



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-IBRUTINIB\_LLC/V1/14042016

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

**Fecha de publicación: 14 de abril de 2016**

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 (1-3). 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.

A diferencia de la leucemia mieloide crónica, la LLC carece de una diana genética común. No obstante la señalización del receptor de célula B (CBR) se considera un factor importante en su patogénesis. La activación de la tirosin quinasa de Bruton (BTK) forma parte fundamental en la vía molecular de la transmisión de este receptor. La BTK es esencial para la activación de varias vías que determinan la supervivencia de las células B de la LLC. La unión del CBR con su ligando en las células de la LLC da lugar a un aumento de la proliferación y supervivencia de las células.

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 o sintomática, con alta carga tumoral, presencia de síntomas B o infecciones de repetición. La LLC se considera una enfermedad incurable fuera del TPH alogénico.

Los pacientes con LLC que presentan una delección 17p (del 17p) o mutación TP53, presentan 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. El porcentaje de pacientes con esta delección 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%. Por ello el tratamiento de los pacientes con LLC supone un problema de manejo práctico no resuelto que afecta a un importante número de pacientes.

### IBRUTINIB (IMBRUVICA®)

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

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

- linfoma de células 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 del 17p o mutación TP53 en los que la inmunoterapia no se considere apropiada.

Este informe se referirá a la indicación de LLC, disponiéndose de un informe de posicionamiento terapéutico separado para la indicación de Linfoma de Células del Manto (LCM).

### Farmacología

El ibrutinib es un potente e irreversible inhibidor de la tirosin quinasa 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 quinasa (4).

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 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 NFκB.

Ibrutinib está siendo evaluado en otros procesos linfoproliferativos, en los que la BTK está también implicada.

Considerando su mecanismo de acción, que inhibe la adhesión de las células, la linfocitosis absoluta ( $\geq 50\%$  de incremento de la cifra basal de linfocitos con un valor al menos de  $>5.000$  linfocitos/mm<sup>3</sup>) cabe considerarla como un efecto esperable derivado de su mecanismo de acción ( $>70\%$  pacientes con LLC y alrededor del 30% de los pacientes con LCM). La linfocitosis asociada a ibrutinib se ha estudiado en detalle recientemente (5) 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 egrésión 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 necesaria 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 (4).

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 (4).

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 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.

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 o 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 16 pacientes con LLC/ linfoma linfocítico de células pequeñas (4).

El registro para la LLC se basa en un estudio fase Ib/II (PCYC-1102-CA) y en los resultados de un estudio fase III (PCYC-1112-CA) de ibrutinib vs ofatumumab, ambos en pacientes con LLC/SLL (linfoma linfocítico) en recidiva o refractarios.

a) Estudio PCYC-1112-CA (fase III aleatorizado multicéntrico, abierto de ibrutinib vs ofatumumab) (4,6).

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

- Ofatumumab iv hasta recibir 12 dosis en 24 semanas, o bien hasta retirada por progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (lo que ocurriera antes).
- Ibrutinib 420 mg vía oral una vez al día hasta que la enfermedad progresara o apareciera toxicidad inaceptable.

El objetivo primario era la supervivencia libre de progresión (SLP) según los criterios del International Workshop on CLL Criteria (IWCLL) (evaluación por comité independiente) (11), con

una clarificación para la linfocitosis relacionada con el tratamiento (12). Objetivos secundarios fueron supervivencia global, supervivencia libre de eventos, y respuesta global entre otros.

La aleatorización se estratificaba para la presencia de la del 17p, y refractariedad a la combinación de análogos de purina con anti-CD20.

El análisis preliminar de este estudio se realizó con fecha de corte de 6-11-2013, con 146 eventos de SLP lo que representa el 83% del total de eventos de SLP planificados. Los resultados de este análisis interino cruzaron los límites de superioridad fijados por el estudio por lo que se consideró como el análisis final.

Se incluyeron 391 pacientes, más de los inicialmente planificados (350), 195 en la rama de ibrutinib y 196 en la de ofatumumab. Hubo 57 pacientes aleatorizados a ofatumumab que al progresar recibieron posteriormente ibrutinib. La mediana de edad fue de 67 años (33-88), siendo la mayoría de origen caucásico (92%) y todos tenían un ECOG al inicio del tratamiento igual o menor de 1. La histología fue LLC en 373 casos y SLL en 18. Al inicio del tratamiento el 32,5% (127) presentaban del 17p, el 31% (122) del 11q, el 56,7% presentaban estadio III-IV, masas de  $\geq 5$  cm el 57,5%. La mediana desde el diagnóstico fue de 91 meses, y la mediana de número de terapias previas recibidas fue de 2 (1-13) para todos los pacientes, 3 (1-12) para ibrutinib y 2 (1-13) en los pacientes que recibieron ofatumumab. El 92% había recibido anti-CD 20 previamente, el 81% análogos de las purinas, el 91% agentes alquilantes y el 40% bendamustina. Una minoría (2,3%) había recibido previamente un TPH autólogo o alogénico. El 45% presentaba resistencia a análogos de purinas. Un 63,2% de los pacientes tenían citopenias al comienzo del tratamiento (Hb  $\leq 11$  g/dl, plaquetas  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ , PMN  $\leq 1.500/\text{mm}^3$ ). Las características basales de ambos grupos fueron similares aunque el grupo de ibrutinib tenía una ligera mayor carga de tratamientos previos ( $\geq 3$  líneas: 52,8% vs 45,9%) y un ligero mayor porcentaje de masas  $> 5$  cm (63,6% vs 51,5%).

Los resultados fueron claramente favorables al ibrutinib teniendo una SLP, supervivencia global y respuestas significativamente superiores frente al ofatumumab.

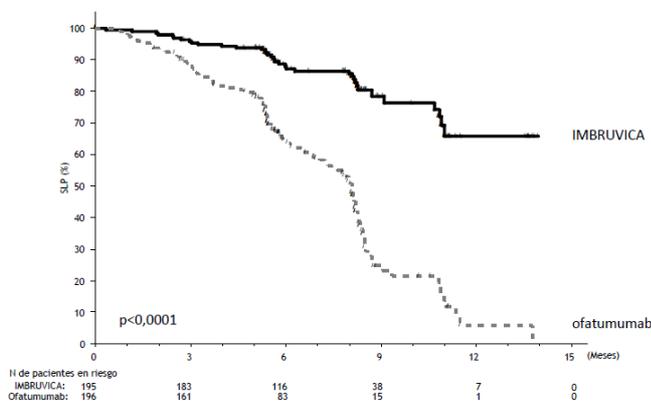
La SLP fue claramente superior en la rama del ibrutinib (HR 0,215; IC 95% 0,146 – 0,317), con una mediana de progresión de 8,1 meses con el ofatumumab vs mediana no alcanzada con el ibrutinib. Por análisis de Kaplan-Meier la SLP al año fue del 66% con ibrutinib y 6% con ofatumumab. La superioridad del ibrutinib en la SLP fue estadísticamente significativa en el análisis de sensibilidad con todas las variables estudiadas incluyendo del 17p, refractariedad a purinas, edad ( $\geq 65$  vs  $< 65$  años), números de líneas de tratamiento previas ( $\geq 3$ ,  $< 3$ ), estadio III-IV, enfermedad bulky, y B2-microglobulina ( $\geq 3,5$  mg/l,  $< 3,5$ ) entre otras. Para el caso de los pacientes con del 17p la mediana de la supervivencia libre de progresión con ofatumumab fue de 5,8 meses vs no alcanzada con ibrutinib.

La estimación de la supervivencia global por Kaplan-Meier a los 12 meses fue de 90,2% con ibrutinib y 81,3% con ofatumumab, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa y favorable a ibrutinib, con un HR de 0,34 (IC95% 0,24-0,79) (RAR 8,9%; NNT de 11 pacientes), sin que se haya alcanzado la mediana en ninguno de los brazos de tratamiento.

La respuesta global (RC, CRi, nPR o PR) medida por el comité de revisión independiente fue del 42,6% en ibrutinib vs 4,1% con ofatumumab ( $p < 0,0001$ ). Un 20% de los pacientes tratados con ibrutinib tuvieron RP con linfocitosis. Si se considera la remisión parcial con linfocitosis (PRL) las respuestas fueron 62,6% vs 4,1% respectivamente ( $p < 0,0001$ ). No hubo ninguna remisión completa

en ninguna de las dos ramas del estudio. La mediana a inicio de la respuesta con el ibrutinib fue de 1,8 meses.

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (población por intención de tratar) en el estudio PCYC-1112-CA**



Se observó linfocitosis en el 69% de los pacientes tratados con ibrutinib. La linfocitosis se resolvió con el seguimiento en el 77% de los casos.

En los pacientes con citopenias basales, hubo más casos en la rama de ibrutinib que mejoraron la neutropenia o trombopenia comparado con el ofatumumab: 63% vs 32% y 72% vs 22%, respectivamente.

La discontinuación del tratamiento por efectos adversos se produjo en pocos casos en ambas ramas: en el 4,1% de los pacientes tratados con ibrutinib y en el 3,6% de los tratados con ofatumumab. La mediana (y máximo) de tiempo en tratamiento fue de 8,6 meses (16,1) para el ibrutinib y de 5,3 meses (7,4) para el ofatumumab.

Efectos adversos grado 3-4 se informaron en el 50,8% de los pacientes con ibrutinib vs 38,7% con el ofatumumab. Las citopenias grado 3-4 ocurrieron en los siguientes porcentajes en la rama de ibrutinib vs ofatumumab: anemia 4,6% vs 7,9%, neutropenia 16,4% vs 13,6%; trombopenia 5,6% vs 4,2%. Otras efectos adversos grado 3-4 (ibrutinib vs ofatumumab): diarrea 4,1% vs 1,6%; artralgias-mialgias 4,1% vs 1,6%; infecciones 24% vs 22%; neumonía 7% vs 5%; fibrilación auricular 3,1% vs 0%. La incidencia global de fibrilación auricular de cualquier grado fue: 5,1% (10 casos) vs 0,5% (1 caso). En un caso se discontinuó el ibrutinib por fibrilación auricular.

Eventos hemorrágicos se informaron en el 43,6% de los pacientes con ibrutinib vs 11,5% en la rama de ofatumumab. Sin embargo los eventos hemorrágicos mayores fueron poco frecuentes en ambas ramas: 1% (2 pacientes) con el ibrutinib vs 1,6% (3 pacientes) con el ofatumumab.

#### b) Estudio PCYC-1102-CA (fase Ib/II) (4,7)

Estudio abierto, no aleatorizado, multicéntrico fase Ib/II en 85 pacientes con LLC refractaria/recidivante o de novo. Su 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 International Workshop on CLL (IWCLL) (8). Se incluyeron 85 pacientes refractarios/recidivantes, 51 recibieron 420 mg/día y 34 pacientes recibieron 840 mg/día. Ibrutinib se administró hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. No hubo diferencias de respuesta entre ambas dosis de ibrutinib. Aquí se resumirá exclusivamente a la población de 51 pacientes con LLC refractaria/recidivante que recibieron la dosis de 420 mg/día de ibrutinib.

La mediana de edad de los 51 casos de LLC refractarios/recidivantes tratados con 420 mg/día de ibrutinib fue de 68 años (37-82). La mediana desde el diagnóstico de 79 meses, con una mediana de tratamientos previos de 3 (1-12) incluyendo análogos de las purinas (92,2%), rituximab (98%), agentes alquilantes (86,3%), bendamustina (39,2%), alemtuzumab (21,6%) y ofatumumab (19,6%). Al momento de iniciar el ibrutinib el 39,2% estaban en estadio IV, el 45,1% tenían masas adenopáticas > 5cm, el 35,3% presentaban delección 17p y el 31,4% delección 11q. La mediana de seguimiento fue de 16,4 meses.

La respuesta global fue del 64,7% (IC 95% 50,1 – 77,6%), solo 2 (3,9%) RC, el resto respuestas parciales. Si se incluía la categoría de respuesta parcial con linfocitosis la respuesta global ascendía al 78,4%. La mediana a la obtención de la respuesta fue de 1,9 meses. La mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado, con unos extremos de 3,9 a 24,2 meses. La supervivencia libre de progresión a 12 y 24 meses fue del 89,8% y 82,3% (IC 95%: 64,2-91,8). La supervivencia global a los 24 meses fue del 89,6% (IC 95%: 76,8-95,5).

En el subgrupo de pacientes con del 17p las respuestas fueron similares al grupo global: respuesta global 64% (88% si se tiene en cuenta la RP con linfocitosis). La SLP a 12 meses fue del 78,2%.

#### 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 (4). Los pacientes con LCM se trataron con una dosis de 560 mg una vez al día y los pacientes con LLC con una dosis diaria de 420 mg. 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 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.

Concretamente, en el estudio de fase III para LLC, el 51% de pacientes tratados con ibrutinib presentaron toxicidad de grado 3-4, frente a un 39% con ofatumumab (diferencia estadísticamente significativa; RAR 12%; NND de 8 pacientes). Las reacciones de grado 3-4 más frecuentes en la rama de ibrutinib fueron neutropenia (16%), anemia (8%), neumonía (7%), trombocitopenia (6%), diarrea (4%). Todos ellos fueron grado 3 y en ningún caso dieron lugar a la suspensión de la medicación e infección urinaria (4%). En el 4% de los pacientes tratados con ibrutinib se dieron reacciones adversas fatales, principalmente por infecciones, frente a un 5% con ofatumumab.

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,...), 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 solo 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 asociados con y sin trombopenia. 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 dado la interacción con la vía metabólica del CYP3A4, por lo que 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.

La contraindicación para usar anticoagulantes anti-vitamina K con ibrutinib supone un problema de manejo en los pacientes con fibrilación auricular, hecho frecuente en la población afecta de LLC como LLC. 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) (9).

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<sup>3</sup>). En caso de leucostasis se recomienda suspender temporalmente el ibrutinib, hidratar y administrar tratamiento citoreductor si procede.

Se ha informado de un 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

Con cada progresión o recidiva de la LLC el tratamiento subsiguiente obtiene menores respuestas haciéndose la enfermedad resistente a los tratamientos disponibles. Los pacientes que progresan precozmente tras finalizar un tratamiento de inmunquimioterapia (antes de los 3 años) tienen una supervivencia global de 1 a 2 años tras administrar tratamiento de rescate, un curso similar a aquellos pacientes refractarios iniciales.

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. No se dispone de datos de ibrutinib en primera línea de LLC en pacientes con la mutación 17p/TP53, ya que el estudio principal fue en pacientes que ya hubieran recibido una primera línea de tratamiento.

Analizando ahora los datos relativos a la inmunquimioterapia, comparado con alemtuzumab, la tasa de respuesta en pacientes 17p/TP53 tanto en primeras como en pacientes con recaída previa es similar a las observadas con ibrutinib en pacientes en recaída (oscila entre el 40 y el 64% para alemtuzumab, siendo para ibrutinib del 47,6 al 64% y del 67% al 88% considerando respuestas parciales con linfocitosis). Sin embargo, la SLP es mayor para ibrutinib (de 28 meses según el estudio 1102 y no alcanzada aún en el estudio 1112 frente a 6-10 meses con alemtuzumab) (4,10-12).

Comparado de la misma manera con FCR (pacientes en primera línea y en recaída), la tasa de respuesta también es similar a ibrutinib en pacientes en recaída (oscila del 35 al 68% para FCR), y de nuevo la SLP es más elevada con ibrutinib (para FCR la SLP fue de 5 a 11 meses) (4,13).

Respecto a seguridad, alemtuzumab presenta mayor toxicidad que el ibrutinib con una alta tasa de infecciones, lo que es lógico ya que el alemtuzumab deplecciona linfocitos B, T y células NK produciendo una inmunodeficiencia severa. El ibrutinib, por su mecanismo de actuación, no afecta a los linfocitos T y se asocia a menos infecciones que alemtuzumab (4,10,12,14)

Todo ello parece indicar que la inmunquimioterapia (especialmente alemtuzumab) en los casos de LLC con 17p/TP53, ofrecería resultados inferiores a los obtenidos con ibrutinib en términos de SLP y tasa de respuesta, teniendo en cuenta además que los datos han sido obtenidos en pacientes en recaída para ibrutinib, por lo que es esperable que en primera línea estos resultados sean incluso mejores. Sin embargo, debido a la ausencia de datos de pacientes con 17p/TP53 tratados en primera línea con ibrutinib, se consideró que el medicamento debía indicarse en aquellos pacientes en los que existiera una verdadera necesidad médica, es decir, en aquellos en los que por sus características, no se considere adecuado administrar quimio-inmunoterapia.

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 (15). El registro del ofatumumab se realizó en base a un estudio no comparativo en 138 pacientes con LLC refractaria a fludarabina-alemtuzumab (grupo FA) o bien refractarios a fludarabina y enfermedad bulky (grupo BF) (16). La respuesta global fue del 58% (FA) y 47% (BF), con una mediana de

SLP de 5,7 meses y de 5,9 meses en el grupo FA y BF respectivamente.

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 (17).

Actualmente está en marcha un estudio fase 3 que compara bendamustina-rituximab vs ibrutinib-rituximab vs ibrutinib en el tratamiento inicial de la LLC (NCT01886872).

El idelalisib, un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa p110δ (PI3Kδ), se autorizó en Europa el 18-9-2014 en combinación con rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC):

- que han recibido al menos un tratamiento anterior, o bien
- como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes no adecuados para quimioinmunoterapia.

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 la compañía ha decidido paralizar el reclutamiento de los estudios de idelalisib en primera línea, por lo que hasta no disponer de mayor información no se recomienda el uso de idelalisib en primera línea de tratamiento de LLC (18).

La autorización del idelalisib se realizó en base al aumento en supervivencia libre de progresión observada en un estudio fase 3 randomizado donde se comparaba idelalisib más rituximab vs rituximab en monoterapia (19,20). Se incluyeron un total de 220 pacientes con LLC y diversas comorbilidades que no hacía aptos a los pacientes a recibir agentes citotóxicos. La mediana de edad fue de 71 años (48-92). La mediana de agentes administrados previamente fue de 3 (1-12). La mayoría (90%) de los pacientes habían recibido rituximab previamente, el 60% fludarabina y el 56% bendamustina. El idelalisib (150 mg/12h por vía oral) más rituximab resultó claramente superior frente a la monoterapia con rituximab consiguiendo una mejor SLP (mediana de SLP fue de 5,5 meses con el rituximab vs mediana no alcanzada con idelalisib más rituximab, HR 0,15, P <0,001), mejor respuesta global (81% vs 13%, P 0,001), y mejor supervivencia global al año (92% vs 80%, P 0,02). De los 110 pacientes tratados con idelalisib, el 42% presentaban del 17 p. La presencia de del 17p no influyó en la respuesta al idelalisib. El idelalisib fue bien tolerado sin incremento evidente de las toxicidades comparado con el rituximab en monoterapia. En el perfil de reacciones adversas descritas como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ) y de grado  $\geq 3$  se destacan infecciones, neutropenias, diarreas/colitis y aumento de las transaminasas.

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. El cambio a otro anticoagulante no anti-vitamina K es una posibilidad que requiere valoración detenida. Pese a que existen ciertos datos al respecto, se requieren más estudios que valoren el potencial hemorrágico del ibrutinib, su asociación con anticoagulantes no anti-vitamina k, y el impacto clínico en el acortamiento del QT relacionado con el fármaco.

## CONCLUSIÓN

Para los casos de LLC con delección 17p o mutación TP53, ibrutinib e idelalisib asociado a rituximab son los medicamentos que han mostrado mejores respuestas, similares a las obtenidas en

pacientes sin esta alteración genética en segundas y posteriores líneas de tratamiento, por lo que sería razonable emplearlas de preferencia. De la misma manera, podrían considerarse medicamentos adecuados en pacientes con la delección 17p o la mutación TP53 en primera línea de tratamiento, si bien la evidencia disponible es limitada en este escenario y por tanto, su uso se considera en aquellos casos en los que la inmunoterapia no se considere adecuada. No hay estudios que comparen idelalisib más rituximab con ibrutinib en la LLC con del 17p o mutación TP53, por lo que la opción por uno u otro tratamiento dependerán de las características del paciente y otros factores relevantes. 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, hasta no disponer de mayor información, no se recomienda el uso de idelalisib en primera línea de tratamiento de LLC.

En el caso de líneas posteriores de tratamiento y para aquellos pacientes sin la del 17p o mutación TP53, ibrutinib se podría considerar una opción más al resto de alternativas, en función de las características del paciente y otros factores relevantes.

Se desconoce cuál sería la duración óptima del tratamiento, y tampoco se dispone de reglas de parada en este escenario.

Para los pacientes con LLC no se recomienda el ibrutinib en aquellos con fibrilación auricular 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 cual es el riesgo de utilizar ibrutinib con anticoagulantes no anti-vitamina K.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas en pacientes con leucemia linfocítica crónica que hayan recibido al menos un tratamiento previo, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. National Cancer Institute. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/sections.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/sections.html) (acceso Junio 2015).
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. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf) (acceso Junio 2015)
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. Maluli HA, Meshkov AB. A short story of the short QT syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2013; 80(1):41-7.
10. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, Sirard C, Mayer J. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10; 25(35):5616-23.
11. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol*. 2012 May 10; 30(14):1647-55.
12. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004 May 1; 103(9):3278-81.
13. 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. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376(9747):1164-74.
14. 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 Apr 16; 125(16):2497-506.
15. Ficha técnica de ofatumumab. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001131/WC500093091.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf) (acceso Junio 2015).
16. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1749-55
17. Informes públicos de evaluación de rituximab. Disponibles en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human\\_med\\_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (acceso Junio 2015).
18. Idelalisib (Zydeling®): restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_05-idelalisib.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_05-idelalisib.htm) (acceso marzo 2016).
19. Informe público de evaluación de Idelalisib. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003843/WC500175379.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf) (Acceso Junio 2015).
20. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370(11):997-1007.

## 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.

#### 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.