



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE IBRUTINIB EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (en primera línea de tratamiento)

### Introducción

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es una enfermedad hematológica progresiva que se caracteriza por una acumulación de células B maduras monoclonales (CD5 + CD23 +) en la sangre, la médula ósea y los órganos linfáticos secundarios.

La incidencia en España es de 2,16 casos/100.000hab./año y aumenta con la edad, hasta llegar a 30/100.000 habitantes/año. Es la neoplasia hematológica más frecuente en los países occidentales. Afecta principalmente a adultos varones (relación varón/mujer 2:1) de mayor edad (edad media al diagnóstico de 68-70 años), aproximadamente un 11% están por debajo de los 55 años y es extremadamente rara en niños.

### Indicaciones formalmente aprobadas:

#### AEMPS y EMA:

- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados.
- En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada.

### Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

Para la evaluación de la eficacia de Ibrutinib para LLC en pacientes previamente no tratados, se dispone de un ensayo abierto, aleatorizado, fase III (RESONATE-2) y una actualización de los datos publicados del mismo estudio a Diciembre de 2016.

**RESONATE-2** comparó la eficacia y seguridad de Ibrutinib en comparación con clorambucilo en 269 pacientes  $\geq$  65 años de edad con LLC que no han recibido tratamiento previo. Estratificación: Por región geográfica (Estados Unidos vs. fuera de Estados Unidos), por el ECOG-PS (0, 1 vs 2) y la presencia de la enfermedad en estadio avanzado (estadio Rai  $\leq$  II frente a III-IV).

Los pacientes recibieron Ibrutinib 420mg al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o clorambucil oral (0,5 mg/kg los días 1 - 15 de cada ciclo de 28 días; la dosis podía aumentarse en incrementos de 0,1 mg/kg el día 1 de cada ciclo a un máximo de 0,8 mg/kg en ausencia de enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable) hasta progresión, pérdida de eficacia o toxicidad inaceptable un máximo de 12 ciclos.

Las variables principales de eficacia y seguridad fueron la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y la frecuencia y severidad de las reacciones adversas. Las variables secundarias: 1) la



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE IBRUTINIB EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (en primera línea de tratamiento)

Supervivencia Global (SG) 2) la Tasa de Respuesta Hematológica y 3) la Tasa de Respuesta Global (RG).

### Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- **Criterio primario de eficacia:**

En relación a la variable principal, la SLP obtuvo una mediana de 18.9 meses en el grupo de clorambucilo, mientras que en el grupo de ibrutinib ésta no fue alcanzada; siendo el riesgo relativo de progresión/muerte un 84% más bajo en el grupo de ibrutinib (HR, 0.16; IC 95%, 0.09-0.28,  $p < 0.001$ ). Estos resultados se mantuvieron, según el análisis de subgrupos, en los pacientes de mal pronóstico (Rai III, Rai IV, delección 11q, IGHV no mutada). Al no haberse alcanzado la mediana de SLP no se puede comparar con las otras alternativas terapéuticas.

En cuanto a la SG, la tasa de SG estimada a los 24 meses fue 98% con ibrutinib y 85% con clorambucilo; lo que corresponde a una reducción relativa del riesgo del 84% en el grupo de ibrutinib (HR, 0.16; IC 95%, 0.05-0.56,  $p < 0,001$ ). Esta diferencia es mayor a la que presentó la adición de fármacos antiCD20 a clorambucilo; HR, 0.41 en el caso de obinutuzumab-clorambucilo y HR, 0.91 en el caso de ofatumumab-clorambucilo. Es difícil valorar esta diferencia por ser poblaciones diferentes y el bajo número de eventos.

En relación a la tasa de respuesta, las diferencias fueron estadísticamente significativas, 86% en el grupo de ibrutinib frente a un 35% en el grupo de clorambucilo. Un 4% lograron Respuesta Completa en el grupo de ibrutinib frente a un 2% en el grupo con clorambucilo.

Respecto a la respuesta hematológica, se comprobó que entre los pacientes con anemia en un principio, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de ibrutinib lograron una mejora sostenida en los valores de hemoglobina (84% vs 45%,  $p < 0.001$ ). Algo similar ocurrió en aquellos pacientes con plaquetopenia, un mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con ibrutinib logró una mejora sostenida en el recuento de plaquetas (77% vs 43%,  $p = 0.005$ ).

- **Criterio primario de seguridad:**

Los efectos adversos más frecuentes ( $\geq 15\%$ ) son hematológicos (trombocitopenia, anemia y neutropenia) y no hematológicos (diarrea, infección tracto respiratorio superior, fatiga, dolor músculo-esquelético, rash, fiebre, estreñimiento, edema periférico, artralgia, náuseas, sangrado de encías, estomatitis, sinusitis y mareo). Las reacciones de grado 3-4 ( $\geq 5\%$ ) son infecciones (la más frecuente, neumonía), hipertensión, fibrilación auricular, sinusitis, deshidratación y dolor músculo-esquelético.

Otro de los efectos adversos a vigilar es la aparición de fibrilación auricular y flutter auricular, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular.



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE IBRUTINIB EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (en primera línea de tratamiento)

- **Criterio secundario de conveniencia:**

Es un fármaco oral con un perfil manejable de efectos adversos si bien los datos en vida real muestran que un alto porcentaje (40%) de los pacientes presentan discontinuación del tratamiento, siendo la intolerancia y no la progresión el principal motivo de abandono de la terapia.

- **Criterio secundario de coste:**

Presenta un coste que supera los umbrales aceptados por agencias reguladoras que lo marcan (incluidos aquellos para tratamientos “end of life”). Tiene el aspecto diferencial de ser un tratamiento hasta progresión o intolerancia, mientras que las posibles alternativas son un tratamiento finito en el tiempo que puede evitar tanto costes como efectos adversos innecesarios.

Se está estudiando los resultados de Ibrutinib a largo plazo en pacientes que han interrumpido el tratamiento, pero aún no se dispone de datos.

### PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:

#### **Ibrutinib (Imbruvica®)**

Se recomienda que **SE INCLUYA EN LA GFT con recomendaciones específicas (D-2) y con el compromiso de reevaluación por la CFT en el momento oportuno:**

En 1ª línea está indicado:

- En pacientes con del17p y mutación TP53.
- En pacientes con IGHV no mutada siempre que se cumpla:
  - ECOG 0-1 y
  - CIRS < 6 y
  - Sin comorbilidades importantes

**La idoneidad del tratamiento con Ibrutinib deberá ser consensuado en sesión clínica y en ausencia de las condiciones anteriores se considerarán otras alternativas.**