

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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

IPT, 10/2022. V1

Fecha de publicación: 01 de febrero de 2022¹

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es el tipo de leucemia más prevalente en los países occidentales, donde representa el 30% de las leucemias (1). Afecta principalmente a personas de edad avanzada con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años. La tasa de incidencia estimada en España se encuentra entre 3,0/100.000 y 4,0/100.000 (2, 3). Además, a consecuencia del aumento de la esperanza de vida en el mundo occidental, se estima que la prevalencia de la LLC aumentará en los próximos años.

El curso clínico y evolución de la LLC es extremadamente heterogéneo, habiendo pacientes que requieren tratamiento desde el momento del diagnóstico y en el extremo opuesto, otros que nunca recibirán terapia para esta enfermedad. La proporción de pacientes jóvenes, asintomáticos, que se diagnostican en estadios tempranos es cada vez mayor por la generalización de análíticas rutinarias en la población general (4). Las diferencias en cuanto al curso clínico se explican, en gran medida, por las características biológicas y genéticas que presentan las células de la LLC. En las últimas décadas se han identificado variables biológicas de gran relevancia, siendo probablemente los más importantes por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas, el estado mutacional de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (*IGHV*), las alteraciones en el gen *TP53* y las alteraciones citogenéticas detectadas por hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Algunas de estas variables, junto con los sistemas clínicos de estadificación de Rai y Binet, han sido agrupadas para predecir mejor la evolución de los pacientes con LLC en índices pronósticos. A día de hoy el índice más extendido es el CLL-IPI (5), que ha demostrado predecir el pronóstico de pacientes tratados con inmunoterapia, si bien su valor con los nuevos tratamientos orales dirigidos a dianas específicas es incierto (6).

En los últimos 10 años, el tratamiento de la LLC ha sufrido una auténtica revolución precedida de la identificación de dianas terapéuticas específicas implicadas en vías de señalización intracelular, como el receptor de célula B (BCR) o *BCL-2* (B-Cell Lymphoma). Los tratamientos basados en inmunoterapia, que hace pocos años eran el estándar, han pasado a un segundo plano, ocupando este primer lugar las nuevas moléculas orales y sus combinaciones. De hecho las diferentes guías clínicas nacionales e internacionales están sufriendo modificaciones de forma periódica para introducir los cambios resultantes de estos avances terapéuticos (7–9). Sin embargo, la única indicación para iniciar tratamiento específico sigue siendo presentar síntomas derivados de la enfermedad, según las guías del grupo internacional de LLC, actualizadas en el año 2018 (10). Los

objetivos del tratamiento varían en función de la edad y las comorbilidades de los pacientes. En líneas generales, estos son obtener una respuesta profunda y prolongada, que se traduzca en alargar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) a expensas de producir la mínima toxicidad. Para ello, cada vez está cobrando más importancia el objetivo de alcanzar enfermedad mínima residual (EMR) negativa, puesto que las respuestas profundas se traducen en una mayor SG y SLP y pueden permitir la suspensión del tratamiento y así minimizar la toxicidad del mismo (11).

Para el tratamiento de primera línea, tanto las guías americanas (NCCN, versión 2.2021), como las europeas (ESMO, actualizadas en 2020) y españolas (GELLC), en su algoritmo terapéutico dividen a los pacientes en función de su edad, comorbilidades, estado mutacional de *IGHV* y la presencia de deleciones en 11q (del11q), en 17p (del17p) y mutación de *TP53* (7–9).

Las opciones terapéuticas en el momento actual para los pacientes jóvenes sin alteraciones en *TP53* son ibrutinib (inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton (BTK)) o la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR). FCR se recomienda especialmente en los casos con perfil *IGHV* mutado, por su posible potencial curativo en este subgrupo de pacientes (12, 13). Sin embargo, el ensayo fase 3 ECOG-ACRIN que comparó ibrutinib-rituximab frente a FCR ha demostrado con 33,6 meses de seguimiento, que ibrutinib-rituximab es superior a FCR en términos de SLP y SG en pacientes menores de 70 años. Estos resultados preliminares han abierto el debate de si para los pacientes jóvenes de perfil mutado, ibrutinib de forma continuada puede ser una mejor opción que FCR, pese al potencial curativo de este último (14).

En los pacientes mayores o frágiles sin alteraciones en *TP53*, las opciones terapéuticas recomendadas son ibrutinib o la combinación de obinutuzumab-clorambucilo, si se prefiere un tratamiento recortado en el tiempo y sobre todo para pacientes frágiles o muy mayores. Las alteraciones en *TP53* son poco frecuentes en el momento del diagnóstico (< 15%) pero confieren resistencia a la quimioterapia y pronóstico adverso, por lo que la recomendación en primera línea para los pacientes que presentan estas alteraciones es evitar la quimioterapia y por tanto las nuevas moléculas orales como ibrutinib, o si hubiese alguna contraindicación venetoclax o idelalisib-rituximab (15). En resumen, existen en la actualidad diferentes alternativas para en el tratamiento de la LLC en primera línea incluyendo tanto quimioinmunoterapia (FCR/BR/obinutuzumab-clorambucilo) como tratamientos dirigidos a dianas específicas (ibrutinib) que son usados en función del perfil de cada paciente (7–9). Ibrutinib está indicado como tratamiento de primera línea para todo tipo de pacientes. Sin embargo, si bien consigue respuestas duraderas y muy prolongadas, es un tratamiento indefinido que no está exento de efectos adversos. Es por todo ello que se necesitan nuevos tratamientos o nuevas combinaciones con el objetivo de obtener respuestas profundas y duraderas con la mínima toxicidad posible. Los esquemas con una duración fija de tratamiento podrían ser una vía para minimizar la toxicidad al mantener al paciente libre de tratamiento y, por lo tanto, libre de los efectos adversos relacionados con el propio fármaco (16). Además, la valoración de la afectación emocional constituye una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (17).

VENETOCLAX (VENCLYXTO®)

Venetoclax es un inhibidor oral de BCL-2 que ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de los pacientes con LLC en las siguientes indicaciones:

- Venclyxto, en combinación con obinutuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han recibido tratamiento previo.

¹Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 15 de diciembre de 2020.

- Venclyxto, en combinación con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.
- Venclyxto, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de la LLC:
 - en presencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B, o
 - en ausencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmunoterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.

Este informe se referirá únicamente a la nueva indicación aprobada, en combinación con obinutuzumab, para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han recibido tratamiento previo, que se basa en el ensayo clínico CLL-14 (18). Para este IPT se ha empleado, además de la bibliografía referenciada, el informe Venclyxto-H-C4106_II-G del Comité para Productos Médicos Humanos (CHMP – committee for Medicinal Products for Human Use) de Enero de 2020 (19).

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

La dosis y la forma de administración de venetoclax junto con obinutuzumab se realizará de la siguiente manera: Obinutuzumab se administra durante un total de 6 ciclos de 28 días. El día 1 del Ciclo 1 se inicia obinutuzumab a dosis de 100 mg seguidos de 900 mg que se pueden añadir el Día 1 o bien el Día 2. Posteriormente 1000 mg los Días 8 y 15 del Ciclo 1 y el Día 1 de cada ciclo, hasta completar los 6 ciclos. El calendario de ajuste de la dosis de 5 semanas de venetoclax (ver tabla 1) comienza el Día 22 del Ciclo 1 y continua hasta el Día 28 del Ciclo 2, después de esto se continúa con 400mg diariamente hasta completar el ciclo 12. El objetivo de la escalada de dosis en 5 semanas es reducir la masa tumoral de forma gradual para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Tabla 1: Calendario de escalada de dosis de venetoclax

Ciclo	Días	Dosis diaria de venetoclax
1	22-28	20 mg
2	1-7	50 mg
2	8-14	100 mg
2	15-21	200 mg
2	22-28	400 mg

Farmacología

Venetoclax (VEN) actúa inhibiendo de forma potente y selectiva a la proteína antiapoptótica BCL-2. Los linfocitos de la LLC tienen una sobreexpresión de BCL-2 que favorece la supervivencia de las células tumorales y se ha asociado a la resistencia a medicamentos antineoplásicos. Venetoclax se une directamente al sitio de unión del dominio BH3 de BCL-2 y de este modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3, como BIM, para iniciar la permeabilización de la membrana mitocondrial externa, la activación de las caspasas y la muerte celular programada. En estudios preclínicos, se demostró que venetoclax tiene actividad citotóxica en las células tumorales con sobreexpresión de BCL-2 (20).

Eficacia

La eficacia de venetoclax en combinación con obinutuzumab para el tratamiento de pacientes con LLC ha sido analizada en el ensayo clínico fase III BO25323/CLL14 (18) y en el ensayo clínico fase Ib GP28331 (19). El CLL14 es un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico que comparó venetoclax + obinutuzumab (VEN+O) frente a obinutuzumab + clorambucilo (O+CI) en pacientes con comorbilidades y LLC no tratada previamente. El estudio incluyó 432 pacientes que se aleatorizaron 1:1 a recibir la rama experimental y la rama control. El objetivo principal fue valorar la eficacia en términos de SLP según los criterios del investigador y los objetivos secundarios fueron valorar la eficacia en términos de SLP según un comité de revisión independiente (CRI), SG, tasa de respuesta global (TRG), respuesta completa (RC) y la EMR detectada por PCR. Se incluyeron pacientes que tuviesen una LLC con criterios de tratamiento, con comorbilidades (puntuación > 6 en la escala CIRS o un aclaramiento de creatinina < 70 mL/min) y una adecuada función medular y hepática. No se permitió la inclusión de pacientes con LLC transformada a un linfoma de alto grado (transformación de Richter), infiltración del sistema nervioso central, citopenias autoinmunes, antecedentes de encefalopatía multifocal progresiva o un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min.

El esquema de tratamiento consistió en la administración de 12 ciclos de 28 días de duración. En ambas ramas, obinutuzumab se administró durante los 6 primeros ciclos, según se ha descrito en el apartado previo. En la rama experimental, venetoclax se administró por vía oral comenzando el día 22 del ciclo 1 y con escalada de dosis desde 20 mg a 50 mg, 100 mg 200 mg o 400 mg una vez al día. Cada dosis se administró durante 7 días hasta llegar a 400 mg, dosis con la que se continuó hasta completar 12 ciclos. En la rama control clorambucilo se administró por vía oral a dosis de 0,5 mg/ kg los días 1 y 15 de cada ciclo. Para el manejo del SLT se tuvieron en cuenta el tamaño de las adenopatías y la linfocitosis.

De los 514 pacientes potencialmente elegibles, se aleatorizaron 432, 216 por cada rama. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se resumen en la tabla 2. Como se puede observar los grupos estaban bien balanceados, sin encontrar diferencias significativas entre ambos.

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en el ensayo clínico CLL14 (18).

	Venetoclax-Obinutuzumab	Clorambucilo-Obinutuzumab
Edad ≥ 75 años, N (%)	72 (33,3)	78 (36,1)
Sexo masculino, N (%)	146 (67,6)	143 (66,2)
Binet, N (%)		
A	46 (21,3)	44 (20,4)
B	77 (35,6)	80 (37,0)
C	93 (43,1)	92 (42,6)
Riesgo de SLT, N (%)		
Bajo	29 (13,4)	26 (12,0)
Intermedio	139 (64,4)	147 (68,1)
Alto	48 (22,2)	43 (19,9)
CIRS > 6, N (%)	186 (86,1)	177 (81,9)
Aclaramiento de creatinina <	128/215 (59,5)	118/213 (55,4)

70 ml/min, N (%)		
Subgrupo citogenético, N (%)		
Deleción 17p	17/200 (8,5)	14/193 (7,3)
Deleción 11q	36/200 (18,0)	38/193 (19,7)
Trisomía 12	36/200 (18,0)	40/193 (20,7)
No alteraciones	50/200 (25,0)	42/193 (21,8)
Deleción 13q	61/200 (30,5)	59/193 (30,6)
Estado mutacional IGHV, N (%)		
Mutado	76/200 (38,0)	83/208 (39,9)
No mutado	121/200 (60,5)	123/208 (59,1)
Desconocido	3/200 (1,5)	2/208 (1,0)
Estado mutacional TP53, N (%)		
Mutado	19/171 (11,1)	13/157 (8,3)
No mutado	152/171 (88,9)	144/157 (91,7)

N= número de pacientes

Respecto al objetivo principal del estudio, con una mediana de seguimiento de 28,1 meses, la combinación VEN+O obtuvo una SLP evaluada por los investigadores significativamente superior a la obtenida con O+Cl, como se muestra en la tabla 3. El análisis realizado por un comité independiente confirmó estos resultados.

Tabla 3. Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador en el EC CLL14 (20).

	Venetoclax-Obinutuzumab	Clorambucilo-Obinutuzumab
Acontecimientos (%)	30 (14)	77 (36)
Mediana, meses	NA	NA
Hazard ratio (IC 95%)	0,35 (0,23-0,53)	
P	<0,0001	
SLP a 12 meses (IC 95%)	94,6 (91,5-97,7)	92,2 (88,4-95,8)
SLP a 24 meses (IC 95%)	88,2 (83,7-95,1)	64,1 (57,4-70,8)

NA= No alcanzado; IC= intervalo de confianza; SLP= supervivencia libre de progresión.

Como se puede observar en la tabla 4, los resultados determinados por el CRI fueron muy similares a los descritos por los investigadores. Tanto la SLP, como la tasa de respuesta global y la tasa de RC fueron superiores en la rama de VEN+O frente la rama O+Cl, de forma significativa. La tasa de EMR tanto en sangre periférica (SP) como en médula ósea (MO) a los 3 meses tras finalizar el tratamiento fue superior en VEN+O que en O+Cl de forma estadísticamente significativa. Los resultados en SG son aún inmaduros en el momento del análisis, sin alcanzarse la mediana en ninguno de los 2 grupos de tratamiento. No se observaron diferencias significativas, HR 1,24 (IC95% 0,64-2,40).

Recientemente se ha publicado una actualización con los datos de seguimiento a 39,6 meses en pacientes tratados con VEN+O tras

completar un tratamiento de duración fija de 12 ciclos. En ella se confirma el beneficio de VEN+O con una SLP no alcanzada en esta rama vs. 35,5 meses en la rama O+Cl; hazard ratio 0,31 [0,22-0,44], $p<0,001$ (figura 1). La SLP estimada a 3 años fue de 81,9% en VEN+O vs. 49,5% en la rama control. El beneficio clínico de VEN+O se ha mantenido ($HR<1,0$) en los diferentes subgrupos pronósticos estudiados, incluyendo pacientes de alto riesgo biológico las diferencias en cuanto a SG aún no se han demostrado (figura 2) (21).

Figura 1. Supervivencia libre de progresión determinada por el comité independiente

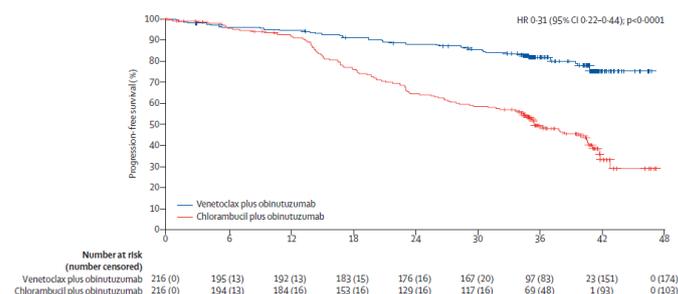


Figura 2. Supervivencia global

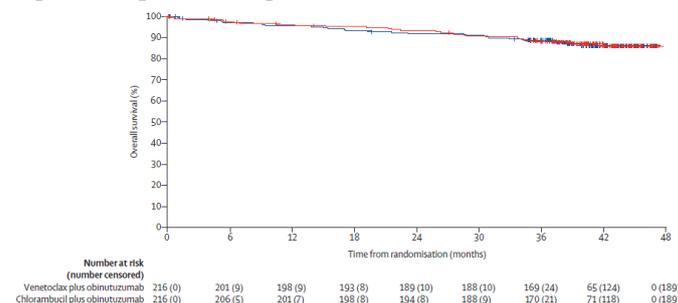


Tabla 4. Resultados de eficacia adicionales, ensayo clínico CLL-14 (20).

	Venetoclax-Obinutuzumab	Clorambucilo-Obinutuzumab	P
SLP, evaluada por el CRI			
Acontecimientos (%)	29 (13)	79 (37)	
Mediana	NA	NA	
Hazard ratio (IC 95%)	0,33 (0,22-0,51)		<0,0001
SLP a 12 meses (IC 95%)	94,6 (91,5-97,7)	91,1 (87,3-95,1)	
SLP a 24 meses (IC 95%)	88,6 (79,2-89,2)	63,7 (57-70,4)	
Tasa de respuestas			
TRG, % (IC 95%)	85 (79,2-89,2)	71 (64,8-77,2)	<0,001
RC+RCi, %	50	23	<0,001
Tasa de EMR negativa			

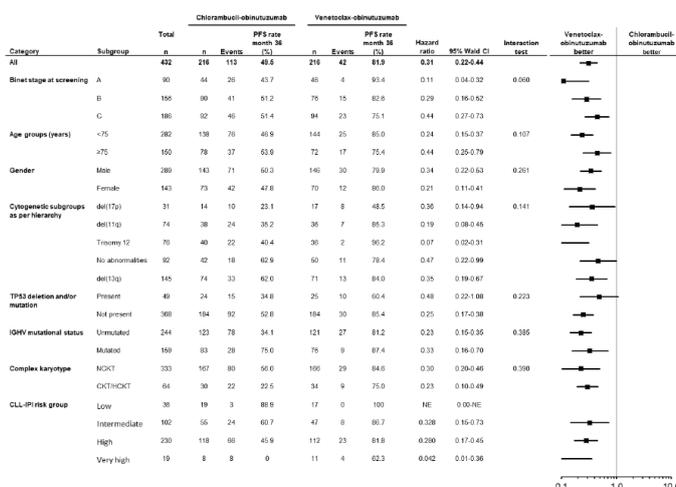
En sangre periférica, % (IC 95%)	76 (69,2-81,0)	35 (28,8-41,9)	<0,0001
En médula ósea, % (IC 95%)	57 (50,0-63,6)	17 (12,4-22,8)	<0,0001

CRI= Comité de revisión independiente; SLP= Supervivencia libre de progresión; RC= Remisión Completa; RCi= Remisión completa con recuperación medular incompleta; EMR= enfermedad mínima residual.

Se realizó un análisis de la SLP en los siguientes sub-grupos pre-especificados: estadio Binet al inicio (A, B, C), edad (< 75, ≥ 75 años), sexo (mujer, hombre), alteraciones citogenéticas (delección 17p, 11q y 13q, y trisomía 12), estatus *TP53* (delección y/o mutación, ninguna de las anteriores), y estatus mutacional *IGHV* (no mutado, mutado). En la actualización publicada recientemente además se incluyó el grupo de cariotipo complejo y el CLL-IPI. Los resultados actualizados de los distintos subgrupos pre especificados se muestran en la figura 3.

Se observaron resultados consistentes con el global del estudio para todos los subgrupos.

Figura 3. Análisis de subgrupos para la SLP determinado por los investigadores



Seguridad

El perfil de seguridad de venetoclax en combinación con obinutuzumab se fundamenta en los resultados clínicos del ensayo CLL-14. En este estudio, se notificaron efectos adversos de al menos grado 1 en más del 90% de los pacientes (94,3% VEN+O vs. 99,5% O+CI), si bien estos llevaron a la discontinuación del tratamiento en pocos casos (16 % en la rama VEN+O vs. 15,4% en la rama O+CI). Además, en la rama experimental (VEN+O), un 20% de los pacientes precisó ajustes de dosis por reacciones adversas y un 74% interrumpió el tratamiento durante algún periodo de tiempo por toxicidad (21).

En general, los efectos adversos más observados (frecuencia >20%) en el grupo de VEN+O y en el grupo O+CI fueron respectivamente: neutropenia (58% vs. 57%); trombocitopenia (24% vs. 23%); reacción infusional (45% vs. 51%); alteraciones gastrointestinales (42% vs. 35%) y pirexia (23% vs. 15%).

En la misma línea, el efecto adverso grado 3 ó 4 más común fue la neutropenia que se objetivó en el 52,8% de los pacientes que recibieron VEN+O y en el 48,1% de los pacientes que recibieron O+CI. Sin embargo, solo hubo un 5,2% de episodios de neutropenia febril y un 17% de eventos infecciosos, en la rama experimental vs. 3,7% y 15% respectivamente, en la rama control. Se utilizó factor estimulante de colonias granulocíticas para el tratamiento de la neutropenia en el 43,5% de los pacientes de la rama VEN+O y en el 45,8% de los pacientes en la rama O+CI. Un 1,9% de los pacientes falleció a causa de una infección durante el tratamiento en la rama VEN+O. La mediana de la duración de la neutropenia ≥ grado 3 fue de 22 días.

En cuanto a los acontecimientos adversos graves, los más frecuentes fueron la neumonía (5% rama VEN+O vs. 4% rama O+CI), sepsis (3% rama VEN+O vs. 1% rama O+CI), reacciones infusionales (4% rama VEN+O vs. 6% rama O+CI), neutropenia febril (5% rama VEN+O vs. 4% rama O+CI) y pirexia (4% rama VEN+O vs. 3% rama O+CI).

Hubo un mayor número de eventos adversos con desenlace fatal en la rama VEN+O n=16 (7,5%) que en la rama O+CI n=8 (3,7%), sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por último, hubo 5 reacciones adversas (infecciones o segundas neoplasias) que desencadenaron el fallecimiento del paciente en la rama experimental (VEN +O) y 4 en la rama control (O+CI) durante el tratamiento.

Se notificó la aparición de segundas neoplasias en el 14% de los pacientes que recibieron VEN+O y en el 10% de los que recibieron O+CI. De estos hubo 2 pacientes de la rama VEN+O que evolucionaron a síndrome de Richter y uno de la rama O+CI.

El SLT es un riesgo conocido al iniciar el tratamiento con venetoclax y motivo por el cual este fármaco se administra con una escalada de dosis. Debido a este potencial riesgo, se adoptaron las recomendaciones habituales, como ingresar a los pacientes con adenopatías > a 10 cm de tamaño o linfocitos ≥ 25.000/μL para hidratación intravenosa y monitorización estricta. En este contexto, solo hubo 3 (1%) pacientes que desarrollaron SLT en la rama VEN+O (todos durante la administración de obinutuzumab) y 5 en la rama O+CI. Estos episodios de SLT fueron analíticos sin cumplir criterios clínicos ninguno de ellos.

En los pacientes que hayan completado la fase de ajuste de la dosis y estén recibiendo una dosis diaria constante de venetoclax, esta se debe reducir en un 50% durante el uso concomitante con inhibidores moderados del CYP3A y en un 75% durante el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A.

VEN también es un inhibidor in vitro de la gp-P, la BCRP y del OATP1B1, por lo que algunos de los anticoagulantes de acción directa, 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 las mismas y también se recomienda un control estrecho del INR en los pacientes que toman warfarina.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el EC CLL-14 fue de 72 años (rango de edad de 43 a 89 años) y la mayoría de los pacientes presentaron comorbilidades. Además, en torno al 50% de los pacientes presentaron insuficiencia renal leve con aclaramiento de creatinina ≥30 ml/min y el tratamiento fue bien tolerado en estos pacientes. Sin embargo, no existen datos de seguridad para pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis.

Tampoco existe experiencia con la administración de VEN+O en población pediátrica, mujeres embarazadas o durante la lactancia materna y por tanto debería evitarse en estas poblaciones.

DISCUSIÓN

El panorama terapéutico de los pacientes con LLC ha sufrido una auténtica revolución en los últimos años, tras el desplazamiento de la inmunoterapia por las nuevas moléculas orales dirigidas a dianas moleculares. Con todas estas mejoras, los objetivos de tratamiento para esta enfermedad, que en la mayoría de los casos se presenta en personas de edad avanzada y con comorbilidades, deben ser conseguir respuestas profundas y duraderas a expensas de la menor toxicidad posible.

En los pacientes mayores o con comorbilidades O+Cl se estableció como estándar de tratamiento tras los resultados del ensayo CLL-11. La combinación O+Cl demostró ser superior a clorambucilo en monoterapia y a clorambucilo + rituximab en términos de SLP y SG con un buen perfil de seguridad. La mediana de SLP para la rama O+Cl fue de 26,7 meses y de 11,1 meses para la rama Cl en monoterapia (22).

Posteriormente ibrutinib en monoterapia o en combinación con anti CD-20 se ha posicionado como un estándar de tratamiento en pacientes mayores y/o con comorbilidades no previamente tratados.

El ensayo clínico Resonate 2 comparó la eficacia de ibrutinib administrado de forma indefinida frente a Cl (12 ciclos). En él se demostró que ibrutinib es superior a Cl con una disminución del riesgo de progresión o muerte del 84% a 18 meses (23). Los resultados de este estudio han sido actualizados con una mediana de seguimiento de 5 años confirmando el beneficio de ibrutinib en todos los subgrupos pronósticos tanto en SLP como en SG (SLP estimada 70% ibrutinib vs. 12% Cl; SG estimada 83% vs. 68%). La tasa de respuestas globales en la rama de ibrutinib fue del 92% y la de respuestas completas del 30%. Un 25% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con ibrutinib por toxicidad a lo largo de los 5 años, si bien la tasa de discontinuación por toxicidad se redujo durante el seguimiento (24). Una de las críticas a este ensayo ha sido que la rama control no fue un brazo comparador adecuado, aunque quizás en ese momento no había establecido un tratamiento estándar para pacientes mayores.

El estudio Alliance A041702 comparó ibrutinib en monoterapia frente a ibrutinib-rituximab (IR) y a bendamustina-rituximab (BR) en pacientes mayores de 65 años. Con un seguimiento de 38 meses, ibrutinib solo o en combinación con rituximab demostró ser superior a BR en términos de SLP, no habiéndose observado diferencias en SG entre los 3 grupos aún. La mediana de SLP para los pacientes tratados con BR fue de 43 meses frente a no alcanzada en las ramas de ibrutinib. Además, el beneficio en la SLP se demostró en todos los subgrupos pronósticos (25).

El estudio iLLUMINATE, comparó O+Cl frente a ibrutinib+obinutuzumab (I+O) obteniendo una SLP de 19 meses en la rama O+Cl vs. no alcanzada en el grupo de I+O a los 30 meses de seguimiento, observándose una mayor proporción de pacientes que alcanzaron RC en la rama I+O (19% vs. 7%). La tasa de EMR negativa en SP fue superior para I+O (35% vs 25%). 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 (26). No está claro el beneficio en cuanto a eficacia que la combinación I+O puede añadir al tratamiento con ibrutinib ya que no se ha comparado con ibrutinib en monoterapia, que es el estándar de tratamiento y hubiera sido el comparador más adecuado.

En los pacientes jóvenes, ibrutinib también ha sido aprobado por la EMA en todos los escenarios. Quizás el subgrupo de tratamiento

más controvertido es el de pacientes jóvenes con perfil *IGHV* mutado en los que FCR en ensayos independientes ha demostrado producir respuestas muy duraderas (12, 13) tras seguimiento prolongado. El estudio ECOG-ACRIN incluyó pacientes con LLC menores de 70 años sin del 17p y sin tratamiento previo. La combinación de I+R fue más eficaz comparada con FCR tanto en términos de SLP como de SG. A 3 años, I+R comparado con FCR se asoció con una mejor SLP (89,4% vs 72,9%) y SG (98,8 vs 91,5%) en el conjunto de pacientes. En el análisis de subgrupos, la SLP fue mejor para la rama de I+R en los pacientes con perfil *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%). Estos resultados todavía son inmaduros (14).

Como se ha comentado previamente, estos estudios han consolidado a ibrutinib como un estándar de tratamiento en la LLC. Sin embargo, en todos ellos la tasa de respuestas completas es baja (19% en el caso de la combinación I+O), lo que hace que el tratamiento deba administrarse de forma indefinida, y no está exento de toxicidades a largo plazo así como la aparición de resistencias. Aproximadamente el 15% de los pacientes expuestos a ibrutinib desarrollan una fibrilación auricular. También son frecuentes la hipertensión arterial (alrededor del 20%), la diarrea (aunque en la mayoría de los pacientes de grado 1-2), las hemorragias o las artralgias. Estudios de vida real han señalado que fuera de ensayo clínico hasta un 41% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con ibrutinib tras 17 meses de seguimiento. De ellos, el 63% lo hizo por toxicidad (27).

El ensayo clínico CLL-14, evalúa por primera vez la eficacia y seguridad de la combinación de VEN+O frente a O+Cl en pacientes con LLC previamente no tratados y con comorbilidades. Ambas ramas de tratamiento se administran de forma limitada en el tiempo (1 año), lo que supone una ventaja ya que limita la toxicidad a largo plazo. La variable principal de eficacia fue la SLP, variable subrogada, que puede constituir una limitación en un ensayo abierto. Los resultados de un comité independiente minimizan este sesgo.

En este ensayo se ha demostrado el beneficio de la combinación VEN+O en términos de SLP (HR 0,35 (0,23-0,53)), TRG (85% vs 71%), RC (50% vs 23%), frente a O+Cl. Aunque en términos de SG aún no se ha demostrado beneficio, el efecto positivo de VEN+O es consistente en los diferentes subgrupos de riesgo. En la actualización de los datos recientemente publicada, con una mediana de seguimiento de 39,6 meses, este beneficio observado en SLP continúa siendo superior para la combinación VEN+O (HR de 0,31, IC del 95%: 0,22-0,44), con una SLP no alcanzada (vs. 35,6 meses en la rama O+Cl) (21).

Los resultados del EC CLL-14, han vuelto a poner en valor el objetivo de alcanzar respuestas profundas (EMR negativa). La tasa de EMR negativa en MO fue aproximadamente del 60% en la rama VEN+O frente al 17% en el brazo comparador y en SP del 76% vs. 35%. El ensayo clínico Murano, que comparó venetoclax-rituximab con BR y sirvió para la aprobación de venetoclax-rituximab tras una primera línea de tratamiento, ya detectó tasas elevadas de EMR negativa en la rama venetoclax-rituximab (28). Este hito es de especial relevancia pues permite el doble objetivo de conseguir respuestas duraderas y así poder suspender el tratamiento a largo plazo.

A la luz de los buenos resultados obtenidos en este ensayo, la EMA ha aprobado la combinación VEN+O, para pacientes con LLC en primera línea de tratamiento. Además, ha extrapolado la indicación de esta combinación a todo tipo de pacientes adultos con LLC previamente no tratada. La población estudiada en el CLL-14 presentaba una mediana de edad de 72 años y comorbilidades,

significativas (CIRSG ≥ 6 y CrCl < 70 mL/min) lo que refleja la similitud con el perfil de paciente que se encuentra en vida real. Sin embargo, la combinación VEN+O no ha sido estudiada en pacientes jóvenes sin comorbilidades y por tanto existe incertidumbre sobre su eficacia en este subgrupo de pacientes.

En términos de seguridad, esta combinación fue bien tolerada, sin observar efectos adversos inesperados con la combinación de los dos fármacos, siendo la neutropenia el efecto adverso de mayor envergadura en ambas ramas. Se observó una mayor proporción de efectos adversos con desenlace fatal en la rama experimental (VEN+O, 7,5%) que en la rama control (3,7%). Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, por lo que habrá que esperar a un mayor seguimiento para confirmar estos datos. En el ensayo CLL-11 la tasa de eventos adversos fatales rondaba entre el 4-9% lo cual entra dentro de lo esperado en ambas ramas de estudio. Estudios de vida real de VEN en 2ª línea y sucesivas, la mayoría en monoterapia, han señalado que hasta un 28% de los pacientes discontinuaron el tratamiento, de ellos el 20,5% lo hicieron por toxicidad (29).

Hasta la fecha, la combinación VEN+O no se ha comparado directamente con ibrutinib. Un análisis intermedio de un ensayo fase 2 que evaluó el tratamiento con venetoclax en monoterapia después de fallo o intolerancia a ibrutinib, ha demostrado eficacia de venetoclax tras ibrutinib en el 65% de los pacientes (30). Por otra parte, parece que el tratamiento con inhibidores de BTK tras progresión bajo venetoclax también ofrece buenos resultados. Estos datos proceden de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 23 pacientes y se obtuvo un 90% de respuestas con inhibidores de BTK (31). De la misma manera, tampoco se puede comparar la conveniencia de iniciar uno u otro tratamiento en función de los subgrupos de riesgo. Ambas opciones han mostrado beneficio clínico en subgrupos de mal pronóstico como el perfil no mutado *IGHV* o las alteraciones de *TP53*.

En los pacientes jóvenes, < 65 años, sin comorbilidades y mutación somática de *IGHV*, la inmunoterapia e ibrutinib en monoterapia serían las opciones que disponen de mayor evidencia. No se ha estudiado en este escenario la combinación VEN+O.

CONCLUSIÓN

Eficacia

La combinación de venetoclax más obinutuzumab es superior a obinutuzumab más clorambucilo en términos de SLP, con una HR de 0,31 (IC95%: 0,22-0,44; $p < 0,001$). Este beneficio demuestra una reducción relativa del riesgo de progresión del 69%. Por el momento no muestra beneficio clínico en SG (HR = 1,03; 95% CI: 0,60- 1,75) no alcanzándose la mediana en ninguno de los brazos de tratamiento. Las respuestas obtenidas con VEN+O fueron profundas y duraderas. Un 82% de pacientes continuaban libres de enfermedad a los 39,6 meses de tratamiento (2 años después de finalizar el tratamiento combinado), en comparación con un 49,5% en el grupo de O+Cl. La tasa de EMR negativa en SP fue del 76% vs 35%. Estos resultados justifican la limitación del tratamiento a los 12 meses, si bien hará falta un seguimiento más prolongado para confirmar la duración de las respuestas.

No existen datos que comparen directamente VEN+O con ibrutinib, y por tanto ambas opciones deberán valorarse de forma individualizada a la hora de escoger el mejor tratamiento para el paciente, en función de las comorbilidades, criterios de seguridad y preferencias del mismo. A favor de ibrutinib están los sólidos datos de seguimiento a 5 años expuestos previamente junto con la elevada tasa de respuestas y en contra estaría la duración del tratamiento que es hasta progresión o toxicidad inaceptable. A favor de venetoclax-

obinutuzumab están los datos de seguimiento a 39,6 meses (2 años sin tratamiento) y el tratamiento limitado en el tiempo (12 meses) que podría reducir la toxicidad, mejorar la percepción del paciente, quizás disminuir la posible resistencia y evolución clonal, y, de un modo importante, disminuir los costes asociados a fármacos con un alto impacto económico.

Seguridad

El perfil de seguridad de ambos tratamientos en este estudio no mostró nuevas señales de seguridad o mayor incidencia de efectos tóxicos ya conocidos. La combinación de VEN+O no ha demostrado ser menos tóxica que O+Cl. La neutropenia es el efecto secundario más relevante en la combinación de VEN+O, si bien no se asocia con un incremento de complicaciones infecciosas respecto al grupo control y se puede manejar de forma precoz para minimizar el riesgo infeccioso.

El número de eventos adversos fatales fue mayor en el grupo de VEN+O que en el grupo de Cl+O (8,9% vs 5,1%), así como el de segundas neoplasias primaria (16,6% vs 10,2%), no asociadas a una mayor mortalidad. En ambos casos, las diferencias no alcanzaron significación estadística (21). Se requiere más seguimiento para confirmar que no existen diferencias entre la proporción de eventos adversos con desenlace fatal en la rama de venetoclax-obinutuzumab.

Adecuación

Antes de iniciar el tratamiento con VEN+O se recomienda realizar una tomografía computarizada para valorar el tamaño de las adenopatías y así estimar el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con mayor riesgo de lisis tumoral pueden requerir ingreso hospitalario para optimizar las medidas de prevención del mismo. Está permitido el uso de factores estimulantes de colonias en caso de neutropenia.

No existen datos sólidos acerca del tratamiento de rescate tras el fallo a VEN+O, si bien parece que los pacientes podrían beneficiarse de recibir inhibidores de BTK.

Teniendo en cuenta las opciones disponibles, el posicionamiento terapéutico en IL 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 puedan recibir FCR, esta combinación o ibrutinib en monoterapia +/-rituximab serían las opciones que disponen de mayor evidencia. La combinación VEN+O presenta la incertidumbre de no haber sido estudiada en esta situación clínica; su eficacia se infiere de escenarios con pacientes que presentan comorbilidades, en los que se ha comparado con Cl+O, que no es una opción en esta situación clínica.
- En pacientes FIT que no sean candidatos a FCR, ibrutinib en monoterapia o BR constituyen opciones adecuadas, si bien ibrutinib en monoterapia ha presentado ventajas frente a BR en SLP pero no en SG. La combinación VEN+O no ha sido comparada con ellos, sino con Cl+O.
- En pacientes no-FIT, tanto ibrutinib en monoterapia, como VEN+O y Cl+O son las alternativas más adecuadas. VEN+O ha demostrado mejor SLP frente a Cl+O, aunque sin demostrar una mejoría en SG. Ni VEN+O ni Cl+O se han comparado frente a ibrutinib en monoterapia. Ibrutinib presenta la ventaja de ser un tratamiento oral, aunque se debe dar hasta progresión, mientras que en el caso de VEN+O y Cl+O el tiempo de tratamiento está definido y limitado.

Pacientes con alto riesgo biológico (presencia de alguna de estas características: del17p, mut TP53, del11q, IGHV no mutado):

- Muy alto riesgo (del17p o mutTP53): ibrutinib en monoterapia es la opción preferente. Aquí VEN+O no se ha comparado con ibrutinib, por lo que sería una opción en pacientes en los que éste no sea adecuado.

- Alto riesgo (IGHV no mutado o del11q, sin del17p/mutTP53):

- a. en pacientes FIT, ibrutinib en monoterapia sería una opción adecuada. La combinación VEN+O no ha sido comparada en este escenario; su eficacia en este grupo se infiere de su eficacia demostrada en pacientes con comorbilidades.
- b. En los pacientes UNFIT, tanto ibrutinib en monoterapia –tratamiento estándar hasta ahora- como VEN+O, que ha mostrado superioridad sobre Cl+O, son opciones de tratamiento adecuadas, no comparadas entre sí, sin que pueda considerarse superioridad de una sobre la otra.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de **VENCLYXTO®** (venetoclax) en combinación con obinutuzumab, para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo.

La elección entre **VENCLYXTO®** en combinación con obinutuzumab y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukaemia: a short overview. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2008; 19 Suppl 7: vii320-325.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724-3734.
3. Marcos-Gragera R, Vilardell L, Izquierdo A, Masuet C, Gardella S, Bernado L, et al. [Population-based incidence of lymphoid neoplasms by histological subtypes in Girona (Spain), 1994-2001]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 5-12.
4. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94: 1266-1287.
5. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2016; 17: 779-790.
6. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI) in patients receiving chemoimmuno or targeted therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2018; 97: 2005-2008.
7. Guías NCCN: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ell.pdf (accedido 16 de diciembre de 2020).
8. Guía Nacional de Leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico. 3ª edición. Febrero 2019. GELLC. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones> (accedido 2 de junio de 2020).
9. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2021; 32: 23-33.
10. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131: 2745-2760.
11. Del Giudice I, Raponi S, Della Starza I, De Propriis MS, Cavalli M, De Novi LA, et al. Minimal Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia: A New Goal? *Front Oncol* 2019; 9: 689.
12. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127: 208-215.
13. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 127: 303-309.
14. 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: 432-443.
15. Woyach JA. Treatment-naïve CLL: lessons from phase 2 and phase 3 clinical trials. *Blood* 2019; 134: 1796-1801.
16. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019; 37: 269-277.
17. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla null. Stress and Quality of Life in Cancer Patients: Medical and Psychological Intervention. *Indian J Psychol Med* 2018; 40: 232-238.
18. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019; 380: 2225-2236.
19. Informe público de evaluación de venclxyto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_es.pdf (accedido 5 de mayo de 2020).
20. Ficha técnica de venclxyto. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138002/FT_161138002.html#5-propiedades-farmacol-gicas (accedido 6 de mayo de 2020).
21. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink A-M, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results



- from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1188-1200.
22. 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: 1101-1110.
 23. 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.
 24. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020; 34: 787-798.
 25. 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: 2517-2528.
 26. 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: 43-56.
 27. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica* 2018; 103: 874-879.
 28. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 1107-1120.
 29. Mato AR, Thompson M, Allan JN, Brander DM, Pagel JM, Ujjani CS, et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica* 2018; 103: 1511-1517.
 30. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 65-75.
 31. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, Blombery P, Nguyen T, Westerman DA, et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood* 2020; 135: 2266-2270.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de 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, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes 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 Grupo de Coordinación de la REValMed.