

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en combinación con obinutuzumab para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados

IPT, 34/2021. V1

Fecha de publicación: 06 de agosto de 2021¹

La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en Occidente, con una incidencia de 5,7 a 6,1 casos por 100.000 habitantes y año (1, 2), con una incidencia que es casi el doble en varones que en mujeres (8,3 vs 4,3 casos por 100.000 habitantes y año). 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.

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 (3). La LLC se considera una enfermedad incurable fuera del TPH allogenico.

En pacientes con LLC que precisan tratamiento en primera línea, la selección de las distintas opciones terapéuticas tiene en cuenta su edad, comorbilidades y riesgo biológico, considerándose pacientes de muy alto riesgo biológico aquellos que presentan delección 17p/mutación TP53 (del17p/mutTP53), delección 11q (del11q), IGHV no mutado. Dependiendo de las características del paciente, las estrategias de tratamiento más comúnmente utilizadas son la inmunoterapia usando fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) o bendamustina y rituximab (BR), el inhibidor de la tirosín quinasa de Bruton (BTK) ibrutinib, bien solo, o bien combinado con rituximab, y el anti CD-20 obinutuzumab con clorambucilo (C+O). Existen otras opciones combinadas con ofatumumab idelalisib, o monoterapia con clorambucilo en pacientes que no son candidatos a otras opciones.

El presente informe se focaliza en la extensión de indicación del ibrutinib para esta enfermedad: “en combinación con obinutuzumab en pacientes que no han sido previamente tratados”.

IBRUTINIB (IMBRUVICA®)

Ibrutinib (Imbruvica®) se encuentra autorizado para el tratamiento de los pacientes adultos con:

- Linfoma de células del manto (LCM)
 - En monoterapia en pacientes con LCM refractario o en recidiva.

- Macroglobulinemia de Waldenström (MW)
 - En monoterapia en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea para los pacientes que se consideren no adecuados para la inmunoterapia.
 - En combinación con rituximab
- Leucemia linfocítica crónica (LLC)
 - En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
 - En monoterapia o en combinación con obinutuzumab (I+O) en pacientes que no han sido previamente tratados.

Esta última indicación (en combinación con obinutuzumab) es el objeto del presente informe. Para la elaboración de este informe se ha empleado la ficha técnica del medicamento, el informe EPAR (4), guías NCCN del 2020 (5), guías españolas de manejo de LLC (3), actualización del 2017 de la guía ESMO del 2015 (6, 7), guías internacionales de LLC (8) y la bibliografía listada en el apartado de referencias.

Farmacología

Ibrutinib es un potente e irreversible inhibidor de la tirosín quinasa de Bruton (BTK). Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante antiCD20 humanizado tipo II del isotipo IgG1, modificado por glicoingeniería.

La dosis aprobada de ibrutinib en LLC en monoterapia o en combinación es de 420 mg/día (3 cápsulas de 140 mg). El tratamiento se administra hasta progresión o hasta la aparición de toxicidad no tolerada.

Por el mecanismo de actuación no es esperable interacción entre ibrutinib y obinutuzumab. No obstante, se realizó un análisis farmacocinético comparativo del estudio PCYC-1130-CA (4). Se analizaron las concentraciones de ibrutinib y su metabolito (PCI-45227) en el día 15 del primer ciclo y día 1 del segundo ciclo. No se analizaron las concentraciones de obinutuzumab. Los resultados mostraron que no había diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes que recibieron ibrutinib+obinutuzumab y con ibrutinib en monoterapia (estos obtenidos de datos históricos) Por tanto, el obinutuzumab no altera la farmacocinética del ibrutinib.

Eficacia

El registro de ibrutinib en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC se basó en un estudio pivotal de fase III aleatorizado, multicéntrico, abierto de ibrutinib vs. clorambucilo (estudio RESONATE-2, PCYC-1115-CA) (9). Ver Informe de posicionamiento terapéutico 38/2017 V1 (fecha de publicación: 19 de octubre de 2017).

El registro de ibrutinib en el tratamiento de primera línea en combinación en LLC se basó en un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico y abierto (estudio iLLUMINATE) que comparaba ibrutinib en combinación con obinutuzumab (I+O) frente a clorambucilo más obinutuzumab (C+O) (PCYC-1130-CA) (10).

Respecto a la rama del comparador, se demostró en un estudio fase III en primera línea en pacientes con LLC con comorbilidades (estudio CLL11) que la combinación C+O era claramente más eficaz (más respuestas, mayor SLP) que clorambucilo en monoterapia y que la combinación de clorambucilo más rituximab (11, 12). La combinación C+O aumentó la supervivencia global comparada con monoterapia con clorambucilo.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 25 de septiembre de 2020.

Estudio fase III aleatorizado (PCYC-1130-CA), estudio iLLUMINATE(10)

Metodología

Se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 para recibir de forma abierta I+O (113 pacientes) o C+O (116 pacientes). Ibrutinib se administró a dosis de 420 mg al día hasta que se produjera la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Obinutuzumab se administró en el primer ciclo a dosis de 100 mg en día 1, 900 mg el día 2, y 1000 mg los días 8 y 15 del ciclo. Los ciclos eran de 28 días. En los ciclos siguientes (2-6) se administraron 1000 mg de obinutuzumab en el día 1 de cada ciclo. Clorambucilo se administró a dosis de 0,5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo hasta un total de 6 ciclos, como obinutuzumab.

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) no tratados previamente con LLC activa, con un estado de ECOG ≤ 2 que requerían tratamiento de acuerdo con los criterios del International Workshop en LLC (13), con función hematológica, hepática y renal adecuadas, enfermedad ganglionar medible (al menos un ganglio linfático $>1,5$ cm en el diámetro más largo en un sitio no irradiado previamente) por TAC y que se consideraron no aptos para recibir inmunoterapia combinada con fludarabina debido a tener ≥ 65 años, o en el caso de tener <65 años presentar una comorbilidad significativa (puntuación de la escala de calificación de enfermedad acumulativa [CIRS] >6 , un aclaramiento de creatinina <70 ml/min o presencia de del 17p confirmada por FISH o mutación TP53 confirmada por PCR o NGS). Se excluyeron pacientes que habían recibido tratamiento previo, presentaban afectación del sistema nervioso central (SNC) e historia o evidencia actual de transformación a síndrome de Richter.

Los pacientes en tratamiento anticoagulante con warfarina u otro antivitaminas K fueron excluidos, al igual que en el resto de estudios con ibrutinib. También se excluyó a todos los pacientes con diátesis hemorrágicas conocidas (enfermedad de Von Willebrand, hemofilias...). Se debía evitar el aceite de pescado, la vitamina E y el zumo de pomelo entre otros, por su interacción con ibrutinib al compartir la misma vía de metabolización.

El objetivo primario fue la mejora de la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un CRI (comité de revisión independiente) que era ciego a la rama de tratamiento recibida. Objetivos secundarios fueron, entre otros, SLP en pacientes de elevado riesgo (del 17p/mutación TP53, del 11q, IGHV no mutado), mejoría sostenida de hemoglobina (definida como un aumento igual o superior al 50% sobre la basal durante al menos 56 días sin transfusión), obtención de enfermedad mínima residual (MRD) negativa (<1 célula LLC en 10.000 medido por inmunofenotipaje en médula ósea o sangre periférica), tasa de respuesta global, supervivencia global y la tasa de mejora de plaquetas. No se realizó análisis provisional de los datos.

Se estratificaron los pacientes por estado ECOG (0-1 vs. 2), citogenética (del17p con o sin del11q, del11q sin del17p, otras que no fueron del17p o del11q). Las recientes guías internacionales de LLC (8) recomiendan el estudio del estado mutacional de IGHV. Por ello, se incluyó un análisis de SLP según el estado mutacional de IGHV.

Las respuestas se valoraron de acuerdo con los criterios del International Workshop en LLC (13): Remisión completa (CR), RC con recuperación medular incompleta (CRi), Remisión parcial (PR), remisión parcial nodular (nPR), enfermedad estable y progresión. Todos los pacientes se tenían que realizar un TAC en el momento basal, cada 4 semanas del ciclo 5 al 33, y posteriormente cada 6 ciclos hasta que se confirmase progresión de la enfermedad.

Para el cálculo del tamaño muestral se asumió que la mediana de la SLP en el grupo de C+O sería 27 meses (4). Para la SLP se puso

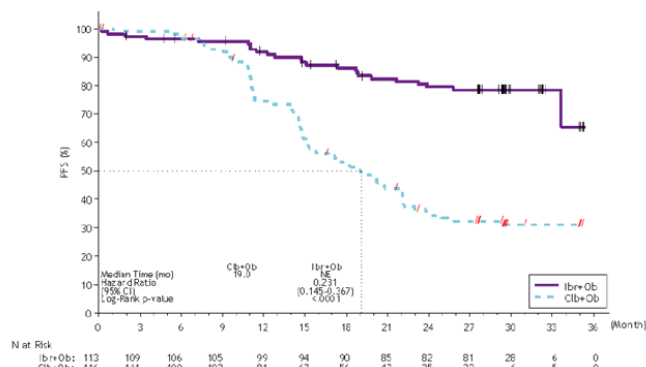
como objetivo un HR de 0,55, lo que correspondía a un aumento al doble de la mediana de duración de la SLP (49 meses vs. 27 meses). Para un nivel de significación de 0,05, con una potencia estadística del 80%, se requería reclutar 212 pacientes para observar 94 eventos en SLP.

Las características de los pacientes aleatorizados estaban bien balanceadas entre los dos grupos sin diferencias en edad, sexo, tiempo desde diagnóstico, estadio de RAI, anemia o trombopenia, genética de alto riesgo (del 17p/TP53, del 11q, IGHV no mutado) (64,6%). Hubo ligero desbalance en del17p/TP53 o del 11q, con más casos en la rama C+O (I+O 26,5% vs. 38,8% en C+O) y en IGHV no mutado, con más casos en la rama I+O (I+O 58,4% vs. 49,1% en C+O). La mediana de edad fue de 71 años (rango de 40 a 87 años), con un 79,9% de los pacientes mayores de 65 años. Basalmente, el 52% de los pacientes estaba en estadio III-IV de RAI, el 32% tenía enfermedad voluminosa (>5 cm), el 44% tenían anemia, el 22%, trombopenia y el 28%, aclaramiento inferior a 60 ml/min. La mediana de seguimiento fue de 31,3 meses.

Resultados

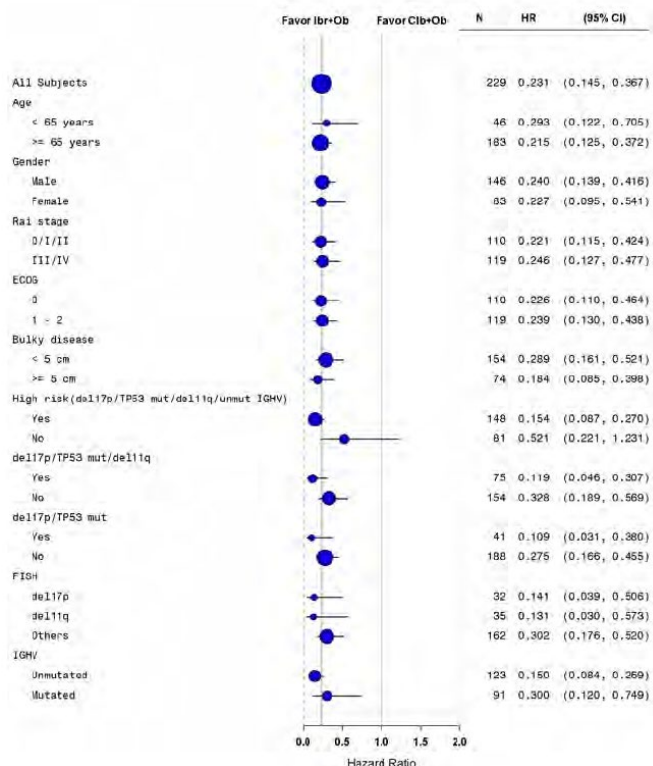
Los resultados de la variable principal fueron claramente favorables a la rama de tratamiento combinado ibrutinib más obinutuzumab cumpliendo con el objetivo primario del estudio (tabla 1), con una reducción del 77% en el riesgo de muerte o progresión (HR 0,231 (IC del 95%: 0,145 a 0,367, $p < 0,0001$) para SLP. A 30 meses, la SLP fue del 78,5% en la rama de I+O vs. 31,1% en la rama C+O. La mediana de SLP no se alcanzó en la rama I+O y fue de 19 meses en la rama C+O (tabla 1, figura 1).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SLP según evaluación del Comité Independiente:



Los hazard ratios (IC del 95%) para la SLP fueron significativamente inferiores a 1 en la rama de I+O (respuesta favorable) en todos los análisis realizados a excepción de un único grupo (se muestran algunos de estos resultados en la tabla 1). Los pacientes sin características genéticas de alto riesgo (del 17p/TP53, del 11q, IGHV no mutado), tuvieron una SLP no significativamente diferente (HR de 0,521, IC del 95%: 0,221, 1,231). Este grupo sin citogenética de riesgo contó con 81 pacientes, el 35% de la población total. Los resultados obtenidos en los distintos subgrupos evaluados se muestran en la figura 2.

Figura 2: Análisis de subgrupos para SLP (población ITT)



En el informe EPAR (4), se presenta una actualización de los datos de SLP a fecha 28-2-2019, casi 4 años más de seguimiento que el inicialmente publicado. En este análisis de actualización se mantiene la respuesta favorable en la rama I+O para SLP: una reducción del 74,9% en el riesgo de muerte o progresión (HR 0,251 (IC del 95%; 0,160, 0,395)). A 36 meses, la SLP fue del 76,3% en la rama de I+O vs. 32,6% en la rama C+O. La mediana de SLP no se alcanzó en la rama I+O y fue de 21,9 meses en la rama C+O. En este análisis de mayor seguimiento se mantuvo la mayor respuesta de la rama I+O en los pacientes de genética de alto riesgo: HR 0,162 (IC del 95%; 0,093, 0,275). A 36 meses, la SLP fue del 72,4% en la rama de I+O vs. 12% en la rama C+O.

Dado que existió una mayor proporción de discontinuación en la rama de I+O comparada con C+O, se realizó un análisis de SLP considerandola discontinuación como evento, en lugar de dato censurado, en el momento de producirse la discontinuación de ibrutinib. Como cabría esperar, el HR aumentó en este análisis, aunque la diferencia seguía siendo estadísticamente significativa y favorable a la rama I+O: HR 0,327 (IC del 95%: 0,219, 0,486) P <0,0001, frente a HR 0,231 (IC del 95%: 0,145, 0,367) al censurar la discontinuación.

La tasa de respuestas globales y de RC/RCi fue superior en la rama de I+O (tabla 1).

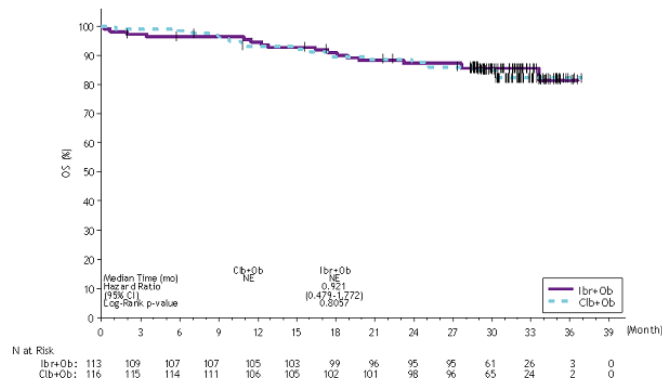
No hubo diferencias significativas en el porcentaje de mejoría mantenida de la hemoglobina, en plaquetas ni en la de MRD (tabla 1).

No hubo casos de transformación a síndrome de Richter en la rama I+O, y sí en la rama C+O (2 casos).

No hubo diferencias en la supervivencia global (SG) a 30 meses (85,5% en I+O vs 84,4% en C+O), HR 0,921 (IC 95%: 0,479, 1,772), p=0,80. En el momento del análisis, se habían producido 17 fallecimientos en la rama de I+O (15%) y 19 (16%) en la de C+O.

La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los brazos. Los resultados se muestran en la figura 3.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de SG (población ITT)



También existen datos más recientes en la actualización del 28-2-2019 para SG. Con una tasa de eventos del 18% en ambos brazos del estudio, la SG fue similar (HR = 0,969, IC 95% 0,525, 1,789). No se alcanzó la mediana en ninguno de los brazos de tratamiento. La tasa de SG a los 36 meses fue del 82,7% en I+O y del 82,3% en C+O.

El tiempo a normalización de la linfocitosis fue claramente superior en la rama I+O comparado con C+O (tabla 1).

El empleo de tratamiento posterior se vio reducido en un 93,7% en la rama de I+O vs C+O (tabla 1). Un 3,5% de los pacientes en la rama I+O había comenzado un nuevo tratamiento en el momento del análisis vs. 44% en la rama C+O.

Tabla 1: de resultados del estudio PCYC-1130-CA

	Ibrutinib+obinutuzumab (Nº= 113)	Clorambucilo+obi (Nº=116)
SLP a 30 meses (objetivo primario)	78,5% HR (IC del 95%) 0,231 (0,145, 0,367) P<0,001	31,1%
SLP a 30 meses	77,3% HR (IC del 95%) 0,154 (0,087, 0,270) P<0,0001	15,5%
Genética alto riesgo*	HR (IC del 95%) 0,11 (0,03, 0,38)	
del17p/TP	HR (IC del 95%) 0,13 (0,03, 0,57)	
mutación	HR (IC del 95%) 0,15 (0,03, 0,27)	
del 11q	HR (IC del 95%) 0,521 (0,221, 1,231)	
IGHV mutado		
Genética sin alto riesgo		
SLP a 30 meses del 17p/TP53, del 11q	82,4% HR (IC del 95%) 0,119 (0,046, 0,307) P<0,001	14,1%
MRD	35%	25%

• En MO	20,4%	17,2% P 0,54
• En SP	34,5%	25% P 0,11
Respuesta global (RC, RCi, nPR, PR)	88,5 %	73,3% P 0,0035
• RC/RCi	19,5%	7,8% P 0,0096
Normalización linfocitos **	98,1%	93,3%
• Tiempo a normalización	8,3 semanas	1,4 semanas
Mejoría sostenida de hemoglobina &	66,7%	62% P 0,624
Mejoría sostenida de plaquetas&	57,1%	45,5% P 0,411
THST, Mediana Tratamiento posterior	No alcanzada	No alcanzada
	HR (IC del 95%) 0,0603 (0,023, 0,175) P <0,0001	

*del 17p/TP53 mutación, del 11q, IGHV no mutado; ** Tiempo hasta normalización del número de linfocitos a <4000/mm³ en aquellos pacientes que los tenían elevados a la inclusión en el ensayo; &: en pacientes con anemia basal. THST=tiempo hasta el siguiente tratamiento. Remisión completa (RC), RC con recuperación medular incompleta (CRi), Remisión parcial (PR), remisión parcial nodular (nPR)

Seguridad

El análisis de seguridad del ibrutinib se basa en la experiencia del tratamiento de 229 pacientes con LLC tratados en el ensayo PCYC-1130-CA (113 con I+O, 116 con C+O) y un pool de 981 pacientes tratados con ibrutinib incluidos en otros 7 estudios (4), 5 de los cuales incluyó pacientes con LLC (Tabla 2).

El periodo emergente de tratamiento (Treatment-emergent period) se define como el periodo entre la primera dosis de tratamiento hasta 30 después de la última o el día anterior a iniciar otro tratamiento antineoplásico, lo que ocurriera primero.

Ensayo PCYC-1130-CA

- Los pacientes en la rama I+O tuvieron una mediana de exposición al tratamiento más larga que la rama de C+O (29,3 vs 5,1 meses), por lo que el periodo de recogida de datos de seguridad fue más largo en la rama I+O.
- No se identificaron nuevos efectos adversos relacionados con el ibrutinib.
- TEAE (treatment-emergent adverse events) de cualquier grado que ocurrieron más frecuentemente en la rama de I+O vs C+O fueron diarrea (33,6% vs 10,4%), artralgia (22,1% vs 10,4%), Rash (23,8% vs 2,6%), hipertensión arterial (16,8% vs 4,3%) fibrilación auricular (12,4% vs 0%) y aquellos que ocurrieron menos frecuentemente en la rama I+O fueron reacciones infusionales (24,8% vs 58,3%), neutropenia (43,4% vs 63,5%), náusea (12,4% vs 30,4%), anemia (163,8% vs 25,2%).
- Efectos adversos emergentes con el tratamiento (treatment-emergent adverse events) (TEAE) ≥ 3 se produjeron en el 77% en la rama I+O y en el 71,3% en C+O. Eventos grado ≥ 3 que ocurrieron más frecuentemente en la rama de I+O

fueron la fibrilación auricular (5,3% vs. 0%) y la neumonía (7,1% vs 4,4%) Y los que ocurrieron menos en la rama de I+O fueron anemia (3,5% vs 7,8%), neutropenia (36,3% vs 46,1%) y reacciones relacionadas con la infusión (1,8% vs 7,8%). La hipertensión arterial de grado ≥ 3 fue idéntica en ambas ramas (3,5%).

- TEAE graves ocurrieron más frecuentemente en la rama I+O (57,5% vs 34,8%). Los más frecuentes en la rama I+O vs C+O fueron infecciones (15,9% vs 9,6%), fibrilación auricular (4,4% vs 0%). Menos frecuentes en la rama I+O fueron reacciones infusionales (1,8% vs 7%), neutropenia febril (3,5% vs 6,1%).

Tabla 2. Resumen global de eventos adversos (población de seguridad)

	PCYC-1130-CA		Current Label Pool
	Ibrutinib+O	Chlorambucil+O	
Analysis set: Safety Population	113	115	981
Any TEAE	112 (99.1%)	112 (97.4%)	968 (98.7%)
Grade ≥ 3	87 (77.0%)	82* (71.3%)	687 (70.0%)
Any ibrutinib/chlorambucil-related TEAE	105 (92.9%)	93 (80.9%)	820 (83.6%)
Grade ≥ 3	66 (58.4%)	65 (56.5%)	430 (43.8%)
Any serious TEAE	65 (57.5%)	40 (34.8%)	466 (47.5%)
Grade ≥ 3	54 (47.8%)	32 (27.8%)	412 (42.0%)
Drug-related	30 (26.5%)	21 (18.3%)	212 (21.6%)
TEAE leading to discontinuation of ibrutinib or chlorambucil	19 (16.8%)	11 (9.6%)	112 (11.4%)
TEAE leading to ibrutinib or chlorambucil dose reduction	17 (15.0%)	14 (12.2%)	81 (8.3%)
TEAE with outcome of death	10 (8.8%)	3 (2.6%)	69 (7.0%)

- Efectos adversos fatales ocurrieron en 10 pacientes en la rama de I+O y 3 en C+O.
- La tasa de discontinuación por efectos adversos fue del 15,9% en I+O y 9,6% en C+O. La tasa de discontinuación por cualquier causa fue del 30,1% en rama I+O y del 10,4% en C+O. Ningún paciente en la rama I+O discontinuó el obinutuzumab por reacciones infusionales y en cambio 7 pacientes lo hicieron en la rama de C+O
- Fibrilación auricular de cualquier grado ocurrió más frecuentemente en la rama I+O (12,4% vs 0%). De grado ≥ 3 : 5,3% vs 0%. Ningún paciente con fibrilación auricular discontinuó el ibrutinib.
- La hipertensión mostró una mayor incidencia con el mayor tiempo de administración del ibrutinib, no así la fibrilación auricular.
- Las infecciones fueron más frecuentes en la rama I+O, tanto las de cualquier grado (69,81% vs 42,6%) como las de grado 3-4 (18,6% vs 11,3%).
- La linfocitosis en el seno del tratamiento ocurrió en el 7,2% de la rama I+O (8 pacientes) vs 0,9% en la rama de C+O (1 caso).

Ensayo PCYC-1130-CA y pool de 981 pacientes

- La proporción de pacientes con hemorragias TEAE de cualquier grado y mayores fueron similares en el grupo I+O comparado con el pool: 44,2% y 4,4% en I+O; 41,4% y 4,5% en el pool de pacientes.

DISCUSIÓN

- Los resultados del estudio PCYC-1130-CA/ILLUMINATE en la variable principal SLP fueron claramente favorables a la rama de tratamiento combinado ibrutinib más obinutuzumab (I+O) comparado con la combinación clorambucilo más obinutuzumab (C+O) cumpliendo con el objetivo primario del estudio, con una reducción del 77% en el riesgo de muerte o

progresión (HR 0,231 (IC del 95%: 0,145, 0,367), $P < 0,0001$) (tabla 1). La tasa de respuestas globales y de RC/RCi fueron también superiores en la rama de I+O (tabla 1).

- A 30 meses, la SLP fue del 78,5% en la rama de I+O vs con 31,1% en la rama C+O.
- La SLP fue significativamente superior en todos los grupos analizados excepto en los pacientes sin características genéticas de alto riesgo (del 17p/TP53, del 11q, IGHV no mutado), en quienes la SLP no fue significativamente diferente (HR de 0,521, IC del 95%: 0,221, 1,231).
- En pacientes con genética de alto riesgo (del 17p/TP53 mutación, del 11q, IGHV no mutado), la reducción del riesgo de muerte o progresión fue superior en la rama de I+O comparada con C+O, con reducciones del 85% al 89% (tabla 1).
- La SLP en la rama C+O (19 meses) fue inferior a la esperada (27 meses).
- La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en la rama I+O frente a 18,1 meses en C+O.
- La mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento no se alcanzó en ninguna de las ramas del tratamiento, mostrando una HR de 0,063 (IC del 95%: 0,223-0,175) $p < 0,0001$.
- El estudio PCYC-1130-CA no clarifica cual es el papel del obinutuzumab en la combinación con ibrutinib ya que no es posible separar el efecto del ibrutinib del potencial efecto aditivo del obinutuzumab. Hay dos estudios que pueden poner en cuestión este beneficio. En un estudio fase II realizado predominantemente en pacientes con LLC previamente tratados (14), la SLP a 2 años y el porcentaje de respuestas no fue distinta entre los que recibieron ibrutinib en monoterapia frente a ibrutinib más rituximab, si bien el tiempo a normalización de los linfocitos en sangre y el tiempo a RC fue más corto en la rama de ibrutinib más rituximab. En este estudio sólo el 13% eran pacientes tratados en primera línea, por lo que es incierto si los resultados de este estudio se pueden aplicar a población no tratada previamente. En un estudio fase III en pacientes de >65 años con LLC en tratamiento de primera línea (15), ibrutinib en monoterapia mostró una SLP a 2 años mejor que BR (74%) y no fue distinta entre aquellos que recibieron ibrutinib más rituximab (87% vs 88%) (hazard ratio 1,00; IC95%: 0,62, 1,62; $P = 0,49$) y si desventajas en seguridad.
- La SLP en la rama C+O (19 meses) fue claramente inferior a la esperada (27 meses). La SLP esperada de la rama C+O se tomó del resultado del ensayo CLL11 (26,7 meses) (11, 12). En ambos estudios se empleó el mismo régimen de clorambucilo más obinutuzumab en primera línea en pacientes con comorbilidades. Algunas diferencias en las características de los pacientes y en el seguimiento podían explicar esta diferencia. En el ensayo iLLUMINATE se observa un desequilibrio para del 17p / del 11q entre los brazos de estudio, con una prevalencia 10% mayor en el brazo de C+O, pudiendo constituir un sesgo a favor en la SLP del brazo de I+O, ya que en estos pacientes la combinación de C+O no es la más adecuada. En el estudio iLLUMINATE se incluyeron un mayor porcentaje de pacientes con del 17p (16% vs. 7%), lo que podría reducir la SLP alcanzada en la rama C+O. Por otra parte en el estudio iLLUMINATE se realizaba TAC regularmente y en cambio en el estudio CLL11 se realizaban cuando se sospechaba progresión. Esta diferencia de seguimiento podría

detectar más precozmente una progresión y así acortar la SLP en el estudio iLLUMINATE.

- En el estudio iLLUMINATE (10) se incluyeron pacientes fit con del 17p que hoy no se considerarían candidatos a tratamiento con clorambucilo más obinutuzumab. Sin embargo, el estudio fue planeado antes de la primera aprobación de los inhibidores del receptor de células B y, considerando los resultados inferiores obtenidos con FCR en este grupo, el régimen de control debe considerarse aceptable para sujetos con enfermedad de alto riesgo.
- Otra posible limitación del estudio iLLUMINATE, es que la bendamustina-rituximab podría haber sido un mejor régimen para comparar en pacientes de >65 años dado los resultados del estudio fase III en primera línea de bendamustina más rituximab vs FCR, en pacientes sin del 17p (16). No obstante, este estudio no estaba disponible al iniciar el ensayo iLLUMINATE. Por otro lado, en el estudio de Woyach et al (2018) de fase III en pacientes de edad avanzada previamente no tratados, ibrutinib en monoterapia mostró una SLP mejor que BR; y no hubo diferencias entre I e I+R con respecto a la SLPy sí desventajas en seguridad (15).
- Con todas estas limitaciones, la aplicabilidad de los resultados estaría en valorar I+O en vez de C+O para pacientes unfit, <65 años, con factores de mal pronóstico como del17p, TP53 del 11q o no mutación IGHV. En este escenario, además de I+O, también se podría valorar como alternativa Ibrutinib en monoterapia. Por otra parte, al no haber diferencias en SG, estos pacientes podrían recibir C+O en 1ª línea y ser rescatados con Ibrutinib; sin embargo, el estudio no tiene potencia suficiente.
- La introducción del ibrutinib en el tratamiento de la LLC plantea la elección entre un tratamiento continuo indefinidamente y una terapia de duración determinada como la de C+O o B-R. Ambas estrategias tienen pros y contras. La necesidad de administrar ibrutinib de forma indefinida suscita la preocupación por las toxicidades conocidas y las desconocidas a largo plazo, junto con la aparición de resistencias al ibrutinib así como el riesgo de pérdida de adherencia que podría afectar a la eficacia del fármaco. Las combinaciones de inmunquimioterapia se administran por un periodo limitado de tiempo, unos pocos meses, obteniendo largos periodos libres de tratamiento con toxicidades a corto y largo plazo bien conocidas.
- Respecto a la seguridad del ensayo iLLUMINATE, se puede concluir que el perfil de seguridad del ibrutinib en pacientes con LLC es en conjunto consistente con el ya conocido. No ha surgido ningún efecto adverso nuevo. Las reacciones infusionales fueron menos frecuentes en la rama de I+O comparado con C+O, lo que indica que ibrutinib puede proteger frente a las reacciones infusionales causadas por obinutuzumab. En conjunto, I+O presentó una mayor toxicidad comparado con C+O. Los pacientes en la rama I+O tuvieron una mediana de exposición al tratamiento más larga que la rama de C+O (29,3 vs 5,1 meses).
Un 50% de los pacientes con LLC presentan IGHV no mutado (7). El régimen FCR se asocia, en pacientes sin mutación/delección del TP53 y con mutación de IGHV con una SLP a 10 años de 55% con *plateau* posterior. En pacientes con mutación/delección del TP53 la SLP es del 10% aproximadamente (4).

En pacientes con LLC activa las recomendaciones de tratamiento se basan en la presencia o no de factores pronósticos adversos tales como: del(17p), mutación de TP53, del(11q) y estado mutacional de

IGHV, así como del estado funcional del paciente, presencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes.

En la actualidad si en la primera línea se alcanza una SLP prolongada, la toxicidad de los tratamientos no supone riesgo vital y hay tratamientos efectivos en 2ª y sucesivas líneas, es prácticamente imposible demostrar diferencias en SG en estudios cuyo tiempo de seguimiento es inferior a 5-10 años. Por ello a la hora de decidir sobre la selección entre los distintos tratamientos disponibles hay que tener en cuenta las variables de SLP, duración de la respuesta, y en especial el tiempo hasta el 2º tratamiento. Se deben estudiar las alteraciones genéticas de alto riesgo (del 17p/TP53 mutación, del 11q, IGHV no mutado) antes de iniciar el tratamiento de la LLC ya que marca su pronóstico y las opciones terapéuticas (3, 5, 6, 8).

El grupo de pacientes jóvenes fit, < 65 años, sin mutación/delección del TP53 y con mutación de IGHV representa un tercio de los pacientes jóvenes "fit" y un 8-10% de todos los pacientes que requieren tratamiento de primera línea de cualquier edad (4). La clasificación como "fit" o no de un paciente es actualmente una de las diferencias que marca el tratamiento y la respuesta/toxicidad al medicamento. Las combinaciones de inmunoterapia han sido la base del tratamiento de primera línea de la LLC. El régimen con mayor actividad, el FCR, se asocia con toxicidad significativa, por lo que se limita su uso a pacientes fit jóvenes (<65 años).

En un estudio aleatorizado en pacientes con LLC menores de 70 años sin del 17p/mutación TP53 y sin tratamiento previo, la combinación de ibrutinib más rituximab fue más eficaz comparada con FCR, aunque el beneficio se observó solo en pacientes con IGHV no mutado (17). A 3 años, el ibrutinib más rituximab comparado con FCR se asoció con una significativa mejor SLP (89,4% vs 72,9%) y supervivencia global (98,8 vs 91,5%) en el conjunto de pacientes, y mejor SLP en los pacientes con IGHV no mutado (90,7% vs 62,5%). En los pacientes con IGHV mutado, no hubo diferencias en SLP entre ambos tratamientos (87,7% vs 88%). En los pacientes con del 11q, el ibrutinib+rituximab se asoció a una significativa mayor SLP comparado con FCR (HR 0,24, IC 95%: 0,10, 0,62) (17).

Por ello en estos pacientes Fit que por edad y comorbilidades son candidatos a FCR, este régimen o R-ibrutinib serían opción preferente. La combinación I+O no se ha estudiado en este escenario (pacientes incluidos en el iLLUMINATE: >65 años o < 65 años y con comorbilidades).

En pacientes Fit que por edad o por comorbilidades no son candidatos a FCR los regímenes de bendamustina más rituximab e ibrutinib en monoterapia son las alternativas preferentes. En este escenario la combinación I+O no se ha comparado con BR o ibrutinib en monoterapia.

El tratamiento con combinaciones de inmunoterapia en pacientes con genética de alto riesgo (del 17p/TP53 mutación, del 11q, IGHV no mutado) se asocia a SLP y supervivencias globales menores comparado con pacientes sin estas alteraciones. En estos pacientes ibrutinib en monoterapia sería la opción más adecuada.

En pacientes noFit (pacientes mayores no aptos a recibir inmunoterapia) ibrutinib en monoterapia y la combinación de C+O son las opciones más adecuadas, asociándose a SLP y SG más prolongadas, mejores respuestas y mejoras en los parámetros hematológicos, con una toxicidad aceptable y manejable. No se ha comparado ibrutinib en monoterapia frente a C+O por lo que no se puede establecer superioridad de una frente a otra. En este escenario el estudio iLLUMINATE comparó la combinación de I+O frente a C+O en donde, con un seguimiento a 36 meses, la SLP fue del 76,3% en la rama de I+O vs con 32,6% en la rama C+O. La mediana de SLP no se alcanzó en la rama I+O y fue de 21,9 meses en la rama

C+O y en ambas ramas no se alcanzó la mediana en SG. La combinación I+O presentó más toxicidad que C+O, fundamentalmente efectos adversos cardíacos e infecciones, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de la estrategia global a seguir en el tratamiento de estos pacientes, ya que la administración de I+O en una primera línea imposibilita su uso secuencial.

Los pacientes con del 17p/mutación TP53 tienen mal pronóstico con la inmunoterapia (incluyendo alquilantes o fludarabina), incluida el FCR, y se recomienda el uso de inhibidores BCR (ibrutinib, idelalisib) (7). La combinación de clorambucilo con monoclonal anti-CD20 no se recomienda para pacientes con mutación/delección del TP53. Ibrutinib en monoterapia ha presentado una eficacia adecuada y se ha constituido en el tratamiento estándar en estos pacientes. La combinación I+O no se ha comparado con ibrutinib, sino con C+O, que sería una alternativa subóptima en esta población.

La posición de las distintas guías de manejo de la LLC se resume a continuación.

En la actualización de la guías ESMO (6) la elección del tratamiento de primera línea se basa en el estadio de la enfermedad, si el paciente se considera "fit" o "unfit" y en la presencia o ausencia de mutación/delección del TP53

- Los pacientes con mutación/delección del TP53
 - Tienen mal pronóstico incluso tras recibir tratamiento con FCR
 - Se recomienda ibrutinib como tratamiento de primera línea
 - La opción de idelalisib más rituximab solo se recomienda como tratamiento de primera línea si el paciente no es candidato para recibir inhibidores de BTK, debido a las frecuentes complicaciones infecciosas.
 - Los pacientes no candidatos a recibir inhibidores de BCR (inhibidores de la BTK o PI3K) pueden recibir tratamiento con venetoclax, un inhibidor de BCL2.

Guías españolas de manejo de LLC (3), Tratamiento de primera línea de la LLC:

- Pacientes con del 17p y/o mutación TP53 (orden de preferencia)
 - Ibrutinib
 - Venetoclax
 - R-Idelalisib
- Pacientes sin del 17p y/o mutación TP53
 - IGHV mutada/No del (11q)
 - FIT (en el mismo orden de preferencia)
 - <65 años: FCR/Ibrutinib
 - >65 años: RB/Ibrutinib UNFIT (en el mismo orden de preferencia)
Ibrutinib/Obinutuzumab-C1b
 - UNFIT (por orden de preferencia)
Ibrutinib
 - IGHV no mutada/del(11q)
 - FIT (por orden de preferencia)
Ibrutinib
<65 años: FCR
>65 años: BR
 - UNFIT (por orden de preferencia)
Ibrutinib
Obinutuzumab-C1b

Guías NCCN del 2020(5), tratamiento de primera línea

- Pacientes sin del 17p y/o mutación TP53
 - Frágiles con comorbilidad significativa (no capaces de tolerar análogos de purinas) o pacientes ≥ 65 años y más jóvenes con comorbilidades significativas
 - Ibrutinib (categoría 1)
 - Acalabrutinib \pm obinutuzumab (2A)
 - Venetoclax + obinutuzumab (2A)
 - Otros: clorambucilo+obinutuzumab (2A), bendamustina +anti-CD 20; ibrutinib+obinutuzumab (2B), obinutuzumab (2B).
 - Pacientes <65 años sin comorbilidades
 - Ibrutinib (categoría 1)
 - Acalabrutinib \pm obinutuzumab (2A)
 - Venetoclax + obinutuzumab (2A)
 - Otros: FCR (de preferencia para casos con mutación IGHV) (2A), bendamustina +anti-CD 20; (2A), FR (2A); ibrutinib+rituximab (2B),
- Pacientes con del 17p y/o mutación TP53
 - Acalabrutinib \pm obinutuzumab (2A)
 - Ibrutinib (2A)
 - Venetoclax + obinutuzumab (2A)

CONCLUSIÓN

- En el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC mayores de 65 años o menores con comorbilidades, la combinación de ibrutinib más obinutuzumab es más eficaz que clorambucilo más obinutuzumab (mejor SLP [HR de 0,231 IC del 95%: 0,145-0,367 p $<0,0001$] y mejores respuestas), en especial si tienen genética de alto riesgo, aunque presenta mayor toxicidad. Por el momento no muestra beneficio clínico en SG (HR = 0,969, IC 95% 0,525-1,789) no alcanzándose la mediana en ninguno de los brazos de tratamiento. El comparador elegido solo es una opción adecuada de tratamiento para aquellos pacientes que no presentan del 17p/mut TP53 y con comorbilidades que no les hacen candidatos a FCR o inmunoquimioterapia.
- No está claro el beneficio en cuanto a eficacia que la combinación del obinutuzumab puede añadir al tratamiento con ibrutinib ya que no se ha comparado con ibrutinib en monoterapia. El resultado observado de mayor SLP con la combinación I+O podría ser debido al efecto del tratamiento continuo e indefinido con ibrutinib, más que a la contribución de la adición de obinutuzumab durante los 6 primeros meses del tratamiento, lo cual debería considerarse en la valoración inicial de la estrategia a seguir (bien utilizar la combinación I+O frente a la utilización secuencial de ambos medicamentos).
- Ibrutinib más obinutuzumab es una opción más de tratamiento en pacientes mayores de 65 años o menores con comorbilidades no aptos para recibir tratamiento con inmunoquimioterapia.
- En los pacientes mayores de 65 años sin genética de alto riesgo (del 17p/TP53 mutado, del 11q, IGHV no mutado), ibrutinib más obinutuzumab no ha probado tener más eficacia que la combinación clorambucilo más obinutuzumab, y sí muestra mayor toxicidad.
- El perfil de seguridad del ibrutinib en pacientes con LLC es en conjunto consistente con el ya conocido. La adición del

obinutuzumab no alteró su perfil de toxicidad ni su farmacocinética. No ha surgido ningún efecto adverso nuevo en la población.

- Las reacciones infusionales fueron menos frecuentes en la rama de ibrutinib más obinutuzumab comparado con C+O (24,8% vs 57,8%) lo que indica que el ibrutinib puede proteger frente a las reacciones infusionales causadas por obinutuzumab.

Teniendo en cuenta las opciones disponibles, el posicionamiento terapéutico en 1L de LLC sería el siguiente:

Pacientes sin alto riesgo biológico (sin del 17p, mutación TP53 ni del 11q y con IGHV mutado):

- En pacientes FIT que por edad y comorbilidades son candidatos a FCR, esta combinación o R-ibrutinib serían las opciones más adecuadas. La combinación I+O no se ha estudiado en este nicho, por lo que no sería su lugar en terapéutica. En pacientes FIT que por edad o comorbilidades no pueden recibir FCR pero sí B-R, esta combinación o ibrutinib en monoterapia (que ha presentado ventajas en SLP pero no en SG) constituyen opciones de uso preferente.
- En pacientes no-FIT, tanto ibrutinib en monoterapia como C+O son las alternativas preferentes, no comparadas entre sí y sin evidencia que permita considerar superioridad de una sobre la otra. Si bien ibrutinib presenta la ventaja de un tratamiento oral, se debe dar hasta progresión, mientras que C+O supone un uso limitado en el tiempo. Si se usa C+O, en primera línea, existe la posibilidad de usar ibrutinib en la siguiente, pero no al revés. Existe incertidumbre del beneficio que puede añadir la combinación I+O, pues en el estudio iLLUMINATE no se comparó frente a ibrutinib en monoterapia, que hubiera sido el comparador más adecuado.

Pacientes con alto riesgo biológico (presencia de alguna de estas características: del 17p, mut TP53, del 11q, IGHV no mutado):

- En pacientes FIT con comorbilidades o >65 años que no presentan muy alto riesgo biológico (del 17p/mut TP53), en los que el estándar previo es B-R, ibrutinib ha mostrado importante mejora de SLP pero no de SG. Ambos tratamientos serían opciones de uso en este escenario. I+O no se ha comparado con ibrutinib en monoterapia, por lo que existe incertidumbre sobre el beneficio que puede aportar en estos pacientes.
- En el resto de pacientes con alto riesgo biológico, ibrutinib ha presentado una eficacia adecuada, así como beneficio en SLP y SG frente a FCR en pacientes FIT, y se ha constituido en el tratamiento preferente en estos pacientes. La combinación I+O no se ha comparado con ibrutinib, sino con C+O, que sería una alternativa subóptima en esta población.

La adscripción a las categorías FIT /no-FIT debe hacerse basándose en alguna escala ad hoc validada, en especial CIRS-G.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para la combinación de Imbruvica® (ibrutinib) con obinutuzumab en la indicación de leucemia linfocítica crónica (LLC) en pacientes que no han sido previamente tratados.

REFERENCIAS

1. The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. All

- Lymphoid Neoplasms With Detailed Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes, 2007-2016 2019 [Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_19_nhl.pdf].
- 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.
 - <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>
 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Imbruvica-H-C-3791-II-0047: EPAR - Assessment Report 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 - National Comprehensive Cancer Network. Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 4.2020 — December 20, 2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf.
 - ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia treatment Recommendations 2017. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations>.
 - 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.
 - Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
 - 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.
 - Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43-56.
 - Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10.
 - Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29(7):1602-4.
 - 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.
 - Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(10):1011-9.
 - Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
 - Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928-42.
 - Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-43.



GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

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 Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.