

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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

IPT, 4/2020. V1

Fecha de publicación: 31 de enero de 2020¹

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una hemopatía maligna que requiere la presencia de ≥ 5.000 linfocitos clonales/ μL durante al menos 3 meses (1). La actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 clasifica a la LLC y al linfoma linfocítico de célula pequeña como una misma entidad (2). La LLC supone la leucemia más frecuente en el mundo occidental, con una prevalencia creciente en los últimos años. Tiene una incidencia de 5-7 casos/100.000 habitantes/año, con un aumento progresivo según se incrementa la edad. Así, la incidencia en los mayores de 80 años es superior a 30 casos/100.000 habitantes/año. La mediana de edad al diagnóstico es de 72 años, con más de dos terceras partes diagnosticados en individuos de más de 65 años y solo el 10% en menores de 55 años. La LLC es más frecuente en el sexo masculino con una proporción 2:1 (3-5).

A pesar de que las últimas recomendaciones publicadas no han modificado los criterios de tratamiento de la misma, en lo referente a factores pronósticos y predictivos de respuesta sí se han incorporado como obligados de realizar la determinación del estudio en sangre periférica mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) de las posibles alteraciones citogenéticas en los cromosomas 11 (deleción 11q), 12 (trisomía 12), 13 (deleción 13q) y 17 (deleción 17p), además de las mutaciones del gen *TP53* (estas determinaciones deben realizarse antes de efectuar una nueva línea de tratamiento) y la mutación del gen *IGVH*, que únicamente debe realizarse una vez, debido a la inmutabilidad de la misma (1,6,7).

En los últimos años se ha asistido a la incorporación de nuevos fármacos para el tratamiento de la LLC tanto en el paciente en primera línea, como en el recaído o refractario, que han sido previamente analizados en diversos informes de posicionamiento terapéuticos (IPT).

Hoy en día el tratamiento de primera línea de los pacientes sin mutación de *TP53*, buen estado general y con edad ≤ 65 años sigue basándose en la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR), sobre todo en aquellos casos en los que *IGVH* está mutado. En los no mutados para *IGVH*, un estudio reciente del grupo ECOG, presenta mejores resultados con el tratamiento de ibrutinib más rituximab en comparación con FCR. En el paciente > 65 años mutado para *IGVH* la monoterapia con ibrutinib o bien alguno de los esquemas de inmunoterapia, como bendamustina más rituximab (BR) en el caso de pacientes entre 65-70 años o clorambucilo más obinutuzumab (Chl-O) en los > 70 años constituyen los estándares de tratamiento, aunque también existe nueva evidencia que parece proporcionar una ventaja a la monoterapia con ibrutinib. En el escenario de los pacientes con mutaciones de *TP53*, un grupo de

especial mal pronóstico, desde hace tiempo se reconoce ya a las pequeñas nuevas moléculas como ibrutinib, y en los casos en los que este tratamiento tenga alguna contraindicación, venetoclax o la combinación idelalisib más rituximab como superiores a los clásicos esquemas de inmunoterapia. Es por ello, que ibrutinib presenta la indicación en primera línea en cualquiera de los escenarios de la LLC (8,9).

En lo referente al tratamiento de los pacientes con recaídas o refractariedad a tratamientos previos, el tratamiento con un nuevo esquema de inmunoterapia, sea o no el mismo, cada vez presenta un protagonismo menor, sobre todo en los casos de recaídas tempranas, definidas, por debajo de los 36 meses. En este sentido, de nuevo los inhibidores del receptor de la célula B (BCRi), ibrutinib y, en menor manera, idelalisib más rituximab y los inhibidores de BCL2 (BCL2i) (venetoclax), constituyen hoy en día los tratamientos más eficaces y seguros y cuentan ya con la aprobación, como se ha comunicado previamente. Así, las tasas globales de respuesta (TGR) se sitúan en torno al 80% y, por ejemplo, en el caso de ibrutinib, en la serie con un mayor seguimiento la supervivencia libre de progresión (SLP) es de 51 meses (10-13).

En 2014 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó ibrutinib en monoterapia e idelalisib más rituximab como tratamientos de pacientes con LLC en recaída o refractaria (14,15). En 2016, venetoclax en monoterapia recibió una aprobación condicional en pacientes con LLC con deleción 17p/mutación *TP53* no adecuados para BCRi o que hubieran fallado al mismo o en ausencia de dichas alteraciones en los casos que hubieran fallado a inmunoterapia y a un BCRi (16). Esta aprobación dejó de estar sujeta a obligaciones específicas en 2018, tras la evaluación de los datos de seguimiento del estudio M14-032.

Desde la publicación del IPT previo acerca de venetoclax como monoterapia para pacientes con LLC, se han comunicado nuevas evidencias acerca de la eficacia y seguridad en ambas indicaciones, tanto en monoterapia como en combinación con rituximab, indicación objeto de este informe.

El estudio M13-982, un ensayo fase II abierto actualizó sus resultados recientemente en una cohorte de 158 pacientes con LLC y deleción de 17p (todos en recaída o refractarios, excepto 5), tratados con venetoclax. Con una mediana de seguimiento de 26,6 meses, la TGR fue del 77% con un 20% de respuestas completas (RC) y un 30% de enfermedad mínima residual (EMR) negativa, definida por citofluorometría como la presencia de un linfocito clonal en sangre periférica y/o médula ósea entre 10.000 leucocitos. No se observaron aspectos relativos a la seguridad que aportaran información adicional a la proporcionada previamente (17).

En cuanto al uso de venetoclax tras ibrutinib o idelalisib más rituximab en pacientes con LLC se han publicado dos estudios tras los datos incluidos en el M14-032. En el análisis intermedio de un ensayo clínico fase II llevado a cabo tras el anterior a los 43 pacientes iniciales de la cohorte inicial de ibrutinib se les sumaron 48 más de la cohorte de expansión. Tras el inicio de venetoclax, con una mediana de seguimiento de 14 meses la TGR fue del 65%, la mediana de SLP fue de 24,7 meses (estimada a los 12 meses del 75%) y la proyección a los 12 meses de la supervivencia global (SG) del 91%. La toxicidad más frecuente fue la hematológica y no se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento (18). De forma paralela, se han publicado los datos de 36 pacientes con LLC que progresaron tras o durante el tratamiento con idelalisib. La TGR fue del 67%, y aún no se había alcanzado la mediana de SLP (estimada a los 12 meses del 79%) ni la de SG (estimada a 12 meses del 94%), sin efectos secundarios adicionales diferentes (19).

Uno de los problemas con las indicaciones aprobadas hasta el momento de los BCRi y del BCL2i es que, a pesar de su vía de administración oral, lo que puede suponer una ventaja en cuanto a

¹Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de mayo de 2019.

menor dependencia de los tratamientos hospitalarios, son medicamentos que deben administrarse hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia a los mismos. Además, la tasa de RC obtenidas, sobre todo con ibrutinib e idelalisib son escasas y la obtención de EMR difícil de alcanzar. Venetoclax en monoterapia parece mejorar la consecución de EMR negativa, pero no lo suficiente como para hacer que en un gran número de los pacientes pueda plantearse el tratamiento con el fármaco por un periodo de tiempo limitado. El tratamiento finito podría mejorar la percepción del paciente por su tratamiento, quizás disminuir la posible resistencia y evolución clonal, y, de un modo importante, disminuir los costes asociados a fármacos con un alto impacto económico.

El presente documento constituye una extensión de la indicación de tratamiento de venetoclax, en este caso combinado con rituximab, para los pacientes adultos con LLC que, al menos, han recibido una línea de tratamiento previa.

VENETOCLAX (VENCLYXTO®)

Venetoclax es un inhibidor de BCL2 (BCL2i) que se presenta en comprimidos recubiertos con película de 10 mg, 50 mg y 100 mg.

La dosis de inicio de venetoclax, administrado por vía oral, es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis se debe aumentar de forma gradual durante un período de 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 400 mg (20 mg: semana 1; 50 mg: semana 2; 100 mg: semana 3; 200 mg: semana 4 y 400 mg: semana 5), para reducir progresivamente la masa tumoral y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT). Para la reducción del SLT se seguirán las recomendaciones expuestas en la Tabla 1. (20)

Tabla 1. Riesgo de síndrome de lisis tumoral según carga tumoral y uso de venetoclax^a

Carga tumoral	Medidas profilácticas	Monitorización
Baja Adenopatías < 5 cms y linfocitos < 25.000/μL	Hidratación oral (1,5-2 L) desde 48-72 h antes Alopurinol	Ambulante Análisis ^b , predosis, a las 6-8 h y a las 24 h de las dosis de 20 y 50 mg Predosis tras 2º ramp-up
Media Cualquier adenopatía entre 5-10 cms ó linfocitos ≥ 25.000/μL	Hidratación oral (1,5-2 L) desde 48-72 h antes (considerar iv) Alopurinol	Ambulante Análisis, predosis, a las 6-8 h y a las 24 h de las dosis de 20 y 50 mg Predosis tras 2º ramp-up Considerar hospitalización si filtrado glomerular < 80 ml/min en la dosis de 20 y 50 mg
Alta Cualquier adenopatía > 10 cms ó adenopatías entre 5-10 cms y linfocitos ≥ 25.000/μL	Hidratación oral (1,5-2 L) e intravenosa (150-200 ml/h) Alopurinol; rasburicasa si ácido úrico elevado	Hospitalizado en las dosis de 20 y 50 mg Análisis predosis, a las 4 h, 8 h, 12 h y 24 h. Ambulante en las siguientes escaladas de dosis con análisis predosis, a las 8 y 24 h

^aSe recomienda realización de tomografía axial computerizada (TAC) antes de iniciar el tratamiento con venetoclax. ^bIncluir creatinina, potasio, calcio,

fósforo, LDH, ácido úrico. Los agentes antihiperuricémicos deben administrarse entre 2-3 días antes del inicio de venetoclax a los pacientes con concentraciones previas altas de ácido úrico o aquellos que presenten un riesgo medio o alto de SLT.

Las indicaciones actuales de venetoclax aprobadas por la EMA son (20):

- Venetoclax en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.
- Venetoclax en monoterapia, está indicado para el tratamiento de la LLC:
 - en presencia de delección 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un BCRi. en ausencia de delección 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y a un BCRi.

Para la primera de las indicaciones, una vez alcanzada la dosis de venetoclax de 400 mg durante 7 días sin efectos adversos, se inicia el tratamiento combinado con rituximab, con una primera dosis de 375 mg/m² por vía intravenosa (ciclo 1, día 1; C1D1). Posteriormente, rituximab se administra cada 28 días (dosis de 500 mg/m²) hasta completar 6 ciclos. Posteriormente se continúa con venetoclax, 400 mg al día, en monoterapia hasta cumplir 24 meses, desde el C1D1 del tratamiento con rituximab.

Este IPT se refiere a la nueva indicación aprobada de tratamiento de venetoclax en combinación con rituximab en pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. La indicación se basa en los resultados de dos ensayos clínicos: el M13-365 y el GO28667 (MURANO) (21,22). Para este informe se ha empleado además de las referencias bibliográficas que constan al final del documento, el informe Venclyxto del Comité para Productos Médicos Humanos (CHMP – committee for Medicinal Products for Human Use) de 20 de septiembre de 2018 (Procedure No. EMEA/H/C/004106/II/0008) (23).

Farmacología

BCL-2 es una proteína antiapoptótica que se halla sobreexpresada en la LLC, lo que produce un aumento de la supervivencia de las células tumorales y de la resistencia a diversos fármacos antineoplásicos (20). Venetoclax es un fármaco oral que actúa como un potente inhibidor selectivo de BCL-2, donde se une directamente al sitio de unión BH3. De ese modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3, como BIM, e inicia la permeabilización de la membrana externa de la mitocondria, activa la vía de las caspasas y la muerte celular programada. En estudios preclínicos, venetoclax tiene actividad citotóxica en las células tumorales con sobreexpresión de BCL-2.

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

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

grupo de edad. Venetoclax no produce cambios en el intervalo QTc. (24).

En los estudios farmacocinéticos (PK) M13-365 y MURANO, tras la fase de ramp-up de venetoclax, la concentración plasmática antes del inicio de rituximab del C1D1 y de las siguientes dosis de rituximab fueron similares (21,22). Los parámetros PK fueron caracterizados mediante un análisis popPK, con resultados idénticos a los de análisis previos, aunque en los pacientes de Europa Central y del Este así como en los de Asia se observó un aclaramiento del fármaco inferior, en torno a un 30%, y con una exposición en la combinación 43% superior a la de pacientes de otras áreas geográficas. Aun así, la proporción muy baja de pacientes asiáticos y la ausencia de información de los pacientes centroeuropeos y del Este de Europa en cuanto a su raza, hacen que se deban tomar estos resultados con cautela. Las muestras de PK de rituximab se analizaron únicamente en el estudio M13-365 únicamente; los resultados no se vieron modificados sustancialmente con el uso de venetoclax, con un aumento de la concentración de rituximab posiblemente asociada a la depleción de células B producida por el tratamiento previo con venetoclax. En relación a los resultados del estudio farmacodinámico realizados en el ensayo clínico MURANO, con 194 pacientes de la rama experimental en cuanto a eficacia y 191 en lo referente a seguridad, y con 48 enfermos del M13-365, no encontraron diferencias en términos de eficacia y seguridad al añadir rituximab al tratamiento con venetoclax.

Eficacia

La eficacia clínica de venetoclax en combinación con rituximab en LLC ha sido analizada en dos estudios clínicos, ambos llevados a cabo con pacientes en recaída o refractarios: un ensayo clínico fase Ib (M13-365) y un estudio fase III (GO28667 ó MURANO), el cual se ha actualizado tras la publicación inicial (25).

En el M13-365, aunque no se identificó la dosis máxima tolerada, se recomendó la dosis de venetoclax 400 mg diarios para los estudios posteriores fase II y III de combinación de dicho fármaco con rituximab (21). Globalmente, 42 de los 49 pacientes obtuvieron respuesta (TGR 86%), con una tasa de RC del 51% (25 de 49 enfermos). La estimación de SLP a 2 años fue del 82% (IC95%, 66-91) y un 57% presentaron EMR negativa en médula ósea. En 13 de los pacientes en respuesta se suspendió el tratamiento: 11 de ellos con EMR negativa que permanecían libres de progresión y sin tratamiento en el momento de la publicación del estudio, mientras que los dos pacientes en RC pero con EMR positiva, progresaron más allá de 2 años sin tratamiento, aunque volvieron a alcanzar respuesta tras el reinicio del venetoclax.

Los principales resultados de eficacia del ensayo clínico fase III (GO28667 ó MURANO), un estudio abierto, internacional en el que se comparó el tratamiento con venetoclax más rituximab frente a bendamustina más rituximab en pacientes con LLC en recaída o refractaria se exponen en la Tabla 2 (22).

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LLC en recaída o refractaria, con no más de 3 líneas de tratamiento previas (al menos una de ellas con un régimen de QT) y buen estado general (ECOG 0-1). Los pacientes que hubieran recibido previamente bendamustina debían haber tenido una duración de la respuesta superior a 24 meses. No se permitió la inclusión de pacientes que hubieran recibido un trasplante alogénico previamente, la transformación a un síndrome de Richter, la afectación del sistema nervioso central por la LLC, anemia o trombocitopenias inmunes asociadas, los pacientes VIH+, VHB+ o VHC+ o aquellos con alteraciones cardíacas de grado ≥ 3 .

La rama experimental constó del tratamiento combinado de venetoclax más rituximab. Los pacientes siguieron una escalada de ajuste de dosis semanal (*ramp-up*) de 5 semanas, comenzando con 20 mg/día la primera semana y aumentando a 50 mg, 100 mg, 200

mg la segunda, tercera y cuarta semanas y, finalmente, a 400 mg de venetoclax una vez al día, para disminuir el riesgo de SLT. Una vez llegada a esta dosis, y tras una semana, se inició el tratamiento con rituximab intravenoso, a dosis de 375 mg/m² el C1D1 y posteriormente a dosis de 500 mg/m² los días 1 de los ciclos 2 al 6. La duración de los ciclos fue de 28 días. El tratamiento con venetoclax desde el C1D1 se prolongó durante 2 años, salvo progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La rama control consistió en la administración de bendamustina a dosis de 70 mg/m² los días 1 y 2 de cada ciclo, y rituximab intravenoso, a dosis de 375 mg/m² el C1D1 y posteriormente a dosis de 500 mg/m² los días 1 de los ciclos 2 al 6. La duración de los ciclos fue de 28 días. No se permitió el entrecruzamiento al brazo de venetoclax y rituximab y en los casos en que se produjo la progresión, el tratamiento de rescate fue a decisión del investigador.

Los análisis de eficacia se efectuaron por intención de tratar, y el objetivo primario del estudio fue la SLP evaluada por el investigador. Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron la SLP evaluada por el comité de investigación independiente (CRI), la SLP en los pacientes con delección 17p evaluadas por el investigador y el CRI, y las tasas de RC, SG, EMR, la duración de la respuesta, supervivencia libre de evento y el tiempo hasta el siguiente tratamiento evaluadas por el investigador y el CRI. Las evaluaciones del patrón mutacional de *IGVH*, de la mutación de *TP53* y de la delección de 17p se realizaron en un laboratorio centralizado. La RC se obtuvo tras la realización de estudios de biopsia de médula ósea y de tomografías axiales computerizadas (TAC). La EMR se evaluó en sangre periférica mediante técnica de ASO-PCR y de citometría de flujo y en médula ósea mediante citometría de flujo.

De los 489 pacientes a los que se inició el procedimiento de *screening*, se aleatorizó a 389 enfermos, 195 a la rama control (BR) y 194 a la experimental (VR). El tamaño muestral estimado fue de 370 pacientes, para detectar un HR de 0,66 en SLP, con una potencia estadística del 80%. El estudio se llevó a cabo en 109 centros correspondientes a 20 países, 14 de ellos de la Unión Europea. En febrero de 2014 se inició el procedimiento de *screening* al primer paciente. En marzo de 2014 se incluyó al primer paciente y en septiembre de 2015 al último. En mayo de 2017 se realizó el corte del estudio para el análisis intermedio de los datos y la publicación de los primeros resultados. En mayo de 2018, ya con todos los pacientes sin tratamiento, se efectuó un segundo análisis con una mediana de seguimiento de 36 meses.

La edad mediana fue de 65 años (extremos 22-85), con un predominio de varones (74%) y de raza blanca (97%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 6,7 años y la mediana de líneas previa de tratamiento fue 1 (extremos, 1-5). Las principales características demográficas, clínicas y biológicas entre los dos grupos se hallaban balanceadas. Entre las características de peor pronóstico, el 27% de los pacientes presentaban delección 17p, el 26% mutación de *TP53* y en el 68 % el gen *IGVH* no se hallaba mutado.

El objetivo primario del estudio, esto es, la SLP evaluada por el investigador a los dos años, fue del 84,9% en la rama de VR y del 36,3% en la de BR (HR 0,17; IC95% 0,11-0,25; P < 0,001) y a los 3 años del 71,4% en los pacientes tratados con VR vs 15,2% en los que recibieron BR (HR 0,16; IC95% 0,12-0,23; P < 0,001).

La probabilidad acumulada de SLP a los 2 años en pacientes con delección 17p (evaluados por el investigador) fue de 81,5% en el brazo experimental y 27,8% en el control. En pacientes sin delección 17p, la probabilidad acumulada de SLP a los dos años fue de 85,9% frente a 41%, respectivamente.

En lo referente al objetivo primario del estudio, esto es la SLP, el beneficio del tratamiento con VR se observó en todos los subgrupos analizados, incluyendo la edad (< 65, 65-75 y ≥ 75 años), líneas previas de tratamiento (1, > 1), enfermedad voluminosa (< 5, ≥ 5

cms), delección 17p, delección 11q, mutación de *TP53*, mutación de *IGVH* y refractariedad vs recaída tras el tratamiento previo.

Tabla 2. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico MURANO (mediana de seguimiento de 36 meses)

Variable	Evaluada por el investigador		Evaluada por el CRI	
	VR (n = 194)	BR (n = 195)	VR (n = 194)	BR (n = 195)
SLP ¹ , % (HR 0,16)				
	71,4	15,2		
TGR, %				
	93,3	67,7	92,3	72,3
RC + RCi ² , %				
	26,8	8,2	8,2	3,6
SG, % (HR 0,50)				
	87,9	79,5		
EMR negativa ³ , %				
Sangre periférica	62,4	13,3		
Médula ósea	15,5	1,0		
Tiempo hasta el próximo tratamiento ⁴				
	NA	23,9 meses		

¹Los resultados de SLP estimada a 3 años evaluados por el CRI fueron similares (HR 0,19; IC 95% 0,13-0,28; P < 0,001).²Las diferencias entre las RC en las evaluaciones del investigador frente a las del CRI probablemente se debieron al tamaño de las adenopatías en el límite de la significación patológica (1,5 cms).³EMR se considera negativa si < 1 célula de LLC entre 10.000 leucocitos.⁴En la rama control (BR) se precisó iniciar el tratamiento a 91 pacientes (46,7%), de los que el 78% recibieron nuevos agentes dirigidos frente a dianas. En la rama experimental (VR) se hubo de iniciar nuevo tratamiento a 27 pacientes (13,9%), 3 de los cuales fueron retratados con venetoclax. CRI: Comité de revisión independiente. VR: venetoclax más rituximab. BR: bendamustina más rituximab. SLP: supervivencia libre de progresión. HR: hazard ratio. TGR: Tasa global de respuestas. RC: remisión completa. RCi: Remisión completa con recuperación incompleta. SG: supervivencia global estimada a 3 años. EMR: enfermedad mínima residual. NA: no alcanzado.

En los 130 pacientes que completaron los dos años de venetoclax sin progresión, la probabilidad acumulada de SLP a los 6 y 12 meses de la suspensión del BCL2i fue del 92% y del 87%, con una mediana de seguimiento de 10 meses. En este momento del análisis, un 12,3% (16 de 130 pacientes) de los pacientes de la rama experimental (VR) que completaron el tratamiento experimentaron progresión (14 con EMR positiva y 2 con EMR negativa). Al final del tratamiento, de los pacientes de la rama experimental que alcanzaron EMR negativa, el 70% permanecen con EMR negativa y el 98% de ellos sin progresión.

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes que se produjeron en más del 20% de los pacientes tratados con VR fueron diarrea, neutropenia e infecciones del tracto respiratorio superior. El 65% de los pacientes presentaron al menos una reacción adversa grado 3-4. La toxicidad más importante, tanto en la rama experimental (VR) como en la rama control (BR), fue la neutropenia, que se produjo en el 61% en los pacientes que recibieron VR y en el 44% en los que recibieron BR. Cabe recordar que la mediana de tiempo recibido de tratamiento con VR fue más prolongada (22,1 meses). A pesar de que la neutropenia grado 3-4 fue más frecuente en el brazo de venetoclax (57,7% vs 38,8%), la incidencia de neutropenia febril (4%) o de infecciones grado 3-4 fue inferior en los pacientes que recibieron VR (infecciones grado 3-4 de 17,5% vs 21,8%). Las medianas de duración de las neutropenias tanto de grado 3 como 4

fueron de 8 días y el 47,9% de los pacientes tratados con VR y el 43,1% de los tratados con BR recibieron factores de crecimiento granulopoyético. El 43% de los pacientes tratados con VR experimentaron interrupción de la dosis de venetoclax y el 3% discontinuaron el fármaco por este efecto adverso.

Entre los efectos secundarios graves que se produjeron en los pacientes tratados en la rama experimental con una frecuencia $\geq 2\%$ cabe destacar: neumonías (7,6% en VR vs 8% en BR), neutropenia febril (3,8% en VR vs 8,5% en BR), anemia (1,4% en VR y 2,7% en BR) y SLT (3,1% en VR y 1,1% en BR).

En 6 pacientes (3,1%) de los que se trataron con VR se evidenció SLT de grado 3 ó 4 frente a dos enfermos (1,1%) de los que recibieron BR. Únicamente se observó un caso de SLT clínico en cada uno de los dos grupos de tratamiento.

En 6 y 5 pacientes respectivamente, tratados con VR o BR se observó progresión a síndrome de Richter. En los pacientes tratados con VR se observa una incidencia mayor de segundas neoplasias primarias (12,9% en la rama de VR vs 8,5 % en la de BR, en la actualización a 36 meses), fundamentalmente debido a una mayor frecuencia de neoplasias de piel de tipo no melanoma. Cabe recordar el mayor tiempo de exposición al fármaco de los pacientes de la rama experimental en comparación con el control. En ambos grupos la incidencia de efectos adversos que supusieron la muerte del paciente fue similar (5,2% en VR y 5,9% en BR; esto es, 11 fallecimientos en cada grupo, de los cuales 4 fueron infecciones graves en cada uno de los dos grupos).

Globalmente considerados, en el estudio MURANO se produjeron interrupciones de la dosis de venetoclax en el 71% de los pacientes, reducciones de la dosis en el 15% y discontinuaciones debidas a efectos adversos en el 16%.

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

El ensayo MURANO se ha llevado a cabo en una población de adultos mayores de 18 años. Por lo tanto no existe información sobre la aplicación de la combinación VR en población infantil. Además, no existe información sobre su uso en mujeres embarazadas ni durante el periodo de lactancia, por lo que no debe administrarse en dichas poblaciones.

La administración del número exacto de comprimidos a los pacientes durante las fases de *ramp-up* puede minimizar el riesgo de errores en la toma de medicación.

Debido a la combinación con rituximab, en los casos de serologías positivas frente a hepatitis B, se recomienda, en los casos de HBcAc+ con carga viral de VHB negativa o de baja intensidad, la administración de medicación antiviral para evitar la reactivación del VHB.

El plan de gestión de riesgos valorará las actualizaciones de los estudios en marcha y futuros con venetoclax de cara al seguimiento de la aparición de casos de síndrome de Richter y de segundas neoplasias primarias (23).

DISCUSIÓN

El ensayo clínico MURANO evalúa la eficacia y seguridad de la combinación de venetoclax más rituximab en pacientes con LLC en recaída (entre 1-3 líneas) o refractarios al último tratamiento. El comparador utilizado, la combinación de bendamustina y rituximab, se ha considerado un brazo estándar en estudios recientes llevados a cabo con BCRi.

En este estudio, por primera vez se considera a uno de los nuevos agentes orales para la LLC dentro de una estrategia de tratamiento limitado en el tiempo, lo que puede suponer una aceptación mejor por parte del paciente y la posibilidad de evitar resistencias que conlleven a evolución clonal de la LLC. La duración del tratamiento fue de 6 meses en los pacientes tratados con BR (brazo comparador) frente a 24 meses más las 5 semanas de escalada de dosis hasta alcanzar la dosis de 400 mg de venetoclax en la rama experimental de VR.

Una posible limitación del ensayo es su diseño abierto, hecho que lo somete a posibles sesgos, dada la variable principal, SLP. Sin embargo, el riesgo de sesgo se minimiza con la evaluación de un comité independiente, que aporta unos resultados similares a los del investigador.

El tratamiento de los pacientes con LLC se ha visto modificado en los últimos años con la irrupción de nuevos anticuerpos monoclonales y de las nuevas pequeñas moléculas BCRi y BCL2i. Así, en los pacientes jóvenes en primera línea sin mutación de *TP53* y con mutación somática de *IGVH* es posiblemente donde la inmunoterapia tipo fludarabina, ciclofosfamida y rituximab, continúa como estándar de tratamiento (8, 9, 11, 13). Sin embargo en el resto de escenarios, el uso del BCRi ibrutinib cada vez es más habitual y, de hecho, la EMA concedió a dicho fármaco la indicación en cualquier paciente con LLC previamente no tratada (26). Recientemente, se han comunicado los datos de un ensayo clínico de ibrutinib en comparación con inmunoterapia tipo bendamustina rituximab que favorece al primero en el tratamiento de los pacientes en primera línea y mayores de 65 años (27). Aun así, una posibilidad de tratamiento con inmunoterapia en primera línea en pacientes con mutación *IGVH* lo pueden constituir las combinaciones de bendamustina y rituximab en pacientes entre 65-75 años y de clorambucilo y obinutuzumab en los mayores de 75 años o con comorbilidades que impidan la utilización de bendamustina (28, 29). Las ventajas de estos regímenes de inmunoterapia son la duración limitada en el tiempo, un perfil de efectos secundarios más predecible sin efectos off-target asociados a los BCRi y un menor coste económico. Sin embargo, en algunos casos se podrían seleccionar clones que llevaran a una evolución a LLC más agresivas.

Ibrutinib también tiene indicación en el contexto de los pacientes en recaída y refractarios, tanto en monoterapia como en combinación con bendamustina y rituximab, al igual que la combinación idelalisib y rituximab, si bien esta última se ha utilizado menos debido a aspectos relacionados con peor seguridad y, aunque faltan estudios comparativos, quizás menor eficacia. Una de las limitaciones de los BCRi es que con ellos se obtienen un número escaso de respuestas completas y de pacientes en los que se alcance EMR negativa, incluso cuando se utilizan combinados con rituximab. Los pacientes con LLC que recaen tras un tratamiento previo con inmunoterapia tradicionalmente se han tratado con el mismo esquema, si la recaída era tardía o con otras inmunoterapias. La eficacia de estos esquemas es escasa, con medianas de SLP en el

caso de bendamustina y rituximab inferiores a 18 meses. Es por ello que se precisa de nuevos regímenes de tratamiento que idealmente deberían producir SLP más prolongadas, con duración limitada y en busca de respuestas profundas que puedan llevar a la consecución de EMR negativa, que mejoren la supervivencia de los pacientes. Por tanto, fuera del contexto del trasplante alogénico, única opción potencialmente curable de la LLC, aunque con una morbimortalidad alta, la LLC se considera hoy en día una enfermedad no curable (30).

Venetoclax en monoterapia dispone en la actualidad de indicación para el tratamiento de la LLC en presencia de delección 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un BCRi y para el tratamiento de la LLC en ausencia de delección 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y a un BCRi. En ambos casos y, aunque es posible la consecución de RC y en algunos casos de EMR negativa, se considera un tratamiento hasta la progresión o intolerancia.

La combinación de venetoclax con rituximab obtuvo en el ensayo clínico fase Ib M13-365, una tasa de RC del 51% con EMR en el 57% y SLP a los 24 meses del 82%. No se observaron riesgos asociados a la combinación VR diferentes a los observados en los estudios de monoterapia.

El ensayo clínico fase III GO28667 ó MURANO obtiene en la actualización realizada a 36 meses una disminución del riesgo de progresión o muerte del 84% en los pacientes tratados con VR en comparación con los de BR. Así, la SLP a los 3 años es del 71,4% en los pacientes con VR frente al 15,2% en los de BR. La EMR al finalizar el tratamiento de combinación fue negativa en el 62% de los pacientes tratados con VR en comparación con el 13% de los tratados con BR. Además, se observó que la obtención de EMR no dependía de tener características de mal pronóstico genético; así, los pacientes con delección 17 o mutación de *TP53* presentaron tasas similares de EMR negativa. Únicamente el 12,3% de los pacientes que finalizaron el tratamiento con venetoclax presentaron progresión posterior y, de ellos, solo dos pacientes lo hicieron tras haber alcanzado previamente EMR no detectable. Este resultado subraya la importancia de la obtención de EMR negativa y, posiblemente de su monitorización, para que, en el caso de positivización se valore la introducción de nuevo del tratamiento o bien se realicen controles más frecuentes. En este sentido, el protocolo del ensayo se enmendó para permitir la reintroducción del tratamiento con venetoclax en aquellos pacientes que cumplieren criterios clínicos de progresión. Sin embargo, este ensayo clínico no responde a la cuestión de si la combinación de VR es mejor que venetoclax en monoterapia. Tampoco en cuanto a su eficacia comparada con ibrutinib.

La mejora en la SLP se observa a lo largo de todos los subgrupos analizados, incluyendo la delección 17p, en los que la disminución del riesgo de progresión o muerte fue del 86%.

Además, la SG es superior en los pacientes tratados con VR con una disminución del riesgo de muerte del 50% (probabilidad acumulada de SG a los 3 años de 87,9% vs 79,5%), pero con solo 11% de eventos en el brazo de VR y 20% en el de BR. Estos datos, aunque positivos para VR, no son actualmente lo suficientemente maduros para extraer conclusiones definitivas, por lo que es necesario prolongar el período de seguimiento de los pacientes para aumentar la consistencia de los datos de SG. No se evalúan resultados en calidad de vida.

La discrepancia en la tasa de obtención de RC entre los investigadores y el CRI posiblemente se explica, como ya se ha comentado, por la medición de las adenopatías por TAC, lo cual pudo suponer diferencias en la interpretación de esta variable secundaria.

El perfil de seguridad es manejable con neutropenias observadas en casi dos terceras partes de los pacientes pero que no se traducen en un número mayor de infecciones. No se ha observado una incidencia más alta de SLT que la observada en monoterapia con venetoclax.

En resumen, tras la publicación del análisis intermedio y de la actualización a 36 meses se puede concluir que la combinación VR es superior a BR en términos de SLP y SG. La obtención de una tasa elevada de EMR negativa justifica el tratamiento limitado en el tiempo y el hecho de que solo dos pacientes con EMR negativa hayan recaído tras la suspensión del venetoclax al haber alcanzado el periodo previsto de tratamiento apoya el diseño del estudio. Aun así, se necesita más seguimiento para ver el patrón de recaídas y la SLP2.

La mayoría de las recomendaciones de los diferentes grupos cooperativos, sociedades científicas y opiniones de expertos posicionan al mismo nivel a ibrutinib y VR como opciones preferenciales en el tratamiento de los pacientes con LLC recaída o refractaria.

CONCLUSIÓN

Eficacia:

- La combinación de venetoclax más rituximab es superior a bendamustina rituximab en lo referente a SLP, con una HR de 0,16, consistente con el resultado obtenido en SG (HR 0,50), aunque son datos aún inmaduros que precisan de un seguimiento más prolongado.
- La obtención de una tasa de EMR negativa superior al 60% justifica la posibilidad de poder realizar un tratamiento limitado en el tiempo con la combinación VR.
- Tras una mediana de 10 meses de seguimiento de los pacientes que han finalizado el tratamiento de combinación VR, únicamente el 12% progresaron y, de ellos, más del 80% no había alcanzado EMR negativa.
- Queda por elucidar cuál será el mejor tratamiento a realizar tras las progresiones de la enfermedad. En el ensayo clínico MURANO algunos de los pacientes que han sufrido recaídas tras VR han sido tratados con BCRi, principalmente ibrutinib o retratados con venetoclax, con buenas respuestas.

Seguridad:

- La combinación VR por lo general es más segura que BR. Produce una mayor tasa de neutropenia que no se traduce en un mayor número de infecciones.
- No se ha observado un mayor número de SLT, aunque se requiere el cumplimiento de las recomendaciones de profilaxis pertinentes para evitar su aparición.
- Falta por saber en futuras actualizaciones, si VR produce una tasa similar de progresiones a síndrome de Richter y segundas neoplasias primarias.

Adecuación

- Al igual que sucede con el tratamiento en monoterapia con venetoclax, la combinación VR requiere la realización previa de una prueba de imagen, generalmente una TAC, y, según criterio médico, el ingreso en los pacientes con mayor riesgo de SLT, al menos en las primeras fases del *ramp up*, así como la realización de estudios de médula ósea para la mejor caracterización de la EMR.
- Queda por elucidar cuál sería el tratamiento de los pacientes que progresan tras VR y que ya hayan recibido BCRi.

Posicionamiento

- Dados los resultados del ensayo clínico MURANO, la combinación venetoclax-rituximab por tiempo limitado (24 meses) está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con LLC y que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- No hay datos comparativos de VR frente ibrutinib en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab ni frente a venetoclax en monoterapia, si bien VR presentaría las ventajas de posible mejor cumplimiento por parte del paciente y menor selección clonal.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Venclyxto, en combinación con rituximab, ha sido financiado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica que han recibido al menos un tratamiento previo.

La duración máxima del tratamiento no debe exceder los 24 meses a partir del día 1 del primer ciclo de rituximab, de acuerdo a lo establecido en la sección 4.2 de la ficha técnica autorizada.

La elección entre Venclyxto y las alternativas existentes se deberá basar en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131(25): 2745-60.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19; 127(20):2375-90.
3. Resultados del registro español de leucemias (REL). 2002. Disponible en: <http://www.leucemiaylinfoma.com/resources/files/f9412075-9481-479b-a8ef-81c4fd333152.pdf>.
4. National Cancer Institute. Disponible en: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_1_3_leukemia.pdf.
5. Hernández JA, González M, Hernández JM. Chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc)*. 2010 Jul 3; 135(4):172-178.
6. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer Genet*. 2013 Mar; 206(3):49-62.
7. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1):329-37.
8. Davids MS. How should we sequence and combine novel therapies in CLL? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1): 346-53.
9. Jain N. Selecting Frontline Therapy for CLL in 2018. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30; 2018(1):242-47.
10. Brown JR. Relapsed CLL: sequencing, combinations, and novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30; 2018(1):248-55.
11. García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer Á, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al; en nombre del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Update of the Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc)* 2017; 148(8): 381.e1-381.e9.

12. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018; 131(17): 1910-19.
13. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:16096.
14. EPAR summary for Imbruvica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003791/WC500177778.pdf
15. EPAR summary for Zydelig. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003843/WC500175380.pdf.
16. CHMP assessment report for Venclxyto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004106/WC500218804.pdf.
17. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(19): 1973-80.
18. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(1): 65-75.
19. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018;31(15): 1704-11.
20. Ficha técnica venetoclax (poner página web actualizada) disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_es.pdf
21. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017; 18(2):230-40.
22. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(12): 1107-20.
23. Informe Venclxyto del Comité para Productos Médicos Humanos (CHMP – committee for Medicinal Products for Human Use) de 20 de septiembre de 2018 (Procedure No. EMEA/H/C/004106/II/0008).
24. King AC, Peterson TJ, Horvat TZ, Rodriguez M, Tang LA. Venetoclax: A First-in-Class Oral BCL-2 Inhibitor for the Management of Lymphoid Malignancies. *Ann Pharmacother* 2017; 51(5): 410-16.
25. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 2019;37(4):269-77.
26. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018; 103: 1502-10.
27. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379(26):2517-28.
28. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). 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.
29. 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 Mar 20;370(12):1101-10.
30. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, Stilgenbauer S, Ghia P, Anasetti C, et al. Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(12): 2117-25.



GRUPO DE EXPERTOS GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

José Ángel Hernández Rivas

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario
Infanta Leonor. Madrid.

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

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