



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-IBRUTINIB_LINFOMA_MANTO/V1/14042016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) para el linfoma de células del manto

Fecha de publicación: 14 de abril de 2016

El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo heterogéneo de linfomas no Hodgkin (LNH) de células B, que representa el 3-7% de los LNH, con una mediana de supervivencia global de 4-5 años. Si en la Unión Europea se diagnostican unos 101.400 casos de linfoma al año (1), esto supone más de 7.000 casos anuales de LCM.

El LCM es una enfermedad de personas de edad avanzada, con una mediana de 68-70 años a su presentación, aumentando su incidencia con la edad. La incidencia más elevada se encuentra entre los 70-79 años (2). Según los datos del SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute*) la incidencia por 100.000 habitantes es de 0,7 casos, de los que el 62% de los casos tenían 65 años o más al diagnóstico (3) siendo más frecuente en varones que en mujeres (de 2,3 a 2,5 veces) (4). Su curso clínico varía desde formas indolentes (<10%) a rápidamente progresivas.

El LCM se caracteriza por presentar la translocación t (11;14) (q13;q32) que resulta en la sobreexpresión de la ciclina D1 y en la desregulación del ciclo celular. La t (11;14) se considera que es un paso esencial en la patogenia de este linfoma, que conduce a diversas anomalías genéticas. En el LCM existe sobreexpresión de vías importantes para la supervivencia celular como son el factor nuclear kappa-B (NFkB), la fosfatidilinositol -4,5-bisfosfonato 3-kinasa (PI3K) y el sistema JAK/STAT (Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription). A su vez el LCM presenta también alteraciones en el receptor celular de la célula B así como mutaciones y deleciones en los genes reparadores del DNA (4). Desde el punto de vista terapéutico se han desarrollado fármacos enfocados a dianas como la tirosin kinasa de Bruton (BTK), el caso del ibrutinib, y la fosfatidilinositol -4,5-bisfosfonato 3-kinasa (PI3K), el caso del idelalisib.

El LCM no tiene un tratamiento estándar tanto en primera línea como en los casos de refractariedad o recidiva. La mayoría de los pacientes afectados de LCM no son candidatos a los regímenes intensivos que se han asociado con incremento de supervivencia en pacientes más jóvenes, dada la elevada mediana de edad al diagnóstico. Pese a las mejoras en supervivencia conseguidas con los regímenes de inmunoterapia y trasplante autólogo, el LCM se considera incurable con estos tratamientos y sólo el TPH alogénico consigue supervivencias prolongadas libres de enfermedad, por lo que la inmensa mayoría de pacientes tarde o temprano deberán recibir tratamientos de rescate. La mediana de la supervivencia global en los casos refractarios/recidivantes es de sólo 1 a 2 años (4-7).

IBRUTINIB (IMBRUVICA®)

El ibrutinib se designó como medicamento huérfano por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento del LCM el 26 abril 2012.

Ibrutinib (Imbruvica®) se autorizó el 24-julio-2014 por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de los pacientes adultos con:

- linfoma del manto (LCM) refractario o en recidiva.
- leucemia linfocítica crónica (LLC) que hayan recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea para los casos que presenten deleción 17p (del 17p) o mutación TP53 en los que la inmunoterapia no se considera apropiada.

Este informe se referirá a la indicación de LCM, disponiéndose de un informe de posicionamiento terapéutico separado para la indicación de LLC.

Se implementará un plan de farmacovigilancia para las indicaciones aprobadas.

En el caso de LCM los efectos observados se relacionaron con un aumento en la respuesta global y duración de respuesta en un estudio no controlado fase II (PCYC-1104-CA, N=111 pacientes) (8).

Farmacología

El ibrutinib es un potente e irreversible inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton (BTK) (concentración inhibitoria 50% de 0.5 nM). Se une covalentemente a la cisteína 481, que se encuentra en el sitio activo de la enzima, produciendo la pérdida de su actividad kinasa.

La BTK es miembro de la familia de kinasas Tec, y forma parte esencial de la vía de señalización molecular del receptor celular de la célula B (BCR) y de vías relacionadas de diversos oncogenes como el factor nuclear kappa-beta (NFkB), la proteína kinasa activada por mitógenos (MAPK: *mitogen-activated protein kinase*) y la proteína kinasa B (AKT). La BTK está involucrada en la señalización de otros receptores de superficie de la célula B como los receptores de citocinas CXCR4 y CXCR5. De esta forma la BTK es esencial en la transmisión de señales del BCR que resultan en la activación de rutas necesarias para el "homing", quimiotaxis y adhesión de las células B. La administración oral de ibrutinib da lugar a la inhibición sostenida de su diana mientras que la droga circulante es rápidamente aclarada. La inhibición del BCR y la señalización de receptores de citoquinas mediante la inhibición de la BTK representa una nueva estrategia de tratamiento de los procesos neoplásicos de células B, incluidos el LCM y la LLC.

La BTK está implicada en la patogénesis de diversas neoplasias de células B entre los que están el linfoma folicular, el linfoma difuso de células grandes B (DLCLB), el LCM y la LLC. En la LLC la BTK es esencial en varias vías enzimáticas activadas incluyendo la vía del NFkB. La unión al BCR en las células normales induce proliferación, apoptosis o anergia. En cambio en las células de la LLC la unión del ligando al BCR resulta en señales de proliferación y aumento de supervivencia celular.

Dada la implicación de la BTK en diversos procesos linfoproliferativos, el ibrutinib está siendo investigado en varios de ellos. Ha obtenido la designación de fármaco huérfano por la EMA para:

- linfoma difuso de células grandes B (13-11-2013).
- linfoma folicular (16-1-2014).
- linfoma linfoplasmacítico (29-4-2014).

El ibrutinib no tiene efectos tóxicos sobre células T normales, una diferencia importante con fármacos empleados en el tratamiento de la LLC (fludarabina, alemtuzumab).

Un efecto esperable dado su mecanismo de acción al inhibir la adhesión de las células, es la linfocitosis absoluta ($\geq 50\%$ de incremento de la cifra basal de linfocitos con un valor al menos de > 5.000 linfocitos/mm³). Esta linfocitosis, a menudo asociada con

reducción de la linfadenopatía, se ha observado en el 70% o más de los pacientes con LLC tratados con ibrutinib, y en un tercio de los pacientes con LCM. Esta linfocitosis es un efecto farmacodinámico y no debe considerarse como dato de progresión de enfermedad en ausencia de otros clínicos. Tanto en la LLC como en el LCM la linfocitosis asociada al ibrutinib aparece en las primeras semanas del tratamiento (mediana de 1,1 semanas) y típicamente se resuelve más precozmente en los pacientes con LCM (mediana de 8 semanas) que en los pacientes con LLC (18,7 semanas de mediana). La linfocitosis asociada a ibrutinib se ha estudiado en detalle recientemente (9) demostrando que los pacientes que tienen una respuesta con linfocitosis tienen la misma supervivencia libre de progresión que aquellos con respuesta sin linfocitosis. La mediana a normalización de la linfocitosis asociada al ibrutinib es de 6 meses (IC 95% 4 – 8 meses), aunque en algunos pacientes persiste > 12 meses. Esta linfocitosis representa la regresión de los linfocitos de los ganglios y no suponen una evolución clonal de los linfocitos. Con los tratamientos de inmunoterapia la obtención de una RC con negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR) es importante para obtener una prolongada supervivencia libre de progresión. En el caso del ibrutinib, la eliminación de la EMR o incluso linfocitosis evidente puede no ser necesario para obtener una prolongada SLP dado el mecanismo de actuación.

La farmacocinética del ibrutinib se ha estudiado en 370 pacientes provenientes de 6 estudios fase I y 2 estudios fase II. La farmacocinética del ibrutinib no difiere significativamente en los distintos procesos linfoproliferativos de células B estudiados.

La biodisponibilidad del ibrutinib es del 2,9% en situaciones de ayuno, doblándose cuando se administra con las comidas. Esta baja biodisponibilidad se debe principalmente a un extenso efecto de primer paso hepático e intestinal y no por una absorción baja ya que los estudios demuestran que el ibrutinib es completamente absorbido.

El ibrutinib se metaboliza fundamentalmente por el citocromo CYP3A4, dando lugar a un metabolito que tiene 15 veces menos actividad que el compuesto original. El papel del citocromo CYP2D6 es mínimo, por lo que no influyen los diferentes genotipos de CYP2D6 en el metabolismo del fármaco.

El 80% se elimina por heces, fundamentalmente en forma de metabolitos tras la acción del citocromo CYP3A4. Su eliminación por orina es muy baja (7,8%). La vida media de eliminación es de 4-14h. Un 1% del ibrutinib sin metabolizar se recupera en heces pero no se detecta en orina.

No se ha observado 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.

No se ha visto que el peso (entre 41 a 146 kg), sexo o edad afecte de forma significativa a la farmacocinética del ibrutinib.

No se ha estudiado la farmacocinética en individuos menores de 18 años.

Hay datos insuficientes para evaluar el impacto de la raza en la farmacocinética ya que la mayor parte de los pacientes tratados han sido caucásicos.

Hay una importante variabilidad interindividual en la farmacocinética debida fundamentalmente al distinto metabolismo producido por la CYP3A4 a nivel intestinal y hepático.

Los inductores e inhibidores de CYP3A4 producen cambios significativos en el AUC sin afectar a la vida media del fármaco. El uso concomitante con inhibidores moderados o potentes de la CYP3A4 se desaconseja. Con los inhibidores débiles no se requiere ajuste de dosis.

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

El ibrutinib in vitro es un inhibidor de la glicoproteína P transportadora (P-gp), pero no existen estudios clínicos sobre esta interacción. Es posible que el ibrutinib pueda inhibir la P-gp intestinal lo que puede alterar los niveles de fármacos que son sustratos para la P-gp como la digoxina. Para evitar esta posible interacción, la digoxina debería tomarse 6 horas antes ó 6 horas después de administrar el ibrutinib.

Eficacia

Además de los estudios específicamente comentados en las siguientes secciones, se dispone de los datos de un estudio fase I (PCYC-04753) en 9 pacientes con LCM.

El registro para la indicación en LCM se basó en un estudio fase II no controlado, no comparativo PCYC-1104-CA, en 111 pacientes con LCM refractario o en recidiva, con un ECOG igual o menor de 2 (8). El objetivo primario de este estudio era la respuesta global (RC/RP) valorada por el investigador de acuerdo con los criterios del International Working Group (10). Objetivos secundarios fueron: la duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. La mediana de edad de la población fue de 68 años (extremos de 40-84 años). La mayoría de los pacientes eran de origen caucásico (92%). La población incluida fueron casos representativos de una población de LCM de mal pronóstico. La mediana de tratamientos previos fue de 3 (extremos de 1-5), incluyendo bortezomib (43%), altas dosis de quimioterapia (35%) (que en la mayoría de los casos consistieron en ciclos de Hiper-CVAD), lenalidomida (24%) y trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico (11%). La mayoría había recibido tratamientos que incluían rituximab (89%). El 86% tenían un índice simplificado de MIPI intermedio o alto. Cincuenta casos eran refractarios y 61 recidivas. Presentaron histología blastoide 17 casos (15%). Ochenta casos (72%) se encontraban en fase avanzada de la enfermedad (afectación de médula ósea, extranodal o ambas), y el 39% tenían masas adenopáticas de >5 cm al inicio del tratamiento con ibrutinib. El 81% tenían LDH elevada. Los pacientes recibieron ibrutinib 560 mg una vez al día vía oral hasta progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad que condujo a su discontinuación.

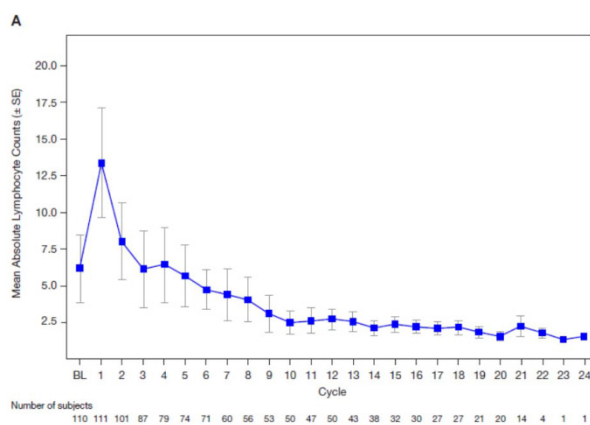
La respuesta global evaluada por los investigadores (variable primaria del estudio) fue del 68% (RC 21%, RP 47%), sin que las diversas variables analizadas, incluyendo el tratamiento previo con bortezomib o la histología blastoide, influyeran en la tasas de respuestas. La duración mediana de las respuestas fue de 17,5 meses. La respuesta global evaluada por un comité de revisión independiente fue algo superior a la realizada por los investigadores: respuesta global del 69% (RC 21%, RP 48%) con una duración mediana de 19,6 meses. La mediana de tiempo a inicio de respuesta y respuesta completa fue de 1,9 y 5,5 meses respectivamente. El inicio de respuesta después del 6º mes fue raro. La supervivencia global estimada a 18 meses fue del 58% y la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 13,9 meses.

La toxicidad hematológica grado 3-4 del tratamiento fue baja con una incidencia de neutropenia del 16%, anemia del 10% y de trombopenia del 11%. La toxicidad no-hematológica más frecuente consistió en diarrea (50%), sensación de cansancio (41%) y edemas (28%). Sangrado grado 3 ocurrió en 5 pacientes (4,5%) (2 hematomas subdurales, 2 hematurias, 1 sangrado gastrointestinal bajo), sin casos con grados 4-5 de sangrado. Hubo 4 hematomas subdurales, todos asociados a caídas y/o traumatismo craneal, y todos se encontraban recibiendo tratamiento con aspirina o warfarina en el día del evento o en los 2 días previos. Sólo uno de los 4 pacientes con hematoma subdural tenía trombopenia.

Un 7% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos.

Un efecto esperable dado su mecanismo de acción, al inhibir la adhesión de las células, fue la linfocitosis absoluta fenómeno que ocurrió en el 34% de los casos, principalmente de manera transitoria.

Figura 1: Evolución de la mediana de linfocitos con el tratamiento con ibrutinib.



El grado de respuesta observado en este estudio para la población de que se trata es positivo. Respuestas de este orden se habían conseguido con regímenes quimioterápicos intensivos asociados con más toxicidad, en particular, importante mielotoxicidad (ESHAP, MINE, Hiper-CVAD, R-ICE). El perfil de toxicidad del ibrutinib comparado con estos ciclos intensivos de quimioterapia es claramente favorable, lo que convierte al ibrutinib en una alternativa menos tóxica. Otros regímenes que incluyen respuestas de este orden son las combinaciones de bendamustina con rituximab, bortezomib con rituximab y dexametasona, bendamustina con bortezomib y rituximab o lenalidomida (con o sin rituximab).

Seguridad

El perfil de seguridad del ibrutinib se basa en la experiencia del tratamiento de 357 pacientes en dos estudios fase 2 y un estudio aleatorizado fase 3. Hay que tener en cuenta que los pacientes con LCM reciben una dosis mayor que los de LLC: 560 mg y 420 mg una vez al día, respectivamente. Todos los casos se trataron hasta progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad no tolerada. Los efectos adversos que ocurrieron más frecuentemente ($\geq 20\%$) fueron: diarrea, dolor musculoesquelético, infección respiratoria de vías altas, aparición de hematomas, rash, náuseas, fiebre, neutropenia y estreñimiento. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron anemia, neutropenia, neumonía y trombopenia.

De todos los efectos adversos observados con el tratamiento con ibrutinib tanto en LCM como LLC, los gastrointestinales, y en

particular la diarrea fueron los más frecuentes. De todas formas sólo hubo 10 casos de diarrea informados como grado 3, ninguno como grado 4 y en ningún caso dio lugar a la suspensión de la medicación.

La tasa de neumonías informadas fue del 14-17%.

Concretamente, en el estudio en LCM, con 111 pacientes tratados durante 8,3 meses de mediana, la toxicidad grave más frecuente (grado 3-4) fue neutropenia (16%), trombocitopenia (11%) diarrea (6%), fatiga (5%), dolor abdominal (5%) y disnea (4%). Se produjo, además, un fallecimiento por disnea. Hubo un 9% de pacientes con aumentos de creatinina 1,5-3 veces el límite superior de la normalidad y 3 casos de fallo renal agudo. En el 15% de pacientes apareció hiperuricemia.

La tasa de abandonos de medicación por reacciones adversas fue del 6% en los 357 pacientes tratados con ibrutinib. Hubo un 8% de reacciones adversas que motivaron una reducción de dosis.

Los inhibidores moderados y potentes de CYP3A4 aumentan la exposición al ibrutinib y por tanto incrementan el riesgo de toxicidad por lo que se requiere reducción de la dosis de ibrutinib en caso de uso concomitante. En caso de emplear inhibidores CYP3A4 moderados la dosis deberá reducirse a 1 comprimido al día, y en el caso de inhibidores potentes podrá requerir la suspensión de la medicación por 7 días. Al contrario, el uso concomitante de fármacos inductores de la CYP3A4 disminuyen la exposición al ibrutinib y por tanto pueden reducir su eficacia. En este caso no se recomienda un incremento de dosis sino una estrecha monitorización del paciente para evaluar su eficacia. Lo recomendable sería evitar el uso concomitante de inhibidores o inductores de moderada o alta potencia para CYP3A4 junto con el ibrutinib. En los pacientes que reciban ibrutinib se debe revisar cuidadosamente la lista de medicación concomitante y advertir que todo nuevo fármaco que se introduzca debe valorarse su posible interacción. Algunos de los fármacos inhibidores o inductores de potencia media o elevada son de frecuente uso (eritromicina, claritromicina, ciprofloxacino, fluconazol, entre otros), lo que hace de las interacciones medicamentosas un aspecto de particular atención en el uso del ibrutinib.

Debe advertirse al paciente que el ibrutinib no sólo interactúa con otros fármacos sino también con preparados de herbolarios y frutas. Está contraindicado el uso de ibrutinib con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un preparado que se emplea para el tratamiento de estados depresivos. No se debe tomar el ibrutinib con zumos de pomelo ni con naranja amarga (empleada para mermeladas y compotas y en forma de extracto como suplemento para disminuir el apetito). Tanto el zumo de pomelo como la naranja amarga son inhibidores moderados de la CYP3A4.

Uno de los efectos adversos informados y sobre el que hay que observar una especial atención son las complicaciones hemorrágicas asociadas con y sin trombopenia. Un 48% de los pacientes diagnosticados de Linfoma del Manto y entre un 43,6% y un 56% de los pacientes con LLC tratados con ibrutinib presentaron algún tipo de sangrado, sin que se conozca el mecanismo por el que ibrutinib predispone a sangrado.

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, intracraneales y hematuria, además de sangrados menores (petequias, epistaxis). Los pacientes en tratamiento con anticoagulantes anti-vitamina K se excluyeron de los ensayos fase 2 y 3 con ibrutinib. 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 plaquetaria 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. No se dispone por ahora de datos con el uso de los nuevos anticoagulantes. Al comparar la tasa de complicaciones

hemorrágicas mayores en el estudio 1112 en pacientes con leucemia linfática crónica (11), no se encontró diferencias entre las ocurridas en la rama del ibrutinib (1%) y en la rama de ofatumumab (1,6%) (12).

Es frecuente que pacientes de edad avanzada con LCM y LLC que presentan fibrilación auricular estén en tratamiento anticoagulante con acenocumarol, lo que supone una limitación para el tratamiento con ibrutinib, puesto que en estos casos no se recomienda su uso. En estos pacientes con fibrilación auricular se debe valorar el riesgo de enfermedad tromboembólica y la necesidad de anticoagulación.

Por el aumento de riesgo hemorrágico se recomienda suspender el ibrutinib de 3-7 días antes de cirugías que impliquen riesgo de sangrado.

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 cual es el impacto clínico de este hallazgo, pero el empleo de ibrutinib en pacientes con QT corto por otras causas debe hacerse con precaución. Se puede encontrar un QT corto en relación con hipercalcemia, hiperpotasemia, acidosis, uso de digital o andrógenos. Existe un raro trastorno hereditario denominado síndrome de QT corto, consistente en un desorden eléctrico primario del corazón, de carácter hereditario autosómico dominante con propensión para el desarrollo de fibrilación auricular, arritmias ventriculares malignas y muerte súbita. No obstante el síndrome de QT corto es una anomalía muy rara (61 casos en 2011) (13).

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/mm³). En caso de leucostasis se recomienda suspender temporalmente el ibrutinib, hidratar y administrar tratamiento citoreductor si procede.

Se ha informado de un sólo caso de PML (leucoencefalopatía multifocal progresiva) en un total de 1800 pacientes tratados con ibrutinib en una paciente con LLC con del 17p que había recibido anteriormente tratamiento con rituximab, un factor reconocido de riesgo para PML.

DISCUSIÓN

Actualmente en Europa para los pacientes refractarios o en recidiva con LCM sólo está autorizado el temsirolimus. Curiosamente el temsirolimus no está aprobado en EEUU donde en cambio disponen de 2 medicamentos que no tienen esta indicación aprobada en Europa: bortezomib y lenalidomida. En EEUU en el 2013 se aprobó la lenalidomida para los pacientes que recidivan o progresan tras 2 terapias previas, una de las cuales incluía bortezomib. Igualmente en EEUU desde el 2006 el bortezomib está aprobado para el tratamiento de pacientes con LCM en progresión tras al menos un tratamiento previo.

La indicación del temsirolimus en LCM se basó en un estudio aleatorizado fase III en el que se comparaban 2 posologías de temsirolimus en monoterapia (175/75 vs 175/25) con la monoterapia elegida por el investigador (42% gemcitabina, 27% fludarabina, otros agentes resto de casos) (14). El temsirolimus se administró hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad no tolerada. La variable principal del estudio era la supervivencia libre de progresión (SLP). Temsirolimus 175/75 (175 mg a la semana durante 3 semanas seguidos por 75 mg a la semana) (54 pacientes) resultó en una mejor SLP en comparación con la terapia elegida por el investigador (54 pacientes) en pacientes con linfoma de células del manto en recaída y/o refractario que fue estadísticamente

significativa (hazard ratio = 0,44; IC 97,5% 0,25-0,78;). La mediana de la SLP del grupo de temsirolimus 175/75 mg (4,8 meses) fue 2,9 meses mayor que en el grupo de la terapia elegida por el investigador (1,9 meses). El grupo de tratamiento con temsirolimus 175/25 (175 mg a la semana durante 3 semanas seguidos por 25 mg a la semana) (54 pacientes) no resultó en un aumento significativo de la SLP en comparación con el tratamiento elegido por el investigador (mediana 3,4 vs. 1,9 meses, hazard ratio = 0,65, IC95% = 0,39). La supervivencia global al año fue similar para el temsirolimus vs monoterapia elegida por el investigador (47% vs 46%). La tasa objetiva de respuesta fue de 22% en temsirolimus vs 1,9% en monoterapia elegida por el investigador (p 0,0019). Grado 3-4 de neutropenia y trombopenia ocurrió en el 15% y 59% de los pacientes tratados con temsirolimus 175/75.

La pauta actualmente recomendada de temsirolimus en el linfoma de células del manto es de 175 mg perfundidos durante un periodo de 30 a 60 minutos una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas seguidas de dosis semanales de 75 mg, perfundidos durante un periodo de 30 a 60 minutos.

El temsirolimus tiene interacción con fármacos inductores/inhibidores de la CYP3A4, al igual que el ibrutinib. Con el temsirolimus deberá evitarse el tratamiento concomitante con potentes inhibidores de la CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, aprepitant, eritromicina, fluconazol, verapamilo, zumo de pomelo) se hará con precaución únicamente en los pacientes tratados con 25 mg de temsirolimus y deberá evitarse en los tratados con temsirolimus a dosis superiores a 25 mg.

La indicación de bortezomib por la FDA se basó en un estudio fase II no comparativo de 155 pacientes con LCM en progresión/refractariedad, estudio PINNACLE (15, 16), en el que el bortezomib en monoterapia consiguió una respuesta global (RC/RP) del 33% (8% RC/RCu) con una duración mediana de las respuestas de 9,2 meses. La supervivencia global estimada al año fue del 69%. En este estudio los criterios de inclusión limitaban a un máximo de 2 líneas de tratamiento previo, aunque hubo 6 casos (4%) que habían recibido 3 líneas, lo que selecciona una población de mejor pronóstico que la incluida en el estudio de ibrutinib (8) y en el estudio de lenalidomida (17) donde la mediana de líneas era de 3. Además en los pacientes tratados con bortezomib la duración de la respuesta fue inferior en los pacientes que habían recibido más de una línea de tratamiento previo (6,1 vs 9,4 meses). Trombopenia grados 3-4 se presentó en el 11% de los casos y neutropenia grado 4 en el 2% de los pacientes. El 55% de los pacientes desarrollaron neuropatía, 13% grado ≥ 3 , requiriendo la suspensión del tratamiento en el 10% de los casos. Bortezomib también está indicado en primera línea en LCM por la EMA.

La indicación de lenalidomida por la FDA se basó en un estudio fase 2, no comparativo en 134 pacientes con LCM refractario/recidivante, estudio EMERGE (17). Los pacientes recibieron 25 mg de lenalidomida/día (10 mg para aclaramientos entre 30-60 ml/min), durante 21 días en ciclos de 28 días, hasta progresión o intolerancia. Los pacientes debían tener un ECOG ≤ 2 , y todos habían recibido previamente tratamiento con bortezomib. Se excluyeron los pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. El objetivo primario fue la respuesta global y su duración. La respuesta global fue del 28% (7,5% RC), y la mediana de duración de la respuesta fue de 16,6 meses. La LDH elevada se asoció a una respuesta y duración significativamente menor (38% vs 11%, 16,7 meses vs 5,8 meses, respectivamente). La toxicidad fue fundamentalmente hematológica con grado 3-4 de neutropenia en el 43% y trombopenia en el 27%. Otras toxicidades frecuentes fueron cansancio (34%), diarrea (31%) y náuseas (30%).

Los pacientes con LCM en recidiva/refractarios pueden recibir distintas terapias ya que ninguna se considera estándar en esta situación. La observación sin tratamiento es una opción para los casos de LCM indolentes en pacientes asintomáticos. Una vez que se requiere tratamiento se pueden aplicar diversos tratamientos de inmunoterapia combinada o monoterapia (7).

Tabla 1. Resultados de monoterapia en LCM refractario/recidivante.

Estudio	IBRU (Wang 2013)	TEMS* (Hess 2009)	BORT (Goy 2009)	LENA (Goy 2013)	IDEL (Kahl 2014)
Nº	111	54	155	134	40
Edad	68	68	65	67	69
Histología blastoide	15%	0%	No id.	No id.	No id.
Líneas tratamiento previa	3 (1-5)	3	1 (1-3)	4 (2-10)	4 (1-14)
TPH previo	11%	32%	No id.	29%	22%
Casos refractarios incluidos	45%	No id	37%	55%	43%
MIP1 **	86% (alto 49%)	No id (IPI \geq 3: 44%)	No id.	67% (alto 29%)	75% (alto 35%)
LDH elevada	81%	No id	36%	35%	45%
Fase avanzada (MO o/y extranodal)	72%	44 % (Bone marrow)	55% (bone marrow)	41% (bone marrow)	No id
Masa bulky	39% > 5 cm	No id	No id	33% \geq 7 cm	60% >5cm
OR	68% (RC 21%)	22%	33%	28% (RC 7.5%)	40% (RC 5%)
DOR	17.5	7.1	9.2	16.6	2.7
OS (12 m)	64,2%	47%	69%	60%	No id
SLP	58% (18 m)	17% (18 m)	25% (18 m)	20% (18 m)	22%
DSLSP	13.9	4.8	6.5	4	3.7

IBRU = Ibrutinib; TEMS = Tamsirolimus; BORT = Bortezomib; LENA = Lenalidomida; IDEL = Idelalisib. No id = no indicado. OS = supervivencia global a 12 meses. DOC = duración mediana de la respuesta (meses); SLP = supervivencia libre de progresión. DSLSP = duración SLP (meses). * Características de los 54 pacientes tratados con la rama de tamsirolimus (175/75) en donde se vio más SLP vs la terapia elegida por el investigador. ** MIP1: alto-intermedio.

Referencias: (1) -Wang ML, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;0(0):null. (2) -Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III Study to Evaluate Tamsirolimus Compared With Investigator's Choice Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(23):3822-9. (3) -Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Annals of Oncology.* 2009;20(3):520-5. (4) -Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3688-95. (5) -Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, Flinn IW, Coutre SE, Brown JR, et al. A phase 1 study of the PI3Kdelta inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood.* 2014;123(22):3398-405.

Un resumen de los estudios de terapia combinada se muestra en la tabla 2.

La combinación de bendamustina-rituximab logró un 75% de respuestas globales (50% RC) con una mediana de supervivencia libre de progresión de 18 meses (18). La combinación de bortezomib-rituximab-dexametasona consiguió un 81,3% de respuestas (44% RC), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 12 meses y una supervivencia global del 38,6% a 3 años, en un serie corta de pacientes (16 pacientes) (19). La combinación de bendamustina-rituximab-bortezomib (7 pacientes) obtuvo un 71% de respuestas (20). La cladribina en 25 pacientes obtuvo un 46% de respuestas (21% de RC), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,4 meses. La supervivencia a 2 años fue del 36% (21).

Se ha comunicado un estudio fase I en 40 pacientes con LCM refractario/recidivante con idelalisib, un inhibidor de la

fosfatidilinositol 3-quinasa p110 δ (PI3K δ), con el que se obtuvo una respuesta global de 40% con una mediana de SLP de 3.7 meses (22). El idelalisib no está autorizado en Europa ni en EEUU para el tratamiento del LCM.

Tabla 2: resultados de tratamientos combinados en LCM refractario/recidivante

Estudio	Nº	OR	DSLSP
Bendamustina + rituximab (Rummel2005)	16	75% (RC 50%)	13.9
Bortezomib + rituximab + dexametasona (Lamm 2011)	16	83% (RC 44%)	12
Bendamustina + rituximab + velcade (Friedberg 2011)	7	71%	
Lenalidomida + rituximab	52	56%	

Referencias. (1) Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3383-9. (2) Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, Hoffmann M, Chott A, Zielinski C, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica.* 2011;96(7):1008-14. (3) Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, Young F, Bernstein SH, Peterson D, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011;117(10):2807-12. (4) Wang et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncology;* 13:716-23.

En las tablas 1 y 2 se exponen los resultados de respuesta obtenida con los distintos agentes en monoterapia o terapia combinada. Por los datos de la población incluida, los pacientes del ensayo con bortezomib son los de menor riesgo al tener menos líneas de tratamiento previos y menor porcentaje de casos refractarios. De los datos obtenidos, parece que ibrutinib es el medicamento que consigue mejores respuestas en LCM refractario/recidivante en monoterapia y parece también que consigue resultados similares a la quimioterapia combinada, si bien se debe tener en cuenta que no es adecuado comparar directamente los resultados de los distintos fármacos tanto en monoterapia como en combinación (especialmente, teniendo en cuenta el bajo número de pacientes disponibles en quimioterapia combinada), ya que no existen estudios comparativos publicados entre ellos y el LCM es un grupo heterogéneo de pacientes.

Actualmente está en curso un ensayo fase 3 aleatorizado en LCM refractario/recidivante tras al menos un régimen quimioterápico que contuviese rituximab donde se comparan en proporción 1:1 ibrutinib vs tamsirolimus (NCT01646021). Está previsto incluir 280 pacientes.

CONCLUSIÓN

Ibrutinib es una opción de eficacia y toxicidad aceptable en el tratamiento de los pacientes con LCM refractarios/recidivantes en función de las características de los pacientes y otros factores relevantes. Existe una gran dificultad en comparar los diferentes ensayos realizados en LCM refractario/recidivante, más aún cuando el estudio de registro del ibrutinib es no comparativo. La terapia combinada, en la también corta experiencia publicada, obtiene unos resultados que podrían ser similares en términos generales a los de ibrutinib en el LCM refractario/recidivante, si bien el nivel de evidencia es mayor para ibrutinib.

Por otro lado, la eficacia de ibrutinib parece superior a los tratamientos en monoterapia, incluyendo tamsirolimus, único autorizado en Europa.

Para los pacientes con LCM no se recomienda el ibrutinib en aquellos con fibrilación auricular que estén anticoagulados con antagonistas de la vitamina K lo que limita la población susceptible a

recibir este tratamiento. En estos casos, otras opciones serían de preferencia.

Se requieren más estudios para aclarar cuál es el riesgo de utilizar ibrutinib con anticoagulantes no anti-vitamina K.

Existe en curso un ensayo fase 3 aleatorizado en LCM refractario/recidivante tras al menos un régimen quimioterápico que contuviese rituximab donde se comparan en proporción 1:1 ibrutinib vs temsirolimus (NCT01646021).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez realizado el impacto presupuestario que supone la comercialización de ibrutinib para linfoma de células del manto, así como un análisis coste efectividad incremental en relación a sus alternativas, se recomienda la utilización de ibrutinib frente a las alternativas en los pacientes con linfoma de células del manto refractario o en recidiva, excepto en aquellos pacientes con fibrilación auricular que estén anticoagulados con antagonistas de la vitamina K.

REFERENCIAS

- Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol.* 2007; 18 Suppl 1:i3-i8.
- 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.
- The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. All Lymphoid Neoplasms With Detailed Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes. 2015 [11 may 2015]; Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_1_9_nhl.pdf.
- Chen Y, Wang M, Romaguera J. Current regimens and novel agents for mantle cell lymphoma. *British Journal of Haematology.* 2014; 167(1):n/a-n/a.
- McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S, British Committee for Standards in H. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012; 159(4):405-26.
- Goy A, Kahl B. Mantle cell lymphoma: the promise of new treatment options. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80(1):69-86.
- Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol.* 2013; 88(12):1082-8.
- 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.
- Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood.* 2014; 123(12):1810-7.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(5):579-86.
- 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.
- Jones JA, Hillmen P, Coutre S, Tam C, Furman RR, Barr PM, Schuster SJ, Kipps TJ, Flinn IW, Jaeger U, Burger JA, Cheng M, Lee D, James DF, Byrd JC, Brien S. Pattern of Use of Anticoagulation and/or Antiplatelet Agents in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treated with Single-Agent Ibrutinib Therapy. *Blood.* 2014; 124(21):1990, abstract.
- Maluli HA, Meshkov AB. A short story of the short QT syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2013; 80(1):41-7.
- Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III Study to Evaluate Temsirolimus Compared With Investigator's Choice Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27(23):3822-9.
- Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(30):4867-74.
- Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Annals of Oncology.* 2009; 20(3):520-5.
- Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(29):3688-95.
- Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(15):3383-9.
- Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, Hoffmann M, Chott A, Zielinski C, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica.* 2011; 96(7):1008-14.
- Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, Young F, Bernstein SH, Peterson D, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011; 117(10):2807-12.
- Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, Brown DW, Ansell SM, Kurtin PJ, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer.* 2008; 113(1):108-16.
- Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, Flinn IW, Coutre SE, Brown JR, et al. A phase 1 study of the PI3Kdelta inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood.* 2014; 123(22):3398-405.



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

Pascual Marco Vera

Jefe de Servicio de Hematología y Hematoterapia. Profesor Titular de Medicina. Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. Hospital General Universitario de Alicante.

Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y Farmacoeconomía

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

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de 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, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Fundación Josep Carreras han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.