



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en leucemia linfocítica crónica

IPT, 32/2018. V1

Fecha de publicación: 2 de agosto de 2018[†]

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en el mundo occidental, donde supone el 25-30 % de todas las leucemias. Tiene una incidencia de 5-7 casos/100.000 habitantes/año, con un aumento progresivo según se incrementa la edad. Así, la incidencia en los mayores de 80 años es superior a 30 casos/100.000 habitantes/año. La mediana de edad al diagnóstico es de 72 años, con más de dos terceras partes diagnosticados en individuos de más de 65 años y solo el 10 % en menores de 55 años. La LLC es más frecuente en el sexo masculino con una proporción 2:1 (1-3).

La reciente actualización de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud reconoce a la LLC y al linfoma linfocítico de célula pequeña como la misma entidad (4).

La LLC tiene un curso clínico muy heterogéneo, con pacientes que no necesitarán tratamiento a lo largo del curso de su enfermedad y otros que lo precisarán desde el momento del diagnóstico (5). La LLC se considera una enfermedad incurable fuera del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH), una modalidad de tratamiento en la que muy pocos pacientes con LLC son candidatos en la actualidad.

A pesar de que la LLC no tiene una diana molecular específica, la inhibición del receptor de la célula B (BCRi) desempeña un papel crucial en la fisiopatología de la enfermedad. En este sentido, recientemente, se han aprobado para su uso dos fármacos orales que actúan frente a BCR: a) ibrutinib, que inhibe la tirosinasa de Bruton (BTK) e b) idelalisib, que actúa frente a la fracción delta de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). En monoterapia, ibrutinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han sido previamente tratados y en los pacientes que han recibido tratamiento, donde puede utilizarse en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (6). Por su parte, idelalisib, asociado a rituximab u ofatumumab, se halla indicado en los pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo y como tratamiento de primera línea en presencia de del 17p o mutación de *TP53* en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento (7).

A pesar del buen perfil de eficacia y seguridad de los BCRi ya comercializados, se han observado toxicidades que limitan su uso en algunos enfermos, además de los pacientes que, o bien son refractarios a los mismos o progresan tras haber alcanzado un beneficio tras su uso. Por ello, se precisa de nuevos fármacos que cubran la necesidad en estos subgrupos de pacientes.

VENETOCLAX (VENCLYXTO®)

Venetoclax, está indicado para su uso en monoterapia en:

- El tratamiento de la LLC en presencia de del 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un BCRi.
- El tratamiento de la LLC en ausencia de del 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y a un BCRi.

Venetoclax tiene una autorización de comercialización condicional, que implica la necesidad de confirmar los datos iniciales de eficacia y seguridad.

Venetoclax se presenta en comprimidos recubiertos con película de 10 mg, 50 mg y 100 mg.

La dosis de inicio es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis se debe aumentar de forma gradual durante un período de 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 400 mg, según el siguiente calendario (tabla 1), para reducir progresivamente la masa tumoral y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Tabla 1. Esquema de ajuste de dosis a realizar en el inicio del tratamiento con venetoclax

| Semana | Dosis diaria de venetoclax |
|----------------|----------------------------|
| 1 | 20 mg |
| 2 | 50 mg |
| 3 | 100 mg |
| 4 | 200 mg |
| 5 y siguientes | 400 mg |

Se debe continuar el tratamiento con venetoclax hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan toxicidades no aceptables (8).

Farmacología

BCL-2 es una proteína que regula la apoptosis y que se halla sobreexpresada en la LLC, lo que produce un aumento de la supervivencia de las células tumorales y de la resistencia a diversos fármacos antineoplásicos. Venetoclax, al contrario que navitoclax, un inhibidor no selectivo de BCL que hubo de retirarse por trombocitopenias inaceptables, es un fármaco oral que actúa como un potente inhibidor selectivo de BCL-2, donde se une directamente al sitio de unión BH3. De ese modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3, como BIM, e inicia la permeabilización de la membrana externa de la mitocondria, activa la vía de las caspasas y la muerte celular programada. En estudios preclínicos, venetoclax tiene actividad citotóxica en las células tumorales con sobreexpresión de BCL-2.

Los estudios farmacocinéticos se basan en 6 estudios de eficacia y/o seguridad realizados en pacientes con LLC/LLP o linfomas no hodgkinianos (LNH) y en otros 6 estudios biofarmacéuticos/farmacocinéticos llevados a cabo en pacientes con LNH y con voluntarias sanas.

La concentración plasmática máxima se alcanza 5-8 horas después de la dosis y debe administrarse con una comida, ya que se aumenta su biodisponibilidad de 3-5 veces. Venetoclax circula unido en gran medida a proteínas humanas plasmáticas y se metaboliza principalmente por el citocromo P450 CYP3A4. La semivida de eliminación terminal de venetoclax es de 26 horas y tiene un bajo índice de acumulación. La eliminación es casi exclusivamente a nivel hepático y la excreción de venetoclax (20%) y sus metabolitos (80%), de los que el principal es el M27, se realiza en el 99,9 % a través de las heces.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de mayo de 2017

No se han observado efectos en el aclaramiento de venetoclax en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, ni tampoco en insuficiencia hepática leve. No se han observado efectos diferentes según edad, sexo o peso. No se dispone de datos en pacientes pediátricos, lo que es aceptable debido a la ausencia de LLC en este grupo de edad.

Venetoclax no produce cambios en el intervalo QTc.

Los inhibidores potentes de CYP3A4 (azoles, claritromicina, ritonavir, pomelo, naranjas de Sevilla, frutas de estrella [carambola]...) aumentan la concentración plasmática de venetoclax, por lo que deben contraindicarse, especialmente en la fase de escalada de dosis, debido al aumento de riesgo de SLT. Por el contrario, los inductores potentes de CYP3A4 (rifampicina, carbamacepina, fenitoína, hierba de San Juan) disminuyen la concentración plasmática de venetoclax por lo que se desaconseja también su uso. Además, venetoclax es un inhibidor de P-gp y BCRP, por lo que algunos de los nuevos anticoagulantes de acción directa, como dabigatrán o rivaroxabán pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas y aumentar el riesgo de sangrado. Se debe realizar una monitorización estrecha en el caso de uso concomitante de estatinas (al ser sustratos de OATP) para evitar un aumento de la toxicidad debida a estatinas y también se recomienda un control estrecho del INR en los pacientes que toman warfarina. La inhibición de otras enzimas por venetoclax apenas tiene consecuencias en cuanto a posibles interacciones medicamentosas (9-11).

Eficacia

Los estudios clínicos con venetoclax en monoterapia en LLC comprenden tres estudios no comparativos: un ensayo clínico fase I de búsqueda de dosis (M12-175) y dos ensayos fase II en las diferentes poblaciones de pacientes pretratados objeto de la indicación presentada (M13-982 y M14-032).

El ensayo clínico M12-175, de escalada de dosis en pacientes con LLC o linfomas no hodgkinianos (LNH) refractarios o en recaída, sirvió para determinar que los pacientes de la cohorte que recibió < 400 mg diarios de venetoclax presentaron una menor duración de la respuesta y de la supervivencia libre de progresión (SLP) que los que recibieron 400 ó más mg diarios, sin observarse diferencias entre ambas cohortes. La dosis diaria recomendada de venetoclax en monoterapia fue de 400 mg.

a) Pacientes con LLC portadores de del 17p o mutación del gen TP53

El ensayo clínico de fase I M12-175, incluyó 67 pacientes con LLC de los que 31 tenían del 17p.

El ensayo clínico M13-982, un ensayo fase 2, abierto, multicéntrico y de un único brazo, diseñado para evaluar la eficacia de venetoclax en pacientes con LLC y del 17p refractaria o recaída (cohorte principal de 107 pacientes y una cohorte de seguridad adicional de 51 pacientes), puede considerarse el estudio pivotal en la indicación descrita en el epígrafe (12).

Los pacientes siguieron una escalada de ajuste de dosis semanal (*ramp-up*) de 5 semanas, comenzando con 20 mg/día la primera semana y aumentando a 50 mg, 100 mg, 200 mg la segunda, tercera y cuarta semanas y, finalmente, a 400 mg de venetoclax una vez al día, para disminuir el riesgo de SLT. Se siguió con esta dosis hasta la progresión de la LLC o la aparición de toxicidad inaceptable. En la cohorte principal, 104 de los 107 pacientes cumplieron la fase de ajuste de dosis hasta 400 mg/día como dosis final.

La mediana de edad fue de 67 (37-85) años, con un 65 % de varones y una mediana de tratamientos previos de 2 (1-4). El 58 % de los enfermos eran refractarios a bendamustina o fludarabina, 37 % a fludarabina y 53 % tenían enfermedad voluminosa. El 91 % de los pacientes presentaban ECOG ≤ 1. La mediana de tiempo desde el

diagnóstico de la LLC hasta la administración de venetoclax fue de 81,7 meses y desde el último tratamiento previo hasta la primera dosis de venetoclax fue 5,4 meses.

El objetivo principal del estudio fue determinar la tasa de respuesta global (TRG). Con una mediana de seguimiento de 12,1 meses, la TRG, evaluada por un comité de revisión independiente (CRI), fue del 79,4 % (IC del 95 %: 70,5-86,6). En el momento de la publicación del estudio no se habían alcanzado la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) ni de supervivencia global (SG) (tabla 2).

Tabla 2. Principales datos de eficacia del ensayo clínico M13-982

| Variable | Evaluación del CRI (n = 107) |
|--|---------------------------------|
| TRG | 85 (79 %) |
| Respuesta completa (RC + RCi) | 8 (8 %) |
| Respuesta parcial nodular | 3 (3 %) |
| Respuesta parcial | 74 (69 %) |
| No respuesta* | 22 (21 %) |
| Mediana de tiempo hasta primera respuesta | 0,8 meses (IQR 0,7-1,7) |
| Mediana de tiempo hasta RC o RCi | 8,2 meses (IQR 6,7-10) |
| Duración de la respuesta estimada a 12 meses | 84,7 % (IC del 95 %, 75-91) |
| SLP estimada a 12 meses | 72 % (IC del 95 %: 61,8-79,8) |
| SG estimada a 12 meses | 86,7 % (IC del 95 %: 78,6-91,9) |

*Incluye enfermedad estable (n = 22) y progresión de la enfermedad (n = 2). RCi: respuesta completa incierta.

El seguimiento realizado por los investigadores indica que la tasa de RC y RCi se va incrementando a lo largo del tiempo, mientras que permanece estable la TRG. Tres pacientes de la cohorte principal recibieron posteriormente un Alo-TPH.

Venetoclax produce respuestas con enfermedad residual negativa tanto en sangre periférica (17% de los que obtuvieron RG) como en médula ósea (6 % de las RG), en el momento de la publicación del estudio.

En el estudio M13-982 progresaron 24 (22 %) de los 107 pacientes, 13 de ellos como progresión de la LLC (mediana de tiempo a la progresión: 6,3 meses) y 11 evolucionados a síndrome de Richter (mediana de tiempo a la progresión: 4,7 meses). Se alcanzó el estado de enfermedad mínima residual negativa en sangre periférica en un 26% de los pacientes y en médula ósea en un 10%. Las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud se evaluaron mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL16. Los pacientes mejoraron en los síntomas y calidad de vida durante el curso del estudio en comparación con su valor basal.

b) Pacientes con LLC que han fracasado tras el tratamiento con BCRi

En el ensayo clínico M13-982 se incluyeron 5 pacientes que habían progresado tras tratamiento con ibrutinib o idelalisib. De ellos, 4 alcanzaron respuesta parcial y uno progresó.

El ensayo clínico M14-032 es un estudio de apoyo, de fase 2 abierto, no aleatorizado y multicéntrico, que incluyó a 64 pacientes con LLC refractarios o que progresaron tras el uso de ibrutinib o idelalisib. Los enfermos recibieron venetoclax mediante el esquema de escalada de dosis previamente descrito y continuado hasta la progresión de la LLC o toxicidad inaceptable (13).

Los objetivos primarios del estudio fueron la TRG y la seguridad, tras el uso de un BCRi previo. Los pacientes debían tener un estado general aceptable (ECOG ≤ 2), una adecuada función de la médula ósea (neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/L$, Hb ≥ 8 g/dL, plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$) y aclaramiento de creatinina (CICr) ≥ 50 mL/min. No se pudo incluir a pacientes con citopenias autoinmunes no controladas ni a los que habían recibido un Alo-TPH en el año previo.

De los 64 pacientes, 43 habían recibido previamente ibrutinib (grupo A) y 21 idelalisib (grupo B). De los 43 pacientes del grupo A, 4 de ellos (9 %) habían recibido anteriormente idelalisib, mientras que de los 21 pacientes del grupo B, 5 de ellos (24 %) se habían tratado previamente con ibrutinib. La mediana de edad fue de 67 años (48-85), con una mediana de tiempo de diagnóstico de la LLC de 8,7 años. El 86 % presentaban patrón no mutado del gen *IGHV*, 30 % del 11q, 36 % del 17p y 26 % mutación en *TP53* (tabla 3).

Tabla 3. Principales características y datos de eficacia del ensayo clínico M14-032

| | Grupo A (ibrutinib) (n = 43) | Grupo B (idelalisib) (n = 21) |
|---|---|--|
| Del 17p (%) | 21/43 (49) | 2/21 (10) |
| Masa voluminosa (%) | | |
| • 5 cms | 15 (35) | 11 (52) |
| • 10 cms | 7 (16) | 5 (24) |
| Mediana tratamientos previos (rango) | 4 (1-12) | 3 (1-11) |
| Mediana meses previos con BCRi | 17 (1-56) | 10 (2-31) |
| TGR (%) | 30 (70) | 13 (62) |
| Mediana de tiempo en el estudio (rango) | 13 meses (0,1-18) | 9 meses (1,3-16) |
| Duración de la respuesta (a 6 meses) | 92,2 % | 100 % |
| SLP a los 6 meses | 80,6 % | 88 % |
| SG a los 6 meses | 90,6 % | 95,2 % |

En el conjunto de la población incluida, la TRG fue del 64%. La tasa de SLP estimada a los 12 meses fue del 72% y la de SG del 90 %. En pacientes con del 17p o mutación en *TP53*, la TRG fue del 71% (15/21) en el grupo de ibrutinib previo, y del 50% (1/2) en el de idelalisib previo.

En el 33 % de los 41 pacientes en los que se evaluó la enfermedad mínima residual (EMR) en sangre periférica entre las semanas 24 y 48, el resultado fue de EMR indetectable.

Como confirmación a los estudios descritos, el ensayo clínico M12-175 corrobora los datos en pacientes con LLC refractaria o en recaída. Por otro lado, el M13-365 es un ensayo clínico de fase 1b, que evalúa la adición de venetoclax a rituximab en pacientes con LLC refractaria o recaída, y en el que en 49 pacientes, la TRG es del 86 % y la de RC + RCi del 51 %, lo que parece indicar una mayor proporción de respuestas profundas (14).

Seguridad

El programa de evaluación de riesgos de venetoclax ha incluido 289 pacientes con LLC en tratamiento con monoterapia, además de 88 pacientes con LLC en tratamiento combinado, 106 en tratamiento con venetoclax para LNH y 70 individuos (58 sanos y 12 con LNH) en ensayos farmacológicos en fases precoces. En el Congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), celebrado en diciembre de 2016, se han actualizado los datos de seguridad de 330 pacientes, pertenecientes a los ensayos clínicos M12-175 (n = 67), M13-982 (n

= 158) y M14-032 (n = 105), que ha aumentado hasta 13 meses (rango 0-50) la mediana de tiempo de exposición a venetoclax, con lo que 189 pacientes (57 %) han recibido el fármaco durante más de un año (15).

Con una mediana de seguimiento de 11,4 meses, en el análisis de los 289 pacientes con LLC en tratamiento con monoterapia, el 98,3 % habían presentado efectos adversos, que fueron por lo general comparables en los enfermos con del 17p y en los que recibieron el tratamiento tras fracaso de un BCRi. Además, el 77 % presentó, al menos, un efecto secundario de grado 3-4, y el 48,6 % un efecto adverso grave. Entre ellos, en 27 pacientes (9,1 %) se tuvo que suspender el tratamiento con venetoclax, en 103 (34,8 %) se hubo de interrumpir temporalmente y en 35 (11,8 %) se disminuyó la dosis del fármaco.

En el caso de aparición de efectos adversos no hematológicos \geq a grado 3 o de neutropenia febril o toxicidad hematológica grado 4 (salvo linfopenia) se debe suspender venetoclax hasta que el grado del efecto adverso sea 1 o se vuelva al estado basal, para volver a iniciar el tratamiento posteriormente a la misma dosis. En el caso de reaparición del mismo efecto adverso debe efectuarse una modificación de la dosis de reinicio, según el siguiente esquema: si 400 mg \rightarrow 300 mg, si 300 mg \rightarrow 200 mg, si 200 mg \rightarrow 100 mg, si 100 mg \rightarrow 50 mg, si 50 mg \rightarrow 20 mg y si 20 mg \rightarrow 10 mg. Se debe continuar con la dosis modificada durante al menos una semana antes de su aumento.

El 17,9 % (53 pacientes) fallecieron durante el seguimiento, de los que el 8,4 % (25 enfermos) se produjo por un efecto adverso posiblemente relacionado con el tratamiento. Aun así, si se analizan más pormenorizadamente las causas, 18 de los fallecimientos se produjeron por progresión de la enfermedad y los 7 restantes fueron reanalizados como no asociados a venetoclax o posiblemente no asociados. Tres fallecimientos se produjeron con dosis superiores a las utilizadas en la actualidad. En lo referente a la rama B del ensayo clínico M12-175, que trató a pacientes con LNH recaído o refractario con venetoclax, se produjeron 8 fallecimientos, 7 de ellos por progresión del linfoma.

La tasa de discontinuación por efectos adversos fue ligeramente inferior al 10 % con un seguimiento cercano a un año. Los efectos adversos de cualquier grado más frecuentes fueron (se citan los superiores al 10 %): neutropenia (40,5 %), diarrea (38,9 %), náuseas (35,8 %), anemia (29,4 %), fatiga (26 %), infecciones respiratorias altas (23 %), tos (16,2 %), fiebre (15,5 %), cefalea (15,5 %), hiperfosfatemia (14,5 %), estreñimiento (14,5 %), hipopotasemia (11,8 %), edemas periféricos (11,1 %), disminución progresiva de los neutrófilos (11,1 %) y dolor de espalda (10,5 %).

Las reacciones adversas de grado 3-4 notificadas más frecuentemente (> 2 %) fueron las hematológicas (neutropenia: 37,2 %, anemia: 15,2 % y trombocitopenia: 13,5 %). El 19,9 % (59 pacientes) experimentaron una infección de grado ≥ 3 . Un 4,4 % de los pacientes presentaron anemia hemolítica autoinmune. Un total de 17 pacientes (5,7 %) presentaron neutropenia febril y 15 enfermos (5,1 %) neumonía. El 3 % presentaron carcinomas espinocelulares cutáneos y el 2,4 % hipertensión arterial de grado 3-4, mientras que 10 pacientes (3,4 %) manifestaron clínica de síndrome de lisis tumoral, un efecto secundario característico en la fase inicial de ajuste de la dosis de 5 semanas, debido a la rápida reducción tumoral que puede producir venetoclax.

En el ensayo clínico fase 1 M12-175, los 3 primeros pacientes con LLC tratados con venetoclax experimentaron datos biológicos de SLT, lo que llevó a la disminución de la dosis inicial a 50 mg/día, la instauración de medidas de hidratación, la administración de fármacos hipouricemiantes y un nuevo plan de escalada de dosis a alcanzar en 3 semanas. A pesar de ello, en diciembre de 2012 se produjeron dos fallecimientos atribuidos a SLT en sendos pacientes

con LLC con múltiples tratamientos previos y con elevada carga tumoral (8). Tras la revisión posterior, el inicio definitivo se ha fijado tal como se indica en la tabla 1, haciendo especial énfasis en las medidas de hidratación previa y posteriores al inicio de la medicación y aumentos de dosis semanales (al menos 1,5-2 litros diarios), administración de alopurinol (rasburicasa en los casos de alto riesgo de SLT) y hospitalización (en los casos de alto riesgo de SLT). Los pacientes con LLC que presentan un mayor riesgo de SLT tras el tratamiento con venetoclax son los que tienen masas adenopáticas > 5 cms, recuentos de linfocitos > 25 x 10⁹/L y alteración de la función renal (Cl Cr < 80 mL/min). En dichos pacientes además, de las medidas indicadas, es conveniente realizar una determinación analítica a las 6-8 horas tras la primera dosis, para valorar las posibles alteraciones hidroelectrolíticas asociadas al SLT (hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, insuficiencia renal), y repetir el mismo análisis a las 24 horas antes de la administración de la dosis del día 2. Antes de cada aumento de dosis debe efectuarse dicho control analítico y seguir las mismas recomendaciones en los casos que el paciente persista con un aumento de riesgo de presentar SLT.

Desde la instauración de estas directrices, en los 122 pacientes con LLC tratados con venetoclax en el estudio M12-175 se han producido 4 casos de SLT (3,3 % de los enfermos) que requirieron la retirada temporal de venetoclax, aunque no su suspensión definitiva. En el estudio M13-982, 5 de los 107 pacientes, y en el estudio M14-032, 2 de los 64 pacientes presentaron SLT que se resolvió sin secuelas (14). El riesgo de SLT disminuye a medida que se produce la respuesta en los pacientes con LLC tratados con venetoclax. En los pacientes que por cualquier efecto adverso de grado 3-4 se deba suspender el tratamiento con venetoclax durante más de una semana (más de dos semanas si recibe la dosis máxima de 400 mg/día) se debe reevaluar el riesgo de SLT para ver si debe reiniciarse el fármaco a una dosis menor.

En lo referente a las interacciones con otros fármacos, se debe evitar el uso de inhibidores potentes o moderados de CYP3A durante la fase de ajuste de dosis por el aumento del riesgo de SLT. En caso de precisar su uso, se debe disminuir un 50 % la dosis de venetoclax si se usan concomitantemente inhibidores moderados de CYP3A y un 75 % si se utilizan inhibidores potentes de CYP3A.

Otros aspectos a destacar:

- La incidencia de transformación a síndrome de Richter en los pacientes con LLC tratados con LLC en monoterapia es del 10,7 % (mediana hasta presentación, 291 días), explicable por el tipo de pacientes con LLC incluidos en los estudios.
- La tasa de segundas neoplasias primarias es del 13,2 % (8,7 % de ellas cáncer cutáneo de tipo no melanoma).
- Disminución de la incidencia de efectos secundarios digestivos entre un 50-75 % a partir de los 3 meses.
- Se han observado 9 casos de fibrilación auricular y 1 de flutter auricular, en pacientes mayores de 64 años, una incidencia esperable en el rango de población estudiada, aunque se debería confirmar en estudios posteriores, idealmente aleatorizados.
- No se ha evidenciado aumento del riesgo de eventos hemorrágicos graves.
- La frecuencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia disminuye a lo largo del uso de venetoclax.
- No se han observado diferencias en cuanto a la presentación de efectos adversos según la edad, sexo y peso de los pacientes.

- En caso de olvido de la dosis diaria de venetoclax, el fármaco puede administrarse hasta un máximo de 8 horas después de la hora habitual de la toma. Al día siguiente se tomará a la hora habitual.
- No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y se debe valorar el uso de venetoclax en los pacientes con insuficiencia renal grave, con ClCr < 30 ml/min.
- No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve ni moderada, aunque en esta última se debe realizar un seguimiento analítico y clínico mayor. No se recomienda el uso de venetoclax en caso de insuficiencia hepática grave.
- Se recomienda que durante las 5 semanas de escalada de dosis se administre a los pacientes exclusivamente la medicación exacta, para evitar errores en la toma de la medicación.

No existen datos en población pediátrica (en consonancia con la epidemiología de la enfermedad). Las mujeres en edad fértil que utilicen venetoclax deben evitar el embarazo y la lactancia materna está contraindicada. No se conoce si venetoclax puede reducir el efecto de los anticonceptivos hormonales.

El ensayo clínico MURANO (GO 28667), un estudio de fase 3 multicéntrico, abierto y aleatorizado de pacientes con LLC en recaída o refractarios, evaluará la eficacia de la combinación de venetoclax con rituximab frente a bendamustina más rituximab. Además, servirá para confirmar los datos del ensayo clínico de fase 2 que ha combinado venetoclax y rituximab. Por último, se tiene previsto su uso como ensayo post-autorización para analizar el perfil de seguridad y la tasa de pacientes que evolucionan a síndrome de Richter y tumores malignos primarios y secundarios (16). La compañía que comercializa Venclyxto® realizará una actualización de su Plan de Gestión de Riesgos si lo solicita la Agencia Europea del Medicamento y/o si se genera nueva información relevante en aspectos de seguridad.

DISCUSIÓN

Venetoclax ha recibido la autorización de la EMA mediante procedimiento acelerado y de forma condicional en diciembre de 2016, para el tratamiento en monoterapia de los pacientes con LLC con del17p o mutación del gen *TP53* no adecuados o que han fallado tras el tratamiento con un BCRi; o en ausencia de del17p/mutación *TP53* en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con inmunoterapia y un BCRi. Los datos disponibles en el momento de la autorización son escasos, ya que únicamente se dispone de 3 estudios, uno en fase I y dos en fase II, que ofrecen datos acerca de que venetoclax puede constituir una alternativa de tratamiento eficaz para este grupo de pacientes con LLC sin otras expectativas de tratamiento alternativo.

Los pacientes con LLC y del17p y/o mutación de *TP53* presentan resistencia a la quimioterapia y las combinaciones con anticuerpos monoclonales anti-CD20 no resultan eficaces. El tratamiento alternativo con alemtuzumab ha caído en desuso por las limitaciones de eficacia y los importantes efectos adversos. Se trata de un grupo que incluye menos del 10% de los pacientes con LLC que necesitan un primer tratamiento, pero que aumenta progresivamente según han fallado las sucesivas líneas de tratamiento aplicado. Tienen un pronóstico muy malo si no se realiza un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, pero esta opción es limitada por la edad avanzada, disponibilidad de donante y comorbilidades existentes. El pronóstico ha mejorado con la disponibilidad de un BCRi en esta indicación. Ibrutinib, un inhibidor de BTK, dispone de la indicación para cualquier tipo de paciente con LLC y, por lo tanto, para el tratamiento de los que presentan del 17p o mutación de *TP53*, mientras

que la combinación de idelalisib, un inhibidor de PI3K delta, más rituximab está aprobado para su uso en esta indicación en los casos no adecuados para recibir otro tipo de tratamiento. La actualización a los 5 años del ensayo clínico PCYC-1102, indica que los 34 pacientes tratados con ibrutinib para pacientes con LLC y del 17p, con una mediana de seguimiento en esta cohorte de 47 meses, alcanzan una SLP de 26 meses y una SG de 53 meses.

El ensayo clínico M13-942 un estudio fase 2 realizado en pacientes con del 17p previamente tratados (aunque previamente, solo el 3 % habían recibido ibrutinib y el 1 % idelalisib), obtuvo una TRG del 79 % con una SLP y SG proyectadas a 12 meses de 72 % y 86,7 %, respectivamente. Con estos datos y las limitaciones de las comparaciones indirectas, no es posible asumir diferencias de eficacia entre venetoclax, ibrutinib y otros BCRi, pero pone de manifiesto que venetoclax es una alternativa en este grupo de pacientes de mal pronóstico y con necesidades de tratamiento.

A pesar de que la aprobación de ibrutinib e idelalisib más rituximab ha supuesto un avance notable en el tratamiento de la LLC, los pacientes que son tratados con estos BCRi presentan recaídas y en algunos casos toxicidades que requieren la suspensión de los mismos, con el ya conocido riesgo de progresión de la LLC. En este contexto, el ensayo clínico fase 2 M14-032, estudió a una población de pacientes con LLC multitratados en los que la última línea de tratamiento había sido ibrutinib (dos terceras partes de los pacientes de la muestra) o idelalisib más rituximab (un tercio de los enfermos). A pesar del mal pronóstico de estos casos, la TRG en las ramas de ibrutinib/idelalisib fue del 70 % y 62 %, respectivamente y más del 80 % y del 90 % presentaban supervivencias libres de progresión y globales, respectivamente, a los 6 meses del inicio del tratamiento. La opción a recibir un BCRi alternativo al que ha fallado es factible en la práctica clínica y se ha comunicado la experiencia en estudios retrospectivos, pero no hay estudios clínicos controlados que hayan evaluado los resultados de este tratamiento.

Venetoclax es un fármaco con un mecanismo de actuación diferente que se traduce clínicamente en una rápida reducción de la masa tumoral de la LLC y la posibilidad de obtener remisiones completas de gran calidad. Este hecho, junto con el perfil de seguridad conocido, pone a venetoclax en el foco de la investigación clínica, con el propósito de buscar combinaciones o secuencias de tratamiento que puedan eliminar la LLC y diseñar tratamientos con la discontinuación programada de estos nuevos agentes. En la actualidad se está explorando si la adición de rituximab, puede mejorar los resultados de eficacia y la profundidad de la respuesta, que, en resultados preliminares se sitúa, en población con LLC en recaída o refractaria, en el 50 % de remisiones completas con un porcentaje alto de pacientes con EMR negativa. También, se está analizando el impacto de la adición de otros anticuerpos monoclonales anti CD20, como obinutuzumab o de agentes citostáticos como bendamustina o BCRi como ibrutinib.

La rapidez de actuación de venetoclax, supuso la aparición en los ensayos clínicos de fase 1 de sucesivas enmiendas en los protocolos, debido a la aparición de tasas inaceptablemente altas de síndrome de lisis tumoral, con algún caso de muerte debido a esta causa.

El programa de gestión de riesgos actual se ha diseñado para minimizar este efecto adverso, mediante medidas previas que incluyen la hidratación, el uso de hipouricemiantes y un escalado de dosis o ramp-up a lo largo de 5 semanas con unas indicaciones precisas. La toxicidad más frecuente asociada a venetoclax es la hematológica, con neutropenia como el efecto más frecuente pero con una frecuencia de neutropenia febril baja. Se han observado infecciones grado 3-4 en alrededor del 20 % de los enfermos, principalmente respiratorias, por lo que habrá que analizar próximamente, si existen determinados grupos de pacientes más susceptibles puedan beneficiarse de profilaxis antimicrobiana. La

toxicidad digestiva, aunque frecuente, es de grado 1-2 en la gran mayoría de los pacientes y, tanto en el caso de la diarrea como de las náuseas/vómitos disminuye notablemente a partir de los 3 meses de su uso.

Los estudios que han otorgado la indicación a venetoclax como tratamiento de monoterapia en pacientes con LLC previamente tratados o con del 17p o mutaciones de *TP53* son ensayos clínicos fase 2, con un número reducido de pacientes. Es por ello, que para observar la progresión a síndrome de Richter, o la aparición de segundas neoplasias primarias, u otros posibles efectos secundarios ensayos clínicos fase 3 aleatorizados, como el estudio MURANO (venetoclax más rituximab vs bendamustina más rituximab) (16), realizado en pacientes con LLC previamente tratada, y otros ya puestos en marcha en combinación y frente a tratamientos autorizados, como el estudio CLL14, que compara venetoclax mas obinutuzumab con clorambucil mas obinutuzumab en la primera línea de pacientes con comorbilidades, puedan ayudar a mejorar el conocimiento sobre la efectividad en combinación, pero sobre todo los efectos adversos del fármaco.

El tratamiento con venetoclax debe efectuarse hasta la progresión de la LLC o la aparición de efectos adversos inaceptables. Se desconoce por tanto la duración óptima del tratamiento y no se dispone de recomendaciones de discontinuación en este sentido en pacientes que alcancen remisión completa con EMR negativa.

Con la reciente aprobación de ibrutinib como tratamiento de primera línea para los pacientes con LLC, quedará por dilucidar cuál será la secuencia de tratamientos ulteriores en caso de progresión (17). El uso de inmunoterapia, venetoclax o un BCRi alternativo en estos pacientes es una decisión compleja para la que aún la evidencia clínica disponible resulta muy limitada (18).

CONCLUSIÓN

Venetoclax, un inhibidor de BCL-2, supone una nueva estrategia terapéutica basada en una vía de señalización del BCR distintas a las de ibrutinib e idelalisib. Hasta el momento, se carece de ensayos clínicos comparativos con otros fármacos. La evidencia de su utilidad se basa en dos estudios de un sólo brazo con pacientes con del 17p o mutación de *TP53* en los que se obtuvo una TGR de 79% y una SLP a los 12 meses de 72%, y el otro con pacientes refractarios o en recaída tras el uso de inmunoterapia y otro BCRi, en el que se observó una SLP a los 12 meses del 72%. La TRG fue del 64% y no presentó diferencias sustanciales de eficacia en el subgrupo de pacientes con del 17p.

La toxicidad de venetoclax es fundamentalmente hematológica, con una tolerabilidad aceptable. Es necesaria la escalada progresiva de dosis durante 5 semanas y aplicar otras medidas de prevención para reducir el riesgo de fenómenos asociados a una lisis tumoral masiva.

Venetoclax ha sido autorizado de manera condicional, lo que implica que la evidencia sobre la que se sustenta el medicamento es aún limitada, sobre todo en el caso de pacientes sin del 17p. Con las limitaciones actuales de comparabilidad de los datos, venetoclax puede constituir una alternativa válida para los pacientes con LLC y del 17p o mutación de *TP53* que no toleran o son refractarios o en recaída tras un BCRi, así como en los pacientes con LLC sin del 17p/mutación de *TP53* refractaria o en recaída tras haber recibido inmunoterapia y un BCRi posterior.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras la decisión de financiación y precio, no se han identificado aspectos que puedan modificar el posicionamiento de venetoclax.

REFERENCIAS

1. Resultados del registro español de leucemias (REL). 2002. Disponible en: <http://www.leucemiaylinfoma.com/resources/files/f9412075-9481-479b-a8ef-81c4fd333152.pdf>. (último acceso, enero 2017).
2. National Cancer Institute. Disponible en: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_13_leukemia.pdf. (último acceso, enero 2017).
3. Hernández JA, González M, Hernández JM. Chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc)*. 2010 Jul 3; 135(4):172-178.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19; 127(20):2375-90.
5. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer Genet*. 2013 Mar; 206(3):49-62.
6. EPAR summary for Imbruvica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003791/WC500177778.pdf (last updated 10-2016), (último acceso, enero 2017).
7. EPAR summary for Zydelig. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003843/WC500175380.pdf (last updated 9-2016), (último acceso, enero 2017).
8. CHMP assessment report for Venclxyto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004106/WC500218804.pdf (13-10-2016), (último acceso, enero 2017).
9. Ficha técnica de Venclxyto. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_es.pdf (último acceso, enero 2017).
10. King AC, Peterson TJ, Horvat TZ, Rodriguez M, Tang LA. Venetoclax. *Ann Pharmacother*. 2016 Dec 1:1060028016685803. doi: 10.1177/1060028016685803. [Epub ahead of print].
11. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28; 374(4): 311-322.
12. 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 Jun; 17(6):768-778.
13. Jones J, Choi MY, Mato AR, Furman RR, Davids MS, Heffner LT, et al. Venetoclax (VEN) Monotherapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Relapsed after or Were Refractory to Ibrutinib or Idelalisib. *Blood*. 2016; 128(22): 637.
14. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 230-240.
15. Seymour JF, Davids MS, Roberts AW, Hallek M, Wierda WG, Hillmen P, et al. Safety Profile of Venetoclax Monotherapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2016; 128(22): 4395.
16. A Study of GDC-0199 (ABT-199) Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) Compared With Bendamustine Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471> (último acceso, enero 2017).
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. *N Engl J Med* 2015; 373: 2425-2437.
18. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multi-center study of 683 patients. *Ann Oncol* 2017 Jan 27. Epub ahead of print.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

José-Ángel Hernández Rivas

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Profesor Asociado de Medicina. Universidad Complutense. Hospital Universitario Infanta Leonor. 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 la Asociación Española de afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.