



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en combinación con rituximab en la macroglobulinemia de Waldenström

IPT, 35/2021. V1

Fecha de publicación: 06 de agosto de 2021[†]

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una entidad clínica patológica poco frecuente que supone <2% de los linfomas no Hodgkin (1) con una incidencia de 0,4 casos por 100.000 habitantes y año (2,3) y que es el doble en varones que en mujeres (0,6 vs 0,3 casos por 100.000 habitantes y año). Se clasifica dentro de los linfomas linfoplasmocíticos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aunque en otras clasificaciones esta entidad se incluye dentro de las gammopatías monoclonales. Para establecer el diagnóstico de MW se requiere demostrar una infiltración linfoplasmocítica en médula ósea y presencia de IgM monoclonal (4). La existencia de una IgM monoclonal en suero sin infiltración linfoplasmocítica en médula ósea no se considera MW (5). Hay que recordar que la presencia de IgM monoclonal en suero es muy frecuente al incrementarse la edad: en pacientes de >50 años aparece en 1 de cada 600 (6).

La MW se considera una enfermedad incurable y, dado que no hay evidencia del beneficio del tratamiento de pacientes asintomáticos, el esperar y observar se considera el estándar actual (5,7,8). La mediana entre el diagnóstico en pacientes asintomáticos y el desarrollo de síntomas es superior a 5-10 años (5,8).

La estratificación de los pacientes según los factores de riesgo presentes se realiza en tres grupos: bajo riesgo, riesgo intermedio o alto riesgo (según el *International Prognostic Scoring System for WM* (IPSSWM)).

Se consideran indicaciones de tratamiento la presencia de síntomas causados por la IgM (como hiperviscosidad, amiloidosis, crioglobulinemia, enfermedad por crioglobulinas y neuropatía), anemia (hemoglobina <10g/dL) o trombopenia (<100.000 plaquetas/mm³) relacionada con la enfermedad, síntomas generales (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga), visceromegalia sintomática y linfadenopatía sintomática o voluminosa (≥ 5 cm diámetro máximo) (9).

El nivel de IgM per se no es criterio suficiente para iniciar el tratamiento (5, 7).

Dado que el tratamiento actualmente disponible no es curativo tarde o temprano el paciente recidivará o progresará requiriendo un nuevo tratamiento. También hay pacientes refractarios al tratamiento inicial.

La elección de tratamiento para la MW se basa en la presentación clínica de la enfermedad (citopenias y/o viscosidad) o bien complicaciones que requieran una respuesta inmediata al

tratamiento, presentación con enfermedad voluminosa u otras complicaciones inmunológicas sin infiltración de médula ósea.

Para el alivio inmediato de la hiperviscosidad sintomática, la plasmaféresis debe usarse concomitantemente con la terapia sistémica apropiada.

Hasta la actualidad, los fármacos usados principalmente son rituximab (en monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterápicos como bendamustina, ciclofosfamida o bortezomib), o bien ibrutinib.

Como en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes, siendo si cabe incluso más necesario en casos como este en los que son escasos los tratamientos con intención curativa (10).

IMBRUVICA® (IBRUTINIB)

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.
- 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 en pacientes que no han sido previamente tratados.
- 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 inmuno-quimioterapia.
 - En combinación con rituximab, indicación objeto del presente informe.

Para la elaboración de este informe se ha empleado la ficha técnica del medicamento (11), el informe EPAR (12), guías NCCN del 2020 (7), guías ESMO del 2018 (5) y la bibliografía listada en el apartado de referencias.

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

Farmacología (12-14)

Ibrutinib, es un potente e irreversible inhibidor de la tirosin quinasa de Bruton (BTK).

Por el mecanismo de acción no es esperable interacción entre ibrutinib y rituximab. Se realizó un análisis farmacocinético comparativo entre distintas ramas del estudio PCYC-1127-CA (13, 14) determinándose las concentraciones de ibrutinib y su metabolito (PCI-45227), C_{max}, relación ibrutinib/metabolito y AUC, en los pacientes tratados con ibrutinib+rituximab (rama A, día 22) (13) y en los pacientes tratados con monoterapia con ibrutinib (rama C, día 29) (14). No se analizaron las concentraciones de rituximab. Los resultados mostraron que no había diferencias en los parámetros farmacocinéticos del ibrutinib entre los pacientes que recibieron ibrutinib+rituximab (rama A) y aquellos que recibieron solo ibrutinib (rama C).

Eficacia

Los datos de eficacia de ibrutinib en combinación con rituximab para el tratamiento de MW, provienen del ensayo pivotal fase III PCYC-1127-CA (13). La dosis utilizada en este ensayo es la misma que la utilizada en el estudio pivotal de ibrutinib en monoterapia (estudio PCYC-1118E (15)), la cual se basó en los resultados del

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de agosto de 2020

estudio PCY-1102 (16) donde se comprobó, en pacientes con LLC, que la saturación de la BTK se producía a dosis de 420 mg, sin observarse ventajas clínicas significativas al emplear dosis más elevadas (840 mg). En el estudio inicial fase II de ibrutinib en monoterapia en MW (NCT01614821) la respuesta dependía del estado mutacional de MYD88 y CXCR4 con tasas de respuestas significativamente más bajas en pacientes que no tenían la mutación de MYD88 (17).

Estudio fase III aleatorizado (PCYC-1127-CA) (13)

La eficacia de ibrutinib combinado con rituximab en la MW se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico y doble ciego que comparaba ibrutinib en combinación con rituximab (I+R) frente a rituximab en combinación con placebo de ibrutinib (R) (13). Se aleatorizó a los pacientes (n=150) en proporción 1:1 para recibir ibrutinib 420 mg al día más rituximab (rama A) o rituximab más placebo (rama B). El ibrutinib o placebo se administró hasta que se produjera la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Rituximab se administró semanalmente en una dosis de 375 mg/m² durante 4 semanas consecutivas en 2 periodos distintos (en la semanas 1-4 y semanas 17-20) a no ser que ocurriera antes la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) sintomáticos que requerían tratamiento de acuerdo con los criterios del segundo International Workshop en MW (18) con o sin tratamiento previo, con un estado de ECOG ≤ 2 . En caso de haber recibido tratamiento previo, si habían recibido tratamiento con rituximab se requería que tuvieran una respuesta de al menos 12 meses. Se excluyeron los pacientes resistentes al tratamiento previo con rituximab (que no tuvieron al menos una respuesta mínima, esto es una reducción del nivel basal de la IgM sérica de al menos un 25% pero no más del 50%) o si habían recibido rituximab en los 12 meses previos. 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 excluyeron todos los pacientes con diátesis hemorrágicas conocidas (enfermedad de Von Willebrand, hemofilias, etc.). Se debía evitar el aceite de pescado y la vitamina E.

Se estratificaron los pacientes por el índice pronóstico Internacional para MW (WM IPSS) (bajo, intermedio, alto riesgo) (19), número de tratamientos previos (0, 1, 2, ≥ 3) y estado ECOG (0-1 vs 2). Los pacientes en la rama de rituximab podían cruzar a la rama ibrutinib+rituximab tras progresión confirmada por el comité de revisión independiente (CRI). Este cruce se realizó en 30/75 pacientes de la rama de rituximab.

Para el cálculo del tamaño muestral se asumió que la mediana de la SLP en el grupo de monoterapia con rituximab sería 15 meses (12). Para la SLP se puso como objetivo un HR de 0,5, lo que correspondía a un aumento al doble de la mediana de duración de la SLP (30 meses vs 15 meses). Para un nivel de significación de 0,05, con un poder del 80%, se requería reclutar 150 pacientes (75 por rama), para observar 71 eventos en SLP. Se planificó un análisis intermedio de la SLP cuando se produjeran 50 eventos que se realizó con 56 eventos (13,20). El análisis final de los datos está previsto para finales de junio 2020.

El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un CRI. Los objetivos secundarios fueron tiempo hasta el próximo tratamiento, supervivencia global, la tasa de respuestas y la mejoría mantenida de parámetros hematológicos basales (definida como un aumento de la hemoglobina ≥ 2 g/dL con respecto al valor basal, o como un aumento a $>11,5$ g/dL si el valor basal era $\leq 11,5$ g/dL, con una duración de la mejoría de la cifra de hemoglobina de ≥ 56 días), calidad de vida y seguridad.

El estudio PCYC-1127-CA contó con un tercer grupo de pacientes tratados de forma abierta sin aleatorización: un brazo de monoterapia con ibrutinib (rama C) formado por 31 pacientes con MW tratados previamente y considerados refractarios al régimen de

tratamiento con rituximab (según la definición dada anteriormente). Los resultados en este grupo de pacientes se analizaron de forma separada a los pacientes del estudio aleatorizado (14).

Las características de los pacientes aleatorizados estaban bien balanceadas entre los dos grupos (12) sin diferencias en sexo, tiempo desde diagnóstico, puntuación de riesgo WM IPSS, ECOG, nivel basal de IgM, número de tratamientos previos, nivel de citopenias basal y porcentaje de mutaciones MYD88/CXCR4. La mediana de edad fue similar en ambas ramas del estudio (70 años I+R vs 68 años R), pero hubo más pacientes con ≥ 75 años en la rama de I+R (40% vs 26,7%).

La mediana de edad fue de 69 años (rango de 36 a 89 años), con un 60% de los pacientes mayores de 65 años. El 55% de los pacientes había recibido tratamiento previo. La mediana fue de 2 tratamientos (rango 1-6). De los 136 pacientes estudiados, se encontraron mutaciones MYD88 L265P en el 85% y mutaciones CXCR4 WHIM en el 36%.

Los resultados fueron claramente favorables a la rama de tratamiento combinado ibrutinib más rituximab (tabla 1), con una reducción del 80% en el riesgo de muerte o progresión. A 30 meses, la SLP fue del 82% en la rama de ibrutinib-rituximab vs 28% en la rama de rituximab (HR 0,20 IC95% 0,11-0,38). Los hazard ratio para la SLP en los pacientes tratados previamente, los pacientes no tratados previamente y los pacientes con o sin mutaciones MYD88 L265P fueron coincidentes con los hazard ratios para la SLP en la población ITT. Igualmente la SLP fue favorable a la combinación ibrutinib+rituximab para los 3 grupos de riesgo de la MW (tabla 1).

La tasa de respuestas y de mejor respuesta global fue superior en la rama de ibrutinib-rituximab, así como la mejora mantenida de hemoglobina (tabla 1). En ambas ramas el porcentaje de RC fue muy bajo (2,7% en ibrutinib+rituximab vs 1,3% en rituximab). Los pacientes previamente tratados mostraron unas tasas de respuesta similares a los no tratados previamente en la rama de ibrutinib+rituximab, pero inferiores en la rama de rituximab (No tratados previamente, I+R vs R: 70,6% vs 47,1%; Tratados previamente, I+R vs R: 73,2% vs 19,5%).

No hubo diferencias en la supervivencia global a 30 meses (94% en I+R vs 92% en rituximab). Se produjeron 4 fallecimientos en la rama de I+R y 6 en R.

En la rama de monoterapia del estudio PCYC-1127-CA se incluyeron 31 pacientes (12,14). La mediana de edad fue de 67 años (intervalo 47 a 90 años). La mediana del número de tratamientos previos fue de 4 (intervalo de 1 a 7). La mediana desde el diagnóstico fue de 91 meses y la mediana desde el último tratamiento a la primera dosis de ibrutinib fue de 6,1 meses. La mutación MYD88 L265P estaba presente el 77,4% de los pacientes, ausente en un paciente y desconocida en el 19,4%. La SLP a 30 meses 57,5% (IC 95% 38,2-72,7%). La de respuesta mayor (\geq RP) fue del 71% y la global del 87%. La supervivencia global a 30 meses fue del 90%.

Tabla 1: Resultados del estudio PCYC-1127-CA

	Ibrutinib+rituximab (Nº= 75)	Rituximab (Nº=75)
SLP a 30 meses	82%	28%
Mediana, meses (objetivo primario)	No alcanzada	20,3
	HR (IC 95%) 0,2 (0,11, 0,38) P<0,001	
SLP a 30 meses en pacientes tratado previamente	80%	22%
	HR 0,17 (IC 95% 0,08- 0,36)	
SLP a 24 meses en pacientes no tratados previamente	84%	59%
	HR 0,34 (IC 95% 0,12- 0,95)	
SLP a 30 meses en MYD88 L265P/ CXCR4 WT	86%	33%
	HR 0,17 (IC 95% 0,06-0,49)	
SLP a 30 meses en MYD88 L265P/ CXCR4 WHIM	80%	29%
	HR 0,24 (IC 95% 0,09-0,66)	
SLP a 30 meses en MYD88 WT/ CXCR4 WT	80%	21%
	HR 0,21 (IC 95% 0,04-1,08)	
SLP a 30 meses WM IPSS bajo WM IPSS medio WM IPSS alto	86% 70% 93%	42% 28% 22%
THST Mediana (IC 95%), meses	No alcanzada 18,1 (11,1, NE) HR 0,1 (IC 95% 0,04- 0,23) P < 0,0001	
Tasa de respuesta (RC, RPMB, RP)	72,0 %	32,0% P <0,0001
Mejoría mantenida de Hb	73,3 %	41,3% P <0,0001
SG a 30 meses	94% 92%	

RC: respuesta completa. RPMB: muy buena respuesta parcial. RP: respuesta parcial. THST=tiempo hasta el siguiente tratamiento. WT: sin mutación. NE= no estimable.

Seguridad

El análisis de seguridad se basa en la experiencia del tratamiento de 150 pacientes con MW tratados en el ensayo PCYC-1127-CA (75 con ibrutinib+rituximab, 75 pacientes con rituximab) (13) y un grupo de 981 pacientes tratados con ibrutinib incluidos en otros 7 estudios (12), uno de los cuales incluyó pacientes con MW (PCYC-1118E) (15).

Ensayo PCYC-1127-CA

Los pacientes en la rama I+R tuvieron una mediana de exposición al tratamiento más larga que la rama de placebo+rituximab (25,8 vs 15,5 meses), por lo que el periodo de recogida de datos de seguridad fue más largo en la rama I+R. No se identificaron nuevos efectos adversos relacionados con el ibrutinib

Los efectos adversos de cualquier grado que ocurrieron más frecuentemente en la I+R vs R fueron diarrea (28% vs 15%), artralgia (24% vs 11%) y náuseas (21% vs 12%) y aquellos que ocurrieron menos frecuentemente fueron aumento de IgM (8% vs

47%), reacciones infusionales (43% vs 59%), fatiga (13% vs 27%), astenia (16% vs 25), anemia (19% vs 29%) y cefalea (13% vs 23%). Se produjo una exacerbación tumoral en forma de aumento de la IgM (>25% de la cifra basal) en el 8,0% de los sujetos del brazo de ibrutinib+ rituximab y en el 46,7% de los del brazo de rituximab.

Se produjeron efectos adversos de grado ≥ 3 en el 60% en ambas ramas. Los que ocurrieron más frecuentemente en la rama de I+R fueron fibrilación auricular (12% vs. 1%) e hipertensión arterial 13% vs. 4%) y los que ocurrieron menos en la rama de I+R fueron anemia (11% vs 17%) y reacciones relacionadas con la infusión (1,3% vs 16%).

Los efectos adversos graves ocurrieron más frecuentemente en la rama I+R (43% vs 33%). Los más frecuentes en la rama I+R vs R fueron neumonía (8% vs 3%), fibrilación auricular (7% vs 1%) e infección del tracto respiratorio (4% vs 0%).

Ocurrieron efectos adversos fatales en 3 pacientes en la rama de rituximab y ninguno en I+R.

La tasa de discontinuación por efectos adversos fue del 5% en I+R y 4% en rituximab.

Ocurrieron eventos adversos hemorrágicos durante el tratamiento con más frecuencia en la rama I+R (50,7% vs 21,3%), si bien la incidencia de sangrado mayor fue idéntica en ambas ramas (3 pacientes en cada rama). Se consideró hemorragia mayor a cualquier sangrado de grado ≥ 3 o cualquier hemorragia del sistema nervioso central. En la rama de I+R hubo 1 caso de melena, hemoptisis y hematuria. En la rama de rituximab hubo 1 caso de epistaxis, hematuria y hemorragia cerebral fatal.

El uso de medicación anticoagulante o antiagregantes plaquetarios de forma concomitante fue más frecuente en la rama de I+R 41,3% y 36% en la rama de rituximab.

La fibrilación auricular de cualquier grado ocurrió más frecuentemente en la rama I+R (14,7% vs 2,7%). De los 11 casos en la rama I+R, 3 discontinuaron el ibrutinib.

La hipertensión mostró una mayor incidencia con el mayor tiempo de administración de ibrutinib, no así la fibrilación auricular. Esta información se incorporó a la ficha técnica recomendado la monitorización de la tensión arterial durante el tratamiento con ibrutinib.

Las infecciones fueron más frecuentes en la rama I+R, tanto las de cualquier grado (69,3% vs 41,3%) como las de grado 3-4 (22,7% vs 8,0%).

No hubo ningún caso de aspergilosis en la rama I+R y un solo caso en la rama C del estudio (monoterapia con ibrutinib).

Ensayo PCYC-1127-CA y grupo de 981 pacientes tratados con ibrutinib

- El uso de medicación anticoagulante o antiagregantes plaquetarios de forma concomitante fue en el pool de 981 pacientes tratados con ibrutinib (49,5%).
- El perfil de seguridad del estudio PCYC-1127-CA fue similar al del grupo de 981 pacientes excepto en 2 efectos adversos grado ≥ 3 :
 - Hipertensión arterial (13,3% vs 3,4%)
 - Fibrilación auricular (12% vs 3,3%).

En el grupo de 891 pacientes, ocurrieron infecciones en el 41,3% y de grado 3-4 en el 8%.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio PCYC-1127-CA fueron claramente favorables a la rama de tratamiento combinado ibrutinib más rituximab comparado con la monoterapia con rituximab cumpliendo con el objetivo primario del estudio con una reducción del 80% en el riesgo de muerte o progresión (tabla 1). A 30 meses, la SLP fue del 82% en la rama de ibrutinib-rituximab vs con 28% en la rama de rituximab. La respuesta en la rama I+R fue independiente del estado

mutacional MYD88/CXCR4. La mediana de la SLP de la rama de monoterapia con rituximab fue más larga de la esperada (20,3 vs 15 meses).

Una de las críticas al ensayo PCYC-1127-CA (13) es la elección de rituximab en monoterapia como comparador, en vez de un régimen de inmunoterapia de los habitualmente empleados (DRC (Rituximab/Ciclofosfamida/Dexametasona), BR (Bendamustina/Rituximab), BDR (Bortezomib/Rituximab/Dexametasona)) para pacientes con buen ECOG basal, lo que va en contra de las recomendaciones de la ESMO (European Society for Medical Oncology) y NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) (5,7), si bien cuando empezó el estudio en junio 2014 rituximab en monoterapia se consideraba el tratamiento de elección en estos pacientes.

Actualmente, el ibrutinib es el único fármaco con indicación específica en ficha técnica para la MW. El clorambucilo tiene una indicación amplia en linfomas y la bendamustina está indicada en linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab. El rituximab no tiene indicación en ficha técnica en la MW aunque es ampliamente utilizado fundamentalmente en combinación. Esto supuso un problema a la hora de buscar un régimen comparador en el ensayo PCYC-1127-CA. No existía un estándar de tratamiento para MW al desarrollar el ensayo PCYC-1127-CA. Se optó por el rituximab al ser una alternativa poco tóxica y empleada como monoterapia para esta enfermedad aunque se conoce que tiene una tasa de respuestas más bajas y de menor duración que los regímenes combinados de inmunoterapia. La búsqueda de un régimen de tratamiento libre de quimioterapia para la MW fue apoyada por el WM Consortium Group (12). En Europa el uso de rituximab en monoterapia para MW es minoritario (6% en primera y segunda línea; 11% en tercera línea) (21). En cambio el uso de monoterapia en pacientes con MW en EEUU es bastante más frecuente (>50%) frente a la combinación (30%) (12).

En el estudio PCYC-1127-CA (13) el 93% de los pacientes tenían un buen ECOG (0-1). Actualmente la monoterapia con rituximab solo se recomienda para los pacientes frágiles, por ello estos pacientes no sería candidatos a monoterapia con rituximab según las recomendaciones de la ESMO y NCCN (5,7).

El rituximab en monoterapia obtiene una tasa de respuestas del 25-45% empleándolo en dosificación estándar o extendida (22-24). Se observa aumentos significativos transitorios de la IgM en el 40-50% de los casos, lo que puede conducir a desarrollar síndrome de hiperviscosidad, empeoramiento de la neuropatía asociada a IgM y crioglobulinemia (7). La asociación del rituximab con quimioterapia o bortezomib, pero no con talidomida, evita o disminuye este incremento. Una IgM >4 g/dL o una viscosidad de > 4 centipoises se consideran situaciones de riesgo de desarrollar síndrome de hiperviscosidad y se recomienda diferir el inicio del tratamiento con rituximab en estos casos utilizando otras alternativas (plasmáferesis, bortezomib, etc.). El rituximab en monoterapia se puede considerar como el tratamiento de primera línea en pacientes con neuropatía leve lentamente progresiva.

El estudio PCYC-1127-CA no clarifica cuál es el papel del rituximab en la combinación con ibrutinib ya que no es posible separar el efecto del ibrutinib del potencial efecto aditivo del rituximab. La comparación con los resultados de ibrutinib en monoterapia (estudio PCYC-1118E y la rama C del estudio PCYC-1127-CA) no son indicativos de un efecto aditivo (12). No obstante el rituximab es una opción reconocida de tratamiento tanto en monoterapia como en combinación. En pacientes con MYD88 no mutado (13% de los pacientes del estudio PCYC-1127-CA) la combinación de ibrutinib más rituximab puede ser de preferencia

sobre la monoterapia con ibrutinib ya que en el estudio PCYC-1127-CA la respuesta de la combinación no se vio afectada por el estado mutacional del MYD88 que en cambio sí que impactaba en la respuesta a la monoterapia con ibrutinib (TRO 100% en pacientes con mutación MYD88 y sin mutación CXCR4; TRO 85,7% en pacientes con mutación en MYD88 y CXCR4; TRO 60% en pacientes no mutados para MYD88 ni para CXCR4) (17).

La elección de uno u otro tratamiento se basa en las características del paciente, toxicidad esperada de los distintos tratamientos y grado y rapidez de respuesta de estos. Las guías de sociedades o grupos colaborativos y recomendaciones de expertos ayudan a la elección de la pauta más conveniente para cada caso. Al ser la MW una enfermedad poco frecuente hay pocos ensayos aleatorizados y la mayor parte de la información disponible para el tratamiento son estudios fase II o retrospectivos.

De acuerdo con las guías ESMO (5) las combinaciones de inmunoterapia eran hasta ahora la principal elección para el tratamiento de primera línea.

- La combinación DRC (dexametasona, rituximab y ciclofosfamida) por 6 ciclos produce más respuestas que el rituximab pero pocas RC. Este régimen obtiene SLP de 3 años, un intervalo libre de tratamiento de >4 años y una supervivencia global de 8 años con un perfil de toxicidad a corto y largo plazo favorable. Este régimen, u otros similares, sería la primera opción para pacientes con baja carga tumoral pero con comorbilidades.
- BR (bendamustina y rituximab) de 4-6 ciclos obtiene SLP y supervivencia globales más largas que el R-CHOP (25). Este régimen no se ha comparado con el DRC, pero en opinión de la ESMO sería la opción para pacientes con carga tumoral elevada. La bendamustina requiere ajuste de dosis en pacientes mayores o frágiles.
- VR (bortezomib y rituximab) es un régimen con gran actividad en MW. El bortezomib se debe administrar preferiblemente subcutáneo y a intervalos semanales. Su combinación con dexametasona (BDR) por 5 ciclos obtiene una mediana de SLP de 3,5 años, con una duración de respuesta de 5,5 años. La neurotoxicidad es la toxicidad más preocupante en este contexto. La inmunoterapia con bortezomib sería la opción para pacientes con niveles muy altos de IgM o de hiperviscosidad.
- La monoterapia con agentes alquilantes, análogos nucleósidos o rituximab, se asocia con un porcentaje bajo de respuestas y solo se consideran en pacientes con comorbilidades que no aconsejen la administración de tratamientos de inmunoterapia más efectivos
- No se recomienda el mantenimiento con rituximab dada la existencia de un ensayo que no muestra ninguna ventaja para el mantenimiento en WM (26).
- Para pacientes con MW en recidiva que requieren tratamiento, las recomendaciones de la ESMO se basan en 2 características: la duración de la respuesta y el estado general del paciente ("fit" vs "unfit"):
 - Recidivas dentro del año del último tratamiento recibido: la recomendación es ibrutinib. Para los pacientes sin mutación MYD88 la combinación ibrutinib más rituximab parece vencer el impacto negativo en respuesta al utilizar solo ibrutinib.
 - Recidivas entre 1 a 3 años: la recomendación es ibrutinib. Como alternativa un régimen de inmunoterapia distinto al inicial.

- Para los que recidivan >3 años, la opción es régimen de inmunoterapia alternativo o repetir el inicial si la duración fue de >4 años. El ibrutinib es también una opción. Las combinaciones de rituximab con análogos nucleósidos (FC, FCR) son activas pero tóxicas por lo que deben emplearse con precaución.
- El trasplante autólogo se puede considerar para los pacientes jóvenes seleccionados con recidivas quimiosensibles.
- El trasplante autólogo consigue una PFS y OS a 5 años del 40% y 68% respectivamente y una tasa de RC/VGPR del 70% (27).
- El papel del trasplante alogénico es limitado fuera de ensayo clínico. y debería considerarse solo en pacientes jóvenes altamente seleccionados con enfermedad agresiva que han fallado o son resistentes a ibrutinib.

De acuerdo con las guías NCCN (7):

- Para el tratamiento primario son de elección: BR, BDR, DRC, y ibrutinib +/- rituximab. Los regímenes BR, BDR, DRC tiene un grado de recomendación 2ª; el ibrutinib +/- tiene un grado de recomendación 1.
- Para pacientes con tratamientos previos, son de elección: BR, BDR, DRC, y ibrutinib +/- rituximab. Todos con grado de recomendación 2A.
- Las guías NCCN sí recomiendan tratamiento de mantenimiento con rituximab en los pacientes que alcancen RC o en pacientes asintomáticos con y que alcance RPMB, RP o respuesta mínima.
- En los pacientes con respuestas de más 24 meses, cuando recidivan puede usarse el mismo régimen que inicialmente.

Se han publicado recientemente recomendaciones de tratamiento por autores de prestigio en esta patología (8):

- En pacientes con donde predomina la organomegalia, linfadenopatía y síntomas B, los tratamientos de acción rápida son de preferencia: BR o ibrutinib+rituximab.
- En pacientes donde predomine la citopenia, los regímenes con bortezomib (VR o BDR) o ibrutinib+rituximab son de preferencia sobre BR al presentar menor mielotoxicidad.
- Para pacientes que no requieren un control rápido de la enfermedad (baja carga tumoral, leves síntomas o leves citopenias) el régimen DRC es una opción adecuada. En estos casos el BR es muy activo pero más tóxico.
- Para pacientes que requieran una reducción rápida de IgM tóxica (asociada a amiloidosis, crioglobulinemia o enfermedad por aglutininas frías), las opciones más indicadas son BR o BDR. El ibrutinib en los casos de amiloidosis sería menos preferible por el riesgo de fibrilación auricular.
- Para los pacientes con neuropatía asociada a IgM que requieran tratamiento, la monoterapia con rituximab no es muy efectiva y puede producir además una exacerbación de la IgM ("flare"). El DRC es preferible a monoterapia con rituximab. Los regímenes con bortezomib se asocian con neurotoxicidad. El ibrutinib parece una opción razonable para estos casos.

Para el tratamiento de la neuropatía asociada a IgM el rituximab en monoterapia no mostró ser más eficaz que el placebo (28).

- En los pacientes jóvenes, la obtención de respuestas más profundas puede ser un objetivo, toleran mejor la toxicidad a corto plazo pero la toxicidad a largo plazo es una preocupación importante (segundas neoplasias, desarrollo de síndrome mielodisplásico o transformación de la enfermedad relacionado con agentes alquilantes o análogos de nucleósidos o inmunosupresión prolongada). Por ello el régimen BDR es preferible. Otras opciones son BR y DRC. El ibrutinib no se ha relacionado con riesgo de SMD o transformación de la enfermedad pero los efectos a largo plazo no se conocen completamente en la actualidad.
- En los pacientes que progresan durante el tratamiento o en menos de 12 meses tras la última dosis de rituximab se consideran resistentes al rituximab. En estos casos el ibrutinib es el tratamiento de elección.

La utilización del ibrutinib en el tratamiento de la MW plantea la elección entre un tratamiento continuo indefinidamente y una terapia de duración determinada. 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. Las combinaciones de inmunoterapia 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, el perfil de seguridad del ibrutinib en pacientes con MW es en conjunto consistente con el ya conocido por el tratamiento de pacientes con LLC y linfoma de células del manto. No ha surgido ningún efecto adverso nuevo en la población con MW, si bien en el estudio PCYC-1127-CA se constató una mayor incidencia de hipertensión y tendencia a aumentar su frecuencia con el tiempo de tratamiento con ibrutinib.

Las reacciones infusionales fueron claramente menos frecuentes en la rama de I+R comparado con rituximab solo (1,3% vs 16%).

CONCLUSIÓN

Ibrutinib es el primer medicamento con indicación específica para la MW en pacientes adultos. El estudio PCYC-1127-CA confirma la elevada actividad del ibrutinib en combinación con rituximab comparado con la monoterapia de rituximab en la MW.

La elección de rituximab en monoterapia como comparador, es una clara debilidad del estudio, en vez de utilizar un régimen de inmunoterapia de los habitualmente empleados (DRC, BR, BDR) para pacientes con buen ECOG basal, y contraviene las recomendaciones de tratamiento de la ESMO y NCCN, si bien cuando empezó el estudio en junio 2014 rituximab en monoterapia se consideraba el tratamiento de elección en estos pacientes.

La combinación de ibrutinib más rituximab está indicada tanto en el tratamiento de primera línea de la MW como en las recidivas o refractariedad. No está claro el beneficio en cuanto a eficacia que la combinación de rituximab puede añadir al tratamiento con ibrutinib dado que se utilizó como comparador rituximab más placebo. La combinación de ibrutinib más rituximab parece obliterar el pronóstico adverso que conlleva la falta de mutación de MYD88, dado que la respuesta de la combinación no se vio afectada por el estado mutacional de MYD88.

El perfil de seguridad del ibrutinib en pacientes con MW es en conjunto consistente con el ya conocido por el tratamiento de pacientes con LLC y linfoma del manto. La adición del rituximab

no alteró su perfil de toxicidad ni su farmacocinética. En el estudio PCYC-1127-CA se constató una mayor incidencia de hipertensión y tendencia a aumentar su frecuencia con el tiempo de tratamiento con ibrutinib.

Las reacciones infusionales fueron claramente menos frecuentes en la rama de ibrutinib más rituximab comparado con rituximab solo (1,3% vs 16%),

Dado que no se dispone de estudios comparativos con ibrutinib en monoterapia, el posicionamiento de la combinación de ibrutinib más rituximab, y dadas las limitaciones antes comentadas, se debe hacer de forma individual basándose en las características del paciente, toxicidades de los distintos tratamientos y grado y rapidez de respuesta de estos. Las guías de sociedades o grupos colaborativos y las recomendaciones de expertos ayudan a la elección de la pauta más conveniente para cada caso.

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 rituximab en la indicación de Macroglobulinemia de Waldenström (MW).

REFERENCIAS

1. Wang H, Chen Y, Li F, Delasalle K, Wang J, Alexanian R, et al. Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer*. 2012;118(15):3793-800.
2. 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].
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. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110-5.
5. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv41-iv50.
6. Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(2):266-76.
7. National Comprehensive Cancer Network. Waldenström's Macroglobulinemia Lymphoplasmatic lymphoma. NCCN V.1.2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2019. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf.
8. Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2019;134(23):2022-35.
9. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014;124(9):1404-11.
10. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
11. Ficha técnica de Imbruvica disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Imbruvica-H-C-3791-II-0046: 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.
13. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, Garcia-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2399-410.
14. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, Matous JV, Macdonald D, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):241-50.
15. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1430-40.
16. 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.
17. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;373(6):584-6.
18. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Bjorkholm M, Dhodapkar M, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):116-20.
19. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-70.
20. 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.
21. Buske C, Sadullah S, Kastritis E, Tedeschi A, Garcia-Sanz R, Bolkun L, et al. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. *Lancet Haematol*. 2018;5(7):e299-e309.
22. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Hamilos G, Gika D, Efstathiou E, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma*. 2002;3(3):163-6.
23. Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma*. 2004;45(10):2047-55.



24. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, Kelliher A, Preffer F, Branagan AR, et al. Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2005;16(1):132-8.
25. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013.
26. Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M, Goerner M, Buske C, et al. Two Years Rituximab Maintenance Vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 343. American Society of Hematology.
27. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W, et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Waldenstrom Macroglobulinemia: The Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2227-32.
28. Leger JM, Viala K, Nicolas G, Creange A, Vallat JM, Pouget J, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology.* 2013;80(24):2217-2225.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Subdirección General de Optimización e Integración Terapéutica.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

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, la Sociedad Española de Oncología Médica y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REValMed SNS.