

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-207/V1/15122023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en combinación con venetoclax (Venclyxto®) en leucemia linfocítica crónica (LLC)

Fecha de publicación: 15 de diciembre de 2023

## Índice

Introducción .....	1
Ibrutinib (Imbruvica®).....	3
Farmacología .....	3
Eficacia.....	4
Estudio GLOW .....	4
Estudio CAPTIVATE .....	5
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	6
Evaluaciones por otros organismos.....	7
Seguridad.....	7
Estudio GLOW .....	7
Estudio CAPTIVATE .....	7
Valoración del beneficio clínico.....	8
Discusión .....	8
Conclusión.....	10
Eficacia:.....	10
Seguridad:.....	11
Posicionamiento:.....	11
Grupo de expertos .....	12
Anexo.....	13
Referencias.....	17

## Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad hematológica definida por la presencia de  $\geq 5 \times 10^9/L$  linfocitos monoclonales en sangre periférica durante al menos 3 meses (1). En la actualidad, la LLC y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) se consideran la misma enfermedad en diferente etapa evolutiva (2). La LLC es la leucemia más frecuente en Occidente, con una incidencia de 4,2 casos/100.000 habitantes/año; dicha incidencia aumenta a más de 30 casos/100.000 habitantes/año en población >80



años. La mediana de edad al diagnóstico es de 72 años, con solo el 10% de los pacientes siendo diagnosticados antes de los 55 años. La LLC es más frecuente en el sexo masculino con una proporción 2:1 (3). Existe una susceptibilidad genética a heredar la LLC, aumentando el riesgo de padecerla de 6 a 9 veces más en familiares de pacientes con LLC. No obstante, no se recomienda el screening de rutina (4).

En lo referente a factores biológicos pronósticos y predictivos de respuesta inicialmente se incorporaron como obligados de realizar con la inmunoterapia: la determinación del estudio en sangre periférica mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de las posibles alteraciones citogenéticas en los cromosomas 11 (deleción 11q), 12 (trisomía 12), 13 (deleción 13q) y 17 (deleción 17p), además de las mutaciones del gen TP53 (estas determinaciones deben realizarse antes de efectuar una nueva línea de tratamiento) y la mutación del gen IGHV, que únicamente debe realizarse una vez, debido a la estabilidad de la misma (1,5,6). No obstante, estos factores con la entrada de las terapias dirigidas no se encuentran tan bien definidos (7). Además, hay que destacar que la deleción 11q no se considera un factor de pronóstico adverso para las terapias dirigidas (8), mientras que recientemente se ha añadido el cariotipo complejo como un factor de pronóstico adverso (9).

En cuanto al estadiaje clínico, las clasificaciones de Rai y Binet aportan información relativa a la carga tumoral y al pronóstico de los pacientes, y pueden servir para estimar la posible respuesta a un determinado tratamiento (como en el caso de ibrutinib) (10).

Inicialmente, la mayoría de los pacientes presentan una linfocitosis asintomática que no precisa tratamiento. Al presentarse a edades avanzadas, alrededor de la mitad de los enfermos no recibirán tratamiento, recomendándose en estos casos un seguimiento periódico. Se debe iniciar tratamiento en los pacientes con enfermedad activa (tanto en primera línea como en las recaídas) definida por la presencia de uno de los criterios del *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) (1). La elección de tratamiento se basa en el estadio de la enfermedad, presencia o ausencia de mutación del 17p o TP53, IGHV mutado o no (solo si se considera tratamiento con inmunoterapia), edad del paciente, estado funcional, comorbilidades y perfil de toxicidad del fármaco. El beneficio/riesgo del enfoque de tratamiento continuo versus de duración fija debe evaluarse cuidadosamente. Para LLC recidivante/refractaria, además del tipo de tratamiento de primera línea previo se consideran factores importantes la duración de la remisión y la resistencia adquirida al tratamiento (7).

En resumen, los pacientes con LLC son una población heterogénea clínica y biológicamente. A los esquemas de inmunoterapia se han añadido fármacos inhibidores de la vía de señalización del receptor de célula B (ibrutinib, zanubrutinib, acalabrutinib e idelalisib) e inhibidores de BCL2 (venetoclax) que tanto en monoterapia como en combinación están indicados en 1ª línea y como alternativa tras recaída y/o refractariedad. No obstante, continúa existiendo una necesidad de tratamientos dirigidos más eficaces, con menos efectos adversos y con la máxima eficiencia.

En el tratamiento de 1ª línea, para pacientes de muy alto riesgo, con del (17p) y/o mutación de TP53 se considera de primera elección ibrutinib, zanubrutinib (11) o acalabrutinib (12), y como alternativa venetoclax (13). Idelalisib más rituximab, si bien tiene indicación no se considera un tratamiento preferente (14).

En pacientes de alto riesgo (deleción 17p /mutación TP53) se consideran opciones de tratamiento de primera elección ibrutinib (15), acalabrutinib (16), zanubrutinib (11) o venetoclax-obinutuzumab (17).

En cuanto al tratamiento de rescate de recidivas o refractarios a primera línea, para aquellos que fallaron tras inmunoterapia se propone zanubrutinib, ibrutinib, venetoclax-rituximab y acalabrutinib en un mismo orden de preferencia (evidencia IA), mientras que idelalisib más rituximab se presenta como alternativa si no pueden administrarse alguno de los previos (evidencia IIB).

Este documento presenta ibrutinib asociado con venetoclax como nueva alternativa de tratamiento de 1ª línea.

Ver Tabla 1 de alternativas similares (VER ANEXO).

## Ibrutinib (Imbruvica®)<sup>(18)</sup>

Ibrutinib (Imbruvica®)<sup>(18)</sup> se encuentra autorizado para el tratamiento de los pacientes adultos con:

- Linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recidiva en monoterapia.
- 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 inmunoquimioterapia.
  - En combinación con rituximab
- Leucemia linfocítica crónica (LLC)
  - En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
  - En monoterapia o en combinación con rituximab, o con obinutuzumab, o con venetoclax en pacientes que no han sido previamente tratados.

Esta última indicación (ibrutinib en combinación con venetoclax en LLC) es el objeto del presente informe.

## Farmacología

Ibrutinib es un inhibidor potente e irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) de administración oral. Forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) situado en el lugar activo de la BTK, lo que produce la inhibición sostenida de la actividad enzimática de la BTK. Los estudios preclínicos han demostrado que ibrutinib es un inhibidor eficaz de la proliferación y la supervivencia de los linfocitos B neoplásicos in vivo, así como de la migración celular y la adhesión a sustratos in vitro. (18). Venetoclax es un fármaco de administración 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 (19).

La dosis aprobada de ibrutinib en LLC en monoterapia o en combinación es de 420 mg/día (1 cápsula diaria). En combinación con venetoclax para el tratamiento de la LLC, ibrutinib se debe administrar en monoterapia durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguidos de 12 ciclos de ibrutinib más venetoclax.

La dosis de inicio de venetoclax es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis se debe aumentar de forma gradual semanalmente durante un período de 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 400 mg (20 mg: semana 1; 50 mg: semana 2; 100 mg: semana 3; 200 mg: semana 4 y 400 mg: semana 5 y posteriores.)

El tratamiento tiene una duración fija se administra 15 ciclos (o hasta progresión o toxicidad inaceptable) y posteriormente se discontinúa.

## Eficacia

La seguridad y eficacia del tratamiento de duración fija con ibrutinib en combinación con venetoclax en pacientes con LLC previamente no tratada (20) fueron evaluadas en dos estudios:

- Estudio GLOW (CLL3011): un estudio de fase 3, aleatorizado y abierto frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab. (21)
- Estudio CAPTIVATE (PCYC-1142-CA): estudio multicéntrico de fase 2, con cohorte de duración fija (FD). (22)

### Estudio GLOW

El estudio incluyó pacientes no tratados previamente con LLC de 65 años o más, y pacientes adultos <65 años de edad con una puntuación CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) >6 o un aclaramiento de creatinina (CLCr)  $\geq 30$  a <70 ml/min. Los pacientes con del 17p o con mutaciones conocidas de TP53 fueron excluidos del estudio (se permitió la participación en el mismo en los que se desconocía el estado de la mutación de TP53).

Los pacientes (n=211) fueron aleatorizados 1:1 para recibir ibrutinib en combinación con venetoclax o clorambucilo en combinación con obinutuzumab, y fueron estratificados según el estado mutacional de IGHV (mutado, no mutado o no disponible) y la presencia o no de delección de 11q.

Los pacientes del grupo de ibrutinib más venetoclax recibieron ibrutinib en monoterapia durante 3 ciclos, seguido de ibrutinib en combinación con venetoclax durante 12 ciclos (incluyendo período de ramp-up de 5 semanas). Cada ciclo fue de 28 días. Ibrutinib se administró a una dosis de 420 mg diarios. Venetoclax se administró diariamente, empezando con 20 mg durante 1 semana, seguidos de 1 semana en cada nivel de dosis de 50 mg, 100 mg y 200 mg, y después la dosis diaria recomendada de 400 mg.

Los pacientes aleatorizados al grupo de clorambucilo más obinutuzumab recibieron el tratamiento durante 6 ciclos. Obinutuzumab se administró a una dosis de 1.000 mg los días 1 (o 100 mg el día 1 y 900 mg el día 2) y, 8 y 15 del ciclo 1. En los ciclos 2 a 6 se administraron 1.000 mg de obinutuzumab el día 1. Se administró clorambucilo a una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal los días 1 y 15 de los ciclos 1 a 6.

Los pacientes con progresión confirmada de acuerdo con los criterios del iwCLL, y siempre tras la finalización de cualquiera de las dos pautas de duración fija podían ser rescatados con ibrutinib en monoterapia.

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) determinada por el comité de revisión independiente (CRI). Como variables secundarias, entre otras, se incluyeron la tasa de Enfermedad mínima Residual (EMR) en médula ósea (MO) por secuenciación masiva (NGS), la tasa de respuestas completas (RC), la tasa global de respuestas (TGR) y la supervivencia global (SG).

Se incluyeron 211 pacientes (106 en el grupo de ibrutinib-venetoclax y 105 en el grupo de Clb-Obi). La mediana de edad fue de 71 años (intervalo de 47 a 93 años), el 58% eran varones y el 96% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional basal del ECOG de 0 (35%), 1 (53%) o 2 (12%). Al inicio del tratamiento, el 18% de los pacientes presentaban del 11q, el 52% IGHV no mutado y 4,3% mutación TP53 (7 en la rama de I+Ven y 2 en la de Clb+Obi). En la evaluación basal del riesgo de síndrome de lisis tumoral, el 25% de los pacientes tenía una carga tumoral alta. Después de 3 ciclos de tratamiento con ibrutinib en monoterapia, el 2% de los pacientes tenía una carga tumoral alta. La carga tumoral alta se definió como cualquier ganglio linfático  $\geq 10$  cm o cualquier ganglio linfático  $\geq 5$  cm y recuento absoluto de linfocitos  $\geq 25 \times 10^9/l$ .

Con una mediana de seguimiento de 28 meses para todos los sujetos (IC 95%: 27,60 a 27,89), ibrutinib con venetoclax fue estadísticamente superior a obinutuzumab con clorambucilo en términos de SLP; HR = 0,216 (IC 95%: 0,131-0,357;  $p < 0,001$ ). La tasa de eventos fue del 64% para el brazo de control y del 21% para el brazo experimental. Con una mediana de 34 meses, se mantiene estable la SLP con un HR: 0,212 (IC 95%: 0,129; 0,349), y el último corte (39 meses de

seguimiento) y con una tasa de eventos del 70% en el brazo de control y del 21% en el brazo experimental, el HR para la SLP fue de 0,188 (IC 95%: 0,116; 0,307). El efecto del tratamiento de ibrutinib más venetoclax fue consistente en todos los subgrupos analizados, incluyendo la población de alto riesgo.

En cuanto a las variables secundarias, los datos iniciales de SG no eran maduros. Con una mediana de seguimiento de 28 meses, no mostraban diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con un total de 23 muertes: 11 (10,4%) en el grupo de ibrutinib más venetoclax y 12 (11,4%) en el grupo de clorambucilo más obinutuzumab con un HR de la SG de 1,048 [IC 95% (0,454; 2,419)]. Con una mediana de seguimiento 34 meses, se notificaron 11 (10,4%) y 16 (15,2%) muertes en el grupo de ibrutinib más venetoclax y en el grupo de clorambucilo más obinutuzumab, respectivamente, con un HR de la SG estimada de 0,760 [IC 95% (0,352; 1,642)]. Con una mediana de tiempo en el estudio de 39 meses, se estimó un HR para la SG de 0,582 (IC 95%: 0,286; 1,187).

Con tasas de muestreo del 87% en el brazo experimental y del 80% en el brazo de control, el análisis principal de la mejor respuesta de EMR en la médula ósea (MO) mostró una tasa de respuesta del 55,7% en el brazo experimental y del 21,0% en el brazo de control, siendo la relación de tasas de 2,65 (IC 95%: 1,75, 3,99);  $p < 0,0001$ .

La TGR en el análisis inicial (seguimiento de 28 meses) fue 86,8% para el brazo experimental y 84,8% para el control. La tasa de RC estimadas por el CRI, con un seguimiento prologando de 34 meses fue de 40,6% vs 12,4% para el brazo experimental y control respectivamente.

La estimación a 30 meses para la duración de respuesta evaluada por el CRI fue del 86,7% en el brazo experimental y del 35,5% en el brazo de control y la estimación puntual de HR para el tiempo hasta el siguiente tratamiento fue de 0,147 (IC 95%: 0,062; 0,350).

Con respecto al tiempo hasta el próximo tratamiento, en el análisis primario, 4 sujetos en el brazo experimental y 27 en el brazo de control habían recibido terapia contra el cáncer posteriormente; mediana no alcanzada en ningún brazo, HR 0,143 (IC 95%: 0,050; 0,410). Con un seguimiento prolongado, 6 sujetos en el brazo experimental y 35 en el brazo de control habían recibido terapia anticancerosa posterior; mediana no alcanzada en ningún brazo, HR 0,147 (IC 95%: 0,062; 0,350). En el brazo experimental, 2/6 sujetos recibieron un inhibidor de BTK. En el brazo de control, 28 y 4 sujetos recibieron un inhibidor de BTK y venetoclax, respectivamente.

## Estudio CAPTIVATE

La seguridad y eficacia del tratamiento de duración fija con ibrutinib en combinación con venetoclax en pacientes con LLC previamente no tratada fueron evaluadas en una cohorte de un estudio multicéntrico de fase 2, de 2 cohortes (PCYC-1142-CA). El estudio incluyó pacientes no tratados previamente con LLC de 70 años o menos. Los pacientes incluidos recibieron tratamiento de duración fija que consistía en 3 ciclos de ibrutinib en monoterapia seguido de ibrutinib en combinación con venetoclax durante 12 ciclos (incluyendo una pauta de incremento de la dosis de 5 semanas). Cada ciclo fue de 28 días.

Ibrutinib se administró a una dosis de 420 mg diarios. Venetoclax se administró diariamente, empezando con 20 mg durante 1 semana, seguidos de 1 semana en cada nivel de dosis de 50 mg, 100 mg y 200 mg, y después la dosis diaria recomendada de 400 mg. Los pacientes con progresión confirmada de acuerdo con los criterios del iwCLL tras completar el tratamiento de duración fija podían ser tratados de nuevo con ibrutinib en monoterapia. En el caso de progresión a los dos años, se podía volver a realizar tratamiento de 15 ciclos con el mismo esquema de ibrutinib + venetoclax.

La variable principal del estudio CAPTIVATE fue la tasa de respuestas completas (RC + RCi [respuesta completa con recuperación incompleta de médula ósea]) evaluada por el investigador, mientras que las secundarias incluyeron la duración de la respuesta (DOR), la tasa de EMR negativa, TGR, reducción del riesgo de SLT, SLP y la SG.

El estudio incluyó a 323 pacientes, de los cuales 159 pacientes recibieron tratamiento de duración fija con ibrutinib + venetoclax. La mediana de edad era de 60 años (intervalo de 33 a 71 años), el 67% eran varones y el 92% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional basal evaluado por el ECOG de 0 (69%) o 1 (31%). Al inicio del tratamiento, el 13% de los pacientes presentaban mutación del 17p, el 18% del 11q, el 17% del 17p/TP53, el 56% IGHV no mutado y el 19% un cariotipo complejo. En la evaluación basal del riesgo de síndrome de lisis tumoral, el 21% de los pacientes tenía una carga tumoral alta. Después de 3 ciclos de tratamiento con ibrutinib en monoterapia, el 1% de los pacientes tenía una carga tumoral alta. La carga tumoral alta se definió como cualquier ganglio linfático  $\geq 10$  cm o cualquier ganglio linfático  $\geq 5$  cm y recuento absoluto de linfocitos  $\geq 25 \times 10^9/l$

En el análisis primario (con un seguimiento de 27,9 meses), la TRG por evaluación del investigador y del CRI, fue del 96,2% para todos los sujetos y del 95,6% para los sujetos sin del 17p. Para los sujetos con del 17p/TP53 mutado, la TRG fue del 96,3%. tras una mediana de seguimiento de 27,9 meses

En el análisis primario, no se alcanzó la mediana de las DOR por evaluación del investigador para todos los sujetos o para los sujetos sin del 17p. Se estimó una duración de repuesta (a los 28 meses) del 94,7% para todos los sujetos y del 96,1% para los sujetos sin del 17p.

Con un seguimiento de 27,9 meses, no se alcanzó la mediana de SLP en todos los sujetos, en la población sin del 17p o con del 17p/TP53. Las estimaciones en este corte de datos fueron del 94,8%, 96,2% y 84,1% respectivamente.

En el análisis principal, con una mediana de seguimiento de 27,9 meses, no se alcanzó la mediana de SG en todos los sujetos, en los sujetos sin del 17p o en los sujetos con del 17p/TP53 mutado. Las estimaciones fueron del 98,1% para todos los sujetos y del 97,7% para los sujetos sin del 17p. y del 96,2% sujetos con del 17p/TP53 mutado.

En el análisis primario, la tasa EMR negativa en todos los sujetos fue del 60% en MO y del 77% en sangre periférica, y las cifras correspondientes del 52% y 57% para la tasa de negatividad 3 meses después del tratamiento. A los 12 meses posteriores al tratamiento, la tasa de EMR negativa en sangre periférica fue del 42,8% en todos los sujetos evaluables y del 43,4% para los sujetos sin del 17p.

No se analizó el tiempo hasta el siguiente tratamiento. En el análisis primario, 4 sujetos (2,5%) habían reintroducido ibrutinib después; 5 sujetos habían recibido otra terapia (principalmente terapia sistémica). Con un seguimiento prolongado, 5 sujetos adicionales habían reintroducido ibrutinib posteriormente en relación con el análisis primario; 6 sujetos habían recibido otra terapia (principalmente terapia sistémica).

Con respecto al riesgo de SLT, se observaron las siguientes disminuciones desde antes de comenzar el tratamiento hasta después del inicio de ibrutinib: el porcentaje de pacientes con un diámetro de ganglio linfático  $\geq 5$  cm disminuyó del 31% al 4%, con un recuento absoluto de linfocitos  $\geq 25 \times 10^9/L$  de 76% a 65%; reducción de categoría de carga tumoral alta para riesgo de SLT de 23% a 2%, y disminución de la indicación de hospitalización (riesgo de SLT alto, o riesgo de SLT medio y depuración de creatinina  $< 80$  mL/minuto) de 43% a 18%. El SLT según los criterios de Howard ocurrió en un paciente; no se observó SLT clínico (23).

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

Las incertidumbres más importantes se relacionan con la persistencia del efecto del tratamiento en el grupo de pacientes tratados con ibrutinib y venetoclax, sobre todo en sujetos con pronóstico adverso. En este caso, también serían de gran interés los datos sobre la SLP2 (datos más maduros de la SLP en ambos estudios), especialmente porque en el estudio aleatorizado se compararon regímenes de tratamiento con diferente duración. Se necesita un seguimiento más amplio y sólido.

Los datos sobre SG actualmente son inmaduros, lo que resulta esperable en un tratamiento de primera línea en LLC, por lo que se necesita más seguimiento. Los datos sobre la enfermedad mutada del 17p/TP53 son escasos y el conjunto

de datos completo consta de solo 27 sujetos en el estudio CAPTIVATE. El seguimiento adicional de la supervivencia y la persistencia de la respuesta se presentará como compromisos posteriores a la autorización.

## Evaluaciones por otros organismos

En el marco de las limitadas opciones de tratamiento para la LLC, el 31 de Mayo de 2023 NICE elaboró unas recomendaciones sobre el esquema ibrutinib con venetoclax, recomendándolo como una opción más de tratamiento para la leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada en adultos <sup>(24)</sup>.

## Seguridad <sup>(20)</sup>

### Estudio GLOW

La frecuencia de pacientes con algún EA relacionado con el tratamiento fue de 99,1% en ibrutinib con venetoclax vs. 94,3% en obinutuzumab con clorambucilo. Los EA grado  $\geq 3$  fueron del 75,5% en el grupo experimental y. 69,5% en el control. La distribución fue similar entre los brazos de tratamiento. Se observaron frecuencias más altas de EA serio para ibrutinib con venetoclax frente a obinutuzumab con clorambucilo (46,2% frente a 27,6% en el total; grado  $\geq 3$ : 38,7% frente a 21,9%).

Se observó una mayor frecuencia de EA grado 3 o 4 (>5% de diferencia) en el brazo experimental frente al brazo control para diarrea (10,4% frente a 1,0%), hiponatremia (5,7% frente a 0%), hipertensión (7,5% frente a 1,9%) y fibrilación auricular (6,6% frente a 0%). Por otro lado, se observó una frecuencia más baja de EA de grado 3 o 4 (>5% de diferencia) en el brazo experimental frente al brazo control para neutropenia (28,3% frente a 44,8%), trombocitopenia (5,7% frente a 20,0%) y síndrome de lisis tumoral (0% vs. 5,7%). La dispepsia se identifica como una nueva RAM basada en una mayor frecuencia con ibrutinib y venetoclax (9,4%) en comparación con obinutuzumab y clorambucilo (2,9%), así como una mayor frecuencia con ibrutinib en los datos de seguridad agrupados.

Los EA que provocaron la muerte dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fueron superiores en ibrutinib con venetoclax con respecto a obinutuzumab con clorambucilo (6,6% vs 0). De las 7 muertes en el brazo experimental, 4 muertes ocurrieron durante el tratamiento inicial con ibrutinib y 3 durante el tratamiento combinado de ibrutinib y venetoclax. Para las muertes informadas durante el inicio de ibrutinib, se informaron los siguientes diagnósticos: neumonía, neoplasia maligna y paro cardíaco (1 paciente cada uno) y 1 paciente con insuficiencia cardíaca, neumonía y disfunción del nódulo sinusal. Durante el tratamiento con ibrutinib con venetoclax, se notificaron 3 muertes (1 caso de ictus isquémico y 2 casos de muerte súbita). En 4 de 7 pacientes, la muerte fue de naturaleza cardíaca y se evaluaron como posiblemente relacionados con ibrutinib. Los factores basales en estos 4 casos fueron los siguientes: edad 63-80 años, puntaje CIRS de 5-13, ECOG PS de 1 o 2 y factores de riesgo cardíaco (hipertensión, hipercolesterolemia, fibrilación auricular, isquemia miocárdica, infarto de miocardio y diabetes mellitus).

Las interrupciones del tratamiento para cualquiera de los fármacos del estudio se informaron a una tasa más alta en el brazo ibrutinib con venetoclax (20,8%) en comparación con el brazo obinutuzumab con clorambucilo (7,6%). Los TEAE que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron notificados en el 12,3% de los pacientes para ibrutinib solo, en el 3,8% para venetoclax solo y en el 8,5% para la combinación.

### Estudio CAPTIVATE

Se observaron las siguientes frecuencias de eventos adversos: para EA de grado  $\geq 3$  (64,7%), EA serio (21,7%; grado  $\geq 3$ : 18,3%) y muertes (0,3%). De las 3 muertes, 2 fueron por evento cardíaco y una por hemorragia intracraneal. Una de las muertes de causa cardíaca se informó como muerte súbita en 1 paciente durante el inicio de ibrutinib; el paciente tenía

un ECOG PS de 0 y factores de riesgo cardíaco basales. La causalidad se evaluó como posiblemente relacionada con ibrutinib. Se notificó SLT de grado 3 o 4 en 1 paciente (0,3%).

Se informaron interrupciones del tratamiento para cualquiera de los fármacos del estudio en el 6,5% de los pacientes durante el período total de tratamiento, con un 3,7% que suspendió solo ibrutinib, un 0,6% solo venetoclax y un 2,2% ambos. El 92% de los pacientes del estudio completaron por completo el régimen de tratamiento con ibrutinib-venetoclax.

## Valoración del beneficio clínico

La combinación ibrutinib + venetoclax fue estadísticamente superior a clorambucilo + obinutuzumab en términos de SLP (HR = 0,216 (IC 95%: 0,131; 0,357);  $p < 0,0001$ ). No obstante, la mediana de SLP no se alcanzó para ibrutinib + venetoclax. Esta diferencia en SLP no se tradujo en un aumento de SG, pues no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los ensayos, aunque esto pudo deberse a la inmadurez de los datos por lo que se precisaría de un mayor tiempo de seguimiento. Si bien la SLP es una medida adecuada de eficacia para la primera línea de tratamiento de LLC, la falta de medianas de SLP y de diferencias en SG plantean cierta incertidumbre

## Discusión

Las posibilidades terapéuticas para los pacientes con LLC que precisen tratamiento han experimentado un notable crecimiento en los últimos años. A los esquemas clásicos se les han sumado recientemente tratamientos más dirigidos, con distintas dianas y posología oral, que no solo igualan o mejoran los resultados de la quimioterapia previa, sino que además facilitan el cumplimiento terapéutico. En la actualidad el arsenal terapéutico no para de crecer y estas mejoras suponen también buscar respuestas de enfermedad más duraderas y con un perfil de efectos adverso adecuado, más aun teniendo en cuenta la edad avanzada y comorbilidades que frecuentemente presentan estos pacientes.

Inicialmente obinutuzumab con clorambucilo se estableció como el estándar de tratamiento tras los resultados de CLL11 (25); no obstante, posteriormente la aparición de ibrutinib, tanto en monoterapia como en combinación con rituximab, supuso un cambio en este paradigma tras los resultados mostrados en diversos ensayos (Resonate-2, ILLUMINATE, Alliance, entre otros) y consolidándolo como tratamiento de elección en la mayoría de pacientes y situaciones, mostrando tasas de SLP muy duraderas (26,27).

Los resultados preliminares del estudio ECOG-ACRIN (28) en los que ibrutinib-rituximab mostró mejoras estadísticamente significativas en términos de SLP y SG frente a FCR han reabierto el debate de si ibrutinib de forma continuada pudiese considerarse mejor opción (29).

No obstante, las tasas de respuestas completas duraderas en el tiempo continúan siendo bajas, apenas llegando al 20%. Esto implica una necesidad de administración indefinida del tratamiento, lo que a su vez conlleva un mayor número de eventos adversos y toxicidades relacionadas por ibrutinib y sus combinaciones. En este sentido, nuevas combinaciones y nuevos fármacos se han ido ganando su lugar en las líneas de tratamiento de la LLC, en una búsqueda tanto de poseer distintas opciones en caso de recaídas como también de tratar de minimizar los efectos adversos de dichas líneas.

No existe un tratamiento estándar de primera línea para pacientes con LLC sintomáticos o en etapas avanzadas que aún no hayan recibido tratamiento. Existen varias opciones iniciales, pero no se han comparado directamente entre sí. A pesar de tener tasas generales de supervivencia comparables, difieren en tasas de remisión completa, progresión y eventos adversos. Considerar el estado del paciente, sus comorbilidades, medicaciones concomitantes, diferencias en toxicidades y los objetivos del tratamiento es crucial al elegir entre estas opciones. Las opciones principales para la mayoría de los pacientes incluyen:

Tratamiento continuo con inhibidores de la BTK: Se consideran acalabrutinib o zanubrutinib, extrapolando datos de estudios en recaídas. Acalabrutinib ha demostrado una eficacia similar a la de ibrutinib, pero con una mejor tolerabilidad y perfil de seguridad. Por otro lado, zanubrutinib muestra una eficacia superior y un perfil de seguridad comparable a ibrutinib. (30,31).

- Venetoclax + obinutuzumab: Esta combinación es una opción a considerar para pacientes con enfermedad cardiovascular o riesgo de sangrado.
- Venetoclax + ibrutinib: Otra combinación de tratamiento mencionada.

En este panorama, ibrutinib con venetoclax ha aparecido como una alternativa más para el tratamiento de la LLC, siendo aprobada la combinación por la EMA tras los resultados obtenidos en los estudios GLOW y CAPTIVATE.

En el estudio aleatorizado GLOW, en el que participaron sujetos mayores de 64 años o con comorbilidades que no habían sido tratados previamente, excluyendo a aquellos con enfermedad mutada en del17p/TP53, el régimen de ibrutinib con venetoclax fue significativamente superior a obinutuzumab con clorambucilo en términos de SLP, con una estimación puntual de HR de 0,216. Con una mediana de seguimiento a 34 meses no se observaron efectos sobre la SG (HR 0,760 [IC 95% (0,352; 1,642)]).

A este respecto hay que hacer ciertas apreciaciones. Por un lado, los datos sobre SG actualmente son inmaduros, lo que resulta esperable en un tratamiento de primera línea en LLC, por lo que se necesita más seguimiento. Por otro, cabe destacar que clorambucilo + obinutuzumab (si bien era el standard en el momento de diseño del estudio) actualmente no resulta el comparador más adecuado al considerarse otras alternativas terapéuticas más eficaces, y la duración del tratamiento en ambas ramas del estudio fueron muy desiguales (15 ciclos para ibrutinib + venetoclax y 6 ciclos para clorambucilo + obinutuzumab).

Los datos que investigan el régimen ibrutinib con venetoclax en pacientes FIT (menores de 65 años sin comorbilidades) se derivan del estudio CAPTIVATE. La TRG fue del 96,2% para todos los sujetos, del 95,6% para los sujetos sin del 17p.

Los resultados fueron similares en el seguimiento prolongado. En el momento del análisis planificado, 12 meses después del tratamiento (solo sangre periférica), 39 sujetos (aproximadamente el 25%) no eran evaluables y, por lo tanto, el resultado no se considera sólido. Con un seguimiento prolongado, solo 9 sujetos permanecieron no evaluables, y aquí la negatividad de enfermedad mínima residual fue del 43% en toda la población tratada. Sin embargo, este resultado también está sujeto a incertidumbres, ya que es posible que las muestras se hayan recolectado en momentos posteriores. Con eso, el resultado puede ser conservador.

La tasa global de negatividad de enfermedad mínima residual en sangre periférica en la población con del17p/TP53 fue del 82% en el análisis primario, del 59% a los 3 meses posteriores al tratamiento y del 37% a los 12 meses posteriores al tratamiento. Las cifras correspondientes para MO fueron 41%, 41% y no aplicable. Para la contextualización, las cifras correspondientes para la población no del17p/TP53 fueron: SP: 76%, 57% y 35%; MO: 62%, 54% y no aplicable.

El perfil de seguridad de ibrutinib en combinación con venetoclax en el tratamiento de primera línea de la LLC es en gran medida consistente con los perfiles de seguridad conocidos de ibrutinib y venetoclax. El desequilibrio en las muertes en el estudio GLOW están relacionadas con patología cardíaca en 4 pacientes. Las 4 muertes cardíacas notificadas en el brazo ibrutinib con venetoclax, así como la muerte en el estudio CAPTIVATE, se evaluaron como posiblemente relacionadas con ibrutinib y ocurrieron en pacientes con factores de riesgo basales. En base a estos análisis se encontró que la edad avanzada, el sexo masculino y el ECOG PS de 2, en combinación con los factores de riesgo cardíaco basales, son razonablemente predictivos de muerte cardíaca. Se ha implementado una actualización de las secciones 4.4 y 4.8. de la ficha técnica en relación con las arritmias cardíacas y la insuficiencia cardíaca para tener especial precaución en la población con riesgo incrementado de muerte cardíaca. También relacionado con este

aspecto de seguridad, en noviembre de 2022 la AEMPS publicó una nota informativa de ibrutinib (Imbruvica): “nuevas recomendaciones de uso para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias” (32).

El tratamiento oral, de ibrutinib con venetoclax, destinado a una duración limitada del tratamiento (con las ventajas de menores costes asociados, disminución de riesgos de toxicidades, etc.) además brinda comodidad y la posibilidad de una suspensión de ambos fármacos.

No se dispone de comparaciones que estimen si ibrutinib asociado a venetoclax es favorable con respecto a cada uno de los fármacos en monoterapia. En cuanto a la elección de comparador, obinutuzumab + clorambucilo es una opción terapéutica de primera línea únicamente en pacientes frágiles con LLC sin del17p o mutTP53, cuyas comorbilidades no los hace candidatos a un tratamiento con inmunoterapia (CIRS > 6 o CLCr < 70 mL/min). Otras opciones en cuanto al tratamiento de primera línea son ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax con obinutuzumab, FCR (Rituximab-Fludarabina y ciclofosfamida) para pacientes <65 años o Rituximab-Bendamustina (R-B) para pacientes ≥65 años. Hubiese sido preferible compararlo con otras opciones preferentes como el ibrutinib en monoterapia (como en el estudio CLL17 que compara ibrutinib vs ven+obi vs ibru+ven, ya realizado pero pendiente de resultados). Por último, cabe recordar que los datos en pacientes con mutaciones del17p y/o TP53 son escasos (solo 27 pacientes en el estudio CAPTIVATE).

El régimen de ibrutinib con venetoclax no se ha comparado de forma directa con las alternativas actuales de primera elección. Cada una de las opciones disponibles tiene ventajas específicas en forma de conveniencia y desventajas en términos de perfiles de efectos secundarios, que hacen que los diferentes regímenes se adapten mejor a diferentes pacientes. Se reconoce que el perfil de efectos secundarios de ibrutinib con venetoclax es menos favorable que el de obinutuzumab con clorambucilo en líneas generales. El perfil de efectos adversos está bien caracterizado y es manejable. En pacientes candidatos a recibir ibrutinib-venetoclax sería una opción de abordaje terapéutico adecuada cuando se considere un tratamiento de duración fija (o finita en el tiempo).

## Conclusión

### Eficacia:

- Según los resultados del estudio GLOW en el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC de 65 años o más, y pacientes adultos <65 años de edad con una puntuación CIRS >6 o una CLCr ≥30 a <70 ml/min., la combinación de ibrutinib más venetoclax presenta mejor SLP [HR=0,216 (95% IC: 0,131, 0,357); p<0,0001] y mejores respuestas en términos de TRC [40,6% vs 12,4% a los 34 meses] y consecución de EMR [55,7% vs 21,0% a los 28 meses]), que clorambucilo más obinutuzumab
- En cuanto a la supervivencia global, el estudio GLOW con una mediana de seguimiento de 28 meses, no demostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con un total de 23 muertes: 11 (10,4%) en el grupo de ibrutinib más venetoclax y 12 (11,4%) en el grupo de clorambucilo más obinutuzumab con un HR de la SG de 1,048 [IC 95% (0,454; 2,419)]. Con una mediana de tiempo en el estudio de 39 meses, se estimó un HR para la SG de 0,582 (IC 95%: 0,286; 1,187).
- En el estudio CAPTIVATE, en la cohorte FD (pauta de tratamiento autorizada en FT), con una mediana de seguimiento de 27,9 meses, no se alcanzó la mediana de SLP ni SG.
- La escasa presencia en ambos estudios de pacientes con muy alto riesgo (del17p/TP53 mutado: criterio de exclusión en el ensayo GLOW y con muy poca representación en el ensayo CAPTIVATE), hace que exista incertidumbre en el uso de este esquema en esta población. No está claro el beneficio en cuanto a eficacia que la combinación de venetoclax puede añadir al tratamiento con ibrutinib ya que no se ha comparado con ibrutinib en monoterapia. El resultado observado de mayor SLP con la combinación ibrutinib con venetoclax frente a Clb-Obi podría ser debido al efecto del tratamiento continuo con ibrutinib, más que a la contribución de la adición de venetoclax lo cual debería considerarse en la valoración inicial de la estrategia a seguir.

#### Seguridad:

- Ibrutinib con venetoclax frente a obinutuzumab con clorambucilo se ha asociado a una mayor tasa de aparición de efectos adversos totales y de efectos adversos graves principalmente en lo referente al área cardiovascular y en el contexto del paciente anciano con comorbilidades según lo observado en el ensayo GLOW. Se observó una mayor frecuencia de EA grado 3 o 4 (>5% de diferencia) en el brazo experimental frente al brazo control para diarrea (10,4% frente a 1,0%), hiponatremia (5,7% frente a 0%), hipertensión (7,5% frente a 1,9%) y fibrilación auricular (6,6% frente a 0%).
- No obstante, sería óptimo conocer el perfil de seguridad frente a otros comparadores; por ejemplo, ibrutinib en monoterapia.

#### Posicionamiento:

- Dados los resultados del ensayo clínico GLOW, ibrutinib en combinación con venetoclax es una opción de tratamiento en pacientes con LLC en 1ª línea, mayores de 65 o menores con comorbilidades (excepto pacientes con comorbilidades cardíacas o predisposición a las mismas) no aptos para recibir inmunoterapia.
- Según los datos del estudio CAPTIVATE y de acuerdo a la indicación aprobada y el posicionamiento de otros organismos, ibrutinib en combinación con venetoclax puede también considerarse en el tratamiento de la LLC en 1ª línea en pacientes fit y menores de 65 años. No obstante, el nivel de recomendación en base a la evidencia disponible no es tan robusto.

En pacientes FIT (candidatos a quimio-inmunoterapia): la combinación FCR o ibrutinib en monoterapia +/-rituximab serían las opciones que disponen de mayor evidencia y serán de elección frente a ibrutinib + venetoclax.

Sin embargo, no existen datos que comparen ibrutinib en combinación con venetoclax con el resto de alternativas disponibles, por lo que no es posible determinar el beneficio de esta combinación en términos de SLP, SG y seguridad frente a las alternativas de primera elección.

Existe incertidumbre sobre la secuencia óptima del tratamiento en esta patología, especialmente teniendo en cuenta las recaídas tempranas, pudiendo afectar a la elección del tratamiento en segunda línea cuando se ha recibido tratamiento con la combinación ibrutinib + venetoclax en 1ª línea.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Ibrutinib + Venetoclax	Ibrutinib	Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab	Zanubrutinib	Acalabrutinib	Venetoclax + Obinutuzumab
<b>Presentación</b>	Oral, en cápsulas o comprimidos	Oral, en cápsulas o comprimidos	Intravenosa	Oral en cápsulas	Oral en comprimidos	Oral en comprimidos + Obinutuzumab IV
<b>Posología</b>	Ibrutinib 420 mg 1 cápsula diaria una vez al día. En combinación con venetoclax, en monoterapia durante 3 ciclos (ciclos de 28 días), seguidos de 12 ciclos en combinación. La dosis de inicio de venetoclax, administrado en comprimidos por vía oral, es de 20 mg una vez al día durante 7 días. Se aumenta de forma gradual durante 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 400 mg (20 mg: semana 1; 50 mg: semana 2; 100 mg: semana 3; 200 mg: semana 4 y 400 mg: semana 5 y posteriores.) Pauta hasta progresión o toxicidad.	Ibrutinib 420 mg 1 cápsula diaria una vez al día (420 mg) hasta progresión o toxicidad.	- Fludarabina: 25 mg/m <sup>2</sup> /día IV en bolo lento días 2 a 4 1er ciclo, días 1 a 3 ciclos 2 a 6 ciclo cada 4 semanas. - Ciclofosfamida: 250 mg /m <sup>2</sup> IV diluidos en 500 cc de D5% a pasar en 30 minutos, días 2 a 4 1er ciclo, días 1 a 3 ciclos 2 a 6 cada 4 semanas. - Rituximab: 1er ciclo 375 mg m <sup>2</sup> , ciclos 2 a 6, 500 mg/m <sup>2</sup> en infusión IV lenta.	La dosis diaria total recomendada de zanubrutinib es de 320 mg. La dosis diaria se puede tomar una vez al día (cuatro cápsulas de 80 mg) o dividir en dos dosis de 160 mg dos veces al día (dos cápsulas de 80 mg). El tratamiento con Brukinsa deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.	Acalabrutinib 100 mg 1 comprimido / 12 horas de forma indefinida hasta progresión o toxicidad.	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 comienza el Día 22 del Ciclo 1 iniciando progresivamente con 20 mg y escalando dosis (hasta llegar a 400 mg) y continúa hasta el Día 28 del Ciclo 2, después de esto se continúa con 400mg diariamente hasta completar el ciclo 12.



<p><b>Indicación aprobada en FT o no</b></p>	<p>- Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados.</p>	<p>- En monoterapia o en combinación está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados.</p> <p>- En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.</p>	<p>- Tratamiento de 1ª línea de leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) en pacientes adultos con suficiente reserva medular.</p>	<p>- Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) que no han sido previamente tratados</p>	<p>- En monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratados previamente.</p> <p>- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.</p>	<p>- Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han recibido tratamiento previo.</p>
<p><b>Efectos adversos</b></p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes más frecuentes (<math>\geq 20\%</math>) de cualquier grado que se notificaron en los pacientes fueron síntomas gastrointestinales de diversa índole, infecciones, alteraciones de los parámetros de la sangre (como neutropenia), alteraciones metabólicas, trastornos de la piel, fatiga y sangrados de distinto tipo.</p> <p>Dentro de los eventos más severos se llama la atención sobre la aparición de arritmias, frecuentemente fibrilación auricular.</p>	<p>Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (<math>\geq 20\%</math>) fueron diarrea, exantema, hemorragia (p.ej., hematomas), neutropenia, dolor musculoesquelético, náuseas, y trombocitopenia. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3/4 (<math>\geq 5\%</math>) fueron neutropenia, neumonía y trombocitopenia.</p>	<p>Reacciones durante la administración de los medicamentos, náuseas, vómito, caída del cabello (temporal), úlceras (llagas) en la boca, diarrea, pérdida o ganancia de peso, disminución de las defensas con fiebre, anemia, disminución de las plaquetas con posible sangrado, alteraciones menstruales, infertilidad transitoria o permanente, entre otras. Algunas de las toxicidades más serias incluyen infecciones, daño del corazón y la posibilidad de neoplasias secundarias. Estas son raras.</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes (<math>\geq 20\%</math>) de cualquier grado que se notificaron en los pacientes fueron síntomas gastrointestinales de diversa índole, infecciones, alteraciones de los parámetros de la sangre (como neutropenia), alteraciones metabólicas, trastornos de la piel, fatiga y sangrados de distinto tipo.</p> <p>Dentro de los eventos más severos se llama la atención sobre la aparición de arritmias, frecuentemente fibrilación auricular.</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes más frecuentes (<math>\geq 20\%</math>) de cualquier grado que se notificaron en los pacientes fueron infección (66,7%), dolor de cabeza (37,8%), diarrea (36,7%), hematomas (34,1%), dolor musculoesquelético (33,1%), náuseas (21,7%), fatiga (21,3%), tos (21%) y erupción cutánea (20,3%). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (<math>\geq 5\%</math>) de Grado <math>\geq 3</math> fueron infección (17,6%), leucopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) y anemia (7,8%).</p>	<p>En general, los efectos adversos más observados (frecuencia <math>&gt;20\%</math>) fueron neutropenia (58%); trombocitopenia (24%) reacción infusional (45%) alteraciones gastrointestinales (42%) y pirexia (23%).</p> <p>De grado 3 ó 4 el efecto adverso fue neutropenia en un 52,8%. Sin embargo, solo hubo un 5,2% de episodios de neutropenia febril y un 17% de eventos infecciosos un 1,9% de los pacientes.</p> <p>En cuanto a los acontecimientos adversos graves, los más frecuentes fueron la neumonía (5%), sepsis (3%), reacciones infusionales (4%), pirexia (4%) y SLT (1%).</p>



<b>Utilización de recursos</b>			<p>1 hora antes de administrar rituximab se requiere premedicación con 1 gr paracetamol y 30 mg de difenhidramina cada 4 semanas. Se precisa además realizar profilaxis antibiótica: Bactrimforte (800-160mg) cada 12 horas dos días a la semana. Al ser IV, precisa administración en hospital de día.</p>			<p>Administración hospitalaria de obinutuzumab por ser IV. Además, en caso de riesgo de SLT se precisará profilaxis.</p>
<b>Conveniencia**</b>	c/24 h oral, dos fármacos	c/24h oral	iv en Hospital de día	c/24 h oral, dos fármacos	c/12h oral	c/24 h oral + IV en Hospital de día



**Tabla 2.** Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

RESULTADOS ESTUDIO GLOW en ibrutinib + venetoclax					
Resultado principal, probabilidades acumuladas a 28 meses	Ibrutinib + Venetoclax N (106)	Obinutuzumab + clorambucilo N (105)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC95%)
Supervivencia libre de progresión	n (%)	n (%)	% (IC95 : x% a x%)	p	( x a x)
Supervivencia Global	n (%)	n (%)	% (IC95 : x% a x%)	p	( x a x)
	<b>Mediana Tratamiento Ibru+Veneto</b>	<b>Mediana Tratamiento CI+O</b>	<b>Diferencia de medianas</b>	<b>p</b>	<b>--</b>
Mediana del tiempo de supervivencia	No alcanzada	21,6 meses	No calculable	---	---
Tasa de respuesta a 28 meses	<b>Ibru+Veneto</b>	<b>CI+O</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC95%)</b>
Tasa de respuesta completa	41 (38,7%)	12 (11,4%)	3,43% (IC95%: 1,91 a 6,15)	<0,0001	4 (IC95%: 53 a 6)
(*) (*) Probabilidades acumuladas. (**)Indicar si hay datos de medias					

## Referencias

- <sup>1</sup> 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(25): 2745-60.
- <sup>2</sup> Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
- <sup>3</sup> Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en combinación con rituximab en leucemia linfocítica crónica. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_4-2020-venetoclax-Venclyxto.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_4-2020-venetoclax-Venclyxto.pdf) [Acceso Enero 2021].
- <sup>4</sup> 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. *Annals of Oncology*, ESMO 2020.
- <sup>5</sup> Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease. *Cancer Genet*. 2013 Mar; 206(3):49-62.
- <sup>6</sup> Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1):329-37.
- <sup>7</sup> Wierda WG et al. NCCN Guidelines Version 3.2023 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. NCCN 2023. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf) [Acceso Noviembre 2023]
- <sup>8</sup> Burger JA, Barr PM, Robak T, 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(3):787-798.
- <sup>9</sup> Baliakas P et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205-1216.
- <sup>10</sup> Kittai AS, Miller C, Goldstein D, Huang Y et al. The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib. *Blood*. 2021;138(23):2372-2382.
- <sup>11</sup> Ficha técnica de zanubrutinib. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_es.pdf) [Acceso diciembre 2023]
- <sup>12</sup> Informe de Posicionamiento Terapéutico de Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia o en combinación con obinutuzumab en leucemia linfocítica crónica. AEMPS 2022. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_02-2022-Calquence.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_02-2022-Calquence.pdf)
- <sup>13</sup> Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en leucemia linfocítica crónica. AEMPS 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-venetoclax-Venclyxto-LLC.pdf>
- <sup>14</sup> Idelalisib (▼Zydelig®): conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio-riesgo. (Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo - PRACi). AEMPS, 2016.
- <sup>15</sup> Barr P, Robak T, Owen CJ, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* (2022) 6 (11): 3440-3450.
- <sup>16</sup> Sharman JP et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-1291
- <sup>17</sup> 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.
- <sup>18</sup> Ficha técnica de Ibrutinib, disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf) [Acceso diciembre 2023]
- <sup>19</sup> Ficha técnica de Venetoclax, disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138005/FT\\_161138005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138005/FT_161138005.html)
- <sup>20</sup> CHMP assessment report for Ibrutinib. EMA EPAR 23 June 2022. Procedure No. EMEA/H/C/003791/11/0070.
- <sup>21</sup> Kater AP, Owen C, Follows G, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid* 2022; 1 (7)
- <sup>22</sup> Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* (2022) 139 (22): 3278-3289.
- <sup>23</sup> Barr PM, Tedeschi A, Wierda WG, Allan JN, et al. Effective Tumor Debulking with Ibrutinib Before Initiation of Venetoclax: Results from the CAPTIVATE Minimal Residual Disease and Fixed-Duration Cohorts. *Clin Cancer Res* (2022) 28 (20): 4385-4391.
- <sup>24</sup> Evaluation committee members and NICE project team. NICE guidance for "Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia". NICE (2023). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta891>
- <sup>25</sup> Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015 Jul;29(7):1602-4.
- <sup>26</sup> Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022 Jun 14;6(11):3440-3450
- <sup>27</sup> Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica*. 2022 Sep 1;107(9):2108-2120.
- <sup>28</sup> Shanafelt TD et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood* 2022;140(2):112-120
- <sup>29</sup> 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.



- <sup>30</sup> Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2022 Nov 17;JCO2200510.
- <sup>31</sup> Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Nov 1;39(31):3441-3452
- <sup>32</sup> Ibrutinib (Imbruvica): nuevas recomendaciones de uso para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias. AEMPS, Nota de Seguridad. November 02, 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/ibrutinib-imbruvica-nuevas-recomendaciones-de-uso-para-minimizar-el-riesgo-de-insuficiencia-cardiaca-y-arritmias/>

