



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-IDELALISIB_LLC/V1/14042016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de idelalisib (Zydelig®) 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) de los que el 67% tienen 65 años o más al diagnóstico. Es una enfermedad de personas de edad avanzada, con una edad mediana en el momento del 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. En España, la incidencia de la LLC (nº casos/100.000 individuos/año) es de 4,2 en hombres y de 3,2 en mujeres y la edad media al diagnóstico es de 70 años (2).

A diferencia de la leucemia mieloide crónica, la LLC carece de una diana genética común.

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 (3). La LLC se considera una enfermedad incurable fuera del Trasplante de Precursores Hematopoyéticos (TPH) alogénico, siendo el tratamiento inicial estándar la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

Los pacientes con LLC que tienen delección (del) 17p o mutación TP 53 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 (2). El porcentaje de pacientes con del 17p al diagnóstico es bajo (7%) y de mutación TP 53 entre un 8 y 12%, pero en ambos casos se incrementa al progresar la enfermedad de tal forma que los casos recidivantes tienen una incidencia cercana al 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.

IDELALISIB (ZYDELIG®)

Idelalisib está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos con 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.

Idelalisib está indicado en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractario a dos líneas de tratamiento anteriores.

Este informe se refiere a la indicación de LLC, disponiéndose de un informe de posicionamiento terapéutico separado para la indicación en LF.

Idelalisib se presenta en comprimidos recubiertos con película de 100 mg y 150 mg. La dosis recomendada de idelalisib es de 150 mg, administrados por vía oral dos veces al día. Se debe continuar el

tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.

Farmacología

Idelalisib, es un medicamento oral, un inhibidor selectivo de la fosfatidilinositol 3-quinasa p110δ (PI 3-quinasa o PI3K) delta - esencial para la activación, proliferación y supervivencia de los linfocitos B. La señalización PI3K delta es hiperactiva en muchas leucemias y linfomas de células B e impulsa la proliferación, supervivencia y movimiento del tejido linfoide. El idelalisib, al actuar sobre esta enzima y bloquear sus efectos, causa la muerte de las células cancerosas y retrasa o detiene la progresión del cáncer.

Idelalisib se metaboliza principalmente en el hígado, mayoritariamente a través de la aldehído oxidasa, y en menor medida a través de CYP3A y la UGT1A4. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacción cuando se administra de forma concomitante con otros medicamentos de uso general en la población (sobre todo aquellos inhibidores o inductores de CYP3A). Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. Se debe evitar su administración conjunta de idelalisib con inductores del CYP3A moderados o fuertes como la rifampicina, fenitoína, hierba de San Juan, o carbamazepina porque puede disminuir su eficacia. No se considera necesario ajustar la dosis inicial de idelalisib cuando se administra con inhibidores CYP3A / gp-P, aunque se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas. La administración conjunta de idelalisib con sustratos de CYP3A (analgésicos como el fentanilo, la metadona, anticoagulantes orales, antihipertensivos como amlodipino y diltiazem y antifúngicos como el itraconazol) pueden aumentar sus exposiciones sistémicas y aumentar o prolongar su actividad terapéutica y las reacciones adversas por lo que se recomienda una monitorización estricta. Idelalisib no debe administrarse conjuntamente con lovastatina o simvastatina, midazolam, beta agonistas inhalados, o inhibidores de la fosfodiesterasa como sildenafil. No se ha observado aparente impacto del aclaramiento de creatinina en la farmacocinética del idelalisib. Tampoco se observaron diferencias en su farmacocinética en función del género, raza o edad. Sin embargo, en estudios en individuos con disfunción hepática moderada (Child-Pugh Clase B) o severa (Child-Pugh Clase C), las concentraciones de idelalisib fueron aproximadamente un 60% mayores. Por esta razón, aunque se ha acordado que ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario, la ficha técnica sí describe la necesidad de un seguimiento más intenso de las reacciones adversas en estos pacientes. No hay datos suficientes para hacer recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave pero se recomienda precaución en esta población, así como vigilar intensamente las reacciones adversas.

La vida media de eliminación terminal de idelalisib fue de 8,2 h (rango: 1,9; 37,2) y el aclaramiento aparente de idelalisib fue de 14,9 (rango: 5,1; 63,8) L / h tras idelalisib 150 mg administración oral dos veces al día. Si el paciente olvida tomar una dosis de idelalisib y han pasado menos de 6 h, debe tomar la dosis olvidada tan pronto como sea posible y reanudar el horario de dosificación normal. Si un paciente olvida una dosis y han pasado más de 6 h, no debe tomar la dosis omitida, sino simplemente reanudar el horario habitual. Se desconoce si se excreta en la leche humana y, como no se puede descartar un posible riesgo, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento.

Eficacia

La eficacia clínica de idelalisib para el tratamiento de la LLC fue establecida en el estudio pivotal 312-0116, un ensayo clínico fase III aleatorizado, controlado y doble ciego. Se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad de idelalisib en combinación con rituximab en

comparación con placebo + rituximab en pacientes adultos con LLC previamente tratada en quienes no se consideraba adecuado el tratamiento con quimioterapia (4). El estudio incluía pacientes con LLC que hubieran progresado en los 24 meses siguientes a un tratamiento antiCD20 o dos regímenes citotóxicos y no fueran candidatos a recibir quimioterapia citotóxica, ya fuera por neutropenia o trombopenia grado ≥ 3 causada por tratamientos previos, aclaramiento de creatinina < 60 ml/min o puntuación en escala CIRS > 6 . Un total de 220 pacientes fueron asignados al azar 1: 1 (110 pacientes en cada brazo) para recibir 8 ciclos de rituximab (primer ciclo a dosis de 375 mg/m²) seguido de 4 dosis de 500 mg/m² cada 2 semanas y de 3 dosis de 500 mg/m² cada 4 semanas en combinación con un placebo oral o con idelalisib 150 mg administrado dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad fue 71 años (rango: 47-92). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los pacientes incluidos en ambos grupos. Los pacientes se estratificaron según delección *17p* o mutación *TP53* y estado mutacional de los genes que codifican la región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (*IGHV*): el 43,2% tenía una delección cromosómica *17p* y/o mutación de tumor supresor *p53*, y el 83,6% tenían mutación de genes para la región variable de inmunoglobulina de cadena pesada. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la LLC a la asignación al azar fue de 8,5 años. El número medio de tratamientos previos fue de 3. Casi todos (95,9%) los sujetos habían recibido anticuerpos monoclonales anti-CD20 con anterioridad. La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Como variables secundarias se evaluaron la supervivencia global (SG), las tasas de respuesta global (TRG) y de ganglios linfáticos o nodular (RGL).

Tabla 1: Medidas de eficacia clínica estudio fase III Idelalisib+R vs R+placebo

	Idelalisib + R N = 110	Placebo + R N = 110
SSP Mediana (meses) (IC del 95 %)	NA (10,7; NA)	5,5 (3,8; 7,1)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,18 (0,10; 0,32)	
Valor p	<0,0001	
TRG* n (%) (IC del 95 %)	82 (74,5 %) (65,4; 82,4)	16 (14,5 %) (8,5; 22,5)
Razón de probabilidades (IC del 95 %)	17,28 (8,66; 34,46)	
Valor p	<0,0001	
RGL** n/N (%) (IC del 95 %)	94/102 (92,2 %) (85,1; 96,6)	6/101 (5,9 %) (2,2; 12,5)
Razón de probabilidades (IC del 95 %)	165,5 (52,17; 524,98)	
Valor p	<0,0001	
SG^ Mediana (meses) (IC del 95 %)	NA (NA; NA)	NA (12,8; NA)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,28 (0,11; 0,69)	
Valor p	0,003	

IC: intervalo de confianza; R: rituximab; n: número de sujetos con respuesta; N: número de sujetos por grupo; NA: no alcanzada. Los análisis de la supervivencia sin progresión (SSP), tasa de respuesta global (TRG) y tasa de respuesta de los ganglios linfáticos (RGL) se basaron en la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI).

*TRG definida como el porcentaje de sujetos que alcanzaron una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) de acuerdo con los criterios de respuesta de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2013 y de Cheson (2012).

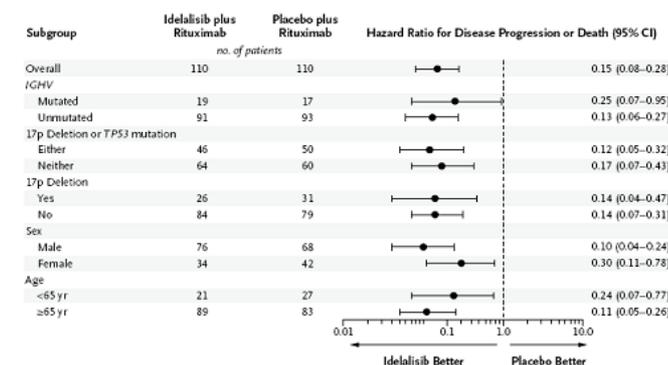
**RGL definida como el porcentaje de sujetos que alcanzaron una reducción ≥ 50 % en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones índice. En este análisis solo se incluyó a los sujetos que tenían evaluaciones tanto en la situación basal como en ≥ 1 ocasión valorable posterior a la situación basal.

^ El análisis de la supervivencia global (SG) incluye datos de sujetos que recibieron placebo + R en el ensayo pivotal.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1. En comparación con rituximab más placebo, el tratamiento con rituximab más idelalisib resultó también en mejoras estadísticamente significativas en el bienestar físico, social y funcional de los enfermos. La SLP en el brazo idelalisib más rituximab fue superior a placebo más rituximab (Hazard ratio (HR) [IC 95%] = 0,18 [0,10 - 0,32]; Análisis provisional 2). La mediana de SLP de los pacientes tratados con idelalisib más rituximab no se alcanzó y para placebo

más rituximab fue de 5,5 meses. A las 24 semanas, la tasa de SLP de idelalisib más rituximab fue del 93% frente al 46% para placebo más rituximab. En el análisis de subgrupos (ver tabla 2) se observó que, en la variable SLP, idelalisib más rituximab se asoció a una mayor SLP en todos los subgrupos, incluyendo aquellos con del *17p* / *TP53* o *IGHV* no mutada y en pacientes con 65 años o más. Los pacientes tratados con idelalisib más rituximab presentaron unas tasas de SG, TRG y RGL mayores que las del grupo control.

Tabla 2: Análisis de SLP por subgrupos



El estudio de Fase II (estudio 101-08) consta de un único brazo con 64 pacientes. Se estudió la eficacia y seguridad de idelalisib combinado con rituximab en pacientes ≥ 65 años con LLC o linfoma linfocítico de células pequeñas previamente no tratados. Hay que destacar que este estudio incluye 9 pacientes con alteraciones genéticas del *17p*/*TP53* no tratadas previamente. En estos 9 pacientes se observó una respuesta global en el 100% de los casos, así como una SLP y una SG a los 12 meses del 100% (4,5).

Seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en el ensayo pivotal de fase III para LLC y siete ensayos de fase I y II para LLC y linfoma no Hodgkin indolente (iNHL) (incluyendo el fase II pivotal para iNHL). Además de la evaluación de los 220 pacientes que participaron en el ensayo de fase III, en los ensayos de fases I y II se evaluó la seguridad de idelalisib en otros 490 pacientes con neoplasias hematológicas malignas, que incluían a 354 sujetos que recibieron idelalisib (cualquier dosis) como medicamento único y a 136 sujetos que recibieron idelalisib en combinación con anticuerpos monoclonales antiCD20 (3). El perfil de toxicidad observado para todos los sujetos con linfoma folicular y LLC tratados con idelalisib es similar y parece obedecer al mecanismo de acción de esta clase nueva de medicamentos. Los acontecimientos adversos más frecuentemente descritos (≥ 20 % de los pacientes) han sido diarrea, fatiga, náuseas, tos, pirexia, neutropenia y elevación de transaminasas. La incidencia de fiebre y erupción cutánea fue marcadamente más alta en los sujetos que recibieron terapia de combinación (43,4% frente a 26,4% y 29,7% frente a 17%, respectivamente), en consonancia con los perfiles de toxicidad ya conocidos de los agentes de combinación utilizados.

En el estudio pivotal fase III de combinación, no hubo un aumento general de la tasa de eventos adversos con la adición de rituximab a idelalisib, en comparación con el placebo y rituximab. Más del 90 % de los pacientes sufrieron al menos un evento adverso. El 40% de los pacientes en el grupo de idelalisib y el 35% en el grupo de placebo sufrieron al menos un evento adverso grave. En el grupo de idelalisib, 9 pacientes (8%) tuvieron que suspender el

tratamiento debido a eventos adversos, siendo las alteraciones gastrointestinales y las alteraciones cutáneas las causas más comunes de suspensión (6 casos). En el grupo de placebo 11 pacientes (10%) tuvieron que suspender el tratamiento, siendo las infecciones y los desórdenes respiratorios las causas más comunes de la interrupción del tratamiento (8 casos).

Las elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron rituximab e idelalisib que en los que recibieron placebo y rituximab; fueron de grado ≥ 3 en seis pacientes (5%) en el grupo de la combinación con idelalisib, con una mediana de inicio de 8 a 16 semanas (4 pacientes reiniciaron con éxito).

Se han descrito casos de neumonitis en ensayos clínicos con idelalisib. Los pacientes que presenten eventos pulmonares graves que no responden a antibioticoterapia deben ser estudiados para neumonitis inducida por fármaco. Si se sospecha neumonitis inducida por idelalisib, se debe interrumpir el tratamiento.

Debido a que el tiempo de exposición fue corto, las reacciones adversas tardías no están adecuadamente representadas. El 81% de pacientes para el grupo de idelalisib todavía estaban recibiendo el fármaco del estudio en el momento de la terminación del estudio comparado con sólo el 52% en el grupo placebo, siendo la progresión de la enfermedad la razón más común para la interrupción del tratamiento.

Recientemente se han comunicado una mayor incidencia de efectos adversos graves y un incremento del riesgo de muerte (mayoritariamente asociado a infecciones) en los 6 primeros meses del tratamiento con idelalisib en 3 estudios fase III que evalúan la adición de idelalisib a bendamustina y rituximab en primera línea de LLC y la combinación de idelalisib con rituximab o idelalisib junto a rituximab + bendamustina en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente en recaída. Estas combinaciones están actualmente fuera de las indicaciones autorizadas para idelalisib (6).

DISCUSIÓN

La eficacia y seguridad de idelalisib para la indicación de LLC se apoya fundamentalmente en un estudio fase III aleatorizado en combinación con rituximab en pacientes con LLC en recaída.

En este estudio, la combinación de idelalisib + rituximab fue superior al tratamiento con rituximab en monoterapia en cuanto a la variable principal, que fue la SLP. También se observaron diferencias significativas a favor del grupo de idelalisib en variables secundarias como la TRG, la RGL y la SG. Por otra parte, la duración media de la SLP entre los pacientes que recibieron placebo y rituximab fue de 5,7 a 5,9 meses, similar a la descrita en otros ensayos clínicos en pacientes que recibieron monoterapia con ofatumumab (7), otro anticuerpo anti-CD20 aprobado como monoterapia para la enfermedad que es resistente a la fludarabina y alemtuzumab. Una de las limitaciones a destacar del ECA pivotal es que el periodo de seguimiento ha sido excesivamente corto, por lo que se desconoce el efecto del idelalisib a medio y largo plazo. En 2017 se publicarán los resultados de la fase de extensión de este estudio, lo que permitirá tener una visión más amplia de su eficacia y seguridad.

Los pacientes con LLC en recaída a menudo tienen opciones limitadas, debido a la aparición de resistencia, o la persistencia de los efectos tóxicos de terapias anteriores. Esto es particularmente cierto para los pacientes de edad avanzada y las personas con enfermedades coexistentes. Rituximab se utiliza comúnmente en estos pacientes aunque no ha sido aprobado en monoterapia. Las tasas de respuesta a rituximab varían, y la duración de la SLP es generalmente corta (8,9), por lo que rituximab en monoterapia no

parece ser el mejor comparador posible. Este ensayo se llevó a cabo en una población no adecuada para tratamiento convencional con quimioterapia. Los pacientes se definieron como menos capaces de recibir quimioterapia citotóxica sobre la base de mielosupresión grave de la quimioterapia anterior, función renal reducida, o una puntuación CIRS de más de 6 para enfermedades coexistentes no relacionadas con LLC. Estos pacientes se excluyen con frecuencia de los ensayos clínicos debido a la presencia de enfermedades coexistentes y sin embargo son pacientes que se ven a menudo en la práctica clínica y donde existe una necesidad médica no cubierta de tratamientos efectivos y con toxicidad aceptable. También se estratificaron los pacientes de acuerdo a marcadores citogenéticos conocidos de mal pronóstico. El tamaño del efecto observado no tiene precedentes en esta población pre-tratada y frágil (HR para SLP $< 0,2$) y, es muy relevante que el efecto beneficioso también se observe en los subgrupos de pacientes con del 17p y la mutación TP53, conocido como un grupo de peor pronóstico y de mala respuesta a la quimioterapia convencional. Además, el estudio 101-08, en el que se incluyó a 9 pacientes *naïve* con mutaciones de este tipo, obtuvo buenos resultados, aunque todavía hay que valorar con prudencia estos datos debido al bajo número de pacientes.

Analizando ahora los datos relativos a la inmunoquimioterapia, comparado con alemtuzumab (10-12), la tasa de respuesta en pacientes 17p/TP53 tanto en primeras como en pacientes con recaída previa es inferior a las observadas con idelalisib (oscila entre el 40 y el 64% para alemtuzumab, siendo para idelalisib del 78% al 100%). Además, la SLP es previsiblemente mayor para idelalisib (no alcanzada aún ni en el estudio pivotal, ni en el estudio 101-08 pero con el 100% de los pacientes sin progresión al año en pacientes 17p en primera línea frente a 6-10 meses con alemtuzumab).

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

Todo ello parece indicar que la inmunoquimioterapia (especialmente alemtuzumab) en los casos de LLC con 17p/TP53, ofrecería resultados inferiores a los obtenidos con idelalisib en términos de SLP y tasa de respuesta. Sin embargo, debido al bajo número de pacientes con 17p/TP53 tratados en primera línea con idelalisib, 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. 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 (ver apartado de seguridad) 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 (6).

Idelalisib es el primer inhibidor PI3K delta de su clase pero forma parte de una lista de nuevos agentes con actividad para LLC, como ibrutinib (inhibidor de la Bruton tirosina quinasa) y ABT-199/GDC-0199 (un inhibidor selectivo de la proteína BCL-2). Las nuevas terapias dirigidas contra la LLC están logrando tasas de respuesta generales similares a las obtenidas con la quimioinmunoterapia habitual, pero con menos efectos tóxicos. Serán necesarios estudios adicionales y con los comparadores adecuados para definir el uso más eficaz y su posicionamiento en la terapéutica de estos nuevos agentes. En particular, ibrutinib ha sido autorizado como tratamiento en monoterapia en la misma indicación que idelalisib más rituximab, obteniendo resultados positivos frente a ofatumumab en SLP (HR 0,215, IC 95% 0,146 – 0,317) (14). La

estimación de la supervivencia global por Kaplan-Meier a los 12 meses fue de 90,2% con ibrutinib y 81,3% con ofatumumab y la respuesta global medida por el comité de revisión independiente fue del 42,6% en ibrutinib vs 4,1% con ofatumumab ($p < 0,0001$).

La administración de idelalisib se asocia a elevaciones de transaminasas, erupción cutánea y diarrea severa, tanto cuando se administra en monoterapia como en combinación con rituximab. Aunque los efectos adversos grado 3 ó 4 fueron frecuentes, probablemente esperados en esta población de pacientes, frágiles, con un número importante de tratamientos previos y enfermedades coexistentes clínicamente significativas, parecen revertirse o minimizarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de idelalisib, además del tratamiento adecuado de los síntomas. La elevación de las transaminasas parece ser en gran medida asintomática y transitoria, pero la alta frecuencia con que se produce y su gravedad en algunos casos, hace aconsejable un seguimiento regular, por lo menos durante los primeros meses de la terapia. El número de pacientes con exposición a largo plazo es aún limitada y la perspectiva a largo plazo es especialmente relevante en las neoplasias malignas indolentes donde los pacientes viven muchos años con una enfermedad incurable, y la tolerabilidad a estos tratamientos puede afectar de forma importante su calidad de vida.

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

CONCLUSIÓN

Para los casos de LLC con delección 17p o mutación TP53, idelalisib asociado a rituximab e ibrutinib 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, 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 (ver apartado de seguridad) 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.

En el caso de líneas posteriores de tratamiento y para aquellos pacientes sin del 17p o mutación TP53, idelalisib asociado a rituximab se podría considerar una opción a añadir al resto de alternativas en los pacientes en quienes no se considere adecuado el tratamiento con quimioterapia. Se desconoce cual sería la duración óptima del tratamiento y no se dispone de reglas de parada en este escenario.

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 (acceso Junio 2015).
2. Resultados del registro español de leucemias (REL). 2002. Disponible en: <http://www.leucemiayinfoma.com/resources/files/f9412075-9481-479b-a8ef-81c4fd333152.pdf> (Acceso Junio 2015).
3. Eichhorst B1, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol. 2011 Sep; 22 Suppl 6:vi50-4.
4. 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 (Acceso Junio 2015).
5. Richard R. Furman, Jeff P. Sharman, Steven E. Coutre, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2014; 370:997-1007 March 13, 2014
6. 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 (Acceso marzo 2016).
7. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:1749-1755
8. 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 (Acceso Junio 2015).
9. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy of patients with B- cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 2001;98:1326-1331.
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):1164-7.
14. Informe público de evaluación de Ibrutinib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf (Acceso Junio 2015).



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Dr. Eduardo López Briz

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Valencia.

Dr. Miguel Sanz

Servicio de Hematología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Valencia.

**Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y
Farmacoeconomía**

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

Laura Vidal

Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico de Barcelona.

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.