



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en primera línea en leucemia linfocítica crónica

IPT, 38/2017. V1

Fecha de publicación: 19 de octubre de 2017[†]

La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en Occidente, con una incidencia de 5,7 casos por 100.000 habitantes y año (1) (2, 3). Es una enfermedad de personas de edad avanzada, con una mediana al diagnóstico de 70 años. El 90% de los casos ocurren en pacientes de más de 50 años y muy pocos casos se diagnostican por debajo de los 30 años.

Para la población general española la expectativa de vida es de 82,8 años (80,1 años en varones y 85,5 años en mujeres) (datos de la OMS en 2015)(4). Estos datos nos sitúan en el cuarto país del mundo con mayor longevidad. La esperanza de vida a los 60 años es de 25,2 años (22,9 en varones y 27,3 en mujeres).

La LLC muestra un comportamiento clínico muy heterogéneo oscilando desde una mayoría de pacientes que viven muchos años sin síntomas a otros pacientes que requieren tratamiento precozmente, con breves respuestas, que fallecen a causa de su enfermedad en pocos años.

Inicialmente, la mayoría de los pacientes presentan una linfocitosis asintomática y no precisan tratamiento. En estos casos se recomienda un seguimiento periódico. Sin embargo, el tratamiento está indicado en los pacientes con enfermedad avanzada (anemia o trombopenia) o sintomática, alta carga tumoral, presencia de síntomas B o infecciones de repetición. La LLC se considera una enfermedad incurable fuera del TPH alogénico.

El inicio del tratamiento no se basa en los factores pronósticos, y lo mismo ocurre con la selección del tratamiento a excepción de la del 17p /mutación *TP53*, como queda reflejado en las últimas guías NCCN (5) y ESMO (6). La elección del tratamiento se establece en base a la edad y fragilidad del paciente entendida ésta como la capacidad de tolerar o no tratamiento con análogos de purinas, y según la presencia o ausencia de del 17p /mutación *TP53* (5) (6). Por tanto, no existe un único tratamiento de primera línea adecuado para todos los pacientes debiendo de individualizarse su inicio y selección para cada caso.

Los pacientes con LLC que presentan una del 17p o mutación *TP53*, constituyen un grupo de particular mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 2-3 años, no existiendo para ellos un tratamiento estándar ni de primera línea ni de rescate. En este subgrupo de pacientes el TPH alogénico ofrece la única opción de control a largo plazo demostrado (7). El porcentaje de pacientes con esta del 17p al diagnóstico es bajo (7%) pero se incrementa al progresar la enfermedad de tal forma que los casos recidivantes tienen una incidencia de del 17p del 30-50%. La del 17p /mutación *TP53* confiere una baja probabilidad de respuesta a la inmunoterapia. En el ensayo CLL8 (8, 9) el grupo de pacientes con del 17p comparado con los negativos para esta

deleción, tratados con FCR mostró menores tasas de remisiones completas (RC) (5% vs 44% grupo global), supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana 15 meses vs 59; a 3 años 18% vs 70%) y supervivencia global (SG) (mediana 42 meses vs no alcanzada).

IBRUTINIB (IMBRUVICA®)

Ibrutinib es un inhibidor irreversible de la BTK designado como medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la LLC el 12 marzo 2013.

Ibrutinib (Imbruvica®) se autorizó el 24-julio-2014 por la EMA para el tratamiento de los pacientes adultos con LLC que hubieran recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea para los casos que presenten del 17p o mutación *TP53* en los que la inmunoterapia no se considere apropiada.

La EMA autorizó posteriormente nuevas indicaciones para el ibrutinib en la LLC:

- en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) que no han sido previamente tratados (26/5/2016).
- en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo (25/8/2016).

Este informe se referirá a la nueva indicación aprobada de tratamiento de primera línea en LLC. Para este IPT se ha empleado, además de la bibliografía referenciada, el informe Imbruvica II-16 del Comité para Productos Médicos Humanos (CHMP – committee for Medicinal Products for Human Use) de abril 2016 (10).

Farmacología

El ibrutinib es un potente e irreversible inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). Se une covalentemente a la cisteína 481, que se encuentra en el sitio activo de la enzima, produciendo la pérdida de su actividad cinasa (11).

El aclaramiento plasmático de ibrutinib es rápido, sin embargo, dado su bloqueo irreversible, la inhibición de su diana persiste en el tiempo. La inhibición del BCR y la señalización de receptores de citosinas mediante la inhibición de la BTK representa una nueva estrategia de tratamiento de los procesos neoplásicos de células B, incluidos el linfoma de células del manto (LCM) y la LLC.

No se ha observado un aparente impacto del aclaramiento de creatinina en la farmacocinética del ibrutinib. No obstante, no hay datos en pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis. Ya que la insuficiencia renal severa podría afectar al metabolismo y transporte hepático, no se puede excluir un efecto clínicamente relevante de la insuficiencia renal severa en la farmacocinética del ibrutinib.

El ibrutinib se metaboliza a nivel hepático. Datos preliminares muestran que la alteración hepática sí afecta a la farmacocinética del ibrutinib produciéndose un aumento progresivo de la AUC y de la fracción libre del fármaco (no unida a la albúmina) con deterioro progresivo hepático, por lo que se requiere una reducción de dosis en estos casos. Existe una importante variabilidad interindividual en la farmacocinética debida fundamentalmente al distinto metabolismo producido por la CYP3A4 a nivel intestinal y hepático.

La solubilidad de ibrutinib depende del pH por lo que existe el riesgo teórico de una menor absorción del fármaco con inhibidores de la bomba de protones, aunque su interacción no se ha estudiado específicamente.

In vitro ibrutinib es un inhibidor de la glicoproteína P transportadora (P-gp) y de la proteína de resistencia de cáncer de

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

mama (BCRP). Para minimizar la posibilidad de una interacción en el tracto gastrointestinal, los sustratos de la P-gp o de la BCRP con un margen terapéutico oral estrecho, como la digoxina o el metotrexato, se deben tomar al menos 6 horas antes o después de ibrutinib.

Se deben tener en cuenta las precauciones establecidas en la Ficha Técnica de ibrutinib para pacientes que requieran además terapia anticoagulante,

Eficacia

El registro de ibrutinib en primera línea para la LLC se basa en un estudio pivotal de fase III (estudio RESONATE-2, PCYC-1115-CA) (12) y en un estudio de apoyo fase Ib/II (PCYC-1102-CA) (13). También se resumirá un estudio fase II no incluido en la documentación de registro, pero que expande la información disponible sobre el uso de ibrutinib en primera línea en pacientes con LLC y del 17p /mutación *TP53* (14).

a) *Estudio RESONATE-2 (PCYC-1115-CA)* fase III aleatorizado multicéntrico, abierto de ibrutinib vs clorambucilo (12).

Cuando se inició este ensayo la monoterapia con clorambucilo se consideraba el tratamiento estándar de primera línea en la LLC en pacientes de edad avanzada.

Se incluyeron pacientes de 65 años o más con LLC o linfoma linfocítico no tratados previamente que requiriesen terapia de acuerdo con los criterios del *International Workshop on CLL Criteria* (IWCLL) (15). Los pacientes debían tener un ECOG de 2 o menos. Los pacientes entre 65-70 años debían tener una o más comorbilidades que impidiese el tratamiento con inmunoterapia con FCR. Se excluyeron los pacientes con delección del 17p, los que requerían anticoagulación con warfarina, los que presentaban afectación del sistema nervioso central, transformación a síndrome de Richter confirmada, y los que tuvieran una cardiopatía activa clínicamente significativa (arritmia no controlada, insuficiencia cardíaca clase 3 o 4 de la New York Heart Association Functional Classification, o historia de infarto de miocardio, angina inestable o síndrome coronario agudo en los 6 meses previos a la aleatorización). La aleatorización se estratificó atendiendo a: estatus ECOG (0,1 vs 2), estadio de la enfermedad [avanzado (RAI 3-4) vs no avanzado (<3)], y a la zona geográfica (EEUU vs no-EEUU). El estudio se llevó a cabo en 88 centros (16 en EEUU, 42 en Europa y 30 en otros seis países). La fecha de cierre de la base de datos para el análisis final fue el 28-5-2015.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 y los tratamientos consistieron en:

Ibrutinib oral a la dosis de 420 mg una vez al día hasta que la enfermedad progresara o apareciera toxicidad inaceptable.

Clorambucilo oral a dosis de 0,5 mg/kg en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, por un mínimo de 3 ciclos hasta un máximo de 12 ciclos. La dosis se podía incrementar hasta un máximo de 0,8 mg/kg si no se producían efectos tóxicos inaceptables.

Los pacientes tratados con clorambucilo que presentaron progresión confirmada por el comité independiente de revisión y presentaban indicación de tratamiento según los criterios del IWCLL (15) se pasaron a un estudio de extensión separado (PCYC-1106) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01724346) que incluía la administración de ibrutinib. Los pacientes de la rama de ibrutinib continuaron en el estudio de extensión PCYC-1116 al cerrarse el estudio PCYC-1115 y siguieron con ibrutinib si no habían presentado progresión, para caracterizar mejor la eficacia y seguridad del ibrutinib a largo plazo. El objetivo principal de este estudio de extensión PCYC-1116 es la SLP a 5 años. Se prevé que esté completado en febrero 2018.

El objetivo primario del estudio RESONATE-2 (PCYC-1115) era la SLP según los criterios del IWCLL (15) evaluados por un comité independiente, con una clarificación para la linfocitosis relacionada con el tratamiento (16). Los objetivos secundarios fueron la SG, la tasa de respuesta completa y la respuesta hematológica, medida como mejoras sostenidas en parámetros hematológicos.

Se incluyeron un total de 273 pacientes, de los que finalmente 269 se consideraron para el análisis por intención de tratar (IIT): 136 en la rama de ibrutinib y 133 en la de clorambucilo. Hubo 4 casos de un mismo centro que se excluyeron por incumplimiento con las normas de GCP (Good Clinical Practice). La mayoría de los pacientes presentaban LLC (249) y tan solo 20 casos tenían linfoma linfocítico. No hubo diferencias significativas en las características basales de los pacientes del grupo de ibrutinib o clorambucilo. La mediana de edad fue de 73 años en el grupo de ibrutinib (rango de 65-89) y de 72 años en el grupo de clorambucilo (rango de 65-90). El 70% de los pacientes tenían ≥ 70 años, el 45% presentaban estadio III-IV de RAI y el 20% del 11q. La mediana de seguimiento fue de 18,4 meses.

Respecto al objetivo primario del estudio, el ibrutinib obtuvo una SLP significativamente superior a la obtenida con el clorambucilo (mediana no alcanzada vs 18,9 meses con clorambucilo), con una reducción relativa del riesgo de progresión o muerte del 84% a lo largo de todo el periodo de investigación, comparado con el clorambucilo (hazard ratio, 0,16; 95% intervalo confianza [IC], 0,09 a 0,28; $P < 0,0001$) (figura 1).

La SLP a los 18 meses fue del 90% en el grupo de ibrutinib y del 52% en el grupo de clorambucilo. El beneficio en SLP se observó en todos los grupos estudiados (figura 2). La SLP a 18 meses en el grupo de ibrutinib para los subgrupos de mal pronóstico con IGHV no mutado fue del 89%, idéntico a la obtenida en los casos con IGHV mutado siendo del 47% y 51% respectivamente, en el grupo de pacientes tratados con clorambucilo.

El ibrutinib se asoció con una SG significativamente más prolongada HR=0,16; IC 95% 0,05 a 0,56; $p=0,001$) (figura 3), que se corresponde con una reducción relativa del riesgo de muerte del 84% a lo largo de todo el estudio, comparado con el clorambucilo. A los 24 meses, la SG fue del 98% en el grupo de ibrutinib y del 85% en el grupo de clorambucilo. Fallecieron 3 pacientes en la rama de ibrutinib (1 de infección bacteriana, 2 de causa no conocida) y 17 en la rama de clorambucilo (siendo las infecciones y la progresión de la enfermedad las causas más frecuentes).

Los pacientes del grupo de ibrutinib tuvieron una mejor SG que los del grupo de clorambucilo, pese a que los pacientes de este último grupo podían pasar a recibir ibrutinib si progresaban. Estos datos son aún inmaduros y serán analizados más adelante en el estudio de extensión PCYC-1116.

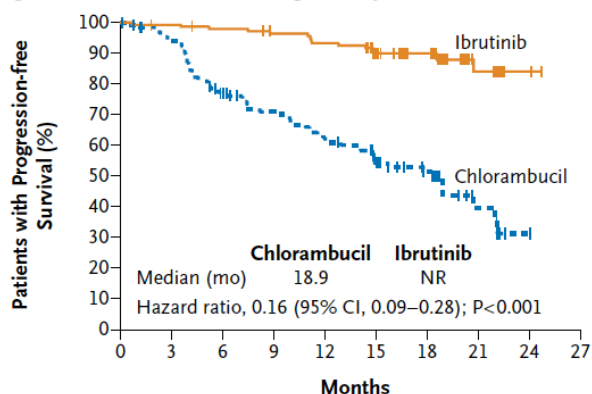
Sólo hubo un caso de progresión a síndrome de Richter y ocurrió en el grupo de clorambucilo.

Las respuestas obtenidas (RC +RP) fueron significativamente superiores con ibrutinib (86% vs 35%, $P < 0,0001$). La tasa de RC fue del 4% con ibrutinib y del 2% con clorambucilo. La tasa de RP con linfocitosis fue del 4% en los pacientes con ibrutinib.

La mejoría en los parámetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas, neutrófilos) en pacientes que presentaban citopenias al comienzo del tratamiento fue significativamente más altas en el grupo de ibrutinib ($p < 0,001$). Así, en el caso de la anemia el porcentaje de mejora sostenida en los valores de hemoglobina fue del 84% con ibrutinib vs 45% con el clorambucilo ($p < 0,001$); para la trombopenia los porcentajes fueron del 77% vs 43% ($p = 0,005$); y en el caso de la neutropenia, 100% vs 71% ($p = 0,07$).

Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP)

A Progression-free Survival According to Independent Assessment



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Ibrutinib	136	133	130	126	122	98	66	21	2	0
Chlorambucil	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0

grupo de ibrutinib ($p < 0,001$). Así, en el caso de la anemia el porcentaje de mejora sostenida en los valores de hemoglobina fue del 84% con ibrutinib vs 45% con el clorambucilo ($p < 0,001$); para la trombopenia los porcentajes fueron del 77% vs 43% ($p = 0,005$); y en el caso de la neutropenia, 100% vs 71% ($p = 0,07$).

Recientemente se ha comunicado una actualización de los datos de este estudio en el congreso de la *American Society of Hematology* (ASH) 2016 (17). La mediana de seguimiento fue de 28,6 meses (10 meses más que en la publicación original). A los 24 meses la SLP fue de 89% en el grupo de ibrutinib vs 34% en el grupo de clorambucilo ($p < 0,001$) en comparación con los datos a 18 meses (90% vs. 52% (12)). La mediana de SLP siguió sin ser alcanzada en el grupo de ibrutinib.

Las respuestas parecen mejorar con el tiempo en el grupo del ibrutinib: se pasó de un 11% de RC/RCi a los 18 meses a un 18% a los 28 meses de seguimiento.

Hubo un 41% de pacientes del grupo de clorambucilo que pasaron a ibrutinib. Pese a esto la SG a 24 meses fue superior en el grupo de ibrutinib analizados según intención de tratamiento (95% vs 84%). Un total de 4/135 pacientes discontinuaron el ibrutinib por progresión/síndrome de Richter (2,9%).

b) Estudio PCYC-1102-CA (fase Ib/II) (13)

Estudio abierto, no aleatorizado, multicéntrico realizado en centros de EEUU, fase Ib/II en pacientes con LLC refractaria/recidivante o de novo. Los pacientes recibieron ibrutinib en una dosis única diaria (420 mg o 840 mg) hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de toxicidad inaceptable u otra razón para la discontinuación. Tras un mínimo de 12 ciclos (un ciclo se consideraba un periodo de 28 días), o al cierre del estudio, en ausencia de progresión de la enfermedad, los pacientes podían continuar el tratamiento con ibrutinib en un estudio de extensión (PCYC-1103-CA).

El objetivo primario era determinar la seguridad de 2 dosificaciones (420 mg y 840 mg) medida por la incidencia y severidad de efectos adversos clínicos relacionados con el medicamento. La respuesta se valoró de acuerdo a los criterios del IWCLL (15). Se incluyeron 132 pacientes (18) de los que 27 no habían recibido previamente tratamiento y se trataron con 420 mg/día de ibrutinib. Aquí se tendrá en cuenta exclusivamente a la población de 27 pacientes con LLC tratados en primera línea con 420 mg/día de ibrutinib.

De los 27 pacientes, 19 (70%) obtuvieron respuesta (RC+RP), obteniéndose RC en 4 casos (14,8%). Para los pacientes con citopenias al comienzo del tratamiento, la mejoría sostenida en los parámetros hematológicos se observó en el 63,6% para las plaquetas y en el 70% para la hemoglobina. A los 24 meses, la SLP fue del 95,8%, con SG del 96,2%. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, no se había alcanzado la mediana de SG y de SLP.

Se presentó una actualización de los datos de este estudio en el congreso ASH 2016 (19). Para el subgrupo de 31 pacientes tratados en primera línea con ibrutinib, la mediana de seguimiento fue de 60 meses (0-67,4 meses). Se obtuvo respuesta en el 84% con un 29% de RC. En el momento del análisis no se había alcanzado la mediana de SLP. A los 60 meses, la SLP fue de 92% y la SG del 92%. Un total de 27/132 (20%) discontinuó el ibrutinib debido a efectos secundarios y 34/132 (26%) por progresión de la enfermedad. Esta comunicación es el primer seguimiento a largo término disponible de pacientes tratados con ibrutinib en primera línea de LLC, mostrando que las respuestas mejoran con el tiempo y se mantienen a 60 meses.

c) Estudio fase II de ibrutinib en pacientes con alteraciones en TP53 (14).

Estudio unicéntrico, fase II en 51 pacientes con LLC con del 17p o mutación TP53 tratados en primera línea (35 pacientes) o en recidiva/refractariedad (RR) (16 pacientes) con ibrutinib. El objetivo

Figura 2. Análisis de subgrupos (estudio PCYC-1115)

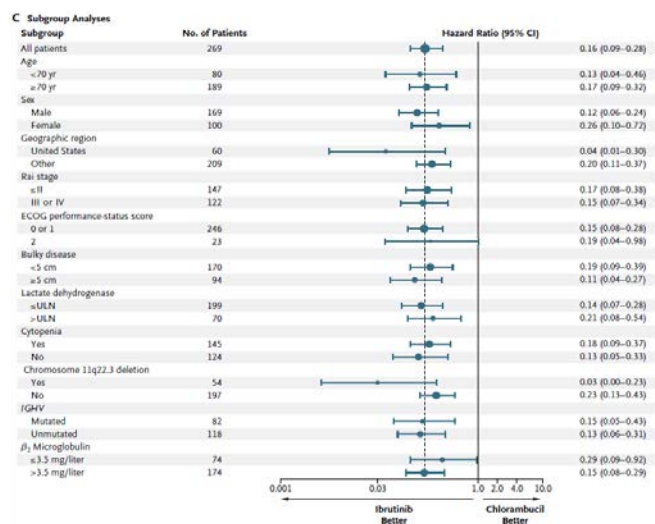
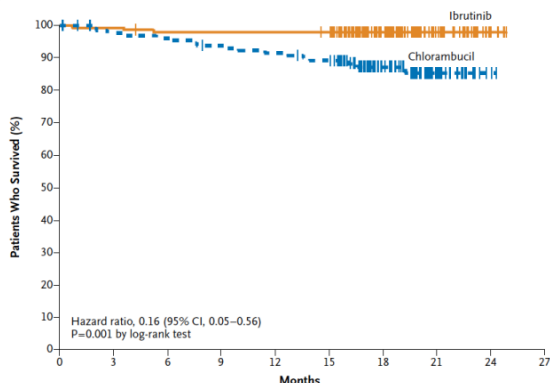


Figura 3. Supervivencia global (SG)

A Overall Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Ibrutinib	136	134	131	131	131	129	74	32	4	0
Chlorambucil	133	127	125	121	118	113	62	24	1	0

La mejoría en los parámetros hematológicos (hemoglobina, plaquetas, neutrófilos) en pacientes que presentaban citopenias al comienzo del tratamiento fue significativamente más altas en el

primario era la respuesta global a 24 semanas. La mediana de seguimiento fue de 24 meses. Fueron evaluables para respuesta a las 24 semanas 33 pacientes tratados en primera línea y 15 en RR.

Se obtuvo respuesta en 32/33 (97%) de los pacientes en primera línea (18 RP y 14 RP con linfocitosis, y ninguna RC). En los pacientes en recaída/refractariedad 12/16 presentaron respuesta (80%) (6 RP y 6 RP con linfocitosis, ninguna RC). A los 24 meses la SLP para todos los pacientes (primera línea y RR) fue del 82%, por lo que no se había alcanzado la mediana de la SLP. La incidencia acumulada de progresión a 24 meses fue del 9% en pacientes tratados en primera línea y del 20% en los tratados en RR.

La SG a los 24 meses fue del 80% en pacientes tratados en primera línea y del 74% en los tratados en recaída/refractariedad.

Seguridad

El perfil de seguridad del ibrutinib (10) se basa en la experiencia del tratamiento de 135 pacientes de la rama de ibrutinib y 132 de la rama de clorambucilo del ensayo RESONATE-2 PCYC-1115 (12), y de un pool de 420 pacientes tratados con ibrutinib en otros 4 ensayos con diferentes indicaciones, duraciones de medianas de tratamiento y dosis(20)(21)(22)(23). En el grupo de ibrutinib (PCYC-1115=135), del clorambucilo (PCYC-1115= 132) y en el pool de ibrutinib (420 pacientes) ocurrieron los siguientes efectos adversos (Treatment-emergent Adverse Events, TEAE): a) grados ≥ 3 : 65,9%, 51,5% y 62,6% respectivamente; b) graves): 40,7%, 25,0%, 46,2% respectivamente; c) TEAE que condujeron a la discontinuación del tratamiento: 10,4%, 22,7% y 9,3% respectivamente; d)TEAE con desenlace fatal 2,2%, 3,0%, 7,6% respectivamente.

Ibrutinib en comparación con clorambucilo se asoció con una mayor frecuencia de efectos adversos grado ≥ 3 o graves, pero con menos efectos adversos que motivaron la discontinuación del tratamiento.

Los efectos adversos que ocurrieron más frecuentemente ($\geq 20\%$), en el grupo de ibrutinib (PCYC-1115=135), de clorambucilo (PCYC-1115= 132) y en el pool de ibrutinib (420 pacientes) fueron respectivamente:

- Infecciones: 64,4%, 50,8%, 74,5%
- Alt. oftálmicas: 54,8%, 22,7%, 29,5%
- Diarrea: 42,2%, 16,7%, 47,9%
- Hemorragia: 47,4%, 15,2%, 46,9%
- Fatiga: 30,4%, 37,9%, 30,7%
- Náuseas: 22,2%, 39,4%, 25,7%
- Tos: 22,2%, 15,2%, 18,1%
- Anemia: 18,5%, 20,5%, 18,1%
- Neutropenia: 15,6%, 22,7%, 20,2%

El perfil de seguridad observado en el ensayo PYCC-1115 (12), fue consistente con los observados previamente. Sin embargo, al compararlo con el pool de pacientes tratados con ibrutinib (420 casos) se identificaron 3 nuevas reacciones adversas al ibrutinib hipertensión 14,1% vs 0%, vs 8,1%, calambres musculares 11,1% vs 5,3% vs 15,0% y los cánceres cutáneos no-melanoma 13,3%, vs 3,8% vs 6,0% en el grupo de ibrutinib (PCYC-1115=135), de clorambucilo (PCYC-1115= 132) y en el pool de ibrutinib (420 pacientes), respectivamente. En un análisis conjunto de los estudios fase III de ibrutinib (estudios 1112, 1115, MCL3001, y CLL3001)(12, 20, 24, 25), se analizó la incidencia de cánceres cutáneos no-melanomas observándose una mayor incidencia en los pacientes que habían recibido ibrutinib (6,1%, 46 casos/756) que en la rama comparador (2,3%, 17 casos/749). Por tanto, debe monitorizarse a los pacientes por la posible aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento

alternativas a ibrutinib. En pacientes que desarrollan fibrilación auricular durante el tratamiento con ibrutinib se debe realizar una evaluación exhaustiva del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo y donde las alternativas no son adecuadas, se debe considerar un tratamiento con anticoagulantes bajo control exhaustivo.

Uno de los efectos adversos informados y sobre el que hay que observar una especial atención son las complicaciones hemorrágicas asociados con y sin trombopenia. Se han descrito hemorragias gastrointestinales, intracraneales y hematuria, además de sangrados menores (petequias, epistaxis). Hemorragias graves, definidas como cualquier sangrado de grado 3 o más o sangrado en el sistema nervioso central de cualquier grado, ocurrió en el 4% de los pacientes del grupo de ibrutinib (6 casos) y en el 2% de los pacientes del grupo de clorambucilo. En el grupo de ibrutinib, 3 de los 6 casos con hemorragia estaban recibiendo concomitantemente heparina de bajo peso molecular, aspirina o vitamina E. En 3 de estos 6 casos la hemorragia motivó la discontinuación del tratamiento.

No se debe administrar anticoagulantes anti-vitamina K en los pacientes que reciban ibrutinib. El uso de otros anticoagulantes o fármacos que alteren la función plaquetar pueden aumentar el riesgo de sangrado de los pacientes tratados con ibrutinib por lo que se debe tener particular cuidado en estos casos si se emplean concomitantemente. Se debe evitar el uso de suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina E.

Por el aumento de riesgo hemorrágico el tratamiento con ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

En la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib con inhibidores/inductores potentes o moderados del CYP3A4.

En un estudio fase II el ibrutinib produjo un leve acortamiento exposición-dependiente del intervalo QTc, lo que hay que tener en cuenta en pacientes con QT corto por otras causas. No se conoce cuál es el impacto clínico de este hallazgo, pero el empleo de ibrutinib en pacientes con QT corto por otras causas debe hacerse con precaución.

Dado el mecanismo de acción del ibrutinib es frecuente encontrar linfocitosis tras su empleo. Se han informado de unos pocos casos asociados a cifras extremadamente altas de linfocitos ($> 400.000/mm^3$). En caso de leucostasis se recomienda suspender temporalmente el ibrutinib, hidratar y administrar tratamiento citoreductor si procede.

La discontinuación del ibrutinib en la práctica se ha publicado con una frecuencia superior a la informada en los ensayos pivotaes de ibrutinib, variando del 15% a los 18 meses (26) al 25%-28% (27) (28). La inmensa mayoría de los casos estudiados son pacientes tratados en recaída/refractariedad existiendo pocos casos de tratamiento de primera línea. La causa más frecuente de discontinuación es toxicidad (40-60%) (26, 27, 29). Tras la discontinuación del ibrutinib el curso del paciente no es bueno (26). El motivo de discontinuación influye en la supervivencia siendo peor en el caso de síndrome de Richter (2-3 meses de mediana) que en los casos con progresión de LLC (mediana 16-17 meses) o interrupción por intolerancia (8-33 meses) (26, 28).

DISCUSIÓN

Las guías NCCN (5) y ESMO (6) realizan recomendaciones similares para el tratamiento de primera línea de la LLC.

En las guías ESMO (6), publicadas antes de que se autorizara la indicación de ibrutinib en LLC en primera línea de tratamiento, los tratamientos de primera línea recomendados son:

1) En pacientes SIN del 17p o mutación *TP53*:

- En los pacientes “fit” (físicamente activos, sin problemas de salud importantes, con función renal normal) el tratamiento estándar es el FCR.
- En los pacientes “fit” pero de edad avanzada, el tratamiento con FCR se ha asociado con una incidencia más elevada de infecciones graves que la combinación bendamustina-rituximab (30), por lo que esta última combinación puede considerarse para el tratamiento de estos pacientes, aunque se asocie con menor tasa de RC que el FCR.
- En los pacientes no “fit” (aquellos con comorbilidades relevantes, generalmente de edad avanzada), el tratamiento recomendado es clorambucilo junto con anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, u obinutuzumab). Destacan que en un estudio comparativo la combinación de obinutuzumab más clorambucilo fue superior a rituximab más clorambucilo en cuanto a SLP, RC y EMR.

2) En pacientes CON del 17p o mutación *TP53*:

- En los pacientes “fit” se recomienda ibrutinib o idelalisib más rituximab, y en aquellos que respondan valoración de TPH alógeno.
- En los pacientes NO “fit” se recomienda ibrutinib o idelalisib más rituximab,

Las guías NCCN (5) consideran también la elección de los tratamientos de primera línea en función de la presencia o ausencia de la del 17p o mutación *TP53* y del estado del paciente (“fit” o NO “fit”).

Los resultados del ensayo pivotal RESONATE-2 fase III (12) para el tratamiento de primera línea en pacientes con LLC de edad avanzada (≥ 65 años), no aptos para recibir tratamiento con inmunoterapia, muestran que ibrutinib es superior a clorambucilo en cuanto a la SLP, el objetivo principal del estudio, pero también en SG, respuestas y mejorías en los parámetros hematológicos (anemia, trombopenia y neutropenia), lo cual supone un beneficio de clara relevancia clínica. El hecho de que los pacientes del grupo de ibrutinib tuvieron una mejor SG que los del grupo de clorambucilo, pese a que los pacientes de este último grupo podían pasar a recibir ibrutinib si progresaban sugiere que es mejor comenzar desde el inicio con ibrutinib y no dejarlo para cuando la enfermedad no responde o progresa con tratamiento inicial con clorambucilo. Se ha comunicado en el congreso del ASH 2016 una actualización a 60 meses del estudio PCYC-1102-CA (13) de ibrutinib con 31 pacientes tratados en primera línea, en la que se observa que las respuestas mejoran con el tiempo y se mantienen a 60 meses. En dicha actualización, la mediana de SLP no se alcanzó en pacientes con ibrutinib como tratamiento de primera línea, y fue de 52 meses en pacientes en recaída o refractarios ($n=101$), con una media de 4 tratamientos previos, 34% con del 17p, 35% con del 11q y 78% con IGHV no mutado. Esto pone de manifiesto la eficacia de ibrutinib en pacientes con peor pronóstico.

Las tasas de respuesta global observadas con ibrutinib son del 86%. Las obtenidas con otras alternativas como rituximab-clorambucilo u obinutuzumab-clorambucilo, son del 65,1% y 78,4%, respectivamente, y las de bendamustina-rituximab del 88%, aunque la población que recibió este último tratamiento no es comparable, principalmente por la edad media, 64 años vs 73 años en el caso de ibrutinib. Las tasas de respuesta completa son del 4% con ibrutinib y del 20,7% con obinutuzumab-clorambucilo (31) y del 14% con ofatumumab-clorambucilo (32).

La toxicidad fue superior con ibrutinib pero manejable: ibrutinib comparado con el clorambucilo se asoció con una mayor frecuencia

de efectos adversos grado ≥ 3 o graves, pero con menos efectos adversos que motivaron la discontinuación del tratamiento.

El hecho de tratarse de un ensayo abierto podría restar validez a la variable principal SLP, aunque la existencia de un comité independiente de evaluación, que sí es ciego y evalúa a todos los pacientes de forma paralela, contribuye a minimizar este sesgo.

El clorambucilo se ha considerado durante décadas el tratamiento estándar para pacientes con LLC de edad avanzada no subsidiaria de tratamiento con FCR. Sin embargo, cabe destacar que, en pacientes con comorbilidades o no candidatos a FCR, el grupo comparador ideal habría podido ser la combinación de clorambucilo y obinutuzumab (categoría 1 en las guías de la NCCN).

Actualmente el clorambucilo en monoterapia no se recomienda como primera opción en el tratamiento de primera línea de la LLC incluso en pacientes frágiles. Tanto la monoterapia con ibrutinib (12), bendamustina (33), fludarabina (34) o alemtuzumab (35) obtienen mejores respuestas y SLP más prolongadas que el clorambucilo. El ibrutinib en monoterapia (12) y la combinación de obinutuzumab con clorambucilo (31) además de producir mejores respuestas y SLP obtienen mejor SG comparada con monoterapia con clorambucilo en pacientes no aptos para tratamientos con fludarabina.

La fludarabina en el tratamiento de primera línea en pacientes con LLC con ≥ 65 años, produce más respuestas que el clorambucilo pero se asocia a mayor toxicidad (34, 36) y presenta un impacto discrepante en la SLP (34, 36), sin incremento en la SG.

La clasificación como “fit” o no de un paciente es actualmente una de las diferencias que marca el tratamiento y la respuesta/toxicidad al medicamento. En los pacientes con LLC con buen estado general y jóvenes, el tratamiento estándar actual es la inmunoterapia con FCR. En un gran ensayo randomizado fase III (CLL8) el FCR vs FC se asoció con mejores respuestas, SLP (65% vs. 45%; $p < 0,0001$) y SG (87% vs. 83%; $P < 0,0001$) (9, 37). En este estudio en los pacientes con ≥ 70 años no hubo beneficio con FCR en cuanto a SLP y sí mayor toxicidad. En los ≥ 65 años el esquema FCR sí obtuvo mejor SLP que FC pero no mejor SG. De hecho, en el ensayo alemán para pacientes con ≥ 65 años (36) la mediana de SG fue superior con clorambucilo aunque la diferencia no fue significativa: 64 meses vs 46 meses.

En el subgrupo de pacientes con LLC en pacientes “fit” con IGHV mutado, el régimen FCR en primera línea consigue remisiones duraderas más allá de los 10 años, con plateau por lo que es posible que parte de estos pacientes estén curados de su proceso (38) (37). En el estudio a largo plazo del MD Anderson, la SLP a más de 12 años fue en este subgrupo del 53,9%, y del 79,8% en aquellos pacientes con IGHV mutado con EMR negativa (38). En el ensayo CLL8, la SG a 5 años era del 86,3%, con una SLP a 8 años de $> 50\%$ (37).

Por tanto, en los pacientes con LLC con buen estado general y jóvenes, el tratamiento estándar actual es la inmunoterapia con FCR. Mención aparte merece el subgrupo de pacientes con patrón no mutado de IGHV, donde la SLP de FCR podría ser inferior a la obtenida con el tratamiento con ibrutinib (34). Sin embargo, se trata de una comparación indirecta de estudios diferentes, con medianas de seguimiento de 18,4 meses en el estudio de ibrutinib y de 37,1 meses en el estudio de FCR vs BR. De hecho, no se dispone de datos publicados del ibrutinib en general en población “fit” en un número apreciable de pacientes, ya que en el estudio pivotal RESONATE-2 (12) no se incluyó a ningún paciente de estas características. Esto hace difícilmente comparables ambos medicamentos. Sin embargo, una posible variable indicativa podría ser el número de respuestas obtenidas (principalmente, RC) siendo del 90% (RC 44%) con FCR en pacientes “fit” y de 86% (RC 4%) con ibrutinib en pacientes no “fit”.

Son varias además las incógnitas y desventajas que plantea el ibrutinib como tratamiento de LLC en primera línea en pacientes jóvenes con LLC frente al tratamiento estándar de FCR. El ibrutinib debe administrarse de forma continua sin límite de tiempo. Esto contrasta con lo requerido en el caso del FCR: un número limitado de ciclos y limitado en el tiempo. No disponemos de datos publicados de seguridad y tolerancia del ibrutinib en LLC en primera línea a más de 2 años del estudio pivotal RESONATE-2 (12). En cambio, disponemos de datos maduros de seguimiento de pacientes con FCR con más de 10 años. El tratamiento tras la progresión/intolerancia al ibrutinib no está establecido y los datos existentes en pacientes tratados en recidiva/refractoriedad muestran un mal curso con supervivencias cortas (26, 27, 29). Experiencia preliminar comunicada recientemente muestra que tras la discontinuación del ibrutinib, la inmunoterapia se asocia a una mala SLP (25% a 20 meses) comparada con la obtenida con el uso de otro inhibidor cinasa o venetoclax (SLP de 60-75% a 20 meses) (39). No existe información publicada de un número apreciable de pacientes tratados con ibrutinib en primera línea que hayan discontinuado el fármaco. Las discontinuaciones del ibrutinib en la práctica son frecuentes, más frecuentes que en los ensayos pivotaes: 15% a los 18 meses (26) al 25%-28 (27, 28). Además, se ha observado una frecuencia creciente de aparición de mutaciones de BTK en los pacientes tratados con ibrutinib que progresan durante su administración (26, 40). Todo ello hace que actualmente sean numerosas las incógnitas sobre el uso del ibrutinib en primera línea en LLC en pacientes jóvenes con buen estado general y dado que el ibrutinib en monoterapia no es una terapia curativa esto plantea problemas en el tratamiento secuencial que estos pacientes necesariamente deben de recibir a lo largo de su vida.

Actualmente está en curso un estudio aleatorizado entre ibrutinib más rituximab vs FCR en primera línea para pacientes jóvenes con LLC (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02048813). Se espera incluir 519 pacientes y se espera terminar la recogida de datos en abril 2017. Este estudio permitirá hacer un posicionamiento del uso del ibrutinib en primera línea en pacientes con LLC jóvenes y en buen estado general. Hasta entonces, y por todo lo anteriormente expuesto, parece razonable seguir considerando como tratamiento estándar en los pacientes con LLC con buen estado general y jóvenes, la inmunoterapia con FCR.

Los pacientes con LLC que tienen del 17p representan un grupo de particular mal pronóstico., con una mediana de supervivencia de 2-3 años, no existiendo para ellos un tratamiento estándar ni de primera línea ni de rescate. La indicación autorizada de ibrutinib en primera línea en pacientes con del 17p /mutación *TP53* se realizó en base a los resultados obtenidos en el subgrupo con esta anomalía en pacientes con LLC en recidiva/refractoriedad del ensayo fase III (20) y en el ensayo fase I/II (23), pero no en el análisis de un grupo de pacientes en primera línea con esta anomalía. En el estudio pivotal fase III PCYC-1115-CA (12) de ibrutinib en primera línea de LLC, los pacientes con del 17p fueron excluidos. El estudio de Farooqui y cols (14) es el de mayor número de pacientes con del 17p /mutación *TP53* tratados en primera línea con ibrutinib (35 casos). En los dos grandes estudios de FCR se trataron 30 casos con del 17p /mutación *TP53* (9, 41). Las respuestas obtenidas en el estudio de Farooqui y cols (14) son favorables comparadas con las obtenidas con FCR en primera línea en pacientes con LLC con del 17p /mutación *TP53*: 68% de respuestas y una mediana de progresión de 12 meses con FCR (9) vs 97% de respuestas y una mediana de progresión a los 24 meses no alcanzada con una SLP del 82% a este tiempo. Por tanto, el estudio de Farooqui y cols (14) viene a proporcionar valiosa información del uso del ibrutinib en primera línea en pacientes con LLC y del 17p /mutación *TP53*, confirmando los resultados favorables vistos en los estudios en población refractoria/recidiva.

En Europa el anticuerpo monoclonal ofatumumab (Arzerra®) está autorizado en la LLC en 2 situaciones: a) para el tratamiento de pacientes con LLC que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab; b) y en combinación con clorambucilo o bendamustina para el tratamiento de pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo y que no son adecuados para un tratamiento basado en fludarabina (42). En el estudio de fase III de ofatumumab más clorambucilo (OC) vs clorambucilo (C) en el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC (32), la respuesta global fue del 82% (OC) y del 69% (C), con una mediana de SLP de 22,1 meses y de 13,2 meses en el grupo terapia combinada y monoterapia con clorambucilo respectivamente.

En agosto de 2012 se retiró la autorización de comercialización de alemtuzumab en la indicación de LLC en los que el tratamiento combinado con fludarabina no se considerase apropiado.

El rituximab (MabThera®) está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo (43). La asociación de bendamustina con rituximab (BR) ofrece 88 % de RG y 23,1% de RC en primera línea (44).

Obinutuzumab en combinación con clorambucilo ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina. En el EC pivotal obinutuzumab obtuvo una mediana de SLP de 26,7 meses frente a 11,1 meses que obtuvo el clorambucilo, HR 0,18 (IC 95%:0,13-0,24) y una mediana de SLP de 26,7 meses frente a 15,2 meses que obtuvo la combinación de Rituximab-Clorambucilo, HR 0,39 (IC 95%:0,31-0,49). No hay datos maduros de SG en ambos casos. No se ha confirmado la eficacia de clorambucilo-obinutuzumab en el subgrupo de pacientes con presencia de del 17p por lo que no es posible establecer recomendaciones sobre el uso de obinutuzumab en esta población (45).

Por tanto, para el tratamiento de primera línea en pacientes con LLC de edad avanzada (≥ 65 años), no aptos para recibir tratamiento con inmunoterapia, el ibrutinib es junto con la combinación de clorambucilo más anti-CD20, en particular el obinutuzumab, una de las mejores opciones, asociándose a SLP y SG más prolongadas, mejores respuestas y mejorías en los parámetros hematológicos, con una toxicidad aceptable y manejable. Las poblaciones de ambos estudios no son comparables, lo que dificulta la decisión entre ambos esquemas de tratamiento. Los pacientes incluidos en el estudio de obinutuzumab+clorambucilo no son candidatos a FCR, en tanto que, en el estudio de ibrutinib, los criterios de inclusión permiten pacientes menos graves, que podrían haberse beneficiado de FCR por considerarse "fit".

CONCLUSIÓN

En el tratamiento de primera línea de la leucemia linfática crónica, en pacientes no "fit", ibrutinib ha demostrado aumentar significativamente la SG, con un HR de 0,16, y un 98% de pacientes que continúan vivos tras dos años, en comparación con el 85% del grupo con clorambucilo. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18,9 meses en el grupo de clorambucilo y no se alcanzó en los pacientes tratados con ibrutinib (HR=0,16), por lo que se demuestra una reducción relativa del riesgo de progresión o muerte del 84% a lo largo de todo el periodo de estudio.

Dados los buenos resultados del tratamiento con ibrutinib en pacientes refractarios a otras líneas de tratamiento previas, y considerando la ausencia de datos actual en pacientes fit, parece razonable considerar el uso de ibrutinib en primera línea en pacientes no aptos para recibir tratamiento con inmunoterapia.

En los pacientes con LLC con buen estado general y jóvenes, sin delección 17p o mutación *TP53*, el tratamiento estándar actual sigue siendo la inmunoterapia con FCR. Estudios aleatorizados en marcha que comparan ibrutinib vs FCR en esta población hará posible un mejor posicionamiento del uso del ibrutinib en primera línea en pacientes con LLC jóvenes y en buen estado general.

En el tratamiento de primera línea de LLC en pacientes no “fit”, que por tanto no son candidatos a regímenes basados en fludarabina, ibrutinib constituye una alternativa terapéutica a la combinación de clorambucilo con un anti-CD20, en particular con obinutuzumab, asociándose ambas opciones a SLP y SG más prolongadas, mejores respuestas y mejorías en los parámetros hematológicos, con una toxicidad aceptable y manejable.

Ibrutinib en monoterapia e idelalisib asociado a ofatumumab o rituximab han mostrado ser eficaces en aquellos casos de LLC con del 17p o mutación *TP53* similares a las obtenidas en pacientes sin esta alteración genética en segundas y posteriores líneas de tratamiento. No hay estudios que comparen idelalisib más rituximab con ibrutinib en la LLC con del 17p o mutación *TP53*. No obstante y a raíz de los recientes informes de seguridad que alertan de un mayor riesgo de muerte de la asociación de idelalisib con bendamustina y rituximab en primera línea de LLC, el uso de idelalisib como tratamiento de primera línea en pacientes de LLC portadores de delección en 17p o mutación de *TP53* se limita a aquellos en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible.

No se recomienda el uso de ibrutinib en pacientes que estén anticoagulados con antagonistas vitamina-K, lo que limita la población susceptible a recibir este tratamiento. En estos casos las otras opciones serían de preferencia. Se requieren más estudios para aclarar cuál es el riesgo de utilizar ibrutinib con anticoagulantes no anti-vitamina K.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez estimado el posible impacto presupuestario que supone la comercialización de ibrutinib en primera línea de LLC, y dado que no es posible establecer la superioridad de ibrutinib respecto a otras opciones en primera línea, la selección del tratamiento en pacientes no “fit” se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: leukemia 2017 [Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_13_leukemia.pdf].
2. Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol*. 2007;18 Suppl 1:i3-i8.
3. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-76.
4. WHO. Life expectancy at birth (years), 2000-2015 2016 [Available from: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mbd/life_expectancy/atlas.html].
5. National Comprehensive Cancer Network. Chronic Lymphocytic leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. NCCN II .2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf.
6. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v78-84.
7. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, Caballero D, Martino R, Itala M, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5094-100.
8. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Dohner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247-54.
9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
10. CHMP. CHMP extension of indication variation assessment report. EMEA/H/C/003791/II/0016. 2016.
11. Informe publico de evaluación de Ibrutinib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf (acceso Junio 2015).
12. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(25):2425-37.
13. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):48-58.
14. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):169-76.
15. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
16. Hallek M. Response Assessment in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Novel Agents Causing an Increase of Peripheral Blood Lymphocytes. *Blood*. 2012;e-letter 4 June 2012.
17. Barr P, Robak T, Owen CJ, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2016;128(22):234-.
18. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506.
19. O'Brien SM, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger J, Blum K, et al. Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2016;128(22):233-.

20. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):213-23.
21. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16.
22. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(15):1430-40.
23. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42.
24. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trnety M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770-8.
25. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(2):200-11.
26. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):80-7.
27. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125(13):2062-7.
28. Jain P, Thompson PA, Keating M, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Causes of Discontinuation and Long-Term Outcomes of Patients with CLL after Discontinuing Ibrutinib. *Blood*. 2016;128(22):4390-.
29. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood*. 2016;128(18):2199-205.
30. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928-42.
31. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10.
32. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1873-83.
33. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4378-84.
34. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(24):1750-7.
35. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5616-23.
36. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-91.
37. 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(2):208-15.
38. 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(3):303-9.
39. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr P, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal Sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in CLL: Results from a Large Multi-Center Study of 683 US-Patients. *Blood*. 2016;128(22):4400-.
40. Woyach JA, Guinn D, Ruppert AS, Blachly JS, Lozanski A, Heerema NA, et al. The Development and Expansion of Resistant Subclones Precedes Relapse during Ibrutinib Therapy in Patients with CLL. *Blood*. 2016;128(22):55-.
41. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(4):975-80.
42. Ficha técnica de ofatumumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf.
43. Informes públicos de evaluación de rituximab. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
44. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209-16.
45. Informe publico de evaluación de Gazyvaro. Disponible en Assessment report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002799/WC500171596.pdf.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Rafael de la Cámara

Servicio de Hematología. Hospital de la Princesa, Madrid

Comunidad Autónoma de Andalucía

Servicio Gallego de Salud

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.