016) en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo, en base a estudio fase III (16).

A diferencia de la leucemia mieloide crónica, la LLC carece de una diana genética común. No obstante, la señalización del receptor de célula B (RCB) se considera un factor importante en su patogénesis. La activación de la tirosín cinasa de Bruton (BTK) forma parte fundamental en la vía molecular de la transmisión de este receptor. La BTK es esencial para la activación de varias vías que determinan la supervivencia de las células B de la LLC. La unión del CBR con su ligando en las células de la LLC da lugar a un aumento de la proliferación y supervivencia de la célula.

El ibrutinib, un inhibidor de primera generación de la BTK, en monoterapia obtiene mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global tanto en pacientes previamente tratados (9) como en primera línea (17). No obstante, el tratamiento en monoterapia se asocia con tasas muy bajas de respuestas completas incluso en los pacientes tratado en primera línea (4%). Esto conlleva a su utilización continua hasta progresión de la enfermedad o intolerancia al fármaco.

Si bien en los ensayos pivotaes la discontinuación por intolerancia es baja (4-9%) (9, 17), en el empleo fuera de ensayos parece ser más elevada (18) con tasas del 11-28% (19, 20). La inmensa mayoría de los casos estudiados son pacientes tratados en recaída/refractoriedad, es decir, pacientes que han progresado, existiendo pocos casos de tratamiento de primera línea. La causa más frecuente de discontinuación es toxicidad (40-60%) (18-20). Tras la discontinuación del ibrutinib el curso del paciente no es bueno (19). El motivo de discontinuación influye en la supervivencia siendo peor en el caso de síndrome de Richter (2-3 meses de mediana) que en los casos con progresión de LLC

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 17 de octubre de 2017

(mediana 16-17 meses) o interrupción por intolerancia (8-33 meses) (19, 21). Es probable que las discontinuaciones por intolerancia puedan ser mayores al aumentar el uso de este fármaco.

Otro aspecto a tener en cuenta de los tratamientos prolongados con baja tasa de RC es la creciente aparición de mutaciones de BTK o en el PLC γ 2 en los pacientes tratados con ibrutinib que progresan durante su administración (19, 22, 23).

El empleo combinado del ibrutinib con otros fármacos podría ser una vía para disminuir los problemas de toxicidad y resistencia aumentando la tasa de RC y de enfermedad residual negativa (EMR).

IBRUTINIB (IMBRUVICA®)

Ibrutinib es un inhibidor irreversible de la BTK designado como medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la LLC el 12 marzo 2013.

Ibrutinib (Imbruvica®) se autorizó por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de los pacientes adultos con:

- linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recidiva (24-julio-2014).
- leucemia linfocítica crónica (LLC) que hayan recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea para los casos que presenten del 17p o mutación TP53 en los que la inmunoterapia no se considere apropiada (24-julio-2014).
- en adultos con MW que han recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea para los pacientes que se consideren no adecuados para la inmunoterapia (21-5-2015).

La EMA recientemente autorizó nuevas indicaciones para el ibrutinib en la LLC:

- en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) que no han sido previamente tratados (26/5/2016).
- en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo (25/8/2016).

Este informe se referirá a la nueva indicación aprobada de tratamiento en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. Para este IPT se ha empleado además de la bibliografía referenciada el informe Imbruvica II-17 del Comité para Productos Médicos Humanos (CHMP – committee for Medicinal Products for Human Use) de julio 2016 (Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0017/G) (24).

Farmacología

El ibrutinib es un potente e irreversible inhibidor de primera generación de la tirosín cinasa de Bruton (BTK) (concentración inhibitoria 50% de 0,5 nM). Se une covalentemente a la cisteína 481, que se encuentra en el sitio activo de la enzima, produciendo la pérdida de su actividad cinasa (25).

Su farmacología se ha revisado en recientes IPT por lo que no se comentará aquí los aspectos previamente comentados.

En el estudio de terapia combinada de ibrutinib con bendamustina y rituximab (CLL3001) (16), en el limitado estudio farmacocinético realizado se observó un aumento en la exposición sistémica del rituximab en los pacientes que recibieron ibrutinib comparados con los que recibieron placebo: un aumento de 2-3 veces en los 3 primeros ciclos y de 1,17 a 1,71 en los ciclos sucesivos. El efecto del ibrutinib sobre la concentración de rituximab probablemente no es una interacción entre ambos medicamentos sino que posiblemente sea secundario a una mayor respuesta oncolítica que ocasiona un menor

aclareamiento del rituximab por sus células dianas. En cambio, en este estudio (16), no se observó que el ibrutinib produjera cambios en la farmacocinética de la bendamustina. La alteración de la farmacocinética inducida por el ibrutinib no se consideró motivo para modificación de la ficha técnica (24).

Eficacia

El registro del ibrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo se basa en un estudio pivotal de fase III (estudio HELIOS, CLL3001) (16), y en un estudio de apoyo fase II en 144 pacientes con del 17p (1117). Dos estudios dan información de soporte al uso de ibrutinib en combinación en LLC en segunda línea: estudio 1108, fase 1b de combinación de ibrutinib con bendamustina y rituximab (30 pacientes); estudio 1109, fase 1b/2 de combinación de ibrutinib con ofatumumab (71 pacientes). Sólo se comentará a continuación el estudio fase III HELIOS.

Estudio HELIOS (CLL3001), fase III aleatorizado multicéntrico, doble ciego de bendamustina, rituximab e ibrutinib vs bendamustina, rituximab y placebo (16). El estudio se realizó en 133 centros en 21 países de Norte América, Europa, Latino América y Asia.

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con LLC o linfoma linfocítico de acuerdo a los criterios del International Workshop on CLL (IWCLL) (26), en recidiva o refractarios a una o varias líneas de tratamiento previas con al menos dos ciclos de quimioterapia, con ECOG < 2 , con función renal y hepática adecuada, neutrófilos $> 1000/\text{mm}^3$, y plaquetas $> 50.000/\text{mm}^3$. Se excluyeron, entre otros, a los pacientes con delección del 17p, tratamiento previo con ibrutinib u otro inhibidor de la BTK, tratamiento con bendamustina en los 24 meses previos, los que requerían anticoagulación con anti-vitamina K, requiriesen inhibidores potentes de la CYP3A4/5, presentasen enfermedad cardiovascular clínicamente significativa en los 6 meses previos a la aleatorización, o hubieran recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

La aleatorización se estratificó atendiendo a: una o más de una línea de tratamiento previa, y a la existencia o no de refractariedad a análogos de purina.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 a recibir:

- Seis ciclos de bendamustina, rituximab e ibrutinib (420 mg/día) o placebo.
- Los ciclos de bendamustina-rituximab se administraban cada 28 días por un máximo de 6 ciclos. Los pacientes recibieron bendamustina 70 mg/m 2 infundida en 30 min en los días 2 y 3 del ciclo 1 $^\circ$, y en los días 1 y 2 de los ciclos 2 $^\circ$ -6 $^\circ$. El rituximab se administró a dosis de 375 mg/m 2 en el primer día del ciclo 1 $^\circ$, y a dosis de 500 mg/m 2 en el día 1 de los ciclos 2 $^\circ$ -6 $^\circ$.
- El ibrutinib o placebo se comenzó con el primer ciclo y se administró hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes tratados con BR más placebo que presentaron progresión confirmada por el comité independiente de revisión podían recibir ibrutinib. Este cruce de rama se produjo en 90 pacientes.

El objetivo primario del estudio CLL3001 fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según los criterios del International Workshop on CLL Criteria (IWCLL) (26) evaluados por un comité independiente. Los objetivos secundarios fueron respuesta global, supervivencia global, enfermedad mínima residual, mejoría de síntomas relacionados con la enfermedad, mejoría de los parámetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas y neutrófilos), y estudio farmacocinético.

Se planificó un análisis interino tras 171 eventos. El análisis interino se realizó al producirse 239 eventos en SLP confirmados por

el comité independiente de revisión, un número de eventos superior al planeado (171). Como consecuencia de este análisis el comité de monitorización del ensayo recomendó romper el ciego debido al favorable perfil de riesgo-beneficio del ibrutinib.

El estudio se diseñó para detectar una respuesta mayor en la rama de ibrutinib comparada con placebo, un HR de 0,7, lo que correspondería a un aumento de la mediana de SLP de 15 meses a 21,5 meses.

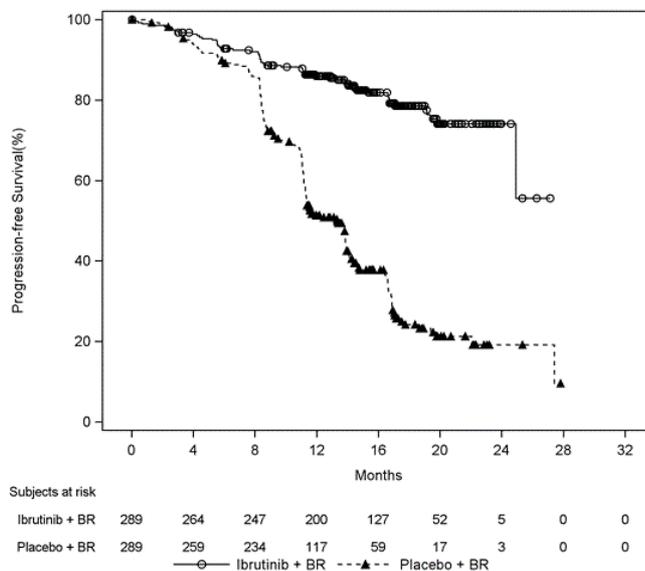
Se incluyeron un total de 578 pacientes: 289 en la rama de ibrutinib (BR+I) y 289 en la rama de placebo (BR). No hubo diferencias significativas en las características basales entre los dos grupos. La enfermedad de base fue LLC en 257 y linfoma linfocítico en 32, en cada grupo. La edad mediana de los pacientes fue de 64 años, con más de 70 años en el 30% de los casos. El 90% de los pacientes eran de origen caucásico, 70% de origen europeo y el 66% de los pacientes eran varones. El 25,8% eran refractarios a análogos de las purinas, el 56% tenían tumores de >5 cm, el 72% expresaban ZAP70, el 56,1% eran positivos para CD38, el 80,5% presentaban IgVH no mutado, el 26,3% presentaban del 11q y el 6,4% cariotipo complejo. En ambos grupos, la mediana de tratamientos previos fue de 2 (extremos de 1 a 11). La mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento con análogos de purinas, agentes alquilantes y anticuerpos monoclonales anti-CD20. La mediana de seguimiento fue de 17 meses. Recibieron 6 ciclos de BR el 81% de los pacientes del grupo de ibrutinib vs 77% del grupo placebo. Recibieron medicación oral por una mediana de 14,7 meses en el grupo de ibrutinib y 12,8 en el de placebo. Sólo se detectaron diferencias entre ambos grupos en la proporción de pacientes con estadio Rai III-IV (mayor en el grupo control), y en los pacientes con enfermedad bulky y delección del(11)q (mayor en el grupo de Ibrutinib).

Respecto al objetivo primario del estudio, el grupo de BR+ibrutinib obtuvo una SLP significativamente superior a la obtenida en el grupo BR+placebo (mediana no alcanzada vs 13,3 meses), (hazard ratio, 0,203; 95% intervalo confianza [IC], 0,150 a 0,276; P<0,0001). La SLP a los 24 meses fue 74% con ibrutinib vs 19% en placebo (P <0,0001) (figura 1). El beneficio en SLP se observó en todos los grupos estudiados (edad <65 vs ≥65 años; varón vs mujer; estadio 0-I Rai vs III/IV; enfermedad ≥5 cm vs <5 cm; área geográfica EEUU vs Europa vs América Latina; refractariedad a los análogos de purina vs no) incluyendo los factores pronósticos B2-microglobulina (<3,5 mg/l vs ≥ 3,5), del 11q (no vs sí), mutación gen IGHV (sí vs no) CD38, cariotipo complejo.

No hubo diferencia significativa en supervivencia global (HR 0,628 (IC95% 0,385-1,024; p=0,059). A los 24 meses el 88% de los pacientes del grupo BR+ibrutinib estaban vivos vs un 84% en el grupo de BR+placebo. Como se comentó previamente, 90 pacientes del grupo placebo recibieron ibrutinib al constatarse progresión. En un análisis previamente planificado para supervivencia global con ajuste para el cruce de rama en el estudio, se obtuvo una supervivencia mayor estadísticamente significativa en el grupo de ibrutinib (HR=0,577, p= 0,033).

Las respuestas obtenidas (RC/RCi + nPR +RP) fueron significativamente superiores con ibrutinib (82,7% vs 67,8%, P <0,0001). La tasa de RC fue del 8,3% con ibrutinib y del 2,1% con placebo. RCi del 2,1% con ibrutinib vs 0,7% con placebo. RP con linfocitosis ocurrió en el 0,7% de los pacientes con ibrutinib vs 0% en placebo. Se objetivó MRD negativa en el 12,8% de los pacientes del grupo de ibrutinib vs 4,8% en el placebo (p= 0,0011).

Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP)



Seguridad

Estudio HELIOS (CLL3001) (16).

El perfil de seguridad de la combinación de ibrutinib con BR es el correspondiente a lo esperado en base a la combinación de los perfiles de seguridad de BR e ibrutinib. No hubo nuevos efectos adversos por la combinación. Cabe destacar la mayor frecuencia de aparición de diarrea, fibrilación auricular (FA) y eventos hemorrágicos entre los pacientes tratados con ibrutinib-BR, lo cual coincide con el perfil de seguridad ya conocido de ibrutinib en monoterapia.

La mediana de exposición al tratamiento oral fue de 14,7 meses con el ibrutinib y de 12,8 con el placebo. A los 12 meses estaban recibiendo el fármaco oral el 73% de los pacientes de la rama de ibrutinib y el 55% de los pacientes de la rama placebo.

El 29% (84 casos) de los pacientes de la rama del ibrutinib discontinuaron el fármaco comparado con un 65% (187 casos) en la rama de placebo. Discontinuaron el tratamiento por efectos adversos el 14,2% de la rama del ibrutinib vs 11,8% en el grupo de placebo; por progresión de la enfermedad o recidiva en el 5% con ibrutinib vs 45% con el placebo.

Los efectos adversos más frecuentes (≥20%) fueron hematológicos (neutropenia, trombocitopenia y anemia) y no hematológicos (náuseas, diarrea, fiebre, fatiga). Las reacciones de grado 3-4 más comunes (≥5%) fueron la neutropenia, trombocitopenia, neumonía y neutropenia febril. La proporción de pacientes que desarrollaron efectos adversos grado ≥ 3 fueron similares en ibrutinib (77%) vs placebo (74%). La diarrea de cualquier grado fue más frecuente en la rama del ibrutinib, pero la de grado ≥3 fue baja y similar en ambas ramas (2% vs 1%).

Fallecieron 26 pacientes en el grupo de ibrutinib (9,1%) vs 39 en el grupo placebo (13,6%). Por progresión 3 (1%) vs 13 (4,5%), por efectos adversos 20 (7,0%) vs 20 (7,0%), y por otras causas/no conocidas 3 (1%) y 6 (2%) en el grupo de ibrutinib vs placebo respectivamente.

La frecuencia de infecciones fue similar en ambos grupos: 70% en ambos grupos, y de grado ≥3 en 29% vs 25%, en el grupo de ibrutinib vs placebo. La incidencia de infección ajustada por tiempo de exposición fue algo menor en el grupo de ibrutinib: global 10,3 vs 11,2 por 100 pacientes-mes, y grado ≥3 de 2,4 por 100 pacientes-mes.

Sangrados de cualquier grado ocurrió en el 31% de los pacientes de ibrutinib y en el 15% en el grupo placebo. Hemorragias graves, definidas como cualquier sangrado de grado 3 o más o sangrado en el sistema nervioso central de cualquier grado, fueron más frecuentes en el grupo de ibrutinib: ocurrió en el 4% de los pacientes del grupo de ibrutinib (11 casos) y en el 2% de los pacientes del grupo de placebo (5 casos). De estos casos estaban recibiendo concomitantemente antiagregantes o anticoagulantes, en 6 de los 11 casos del grupo de ibrutinib con hemorragia, y en el 3 de los 5 casos del grupo placebo. La hemorragia motivó la discontinuación del tratamiento en 2 pacientes del grupo de ibrutinib. Hubo 2 muertes por hemorragia, ambas en el grupo de ibrutinib. El uso de ibrutinib en pacientes que requieren anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas, puede aumentar el riesgo de hemorragia y se debe tener especial precaución.

En 25 pacientes del grupo de ibrutinib y en 22 del grupo placebo había antecedentes de FA o flutter. De estos, 7 casos (28%) del grupo de ibrutinib y 2 (9%) del grupo de placebo desarrollaron FA o flutter durante el ensayo. La FA ocurrió en 21 pacientes (7%) en el grupo de ibrutinib y en 7 pacientes (2%) en el grupo placebo. La mayoría fueron de grado 1-2 y ninguna fue fatal. FA de grado 3 ocurrió en el 2,4% de los pacientes del grupo de ibrutinib y en el 0,7% en el grupo placebo. La mediana para el inicio de la fibrilación fue de 3 meses y 2 meses en el grupo de ibrutinib y placebo respectivamente. Cuatro pacientes discontinuaron el ibrutinib por la FA.

La frecuencia de aparición de otras neoplasias (la mayoría cánceres cutáneos no melanomas) fue idéntica en ambos grupos (8%).

Hipertensión arterial de grado 3 ocurrió en el 3,5% del grupo de ibrutinib y en el 1,4% del grupo placebo.

Calambres musculares, todos de grado 1-2 excepto 1 caso (grupo ibrutinib, ocurrieron en el 11% de los pacientes del grupo de ibrutinib vs un 5% en el grupo placebo).

No hubo diferencias entre BR+I vs BR en los niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM), puntuaciones de los test de calidad de vida y síntomas a la aleatorización ni tras el tratamiento, y parámetros hematológicos. Una menor proporción de pacientes de la rama de ibrutinib recibieron transfusiones (23% vs 29%). El uso de factores de crecimiento fue similar en ambas ramas (54% en ibrutinib, 52% en placebo).

Perfil general de seguridad

Aparecen detallados en IPTs previos de ibrutinib, por lo que solo se hará un breve resumen de los nuevos efectos adversos identificados en el estudio pivotal de ibrutinib en primera línea PYCC-1115 (17) y nuevas alertas.

El perfil de seguridad observado en el ensayo PYCC-1115 (17), fue consistente con los observados previamente, pero al compararlo con el pool de pacientes tratados con ibrutinib (420 casos) se identificaron 3 nuevas reacciones adversas al ibrutinib: hipertensión, calambres musculares y los cánceres cutáneos no-melanoma. Su distribución en el grupo de ibrutinib (PCYC-1115=135), de clorambucil (PCYC-1115= 132) y en el pool de ibrutinib (420 pacientes) fue:

- | | | | |
|-------------------------------|--------|-------|-------|
| • Calambres musculares: | 11,1%, | 5,3%, | 15,0% |
| • Hipertensión arterial: | 14,1% | 0%, | 8,1% |
| • Cáncer cutáneo no-melanoma: | 13,3%, | 3,8%, | 6,0% |

El 15 dic 2016 la EMA emitió un informe de actualización de seguridad en el que alertaba de 17 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (MPL) en pacientes tratados con ibrutinib, en los que no se podía excluir a este fármaco como causante de esta complicación. Se ha modificado la ficha técnica del ibrutinib alertando de esta complicación.

DISCUSIÓN

El estudio pivotal HELIOS (CLL3001) (16), muestra que en pacientes con LLC refractaria/recidiva sin del 17p, la adición de ibrutinib al tratamiento con bendamustina y rituximab se asocia a una mejoría significativa en la SLP y tasas de respuestas, sin toxicidades inesperadas por la combinación. No obstante, este ensayo no responde a la cuestión de si la combinación de BR con ibrutinib es mejor que el ibrutinib en monoterapia en estos pacientes. Este es el segundo estudio fase 3 de ibrutinib en pacientes con LLC en recidiva/refractarios. El anterior estudio, RESONATE (PCYC-1112-CA; fase III aleatorizado multicéntrico, abierto de ibrutinib vs ofatumumab) (9), donde se estudia Ibrutinib en monoterapia con una mediana de seguimiento de 9,4 meses, mostró respuestas significativamente superiores en SLP, supervivencia global y respuestas frente al ofatumumab. El ibrutinib en monoterapia obtuvo una SLP claramente superior (HR 0,215; IC 95% 0,146 – 0,317), con una mediana de progresión de 8,1 meses con el ofatumumab vs mediana no alcanzada con el ibrutinib. Al año la SLP fue del 66% con ibrutinib y 6% con ofatumumab. La respuesta global (RC, CRi, nPR o PR) fue del 42,6% en ibrutinib vs 4,1% con ofatumumab (P <0,0001). Los pacientes tratados con ibrutinib en segunda línea presentaron mejores resultados que los que recibieron ibrutinib en líneas de tratamiento más avanzadas. Un 20% de los pacientes tratados con ibrutinib tuvieron RP con linfocitosis. Si se considera la remisión parcial con linfocitosis (PRL) las respuestas fueron 62,6% vs 4,1% respectivamente (P < 0,0001). No hubo ninguna remisión completa.

En el análisis por subgrupos realizado se pudo observar que la SLP es superior y con significancia estadística en todos los subgrupos de pacientes tratados con Ibrutinib frente a los que habían recibido placebo. Se observaron mejores resultados de supervivencia entre los pacientes que presentaban del11q [HR: 0,083 (IC95%: 0,043-0,163) vs. 0,274 (IC95%: 0,194-0,385)], con diagnóstico LLC vs. linfoma de células pequeñas [HR 0,193 (IC95% 0,138-0,269) vs. 0,399 (IC95% 0,187-0,853)] y con expresión elevada de ZAP70 [HR 0,158 (IC95% 0,108-0,230) vs. 0,313 (IC95% 0,167-0,589)]. La expresión aumentada de ZAP70 se ha asociado con un aumento de la señalización del receptor de células B, lo que puede hacer que estos tumores sean sensibles a regímenes con inhibidores de señalización de receptores de células B, como ibrutinib.

Los estudios CLL3001 (16) y PCYC-1112-CA (9), pese a realizarse en población con LLC en recidiva/refractaria tienen varias diferencias. En el estudio PCYC-1112-CA los pacientes eran más mayores (medianas edad 67 vs 64), tenían un tercio de casos con del 17p (vs 0 en CLL3001), un mayor número de tratamientos previos (mediana 3 vs 2), y un mayor porcentaje de resistencia a análogos de las purinas (45% vs 25,8%), entre otras diferencias, como la exclusión de pacientes con p53 mutado, aquellos que ya habían recibido Ibrutinib o Idelalisib o con recaída temprana tras R-Bendamustina o alotrasplante. Por ello, los pacientes incluidos en el estudio PCYC-1112-CA de monoterapia con ibrutinib (9) son en conjunto de peor pronóstico que los del estudio CLL3001 de terapia combinada con BR (16). Esto podría explicar la menor SLP (al año 66% vs 85,9%) y menor tasa de respuesta globales (42,6% vs 82,7%) y de RC (0% vs 8,3%) en el estudio de monoterapia de ibrutinib (9) frente a lo obtenido en el de terapia combinada (16). Otra posibilidad es que la inmunoterapia asociada (BR) contribuyera a mejorar las respuestas en el estudio CLL3001 (16). Estas posibilidades no pueden responderse por el estudio CLL3001 (16). No obstante, la SLP al año de la monoterapia con ibrutinib (9) se comparan favorablemente con los resultados de la rama BR más placebo del estudio HELIOS (16) (66% vs 51,3%), con respuesta globales algo menores (42,6% vs 67,8%) y de RC similares (0% vs 2,1%), respectivamente.

En el estudio de extensión del ensayo clínico HELIOS, publicado en el *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (mayo 2017), con un periodo de seguimiento de 34,8 meses, se mantuvo la diferencia en SLP entre ambas ramas sin llegarse a alcanzar la mediana de SLP. Sin embargo, la evidencia a más largo plazo ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en SG a pesar del crossover del 55,4% [HR 0,652; IC95% (0,454-0,935); p = 0,0190]. A los 36 meses, el porcentaje de pacientes vivos fue de 81,6% en la rama de ibrutinib-BR respecto al 72,9% del brazo placebo-BR.

Un estudio de fase II en 78 pacientes, de bendamustina más rituximab en pacientes con LLC refractaria o en recidiva, obtuvo un 59% de respuestas, un 9% de RC, con una mediana de SLP de 15 meses y una mediana de supervivencia de 34 meses (27). En este estudio se incluyeron 14 pacientes (18%) con del 17p. Los resultados obtenidos son similares a los obtenidos en el estudio HELIOS en la rama de BR con placebo: mediana SLP 15 meses vs 13,3, mediana supervivencia de 34 meses vs no alcanzada, respuestas 59% vs 67,8%, RC 9% vs 8%. En base a estos resultados es razonable asumir que el ibrutinib asociado a BR es la causa de las mejores respuestas en el estudio HELIOS frente a BR del estudio de Fischer et al (27). No obstante, hubo una diferencia importante en el porcentaje de pacientes que recibieron los 6 ciclos programados (77% en el estudio HELIOS en la rama placebo vs 56% en el de Fischer).

Como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con del 17p fueron específicamente excluidos del estudio HELIOS (16) dado que la combinación de bendamustina-rituximab obtiene pobres resultados en este subgrupo de pacientes: respuesta en el 7% de los pacientes (1 de 14 casos) y una mediana de SLP de 6,8 meses (27). En las guías NCCN (6), ESMO (7) y las españolas (5) no se recomienda el régimen bendamustina más rituximab para los pacientes con del 17p.

Las guías NCCN (6) y ESMO (7) son dos guías de reconocido prestigio y ambas realizan recomendaciones similares para el tratamiento de primera línea de la LLC. Recientemente se ha publicado una revisión de las guías españolas (5). Particularmente las guías ESMO y las españolas distinguen, entre otros factores, entre recaídas precoces y tardías a la hora de abordar el tratamiento de los pacientes. En concreto, en pacientes con recaídas tardías y sin delección 17p, una alternativa posible sería la administración de inmunoterapia. El estudio HELIOS mostró mejor SLP y tasas de respuesta de la combinación de ibrutinib respecto al régimen de BR y podría ser razonable asumir una representación de ambos tipos de pacientes (con recaídas precoces y tardías) en este ensayo. Sin embargo, se desconoce el porcentaje de pacientes incluidos en función del tipo de recaídas y no se dispone de análisis de subgrupos en base a ellas, por lo que resulta difícil descartar el posible uso de la inmunoterapia en estos pacientes.

En relación al uso de ibrutinib en combinación con BR según las guías anteriormente mencionadas, solo las NCCN (6) consideran la administración de este tratamiento, habiendo incluido el estudio HELIOS entre las publicaciones revisadas. Recomiendan esta combinación para pacientes sin del 17p “fit” (grado recomendación 2B) y para pacientes no “fit” (grado recomendación 3) en recaída o progresión.

Según las directrices de las guías de tratamiento de la LLC y tras el análisis de seguridad de los ensayos clínicos, el tratamiento con ibrutinib en monoterapia y combinado con Rituximab más Bendamustina, parecen ser más seguros en pacientes mayores de 65-70 años, que además son la población mayoritaria con esta patología.

Los pacientes con LLC que tienen del 17p representan un grupo de particular mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 2-3 años, no existiendo para ellos un tratamiento estándar ni de

primera línea ni de rescate. Este grupo quedó expresamente excluido en el estudio HELIOS.

En agosto de 2012 se retiró la autorización de comercialización del alemtuzumab, autorizado previamente para pacientes con LLC en los que el tratamiento combinado con fludarabina no se considerase apropiado. Actualmente se podría emplear para los casos con del 17p/mutación P53 en los que el tratamiento con ibrutinib no se considerase apropiado (5, 6). No obstante, tras la autorización del venetoclax, un inhibidor del BCL2, el papel del alemtuzumab, no comercializado actualmente, queda todavía más relegado ante otras opciones de tratamiento.

En Europa el anticuerpo monoclonal ofatumumab (Arzerra®) está autorizado en la LLC para el tratamiento de pacientes con LLC que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab. El registro del ofatumumab se realizó en base a un estudio no comparativo en 138 pacientes con LLC refractaria a fludarabina-alemtuzumab (grupo FA) o bien refractarios a fludarabina y enfermedad bulky (grupo BF) (28). La respuesta global fue del 58% (FA) y 47% (BF), con una mediana de SLP de 5,7 meses y de 5,9 meses en el grupo FA y BF respectivamente. No obstante, en un ensayo posterior (9) quedó demostrado que el ofatumumab era claramente inferior al ibrutinib en el tratamiento de pacientes en recidiva /refractarios mostrando peor SLP y supervivencia global y peores respuestas. Por tanto, el ibrutinib es un tratamiento de preferencia sobre el ofatumumab en monoterapia.

Es frecuente que pacientes de edad avanzada con LCM y LLC que presentan FA estén en tratamiento anticoagulante con acenocumarol, lo que supone una limitación para el tratamiento con ibrutinib, puesto que en estos casos no se recomienda su uso. El cambio a otro anticoagulante no anti-vitamina K es una posibilidad que requiere valoración detenida. Pese a que existen ciertos datos al respecto, se requieren más estudios que valoren el potencial hemorrágico del ibrutinib, su asociación con anticoagulantes no anti-vitamina k, y el impacto clínico en el acortamiento del QT relacionado con el fármaco.

CONCLUSIÓN

En el estudio pivotal HELIOS (CLL3001) (16), la adición de ibrutinib al tratamiento con bendamustina y rituximab en pacientes con LLC refractaria/recidiva sin del17p, se asocia a una mejoría significativa en tasas de respuestas y SLP (HR: 0,23; IC95%: 0,150-0,276), sin alcanzar la mediana durante el periodo de estudio frente a 13,3 meses (11,3-13,9) en los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la SG.

No se detectaron toxicidades inesperadas por la combinación. Cabe destacar la mayor frecuencia de aparición de diarrea, FA y eventos hemorrágicos entre los pacientes tratados con ibrutinib-BR, lo cual coincide con el perfil de seguridad ya conocido de ibrutinib en monoterapia. El uso de ibrutinib en pacientes que requieren anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas, puede aumentar el riesgo de hemorragia y se debe tener especial precaución.

En pacientes con buen estado general, que hayan recibido previamente al menos un esquema basado en fludarabina (FCR) o en bendamustina (Rituximab-Bendamustina), la combinación de ibrutinib-BR podría considerarse una alternativa a ibrutinib en monoterapia o a idelalisib-rituximab, salvo en el caso particular de pacientes con recaídas tardías (se considera recaída tardía a la que ocurre más allá de los 24 meses siguientes a un tratamiento inmunológico o Auto TPH o más allá de los 12 meses después de tratamiento quimioterápico), donde las alternativas se extienden a los regímenes de inmunoterapia (BR, FCR). Además, debe ser considerada la posibilidad de trasplante alogénico con tratamiento previo.

Sin embargo, una incertidumbre limitante a la hora de establecer el posicionamiento de la combinación es que el ensayo pivotal no responde a la cuestión de si la combinación de ibrutinib-BR es mejor que el ibrutinib en monoterapia en estos pacientes, a priori una opción más atractiva desde el punto de vista de seguridad.

En pacientes mayores o frágiles, se podría valorar la introducción de la combinación ibrutinib-BR o ibrutinib en monoterapia tras tratamiento previo con agente alquilante (Clorambucilo-Rituximab) o bendamustina (Rituximab-Bendamustina). Además, en aquellos casos en los que pueda plantearse, se debe considerar la posibilidad de tratar al paciente con fludarabina (FCR).

No se dispone de resultados en pacientes con del(17p) o p53 mutado, para los cuales las opciones terapéuticas están muy limitadas, y la combinación (bendamustina más rituximab) no se considera adecuada. En estos pacientes, las opciones terapéuticas recomendadas son idelalisib-rituximab o ibrutinib en monoterapia.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez evaluada la relación de coste/eficacia incremental de ibrutinib en combinación con bendamustina y rituximab, así como el impacto presupuestario que supone su uso en pacientes con leucemia linfocítica crónica que han recibido al menos un tratamiento previo, se considera que el aumento reacciones adversas y coste por la adición de rituximab más bendamustina no se justifica por una demostración de mayor eficacia frente a ibrutinib en monoterapia. Por tanto, en los casos en los que resulte adecuado, se prefiere el uso de la monoterapia, según los criterios siguientes para pacientes con LLC pretratados en recaída:

En pacientes con buen estado general, que hayan recibido previamente al menos un esquema basado en fludarabina (FCR) o en bendamustina (rituximab-bendamustina, las alternativas preferentes son ibrutinib en monoterapia e idelalisib más rituximab, excepto en el caso de pacientes con recaídas tardías. En el caso particular de pacientes con recaídas tardías (se considera recaída tardía a la que ocurre más allá de los 24 meses siguientes a un tratamiento inmuno-OT o Auto TPH o más allá de los 12 meses después de tratamiento quimioterápico), las alternativas se amplían a regímenes de inmunquimioterapia (BR, FCR). La selección entre las opciones disponibles seguirá fundamentalmente criterios de eficiencia, teniendo en cuenta las medidas de prevención y vigilancia para la aparición de infecciones graves en el caso de idelalisib más rituximab.

En pacientes mayores o frágiles que previamente han recibido tratamiento previo con agente alquilante (clorambucilo-rituximab) o bendamustina (rituximab-bendamustina), así como en pacientes con del(17p) o p53 mutado que no hayan recibido previamente ibrutinib ni idelalisib y se encuentren en recaída, las opciones preferentes son ibrutinib en monoterapia o idelalisib con rituximab. La selección entre estos fármacos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia, teniendo en cuenta las medidas de prevención y vigilancia para la aparición de infecciones graves en el caso de idelalisib más rituximab.

Además, en los casos en que sea factible, puede ser considerada la posibilidad de trasplante alogénico con tratamiento previo.

REFERENCIAS

1. The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: leukemia 2017 [Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_13_leukemia.pdf.
2. Rodríguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 1:i3-i8.
3. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006;107(1):265-76.
4. WHO. Life expectancy at birth (years), 2000-2015 2016 [Available from: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mbd/life_expectancy/atlas.html.
5. García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer Á, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al. Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica. *Medicina Clínica.* 2017;148(8):381.e1-e9.
6. National Comprehensive Cancer Network. Chronic Lymphocytic leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. NCCN II .2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf.
7. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v78-84.
8. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32-42.
9. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(3):213-23.
10. Osterborg A, Jewell RC, Padmanabhan-Iyer S, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, et al. Ofatumumab monotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: final results from a pivotal study. *Haematologica.* 2015;100(8):e311-4.
11. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):768-78.
12. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(10):1756-65.
13. Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, Kulyaba Y, Kuliczowski K, Abdulkadyrov K, et al. Ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results from the COMPLEMENT 2 trial. *Leuk Lymphoma.* 2016:1-10.
14. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370(11):997-1007.
15. Jones JA, Robak T, Brown JR, Awan FT, Badoux X, Coutre S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(3):e114-e26.

16. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(2):200-11.
17. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(25):2425-37.
18. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood*. 2016;128(18):2199-205.
19. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):80-7.
20. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125(13):2062-7.
21. Jain P, Thompson PA, Keating M, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Causes of Discontinuation and Long-Term Outcomes of Patients with CLL after Discontinuing Ibrutinib. *Blood*. 2016;128(22):4390-.
22. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2286-94.
23. Woyach JA, Guinn D, Ruppert AS, Blachly JS, Lozanski A, Heerema NA, et al. The Development and Expansion of Resistant Subclones Precedes Relapse during Ibrutinib Therapy in Patients with CLL. *Blood*. 2016;128(22):55-.
24. CHMP. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. EMEA/H/C/003791/II/0017/G. 2016.
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Informe publico de evaluación de . Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2015 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf]
26. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
27. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3559-66.
28. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1749-55.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Rafael de la Cámara

Servicio de Hematología. Hospital de la Princesa, Madrid

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.