

# IBRUTINIB en Leucemia Linfocítica Crónica (en primera línea)

(Informe para el Comité de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto  
Servicio de Salud del Principado de Asturias)

Marzo 2018

## Tabla de contenido

|  |    |
|--|----|
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....                               | 3  |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN .....                                    | 3  |
| 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....                       | 3  |
| 3.1 Área descriptiva del medicamento .....   | 3  |
| 3.2 Área descriptiva del problema de salud.....  | 4  |
| 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud .....                               | 4  |
| 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....                              | 4  |
| 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....                    | 6  |
| 4.1 Mecanismo de acción. ....  | 7  |
| 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.....               | 7  |
| 4.3 Posología, forma de preparación y administración. ....                               | 8  |
| 4.4 Utilización en poblaciones especiales. ....  | 8  |
| 4.5 Farmacocinética.....   | 9  |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. ....  | 9  |
| 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....             | 9  |
| 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .....  | 9  |
| 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....  | 10 |
| 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....         | 14 |
| A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:.....                         | 14 |
| B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital .....                             | 15 |
| C. Relevancia clínica de los resultados.....   | 16 |
| C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica .....     | 16 |
| C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.....  | 17 |
| C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).....                                    | 17 |
| 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones..... | 17 |
| 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....  | 17 |
| 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) .....  | 17 |
| 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas .....  | 17 |
| 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....                              | 18 |
| 5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....  | 18 |
| 5.4.1 Guías de Práctica clínica.....   | 18 |
| 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....                           | 20 |
| 5.4.3 Opiniones de expertos.....   | 20 |
| 5.4.4 Otras fuentes. ....  | 20 |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....  | 22 |
| 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....                                      | 22 |
| 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos .....                       | 22 |
| 6.2 Ensayos Clínicos comparativos. ....  | 24 |

|  |    |
|--|----|
| 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad .....  | 24 |
| 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales .....                                       | 24 |
| 7. AREA ECONÓMICA .....  | 26 |
| 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....  | 26 |
| 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados .....                                | 28 |
| 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios .....                                | 28 |
| 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital .....      | 29 |
| 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. ....      | 30 |
| 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....                | 30 |
| 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. ....   | 30 |
| 8.1 Descripción de la conveniencia.....  | 30 |
| 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento .....                  | 30 |
| 9. AREA DE CONCLUSIONES. ....  | 30 |
| 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas..... | 30 |
| 9.2 Decisión .....   | 32 |
| 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) .....           | 32 |
| 9.4 Plan de seguimiento .....  | 33 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA.....  | 33 |

**Glosario:**

BCR: Receptor de células B  
 BTK: Tirocin kinasa de Bruton  
 CI: Comparación indirecta  
 CIRTS: Cumulative Illnes Rating Scale  
 Clb: Clorambucilo  
 EMA: Agencia europea del medicamento  
 ERM: Enfermedad residual mínima  
 FCR: Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab  
 G-Clb: Obinutuzumab + Clorambucilo  
 HDMP: Metilprednisolona a altas dosis  
 HR: Hazard Ratio  
 IGHV: región variable del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (siglas en inglés)  
 ITT: Análisis por Intención de Tratar  
 ITTm: Análisis por Intención de Tratar modificado  
 IWCLL: International Workshop on CLL  
 LCM: Linfoma de Células del Manto  
 LLC: Leucemia Linfocítica Crónica  
 NA: No alcanzado  
 NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence  
 Of-Clb: Ofatumumab + Clorambucilo  
 OR: Odds Ratio  
 RAR: Reducción Absoluta de Riesgo  
 R-B: Rituximab + Bendamustina  
 R-Clb: Rituximab + Clorambucilo  
 RC: Respuesta Completa  
 RCi: Respuesta Completa Incierta  
 RG: Respuesta Global  
 RP: Respuesta Parcial  
 RRR: Reducción Riesgo Relativo  
 SG: Supervivencia Global  
 SLP: Supervivencia Libre de Progresión  
 TPH: Trasplante Progenitores Hematopoyéticos

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

**1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME****Fármaco:** Ibrutinib**Indicación clínica solicitada:** LLC en primera línea de tratamiento.**Autores / Revisores:** Alvaro Fernández Ferreiro (Farmacéutico A.P. Area Sanitaria II), Miguel Al Kassam Martínez (Farmacéutico H. Hospital Carmen y Severo Ochoa).**Tipo de informe:** Actualizado.

Basado en el Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en primera línea en leucemia linfocítica crónica, de 19 de octubre de 2017, en el informe para el Comité de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto Servicio de Salud del Principado de Asturias (Agosto 2016): "Ibrutinib en Leucemia Linfocítica Crónica y Linfoma de Células del Manto", y en el Informe del Grupo GHEMA: "Ibrutinib en Leucemia Linfática Crónica (en primera línea pacientes no fit)". Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, de marzo de 2017 (revisado junio 2017).

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.**2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN****Justificación de la solicitud:** Informe de evaluación solicitado por el Comité de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto (CEMAI). Servicio de Salud del Principado de Asturias.**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD****3.1 Área descriptiva del medicamento****Nombre genérico:** Ibrutinib**Nombre comercial:** Imbruvica®**Laboratorio:** Janssen-Cilag International NV**Grupo terapéutico.** Denominación: Agentes Antineoplásicos**Código ATC:** L01XE27**Vía de administración:** Oral**Tipo de dispensación:** Diagnóstico Hospitalario. Dispensación Hospitalaria sin Cupón Precinto.**Información de registro:** Procedimiento centralizado EMA.

Está categorizado como Medicamento Huérfano.

**Tabla 1: Presentaciones y precio**

| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código  | Coste por unidad PVL + IVA |
|----------------------------|---------------------------|---------|----------------------------|
| Cápsulas 140 mg            | 90                        | 7041726 | 45,43€                     |
| Cápsulas 140 mg            | 120                       | 7041733 | 45,43€                     |

**3.2 Área descriptiva del problema de salud****Descripción del problema de salud**

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Definición                           | La 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.   |
| Principales manifestaciones clínicas | Síntomas "B" (así conocidos en Hematología): Pérdida de peso en los últimos 6 meses $\geq 10\%$ , fatiga que interfiere en actividad de la vida diaria, fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ durante $\geq 2$ semanas o sudores nocturnos durante más de un mes. En la LLC avanzada es frecuente encontrar anemia, leucopenia, linfocitosis ( $>10.000$ linfocitos/mm <sup>3</sup> ) y trombocitopenia.   |
| Incidencia y prevalencia             | 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. La LLC 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 <sup>1</sup> . |
| Evolución / Pronóstico               | Curso variable. Algunos pacientes están asintomáticos durante años (LLC indolente), mientras que otros progresan rápidamente requiriendo tratamiento. La mutación del(17p) que afecta al locus del gen p53 , del(11q) y p53 mutado sin delección 17p están asociados a un peor pronóstico (SG 2-3años). Aproximadamente un 5-10% de los pacientes presentarán del(17p) o p53 mutado y un 20% del(11q).                                      |
| Grados de gravedad / Estadaje        | <b>Clasificación de Rai modificada<sup>2</sup>:</b><br>Bajo riesgo (estadio 0) supervivencia $>10$ años,<br>Riesgo moderado (estadio I-II) supervivencia 5-7 años,<br>Riesgo alto (estadio III-IV) supervivencia 1,5-2 años.<br><b>Clasificación de Binet:</b><br>Estadio A (supervivencia $>10$ años),<br>Estadio B (supervivencia 5 años) y<br>Estadio C (supervivencia 2 años).  |
| Carga de la enfermedad               | En Inglaterra causó en el periodo 2011-12, 23.387 ingresos hospitalarios, 29.190 consultas y 20.238 camas de hospital de día usadas.  |

**3.2.a Descripción estructurada del problema de salud****3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias**

Está indicado iniciar tratamiento en pacientes con enfermedad activa definida por la presencia de uno de los siguientes criterios del "International Workshop on CLL (IWCLL)"<sup>3</sup>:

- Insuficiencia medular progresiva, empeoramiento de anemia o trombocitopenia.
- Esplenomegalia progresiva o masiva ( $> 6$  cm por debajo del reborde costal)
- Conglomerados adenopáticos de gran tamaño ( $>10$  cm).
- Tiempo de duplicación linfocitario  $< 6$  meses o incremento  $>50\%$  de la linfocitosis en dos meses.
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunes que no responden al tratamiento inmunosupresor.
- Pérdida de peso ( $>10\%$  en 6 meses), astenia (ECOG $>2$ ), fiebre $>38^{\circ}$  (sin infección durante  $> 2$  semanas) o sudoración nocturna ( $> 1$  mes)

Actualmente no existe un estándar de tratamiento para la LLC sintomática o avanzada. La elección del tratamiento va a depender de las características clínicas del paciente y de los objetivos que se pretendan alcanzar. El tratamiento de la LLC ha sufrido diferentes cambios desde el tratamiento estándar con clorambucilo (Cib), incorporando progresivamente nuevos fármacos como las purinas (solas o en combinación con alquilantes), los anticuerpos monoclonales o, más recientemente, los fármacos inhibidores de la vía de los BCR (idelalisib e ibrutinib) o los antagonistas del gen BCL2 (Ventoclax) que harán cambiar el paradigma del tratamiento de la LLC.

**En pacientes con buen estado general**, (físicamente activos sin otros problemas de salud importantes y con función renal normal) **sin del(17p) o p53 mutado**, el estándar de tratamiento es la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) con unas tasas de RC del 25%<sup>4</sup> y un 88% de SG a 6 años<sup>5</sup>.

**En mayores de 65 años** se puede considerar rituximab-bendamustina (R-B), pese a que consigue menos remisiones completas que FCR, se asocia con menor incidencia de infecciones graves<sup>6</sup>. En las últimas guías ESMO<sup>23,24</sup> y NCCN<sup>7</sup> se considera Ibrutinib como opción de tratamiento en estos pacientes.

En el caso de pacientes con **comorbilidades relevantes**, que no suelen ser candidatos a tratamientos con análogos de purinas, las opciones de tratamiento actualmente recomendadas son clorambucilo (Cib) en combinación con anticuerpos monoclonales anti CD-20 (obinutuzumab, ofatumumab, rituximab) o alguno de ellos en monoterapia. Obinutuzumab ha resultado ser superior a rituximab con respecto a tasas de supervivencia libre de progresión, remisión completa y enfermedad residual mínima (ERM) negativa. Ibrutinib también sería una opción en este tipo de pacientes.

Los **pacientes con del(17p) o p53 mutado** tienen un mayor riesgo de no responder al tratamiento inicial y de recaída precoz una vez alcanzada la remisión. No está aún bien definido un tratamiento adecuado. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de elección en estos pacientes era la combinación de alemtuzumab con altas dosis de glucocorticoides<sup>8</sup>, considerar la posibilidad de incluirlos en un ensayo clínico y en pacientes jóvenes realizar un trasplante hematopoyético alogénico. En la actualidad se consideran como opciones en estos pacientes con del(17p) o p53 mutado no candidatos a inmunoterapia los anti-CD20, clorambucilo, ibrutinib, Idelalisib + Rituximab o lenalidomida<sup>7,24</sup>. Sin embargo, se recomienda limitar la combinación Idelalisib + Rituximab a aquellos en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible debido a una alerta de seguridad emitida en relación con la aparición de infecciones graves en pacientes que reciben este tratamiento. Los resultados de los ensayos clínicos que se estaban realizando y que tuvieron que ser interrumpidos, indicaron en comparación con placebo, un aumento de la incidencia de efectos adversos graves y aumento de mortalidad por infecciones graves, principalmente neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus, y por problemas respiratorios relacionados con estas infecciones.

En las últimas guías<sup>7,24</sup> se consideran también los antagonistas del gen BCL2, como es Ventoclax, en aquellos pacientes no candidatos o que han fracasado a la terapia con inhibidores BCR.

En aquellos pacientes con buen estado general y que responden a estos inhibidores, se debe valorar la posibilidad de realizar un trasplante hematopoyético alogénico.

En los pacientes con **recaída o progresión de la enfermedad** están recomendados los mismos esquemas de tratamiento usados en primera línea. La elección del esquema dependerá de la calidad y duración de respuesta del tratamiento anterior y de los objetivos terapéuticos que se pretendan alcanzar. La mediana de SLP será un factor relevante para la elección del tratamiento en segunda línea.

Criterios de Respuesta:

|                       | Respuesta completa   | Respuesta Parcial   | Enfermedad en progresión   | Enfermedad estable  |
|-----------------------|--|---|--|---|
| Adenopatías           | Ninguna superior a 1.5 cm  | Descenso $\geq 50\%$  | Incremento $\geq 50\%$   | Respuesta inferior al 50%   |
| Bazo/hígado           | Tamaño normal  | Descenso 50%  | Incremento 50%   | Respuesta inferior del 50%  |
| Síntomas B            | Ausentes   | Presentes   | Presentes  | Presentes   |
| Cifra PMN             | $>1500/\mu\text{l}$  | $>1500/\mu\text{l}$ o bien respuesta de al menos 50% de cifra basal                 |  |   |
| Recuento linfocitario | $< 4000/\mu\text{l}$   | Descenso 50%  | Incremento del 50%   | Respuesta inferior al 50%   |
| Recuento plaquetario  | $> 100.000/\mu\text{l}$  | $> 100.000/\mu\text{l}$ o bien respuesta de al menos el 50% de la cifra basal       | Empeoramiento de al menos el 50% respecto a la cifra basal         | Respuesta inferior al 50%   |
| Hemoglobina           | $> 11.0 \text{ g/dl}$  | $>11 \text{ g/dl}$ o aumento del 50% respecto de la basal                           | Descenso de 2 gr/dl de Hb  | Incremento menor al 50%, o inferior a 2gr/l o cifra total inferior a 11 gr/dl |
| BMO                   | Normal<br>Recuento linfocitario inferior al 30%<br>No nódulos linfoides. | No realizada, o presencia de recuento de linfocitos $> 30\%$ o de nódulos linfoides | Aumento de la cifra linfocitaria mayor al 30% respecto de la basal | Sin cambios   |

A pesar de la multitud de tratamientos disponibles, la LLC se considera una enfermedad incurable fuera del TPH alogénico.

La mediana de supervivencia global (SG) con los nuevos esquemas de tratamiento es aproximadamente de 3-8 años, dependiendo de las características de la enfermedad, del paciente y del esquema de tratamiento elegido. Mientras que en las tasas de SG difieren poco entre ellos, existen diferencias significativas en las tasas de respuesta completa (RC), tiempo a la progresión (SLP) y toxicidades asociadas.

**3.3 Características comparadas con otras alternativas similares**

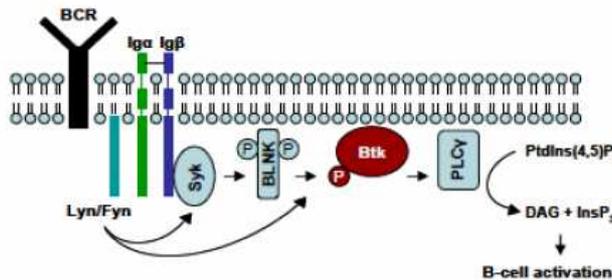
| Nombre     | Ibrutinib  | Obinutuzumab + clorambucilo<br>Goede et al. <sup>9</sup> (fase 3)  | Ofatumumab + clorambucilo<br>Hillmen et al. <sup>10</sup> (fase 3)  | R-Bendamustina<br>Fischer et al. <sup>11</sup> (fase 2)   |
|------------|--|--|---|---|
| Indicación | Tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) que no han sido previamente tratados | En combinación con clorambucilo para pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con comorbilidades, que no son adecuados para un tratamiento basado en fludarabina. | En combinación con clorambucilo para el tratamiento de pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo y que no son adecuados para un tratamiento basado en fludarabina. | LLC en primera línea cuando no se puede emplear combinaciones con fludarabina (Está indicada en monoterapia, la combinación con Rituximab es off-label) |

|                                     |  |  |  |  |
|-------------------------------------|--|--|--|--|
| Utilización de recursos             |  | Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-Hematología.   | Se tiene que administrar en Hospital de Día de Onco-Hematología.   | Administración intravenosa en Hospital de Día de Onco-Hematología (2 días)   |
| Conveniencia                        |  | 6 ciclos   | 12 ciclos máximo   | 6 ciclos   |
| Advertencias de seguridad           | Hemorragias, leucostasis, infecciones, enf pulmonar intersticial, arritmias, reactivación HepB, cancer de piel no melanoma | Reacciones relacionadas con la perfusión, neutro y trombocitopenia, reactivación hepatitis y LMP, infecciones<br><br>clorambucilo: carcinogénico, mutagénico, produce infertilidad | Reacciones relacionadas con la infusión, LMP reactivación de hepatitis B, obstrucción intestinal.<br><br>clorambucilo: carcinogénico, mutagénico, produce infertilidad | bendamustina: mielosupresión infecciones, síndrome de lisis tumoral, reacciones cutáneas, otras malignidades, daño fetal Rituximab: reacciones asociadas a la infusión, sdme de lisis tumoral, reacciones mucocutáneas graves, LMP |
| Otras características diferenciales | Administración oral. Coste elevado   | Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades.   | Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades.   | Alternativa aceptable en pacientes con comorbilidades.   |

**4.1 Mecanismo de acción.**

Ibrutinib es un inhibidor de la BTK. Su fórmula empírica es C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> con un peso molecular de 440.50.

Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de Cys en el sitio activo de BTK, inhibiendo su actividad enzimática de forma irreversible. BTK es una importante proteína implicada en la señalización del BCR que controla la maduración y supervivencia de estas células.



Mecanismo de acción de Ibrutinib sobre BTK<sup>12</sup>.

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**

**AEMPS y EMA:**

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

- En combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.

**FDA:**

Pacientes con LCM que han recibido al menos una línea de tratamiento previa.

Pacientes con LLC con o sin delección de 17p.

Pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström´s.

Pacientes con Linfoma de zona marginal que requiera tratamiento sistémico y hayan recibido al menos una terapia previa con anti-CD20.

Desde agosto de 2017 en pacientes con enfermedad crónica del injerto contra el huésped en los que hayan fracasado previamente uno o más tratamientos sistémicos.

**4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

Ibrutinib se administra vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora cada día. Mantener las cápsulas alejadas de la humedad. No abrir, romper o masticar las cápsulas.

**-Linfoma de Células del Manto:** La dosis recomendada de Ibrutinib es 560mg (cuatro cápsulas de 140mg) en una toma única diaria.

**-Leucemia Linfocítica Crónica y Macroglobulinemia de Waldenström:** La dosis recomendada de Ibrutinib es 420mg (tres cápsulas de 140mg) en una toma única diaria.

Si se olvida de tomar alguna dosis, debe administrarse en ese mismo día tan pronto como sea posible y continuar al día siguiente con el calendario habitual. No se debe tomar cápsulas de más para compensar la dosis olvidada.

**Ajuste de Dosis**

La dosis de IMBRUVICA se debe reducir a 280 mg una vez al día (dos cápsulas) cuando se utilice conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4, y a 140 mg una vez al día (una cápsula) o interrumpir su administración hasta 7 días cuando se utilice conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4.

El tratamiento se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado  $\geq 3$ , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), se puede reanudar el tratamiento con la dosis inicial. Si reaparece la toxicidad, la dosis diaria se debe reducir en 140 mg. Se puede considerar una segunda reducción de la dosis en 140 mg si es necesario. Si estas toxicidades persisten o reaparecen después de dos reducciones de dosis, se debe suspender el tratamiento con este medicamento.

**Tabla 2: Ajuste de dosis**

| Episodio de toxicidad | Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación | Modificación de la dosis para la LLC/MW después de la recuperación |
|-----------------------|---|--|
| Primero               | Reanudar con 560 mg/día   | Reanudar con 420 mg/día  |
| Segundo               | Reanudar con 420 mg/día   | Reanudar con 280 mg/día  |
| Tercero               | Reanudar con 280 mg/día   | Reanudar con 140 mg/día  |
| Cuarto                | Suspender el tratamiento  | Suspender el tratamiento   |

**4.4 Utilización en poblaciones especiales.**

**Pediatría:** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en niños de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

**Mayores de 65 años:** No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos en LCM y LLC no hubo diferencias de eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. Sin embargo, sí se observó una mayor incidencia de reacciones adversas en los pacientes mayores, como eventos adversos cardíacos (fibrilación e hipertensión), gastrointestinales (diarrea y deshidratación) e infecciones (neumonía y celulitis). Las toxicidades Grado 3 y 4 fueron más frecuentes en este grupo de pacientes.

**Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en los ensayos clínicos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ClCr > 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) únicamente se administrará si el beneficio es mayor que el riesgo, debiéndose vigilar estrechamente por si presentaran signos de toxicidad. No hay datos en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 25ml/min) o en diálisis.

**Insuficiencia hepática:** Ibrutinib es metabolizado en el hígado, por lo que la exposición es mayor en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad y seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

**Cardiopatía grave:** En los estudios clínicos de IMBRUVICA se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

**Embarazo:** No hay datos relativos al uso en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Categoría D de la FDA.

#### 4.5 Farmacocinética.

**Absorción:** La administración con comida aproximadamente duplica la exposición a Ibrutinib comparado con tomarlo en ayunas.

**Distribución:** Tiene una unión a proteínas plasmáticas del 97.3%.

**Metabolismo:** Es la principal vía de eliminación de Ibrutinib. Es metabolizado por el CYP3A4 y mínimamente por CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227 tiene una actividad inhibitoria frente a BTK aproximadamente 15 veces inferior a Ibrutinib.

**Eliminación:** La semivida de eliminación es de 4 a 13 horas. Es eliminado principalmente por las heces (80%).

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En fecha febrero de 2018 se realizó búsqueda bibliográfica en PUBMED con los términos Mesh: ("PCI 32765" [Supplementary Concept]) AND "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]) AND "Clinical Trial" [Publication Type]. Sólo se obtiene un ensayo fase III (RESONATE-2<sup>13</sup>) para LLC en pacientes previamente no tratados, y una actualización de los datos publicados del mismo estudio a Diciembre de 2016.

#### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

| Tabla 3: Variables empleadas en los ensayos clínicos |  |   |                             |
|--|--|---|-----------------------------|
| EFICACIA   | Enunciado                                  | Descripción   | Variable intermedia o final |
| Variable principal                                   | Supervivencia Libre de Progresión (SLP)    | Tiempo transcurrido desde la primera administración de Ibrutinib hasta primer evento de progresión.   | Variable intermedia         |
| Variable secundaria                                  | Supervivencia Global                       | Tiempo transcurrido desde la primera administración de Ibrutinib hasta muerte.  | Variable final              |
| Variable secundaria                                  | Tasa de Respuesta hematológica             | Mantenida al menos 56 días sin necesidad de transfusiones o factores de crecimiento.  | Variable intermedia         |
| Variable secundaria                                  | Tasa de Respuesta Global (RG)              | Variable compuesta: Respuesta Parcial y Respuesta Completa Según criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) | Variable intermedia         |
| SEGURIDAD  | Enunciado                                  | Descripción   | Variable intermedia o final |
| Variable principal                                   | Frecuencia y severidad reacciones adversas | Se clasifica la toxicidad según los criterios CTCAE versión 4.03 y la toxicidad hematológica según los criterios iwCLL 2008.                  | Variable intermedia         |

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 4. Estudio RESONATE-2**

Referencia: Burger JA, Tedeschi PM, Barr T. et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425-37.<sup>13</sup>

-Nº de pacientes: 269 pacientes

-Diseño: Ensayo fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado, donde se estudia la eficacia y seguridad de Ibrutinib en comparación con clorambucilo en pacientes 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 (estado Rai ≤ II frente a III-IV).

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: 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.

## -Criterios de inclusión:

1. Hombre o mujer ≥ 65 años de edad. Se pidió a los sujetos entre 65 y 70 años de edad para tener por lo menos 1 de las siguientes comorbilidades adicionales que podrían impedir el uso de la primera línea de quimio-inmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab:

- El aclaramiento de creatinina <70 ml / min

- El recuento de plaquetas <100.000 l o hemoglobina <10 g / dl

- Citopenia autoinmune clínicamente aparente (anemia hemolítica autoinmune o la trombocitopenia inmune)

- ECOG PS de 1 o 2

2. Diagnóstico de la LLC o SLL según los criterios de diagnóstico<sup>3</sup>.

3. Enfermedad activa: al menos 1 de los criterios iwCLL 2008<sup>3</sup>

4. enfermedad ganglionar medible mediante tomografía computarizada (TC)

5. ECOG PS de 0-2

6. Parámetros de laboratorio aceptables (es decir, recuento absoluto de neutrófilos [RAN] ≥ 1.000 / l independiente del apoyo del factor de crecimiento durante al menos 7 días antes de la selección, las plaquetas ≥ 50.000 / l independiente del apoyo factor de transfusión y el crecimiento durante al menos 7 días antes a la detección)

7. Función renal y hepática adecuadas.

## -Criterios de exclusión (entre otros):

1. Tratamiento previo para LLC / SLL.

2. Afectación del sistema nervioso central conocida.

3. LLC con transformación a síndrome de Richter.

4. Enfermedad del17p-positivo

5. Requisitos para la anticoagulación con warfarina.

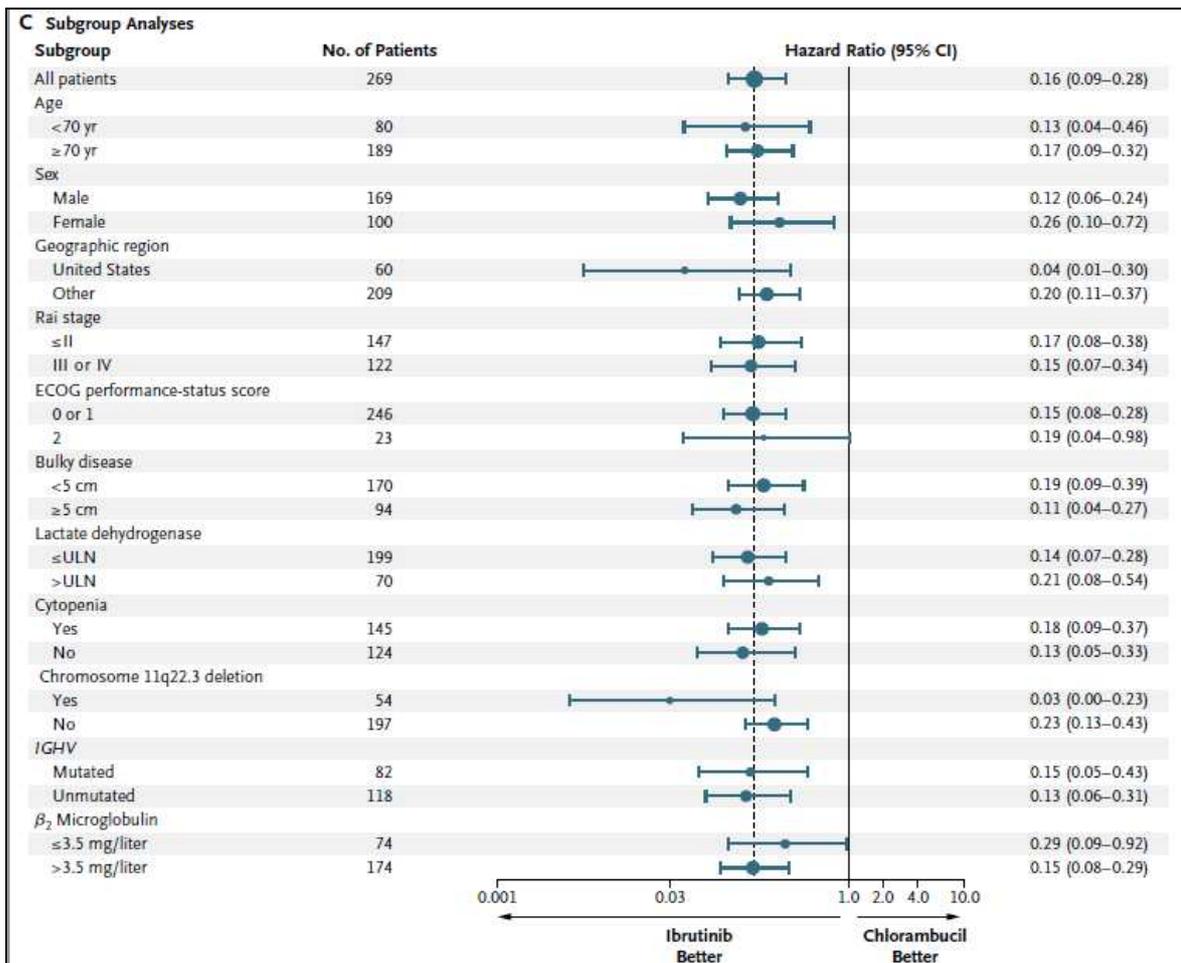
6. Tratamiento concomitante con inhibidores fuertes de los citocromos CYP3A4/5 y/o CYP2D6.

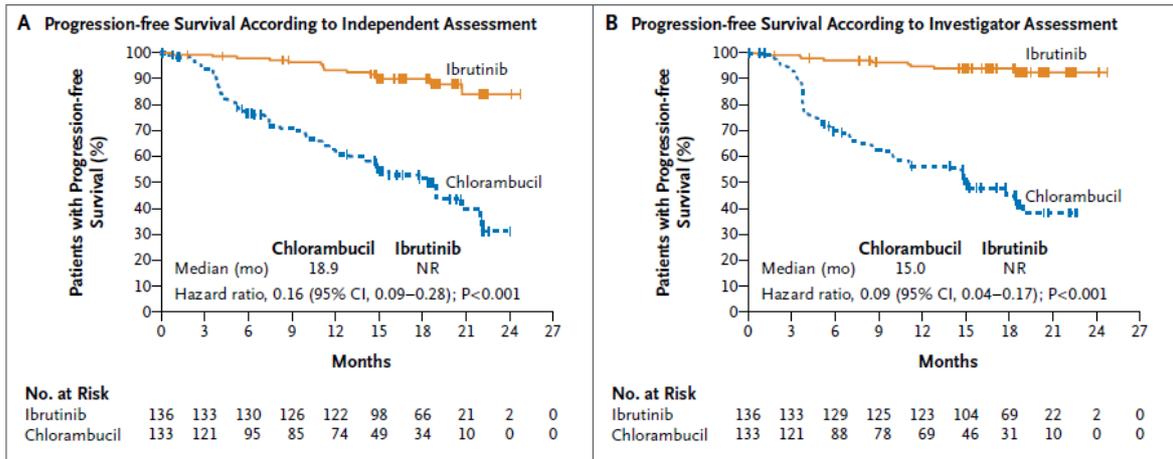
| Variable evaluada en el estudio  | Ibrutinib<br>N(136) | Clorambucilo<br>N(133) |
|--|---------------------|------------------------|
| <b>Variable Principal</b><br><b>Supervivencia Libre de Progresión</b><br>-Mediana<br>-Tasa de supervivencia libre de progresión a 18 meses | No alcanzada<br>90% | 18.9 meses<br>52%      |
| <b>Variables Secundarias</b><br><b>- Tasas de Respuesta Global</b><br>Respuesta completa   | 86%<br>4%           | 35%<br>2%              |
| <b>-Supervivencia Global</b><br>-Mediana<br>-Tasa de supervivencia global a 24 meses   | NA<br>98%           | NA<br>85%              |
| <b>-Respuesta hematológica</b><br>Mejora sostenida Hemoglobina<br>Mejora sostenida recuento plaquetas                                      | 84%<br>77%          | 45%<br>43%             |

La mediana de seguimiento fue de 18,4 meses.

En relación a la variable principal, la supervivencia libre de progresión 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)

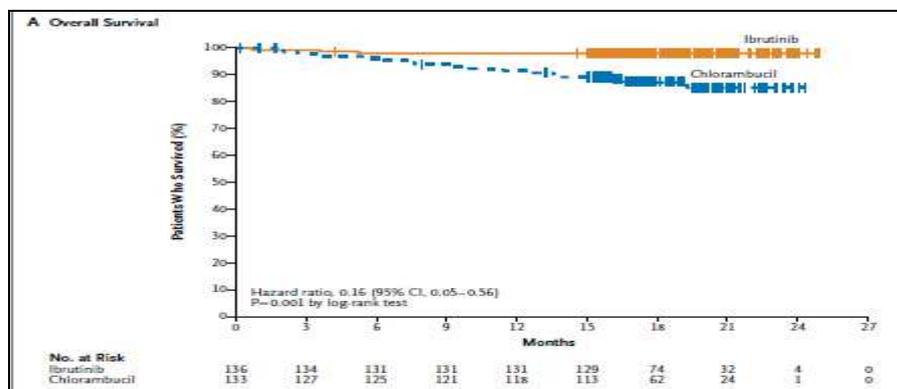
| Progression Free Survival              | Ibrutinib<br>N=136 | Chlorambucil<br>N=133 | Comparison/<br>Difference     |
|--|--------------------|-----------------------|-------------------------------|
|  |                    |                       | Ibrutinib vs.<br>Chlorambucil |
| Events - n (%)                         | 15 (11.0)          | 64 (48.1)             |                               |
| Disease progression- n                 | 12                 | 57                    |                               |
| Death - n                              | 3                  | 7                     |                               |
| Censored - n (%)                       | 121 (89.0)         | 69 (51.9)             |                               |
| PFS (Months)                           |                    |                       |                               |
| Median <sup>a</sup>                    | NE (NE, NE)        | 18.9 (14.1, 22.0)     |                               |
| Min, Max                               | 0.03+, 24.71+      | 0.03+, 23.98+         |                               |
| P value <sup>b</sup>                   |                    |                       | <0.0001                       |
| Hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>     |                    |                       | 0.161 (0.091, 0.283)          |
| PFS at landmark times (%) <sup>a</sup> |                    |                       |                               |
| 6 Months                               | 97.8               | 76.7                  | 21.0                          |
| 12 Months                              | 93.2               | 61.7                  | 31.5                          |
| 15 Months                              | 89.9               | 54.3                  | 35.6                          |
| 18 Months                              | 89.9               | 51.5                  | 38.4                          |
| 24 Months                              | 83.9               | --                    | --                            |





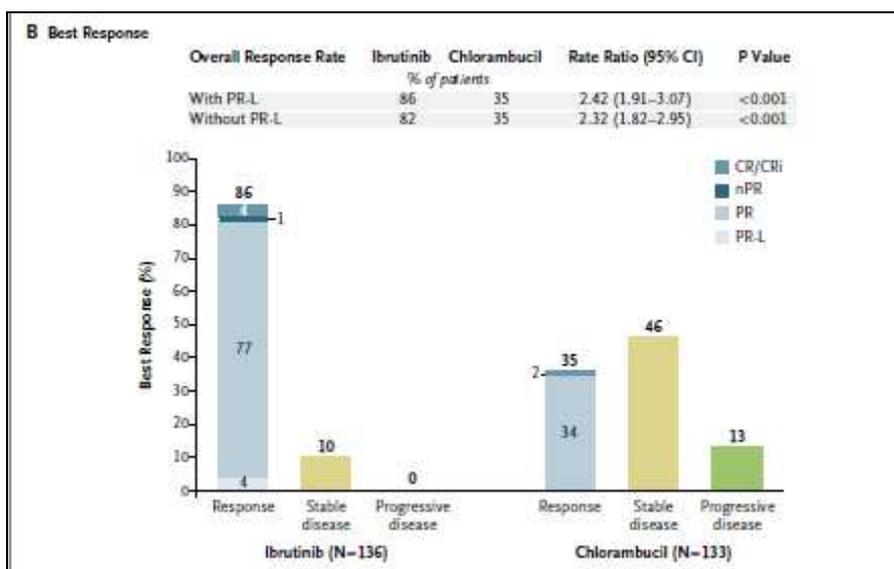
En cuanto a la supervivencia global, la tasa de SG estimada a los 24 meses fue 98% con ibrutinib y 85% con clorambucilo; lo que corresponde a una reducción relativa del riesgo del 84% en el grupo de ibrutinib (HR, 0.16; IC 95%, 0.05-0.56, p<0,001). Durante el periodo de seguimiento de 18.4 meses, 3 pacientes murieron en el grupo de ibrutinib (uno por una infección por Klebsiella y los otros dos por causas desconocidas), 17 pacientes fallecieron en el grupo de clorambucilo (siendo las causas más comunes progresión e infecciones).

| Overall Survival                     | Ibrutinib<br>N=136 | Chlorambucil<br>N=133 | Comparison/<br>Difference     |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------------|
|                                      |                    |                       | Ibrutinib vs.<br>Chlorambucil |
| Deaths - n (%)                       | 3 (2.2)            | 17 (12.8)             |                               |
| Censored - n (%)                     | 133 (97.8)         | 116 (87.2)            |                               |
| Overall survival (OS) (months)       |                    |                       |                               |
| Median (95% CI) <sup>a</sup>         | NE (NE, NE)        | NE (NE, NE)           |                               |
| Min, Max                             | 0.10+ , 24.84+     | 0.10+ , 24.25+        |                               |
| P value <sup>b</sup>                 |                    |                       | 0.0010                        |
| Hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>   |                    |                       | 0.163 (0.048, 0.558)          |
| OS at landmark times(%) <sup>a</sup> |                    |                       |                               |
| 6 Months                             | 97.8               | 96.2                  | 1.6                           |
| 12 Months                            | 97.8               | 91.5                  | 6.3                           |
| 15 Months                            | 97.8               | 89.2                  | 8.6                           |
| 18 Months                            | 97.8               | 87.2                  | 10.6                          |
| 24 Months                            | 97.8               | 85.3                  | 12.4                          |



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 RC en el grupo de ibrutinib frente a un 2% en el grupo con clorambucilo.

|   | <b>Ibrutinib<br/>N=136</b> | <b>Chlorambucil<br/>N=133</b> | <b>Ibrutinib<br/>vs. Chlorambucil</b> |
|---|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| ORR (CR, CRi, nPR, or PR)                     | 112 (82.4)                 | 47 (35.3)                     |                                       |
| Rate ratio (95% CI) <sup>a</sup>              |                            |                               | 2.32<br>(1.82, 2.95)                  |
| P-value <sup>a</sup>                          |                            |                               | <0.0001                               |
| ORR with PRL (CR, CRi, nPR, PR, or PRL)       | 117 (86.0)                 | 47 (35.3)                     |                                       |
| Rate ratio (95% CI) <sup>a</sup>              |                            |                               | 2.42<br>(1.91, 3.07)                  |
| P-value <sup>a</sup>                          |                            |                               | <0.0001                               |
| <b>Best overall response, n(%)</b>            |                            |                               |                                       |
| Complete response (CR)                        | 5 (3.7)                    | 2 (1.5)                       |                                       |
| CR with incomplete blood count recovery (CRi) | 1 (0.7)                    | 0                             |                                       |
| Nodular partial response (nPR)                | 1 (0.7)                    | 0                             |                                       |
| Partial response (PR)                         | 105 (77.2)                 | 45 (33.8)                     |                                       |
| PR with lymphocytosis (PRL)                   | 5 (3.7)                    | 0                             |                                       |
| Stable disease (SD)                           | 13 (9.6)                   | 61 (45.9)                     |                                       |
| Progressive disease (PD)                      | 0                          | 17 (12.8)                     |                                       |
| Not evaluable (NE)                            | 6 (4.4)                    | 8 (6.0)                       |                                       |



Otra de las variables medidas fue 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).

|  | <b>Ibrutinib<br/>N=136</b> | <b>Chlorambucil<br/>N=133</b> | <b>Ibrutinib vs.<br/>Chlorambucil<br/>P-value</b> |
|--|----------------------------|-------------------------------|---|
| Platelets $\leq 100 \times 10^9/L$ at baseline - n | 35                         | 28                            |   |
| Sustained improvement - n(%)                       | 27 (77.1)                  | 12 (42.9)                     | 0.0054  |
| Hemoglobin $\leq 11$ g/dL at baseline - n          | 51                         | 55                            |   |
| Sustained improvement - n(%)                       | 43 (84.3)                  | 25 (45.5)                     | <0.0001   |

Las características demográficas y clínicas están bien balanceadas entre los dos grupos.

| Characteristic  | Ibrutinib (N=136) | Chlorambucil (N=133) |
|---|-------------------|----------------------|
| <b>Age</b>  |                   |                      |
| Median (range) — yr   | 73 (65–89)        | 72 (65–90)           |
| ≥70 yr — no. (%)  | 96 (71)           | 93 (70)              |
| <b>Male sex — no. (%)</b>                                     |                   |                      |
|   | 88 (65)           | 81 (61)              |
| <b>ECOG performance-status score — no. (%)†</b>               |                   |                      |
| 0   | 60 (44)           | 54 (41)              |
| 1   | 65 (48)           | 67 (50)              |
| 2   | 11 (8)            | 12 (9)               |
| <b>Diagnosis — no. (%)</b>                                    |                   |                      |
| Chronic lymphocytic leukemia                                  | 123 (90)          | 126 (95)             |
| Small lymphocytic lymphoma                                    | 13 (10)           | 7 (5)                |
| <b>Rai stage III or IV — no. (%)</b>                          |                   |                      |
|   | 60 (44)           | 62 (47)              |
| <b>Bulky disease ≥5 cm — no. (%)‡</b>                         |                   |                      |
|   | 54 (40)           | 40 (30)              |
| <b>Chromosome 11q22.3 deletion — no. (%)</b>                  |                   |                      |
|   | 29 (21)           | 25 (19)              |
| <b>Unmutated IGHV — no. (%)</b>                               |                   |                      |
|   | 58 (43)           | 60 (45)              |
| <b>Cytopenia at baseline — no. (%)</b>                        |                   |                      |
| Any cytopenia   | 72 (53)           | 73 (55)              |
| Hemoglobin ≤11 g/dl   | 51 (38)           | 55 (41)              |
| Platelet count ≤100,000/mm <sup>3</sup>                       | 35 (26)           | 28 (21)              |
| Absolute neutrophil count ≤1500/mm <sup>3</sup>               | 10 (7)            | 7 (5)                |
| <b>Lactate dehydrogenase</b>                                  |                   |                      |
| Median (range) — U/liter                                      | 199 (52–1188)     | 195 (110–1347)       |
| >250 U/liter — no. (%)  | 39 (29)           | 31 (23)              |
| <b>β<sub>2</sub>-Microglobulin</b>                            |                   |                      |
| Median (range) — mg/liter                                     | 5 (2–20)          | 5 (1–39)             |
| >3.5 mg/liter — no. (%)                                       | 85 (62)           | 89 (67)              |
| <b>Cumulative Illness Rating Scale score &gt;6 — no. (%)§</b> |                   |                      |
|   | 42 (31)           | 44 (33)              |
| <b>Creatinine clearance &lt;60 ml/min — no. (%)</b>           |                   |                      |
|   | 60 (44)           | 67 (50)              |
| <b>Median time from initial diagnosis (range) — mo</b>        |                   |                      |
|   | 31 (1–241)        | 31 (1–294)           |

En diciembre de 2016 se presentó en un congreso una actualización de los datos de este ensayo<sup>14</sup>, con una mediana de seguimiento de 28,6 meses (10 meses más que en la anterior publicación).

La SLP fue de 89% vs 34% con p<0,001 (frente a 90% vs 52% a los 18 meses). La mediana de SLP en el grupo de Ibrutinib sigue sin alcanzarse.

La tasa de RC/RCi pasa del 11% al 18%.

La SG a 24 meses fue 95% frente al 84% de clorambucilo, considerando que en 55 (41%) pacientes del grupo de clorambucilo hubo entrecruzamiento y pasaron a recibir Ibrutinib.

Del mismo modo, la respuesta hematológica se mantuvo favorable al grupo de Ibrutinib.

Hay que recordar que, además, existe un estudio de extensión del RESONATE-2 (PCYC-1116; NCT01724346) con fecha de publicación de resultados prevista para **febrero del 2018**.

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

#### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Se trata de un ensayo clínico, multicéntrico, fase 3. Fue un estudio abierto (no ciego), aunque un comité externo, cuyos miembros desconocían la asignación de tratamientos y el recuento de linfocitos, evaluaba la respuesta y la progresión de la enfermedad. Asignación aleatoria y 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 ≤ II frente a III-IV).

En la publicación original de los resultados no se menciona la tasa de abandonos ni retiradas de los sujetos del estudio, así como tampoco se menciona si el análisis de los resultados es por ITT o PP. Ambos aspectos pueden limitar la validez del estudio.

La variable principal fue SLP que es una variable intermedia subrogada y las variables secundarias fueron SG (que es una variable compuesta), RG y tasa de mejora sostenida hematológica.

#### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

La incidencia de la LLC aumenta con la edad, siendo la edad media en EEUU de 72 años. Aproximadamente un 70% de los paciente son diagnosticados con una edad a partir de los 65 años<sup>15</sup>. En el ensayo los pacientes en tratamiento con ibrutinib tienen una edad media de 73 años.

Los pacientes incluidos en el ensayo son representativos de la población de pacientes con LLC que requieren tratamiento. Se excluyeron pacientes con del17p, donde ibrutinib ya ha demostrado su eficacia, pero se incluyeron pacientes con otros factores de mal pronóstico, 21% con del 11q y 43% con IGHV no mutado.

En pacientes con comorbilidades y/o no candidatos a FCR, el grupo comparador ideal debería haber recibido (a día de hoy) clorambucilo junto a obinutuzumab (categoría I en las guías de la NCCN) y no clorambucilo sólo; No obstante en marzo de 2013, fecha en la que comienza el ensayo, clorambucilo era considerado el tratamiento estándar. Sin embargo los resultados clínicos se vieron mejorados cuando se añadían anticuerpos monoclonales anti CD-20 a la terapia con clorambucilo<sup>9,10</sup>.

| Tabla 5. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO                        |    |  |
|--|----|--|
| ¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio? | NO | Se compara el fármaco frente a clorambucilo, existiendo otras líneas terapéuticas más eficaces como por ejemplo obinutuzumab-clorambucilo (categoría 1 en las guías de la NCCN). Otras alternativas terapéuticas como ofatumumab-clorambucilo también han demostrado mayor eficacia que clorambucilo.<br><br>Hay pacientes que podrían haberse beneficiado de FCR por considerarse FIT, una paciente de 65 años con un ECOG 1 o 90.000 plaquetas podría ser candidato a FCR o un paciente de más de 70 años con ECOG 0 y se incluyeron en este estudio |
| ¿Son importantes clínicamente los resultados?  | SI | El riesgo relativo de progresión o muerte fue un 84% más bajo en el grupo de ibrutinib. (HR, 0.16; IC 95%, 0.09-0.28).   |
| ¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?                                     | SI | La supervivencia libre de progresión es una variable intermedia. Sin embargo, la variable secundaria, supervivencia global, es una variable final relevante.   |
| ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?          | NO | Hay pacientes que podrían haberse beneficiado de FCR por considerarse FIT, una paciente de 65 años con ECOG 1 podría ser candidatos o de 70 años con ECOG 0  |
| ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?        | SI | Los resultados se pueden aplicar a la práctica clínica ya que los pacientes por edad, factores de mal pronóstico y comorbilidades son representativos de la población. Pero habrá que tener en cuenta que en el ensayo sólo se incluyeron pacientes con buena función renal y hepática.  |
| Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio                                    | NO | La duración del estudio fue corta pero los datos se van actualizando periódicamente según aumenta el periodo de seguimiento.   |

## C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

La mediana de SLP aún no se ha alcanzado en los pacientes tratados con ibrutinib en la fecha de publicación de los datos actualizados<sup>14</sup>, por lo que no se puede comparar con las otras alternativas terapéuticas. El HR con ibrutinib a los 24 meses fue 0.121 (0.074-0.1983), que mejora los datos obtenidos con obinutuzumab-C1b [HR 0.18 (0.13-0.24)] y ofatumumab-C1b [HR 0.57 (0.45-0.72)].

La interpretación de éstos resultados debe hacerse con cautela, ya que las poblaciones de los diferentes estudios no eran equivalentes. Esto queda patente al comprobar que la SLP de clorambucilo en el ensayo de ibrutinib fue 18.9 meses, muy superior a la observada en el ensayo de obinutuzumab (11.1 meses) y a la del ensayo de ofatumumab (13.1 meses).

Los resultados actualizados del estudio RESONATE-2 apuntan a que ibrutinib en primera línea prolonga significativamente la supervivencia global en comparación con el Clorambucilo en monoterapia (SG estimada del 95% vs. 84% a los dos años, con un 41% de pacientes de la rama del clorambucilo que pasan a Ibrutinib tras progresión<sup>14</sup>).

La magnitud de la diferencia frente a clorambucilo (HR 0.16<sup>13</sup>) 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).

Las tasas de RG observadas con ibrutinib (92%<sup>14</sup>) son similares a las de bendamustina-rituximab (88%)<sup>11</sup>, aunque la población que recibió este último tratamiento no es comparable, principalmente por la edad media, 64 años vs 73 años en el caso de ibrutinib. Las tasas de RG son superiores a las obtenidas con otras alternativas como rituximab-clorambucilo u obinutuzumab-clorambucilo, 65.1% y 78.4% respectivamente<sup>9</sup>.

Las tasas de respuesta global obtenidas con ofatumumab-clorambucilo fueron del 82%<sup>10</sup>, pero en este ensayo las tasas obtenidas con clorambucilo fueron del 69%, muy superiores a las de clorambucilo en el ensayo de obinutuzumab (31,4%) o del Ibrutinib (36%)<sup>14</sup>.

Las tasas de respuesta completa con Ibrutinib en el ensayo pivotal (4%) son inferiores a las de obinutuzumab-clorambucilo (20.7%) y ofatumumab-clorambucilo (14%). Sin embargo, es probable que esas tasas de RC se incremente al continuar el tratamiento con ibrutinib. Así apuntan estudios recientes (9% en pre-tratados a los 3 años<sup>16</sup> y 25% en naïve a los 44 meses<sup>17</sup>). Del mismo modo, los datos actualizados y publicados en ASH 2016 del estudio RESONATE-2 indican una tasa de RC/RCi a los 29 meses de un 18%<sup>14</sup>.

En la siguiente tabla se pueden apreciar algunas diferencias que existían en las poblaciones de los distintos ensayos.

| Tabla 6.                      | Obinutuzumab-C1b | Ofatumumab-C1b | Benda-R               | Ibrutinib |
|-------------------------------|------------------|----------------|-----------------------|-----------|
| Edad media                    | 74               | 69             | 64                    | 73        |
| CIRS medio                    | 8                | 9              | Se desconoce          | 31%>6     |
| IGHV no mutado (%)            | 62               | 57             | 61.8                  | 43        |
| del17 (%)                     | 7                | 5              | 7.3                   | 0         |
| del11q (%)                    | 16               | 19             | 19.1                  | 21        |
| SLP rama clorambucilo (meses) | 11.1             | 13.1           | No se comparó con C1b | 18.9      |

Como se ha comentado, estos estudios presentan poblaciones muy heterogéneas, **por lo que la tabla anterior muestra los datos a modo de resumen, y en ningún caso pueden ser tomados como una comparación indirecta.**

En un abstract publicado en ASH 2016 se recogen datos SLP a 5 años de un estudio de extensión de un fase II en pacientes tanto naïve como previamente tratados. Los resultados son superiores frente a las otras alternativas. La mediana de SLP no se ha alcanzado en pacientes con ibrutinib como tratamiento de primera

línea (n=31), y la tasa de SLP a los 5 años es del 92% en éstos pacientes<sup>18</sup>. La mediana de SLP para Obinutuzumab-Clb fue 26.7 meses y para Ofatumumab-Clb 22.4 meses (debe tenerse en cuenta que las poblaciones no eran directamente comparables).

### C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de estudios de equivalencia publicados hasta la fecha. Sin embargo, como ya se ha venido comentando, se dispone de ECAs frente un comparador común (clorambucilo). En la siguiente tabla se muestra un resumen de los resultados.

| <b>Tabla 7</b>   |                                   |                  |                 |                            |                             |  |
|--|-----------------------------------|------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|--|
| <b>Alternativa terapéutica</b>                                 | <b>Características del ensayo</b> | <b>Pacientes</b> | <b>%RG(%RC)</b> | <b>Mediana SLP (meses)</b> | <b>Supervivencia global</b> | <b>Enfermedad residual mínima negativa</b> |
| <b>Obinutuzumab-Clb<sup>9</sup></b>                            | Fase III                          | 333              | 78.4(20.7)      | 26,7                       | NA a 36 meses               | 19.5%                                      |
| <b>Ofatumumab-Clb<sup>10</sup></b>                             | Fase III                          | 221              | 82(14)          | 22,4                       | Estimada 89% a los 24 meses | 8%   |
| <b>Bendamustina-rituximab<sup>11</sup></b>                     | Fase II                           | 117              | 88(23.1)        | 33,9                       |                             | 29.2%                                      |
| <b>Ibrutinib datos actualizados de RESONATE-2<sup>14</sup></b> | Fase III                          | 269              | 92 (18)         | NA a 24 meses              | Estimada 95% a los 24 meses | 0% a 18 meses                              |

Esta tabla no es una comparación indirecta, simplemente ilustra los resultados de los ensayos clínicos referenciados, que como ya se comentó, presentaban poblaciones muy heterogéneas por lo que los resultados no pueden ser comparados directamente.

La ERM negativa puede utilizarse, tal y como señala la EMA en una de sus guías<sup>19</sup>, como una variable intermedia para demostrar superioridad en términos de SLP. Así, conseguir ERM negativa, independientemente del tratamiento y de la línea que lo consiga, aumenta la SLP y, en el caso de las alternativas con un número finito ciclos fijos, el tiempo que los pacientes están sin tratamiento. Hay que tener en cuenta que la evidencia disponible en este sentido se ha llevado a cabo en pacientes tratados con inmunoterapia clásica, con un número de ciclos finitos y no con los nuevos agentes, por lo tanto no podemos estar seguros de la trascendencia de este hecho en un tratamiento continuo y con otro mecanismo de acción como el caso que nos ocupa.

### C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Actualmente no es posible, con los estudios disponibles, considerar alternativas terapéuticas equivalentes.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

#### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No disponibles.

#### 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

##### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas (CI) publicadas

**Andrasiak, 2017<sup>20</sup>**. Utilizan el método Bucher para realizar una CI de Ibrutinib frente a Bendamustina. Para la comparación seleccionan tres artículos (dos del EC fase III de Bendamustina frente a clorambucilo y uno de los resultados de 2015 del RESONATE-2<sup>13</sup>) y tres

comunicaciones a congresos. En las conclusiones reconocen las limitaciones de la CI y señalan que Ibrutinib mejora la SLP, la SG y es superior en términos de seguridad.

**Van Sanden, 2017<sup>21</sup>**. (Autores empleados por Janssen). Los autores realizan una CI ajustada (pretenden eliminar en el análisis los sesgos debidos a las diferencias poblacionales de los diferentes ECs) de Ibrutinib frente a Obinutuzumab + Clorambucilo. Seleccionan los dos ensayos pivotaes<sup>9,13</sup> y concluyen que: “Es probable que ibrutinib proporcione una mayor SLP que obinutuzumab + clorambucilo en pacientes mayores o mas frágiles con LLC no tratada previamente. Si bien se observan resultados similares para la SG, hay más incertidumbre en ese análisis, debido principalmente a la baja tasa de eventos observada con ibrutinib en el ensayo.”

**Robak T, 2017<sup>22</sup>**. En un abstract presentado en el congreso ASH 2017 se presenta una comparación indirecta (sin ajustar) de Ibrutinib frente a FCR, BR, G-Clb, R-Clb y Of-Clb a partir de los datos publicados de sus respectivos ensayos fase III. Concluyen que Ibrutinib se relacionó con SLP más prolongadas y mejor perfil de seguridad frente a sus competidores, pero recordando las limitaciones de la comparación debido a las diferencias de diseño de los ECs considerados y de las poblaciones de los mismos.

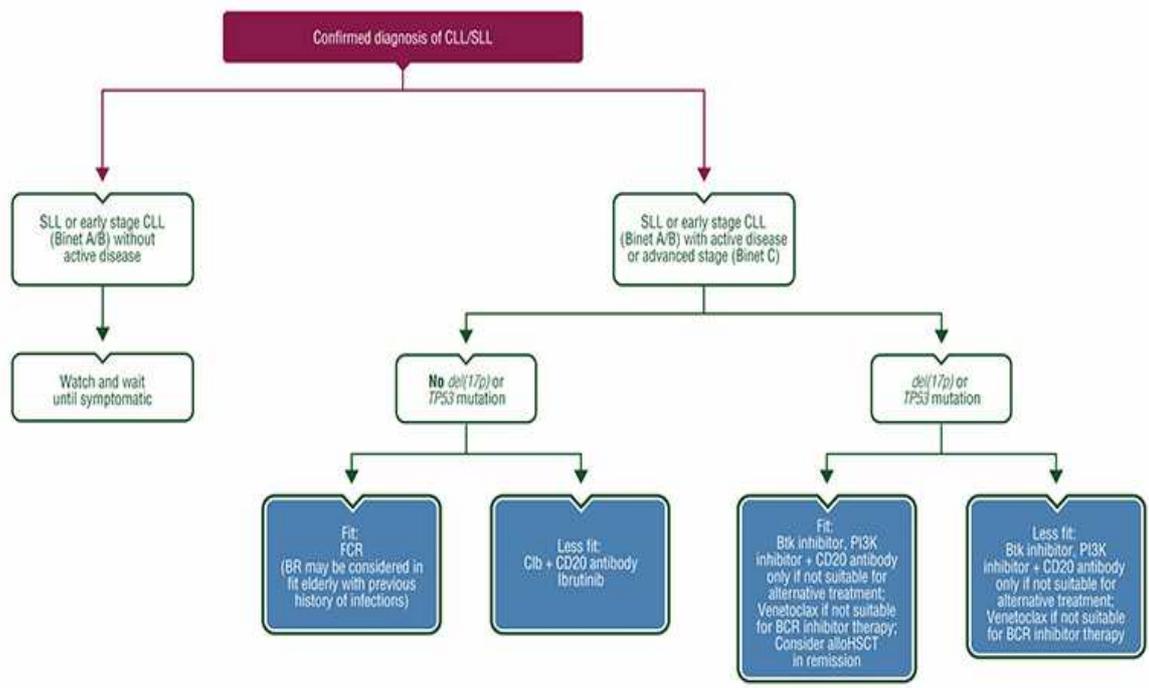
**5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia**

Al no existir una comparación directa de los fármacos con indicación similar a ibrutinib, se podría recurrir a una comparación indirecta propia, pero se considera que no existen estudios óptimos para poder llevar a cabo comparaciones indirectas con ibrutinib, principalmente por tratarse de poblaciones no homogéneas.

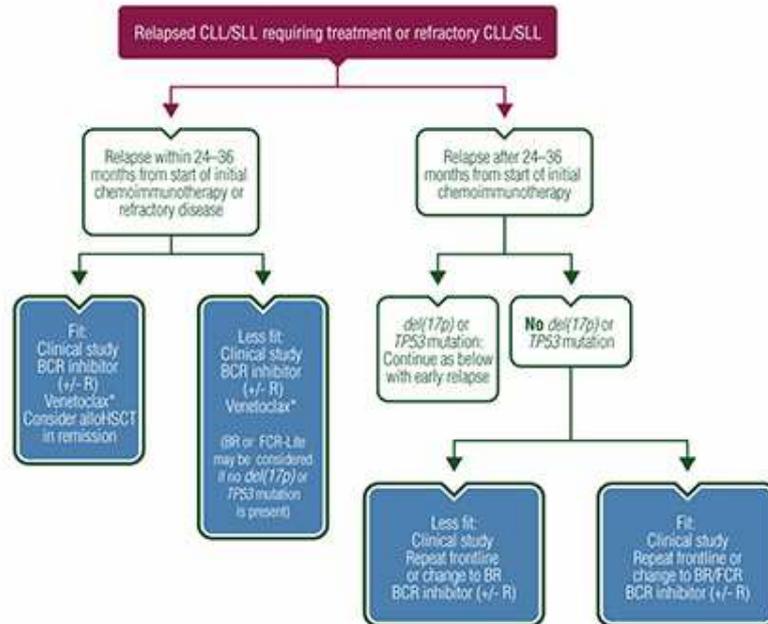
**5.4 Evaluación de fuentes secundarias**

**5.4.1 Guías de Práctica clínica**

a) Según las guías de la ESMO 2015<sup>23</sup> actualizadas en junio 2017<sup>24</sup>:



⋮



\*FCR-Lite: Fludarabina 20 mg/m<sup>2</sup>; Ciclofosfamida 150 mg/m<sup>2</sup>; Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>(ciclo 1) y Rituximab 500 mg/m<sup>2</sup>(c 2 a 6).

b) NCCN Versión 2.2017;

**Pacientes sin del17p/TP53 mutado:**

| SUGGESTED TREATMENT REGIMENS <sup>a,b</sup><br>(in order of preference)  |   |   |
|--|---|---|
| <p><b><u>First-line therapy</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frail patient with significant comorbidity (not able to tolerate purine analogs)               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Obinutuzumab + chlorambucil (category 1)</li> <li>▶ Ibrutinib<sup>c</sup> (category 1)</li> <li>▶ Ofatumumab + chlorambucil</li> <li>▶ Rituximab + chlorambucil</li> <li>▶ Obinutuzumab (category 2B)</li> <li>▶ Rituximab (category 3)</li> <li>▶ Chlorambucil (category 3)</li> </ul> </li> </ul> | <p><b>CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation</b></p> <p><b><u>First-line therapy</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age ≥65 y and younger patients with significant comorbidities               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Obinutuzumab + chlorambucil (category 1)</li> <li>▶ Ibrutinib<sup>c</sup> (category 1)</li> <li>▶ Ofatumumab + chlorambucil</li> <li>▶ Rituximab + chlorambucil</li> <li>▶ Bendamustine (70 mg/m<sup>2</sup> in cycle 1 with escalation to 90 mg/m<sup>2</sup> if tolerated) ± rituximab<sup>d</sup></li> <li>▶ Obinutuzumab (category 2B)</li> <li>▶ Chlorambucil (category 3)</li> <li>▶ Rituximab (category 3)</li> </ul> </li> </ul> | <p><b><u>First-line therapy</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &lt;65 y without significant comorbidities               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Chemoimmunotherapy                   <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ FCR<sup>e</sup> (fludarabine,<sup>f</sup> cyclophosphamide, rituximab) (category 1)<sup>d</sup></li> <li>◊ FR<sup>g</sup> (fludarabine,<sup>f</sup> rituximab)<sup>g</sup></li> <li>◊ PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)</li> <li>◊ Bendamustine ± rituximab<sup>d</sup></li> </ul> </li> <li>▶ Ibrutinib<sup>c</sup></li> </ul> </li> </ul> |

**Pacientes con del17p/TP53 mutado:**

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a,b</sup>  
(in order of preference)**

**CLL/SLL with del(17p)/TP53 mutation**

**First-line Therapy**

- Ibrutinib<sup>c</sup>
- HDMP + rituximab
- Obinutuzumab + chlorambucil (category 3)
- Alemtuzumab<sup>l</sup> ± rituximab

En pacientes no candidatos a FCR, tan sólo ibrutinib y obinutuzumab-clorambucilo aparecen con categoría 1.

**5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes**

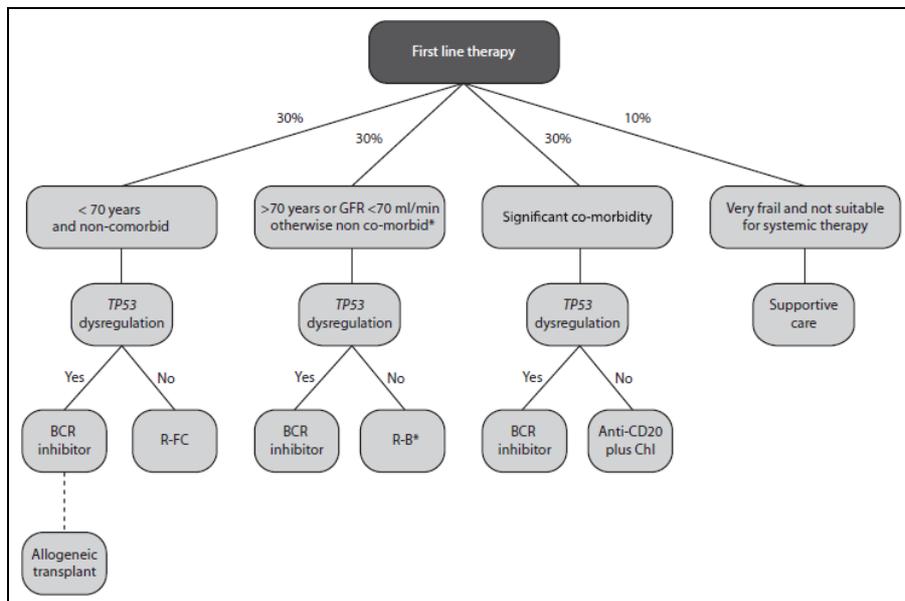
No disponibles.

**5.4.3 Opiniones de expertos**

No disponibles.

**5.4.4 Otras fuentes.**

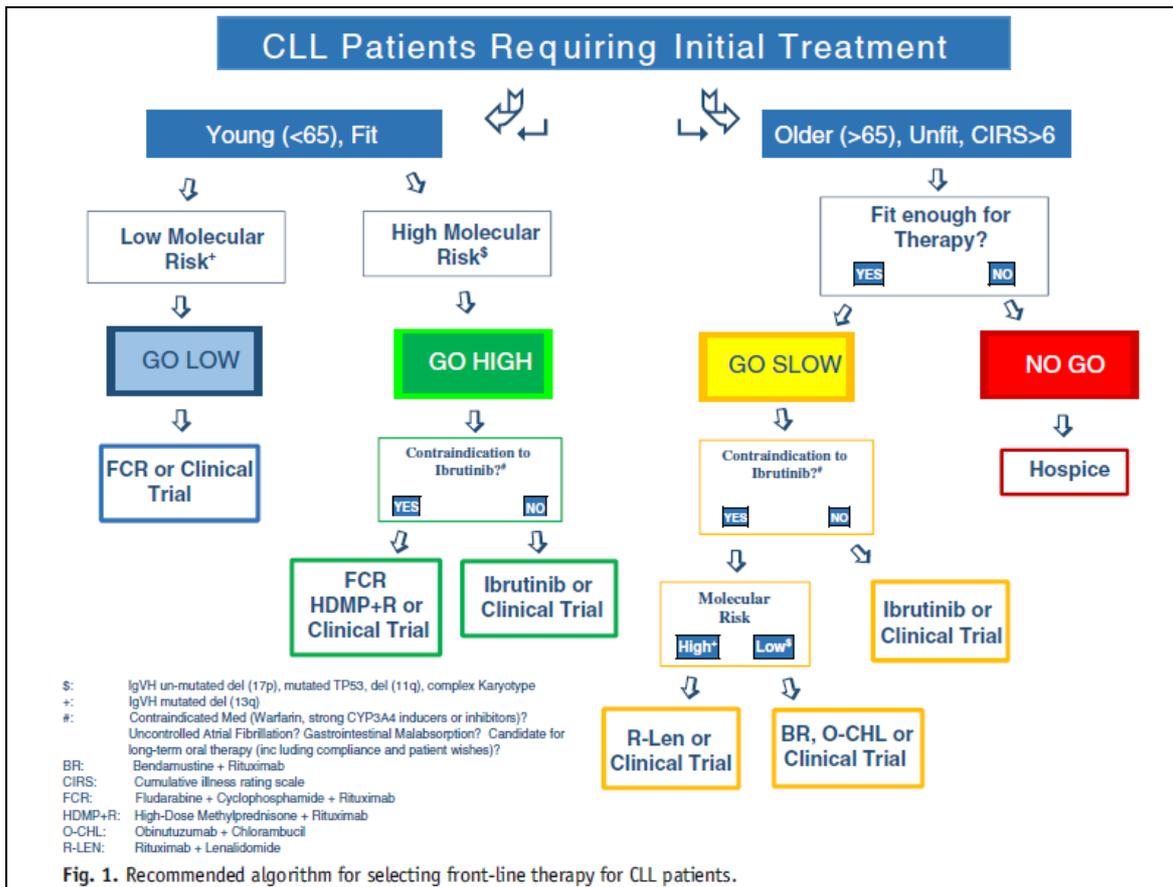
En una revisión realizada en **2016** Routledge y cols. señalan como posible algoritmo de tratamiento el siguiente<sup>25</sup>:



**Artículo de revisión: What Is Optimal Front-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia in 2017?**<sup>26</sup>

Pacientes jóvenes y sanos con enfermedad de bajo riesgo (IgVH mutada, del(13q)) se les debe ofrecer fludarabina, clorambucil y rituximab, mientras que pacientes con enfermedad de alto riesgo (IgVH no mutada, del (17p), del (11q) tratamiento con ibrutinib.

En lo que respecta a los pacientes mayores, valorar la capacidad de tolerar el tratamiento. Aquellos que tienen mal estado general y múltiples comorbilidades médicas deben ser considerados para cuidados paliativos solos. Sin embargo, los que tienen buen estado general se les puede ofrecer ibrutinib.



**Artículo de revisión: Experience with Ibrutinib for first-line use in patients with chronic lymphocytic leukemia<sup>27</sup>**

“Ibrutinib comienza a cubrir la gigantesca necesidad insatisfecha de una terapia eficaz para la mayoría de la población con LLC que necesita tratamiento, es decir, pacientes ancianos y frágiles, aquellos que llevan marcadores de alto riesgo, y pacientes con enfermedad recurrente después de CIT. Ibrutinib, sin embargo, generalmente solo conduce a remisiones parciales, y debe administrarse indefinidamente en la mayoría de los pacientes. La exposición a largo plazo requiere el manejo continuado de EAs engorrosos, como diarrea, equimosis, artralgias y fatiga. Aunque muchos EAs disminuyen con el tiempo, no disminuyen por completo, y el riesgo de FA y sangrado sigue siendo considerable. Además, las mutaciones adquiridas en las células de CLL, entre otros mecanismos, provocan una recaída gradual de la enfermedad, lo que a menudo augura un mal pronóstico y opciones terapéuticas limitadas. Aunque el tratamiento con ibrutinib en pacientes no tratados anteriormente alcanza tasas algo más altas de remisión completa y generalmente tiene un mejor perfil de toxicidad, aún falta un seguimiento a largo plazo de una gran cohorte de pacientes, así como una mejor comprensión de cómo salvamos a aquellos que recaen. Además, la carga financiera acumulada es significativa. No obstante, es esencial explorar la utilización de los inhibidores de BTK en el entorno de primera línea en combinación con otros agentes, como parte de un nuevo tratamiento de la LLC limitado en el tiempo y dirigido por la EMR que permitirá, con suerte, remisiones a largo plazo y la potencial curación.”

**Artículo de revisión: Optimal management of the young patient CLL patient<sup>28</sup>**

Se propone el siguiente algoritmo de tratamiento:

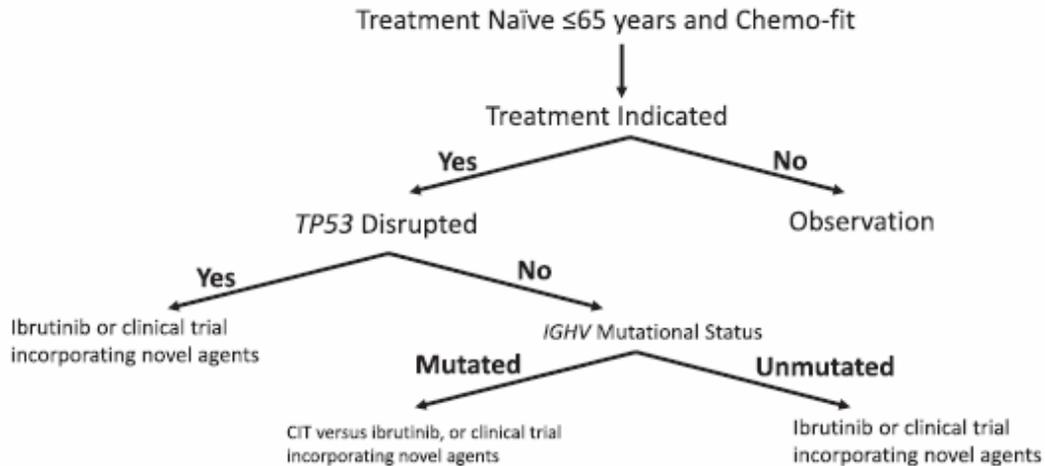


Fig. 1. Decision algorithm incorporating molecular features to consider when deciding upon initial treatment for a young patient with CLL.

En el apartado conclusiones se dice lo siguiente: “El manejo actual de la LLC ha experimentado un cambio desde el uso de terapias basadas en inmunquimioterapia hasta la incorporación de nuevas terapias para la gran mayoría de los pacientes con LLC. Los pacientes más jóvenes representan una oportunidad única para la utilización de biomarcadores moleculares predictivos en base a los que desarrollar estrategias terapéuticas adaptadas, tanto iniciales como posteriores. Las anomalías citogenéticas, el estado mutacional de IGHV y de los controladores conocidos de la patogénesis de la LLC condicionan los resultados y continuarán condicionando la terapia de elección en el futuro.

Para los pacientes de alto riesgo, definidos por características moleculares adversas, las nuevas combinaciones de agentes continuarán estando a la vanguardia de las estrategias terapéuticas iniciales, con ibrutinib como el estándar de tratamiento actual fuera de un ensayo clínico. Mientras que los pacientes jóvenes con IGHV mutado y buen perfil de riesgo molecular pueden beneficiarse a largo plazo de las estrategias iniciales basadas en inmunquimioterapia, la toxicidad tanto a corto como a largo plazo seguirá siendo una barrera significativa en muchos de ellos, que buscan alternativas menos tóxicas como ibrutinib. Dado que los datos en esta población no están maduros, se debe valorar con el paciente el potencial de curación frente al control de la enfermedad y el riesgo de toxicidad frente al coste de la terapia continua. Es importante destacar que hemos ingresado en una nueva era de la LLC, llena de oportunidades y con un brillante futuro para los pacientes, tanto jóvenes como mayores.”

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se recurre a los estudios pivotaes como primera búsqueda relacionada con la seguridad del fármaco objeto de estudio. Además se incorporan los datos de la actualización de los resultados del mismo.

### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En la siguiente tabla pueden verse los resultados de seguridad obtenidos en el ensayo pivotal:

Cuando se compara con el brazo clorambucil, ibrutinib se asoció con mayores tasas de eventos de grado  $\geq 3$  (66% vs 52%) y reacciones adversas graves (41% vs 25%), pero un menor número de eventos adversos que provocaron la interrupción o reducción de la dosis.<sup>29</sup>

Tabla 8<sup>13</sup> Resultados de seguridad

Ensayo fase 3, multicéntrico, abierto, randomizado donde se estudia la eficacia y seguridad de Ibrutinib en pacientes con LLC o Linfoma de Células Pequeñas (SLL) en primera línea.

## Resultados de seguridad: Cualquier Grado de Toxicidad

| Variable de seguridad evaluada en el estudio | Ibrutinib<br>N (135) | Cloram-<br>bucilo<br>N (132) | RAR (IC 95%) Diferencia<br>Riesgo Absoluto * | P     | NNH o NND (IC<br>95%) |
|--|----------------------|------------------------------|--|-------|-----------------------|
| -Diarrea                                     | 57(42%)              | 22(17%)                      | 0.25(IC95%:0.15 a 0.36)                      | <0,05 | 4 (3 a 7)             |
| -Fatiga                                      | 41(30%)              | 50(38%)                      | -0.07(IC95%: -0.18 a 0.03)                   |       |                       |
| -Náusea                                      | 30(22%)              | 52(39%)                      | -0.17 (IC95%: -0.28 a -0.06)                 | <0,05 | 6 (4 a 16)            |
| -Tos   | 30(22%)              | 20(15%)                      | 0.07(IC95%: -0.02 a 0.16)                    |       |                       |
| -Edema                                       | 25(19%)              | 12(9%)                       | 0.09(IC95%: 0.01 a 0.17)                     | <0,05 | 11 (6 a 83)           |
| -Sequedad de ojo                             | 23(17%)              | 6(5%)                        | 0.12(IC95%: 0.05 a 0.19)                     | <0,05 | 8 (5 a 19)            |
| -Artralgia                                   | 22(16%)              | 9(7%)                        | 0.09(IC95%: 0.01 a 0.17)                     | <0,05 | 11 (6 a 53)           |
| -Neutropenia                                 | 21(16%)              | 30(23%)                      | -0.07(IC95%: -0.16 a 0.02)                   |       |                       |
| -Vómitos                                     | 18(13%)              | 27(20%)                      | -0.07(IC95%: -0.16 a 0.01)                   |       |                       |
| <b>Eventos adversos ≥3</b>                   |                      |                              |  |       |                       |
| -Neutropenia                                 | 14(10%)              | 24(18%)                      | -0.07(IC95%: -0.16 a 0.05)                   |       |                       |
| -Anemia                                      | 8(6%)                | 11(8%)                       | -0.02(IC95%: -0.08 a 0.03)                   |       |                       |
| -Hipertensión                                | 6(4%)                | 0                            | 0.04(IC95%: 0.01 a 0.07)                     | <0,05 | 23 (13 a 100)         |
| -Neumonía                                    | 5(4%)                | 2(2%)                        | 0.02(IC95%: -0.01 a 0.06)                    |       |                       |
| -Diarrea                                     | 5(4%)                | 0                            | 0.03(IC95%: 0.005 a 0.06)                    | <0,05 | 27 (14 a 200)         |
| -Erupción maculopapular                      | 4(3%)                | 2(2%)                        | 0.01(IC95%: -0.02 a 0.05)                    |       |                       |
| -Disminución recuento plaquetas              | 4(3%)                | 1(1%)                        | 0.02(IC95%: -0.01 a 0.05)                    |       |                       |
| -Dolor abdominal                             | 4(3%)                | 1(1%)                        | 0.02(IC95%: -0.01 a 0.05)                    |       |                       |
| -Hiponatremia                                | 4(3%)                | 0                            | 0.03(IC95%: 0.001 a 0.05)                    | <0,05 | 34 (17 a 1000)        |
| -Trombocitopenia                             | 3(2%)                | 8(6%)                        | -0.03(IC95%: -0.08 a 0.009)                  |       |                       |
| -Neutropenia febril                          | 3(2%)                | 3(2%)                        | -0.001(IC95%: -0.03 a 0.03)                  |       |                       |
| -Infección superior tracto respiratorio      | 3(2%)                | 2(2%)                        | 0.007(IC95%: -0.02 a 0.04)                   |       |                       |
| -Derrame pleural                             | 3(2%)                | 1(1%)                        | 0.01(IC95%: -0.01 a 0.04)                    |       |                       |
| -Celulitis                                   | 3(2%)                | 0                            | 0.02(IC95%: -0.003 a 0.04)                   |       |                       |
| -Fatiga                                      | 1(1%)                | 7(5%)                        | -0.04(IC95%: -0.08 a 0.005)                  |       |                       |
| -Síncope                                     | 1(1%)                | 3(2%)                        | -0.015 (IC95%: -0.04 a 0.01)                 |       |                       |
| -Anemia hemolítica                           | 0                    | 3(2%)                        | -0.02(IC95%: -0.04 a 0.003)                  |       |                       |
| <b>Eventos adversos serios</b>               |                      |                              |  |       |                       |
| -Neumonía                                    | 5(4%)                | 2(2%)                        | 0.02(IC95%: -0.01 a 0.06)                    |       |                       |
| -Carcinoma basocelular                       | 5(4%)                | 0                            | 0.03(IC95%: 0.005 a 0.06)                    | <0,05 | 27 (14 a 200)         |
| -Hiponatremia                                | 3(2%)                | 0                            | 0.02(IC95%: -0.003 a 0.04)                   |       |                       |
| -Pirexia                                     | 1(1%)                | 5(4%)                        | -0.03(IC95%: -0.06 a 0.005)                  |       |                       |

En la actualización de resultados del mismo estudio, alcanzada una mediana de seguimiento de 28.5 meses, los efectos adversos más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron<sup>14</sup>: diarrea (45%), fatiga, tos, anemia, náuseas, edema periférico, dolor musculoesquelético y pirexia. Hemorragia mayor ocurrió en el 7% de los pacientes, y fibrilación auricular en el 10%. La razón más común para la discontinuación de tratamiento en los pacientes tratados con Ibrutinib fue la presencia de eventos adversos (12%).

En un abstract presentado en el congreso ASH de 2017<sup>30</sup>, se presentan los resultados de un análisis retrospectivo de una cohorte de 391 pacientes con LLC de alto riesgo (edad media 68 años, 80% Rai  $\geq 2$ , 30% del17p+, 17% del11q+, 20% TP53 mutation+, 23% cariotipo complejo ( $\geq 3$  anomalías) y 67% IGHV no mutado) tratados en primera línea con Ibrutinib (mediana de seguimiento 14 mese). Los resultados se resumen en las siguientes tablas:

| Toxicity                        | All grades | Grade 3-4 |
|---------------------------------|------------|-----------|
| Arthralgias/Myalgias            | 21.2%      | 1.5%      |
| Fatigue                         | 18.7%      | 1.8%      |
| Dermatologic toxicity           | 17.9%      | 1.8%      |
| Bruising                        | 17.9%      | 0%        |
| Diarrhea/Colitis                | 17.4%      | 0.3%      |
| Infection                       | 14.8%      | 3.8%      |
| Bleeding                        | 13.2%      | 1.8%      |
| Cytopenias                      | 10.9%      | 2.5%      |
| Atrial fibrillation             | 10.2%      | 4.1%      |
| Hypertension                    | 7.7%       | 0.5%      |
| Peripheral edema                | 4.3%       | 1%        |
| Pneumonitis                     | 2.3%       | 1%        |
| Renal dysfunction               | 1.8%       | 1.3%      |
| Peripheral neuropathy           | 1.3%       | 0.5%      |
| Transaminitis/liver dysfunction | 1.3%       | 0.3%      |
| Heart failure                   | 0.7%       | 0.3%      |

|  | Discontinuation | Most common toxicities associated with ibrutinib discontinuation (n=55) | Toxicity |
|--|-----------------|---|----------|
| Toxicity                                       | 59.5%           | Atrial fibrillation   | 20%      |
| CLL progression                                | 12.8%           | Arthralgias/Myalgias  | 14.5%    |
| Richter's Transformation                       | 9.6%            | Dermatologic toxicity   | 14.5%    |
| MD/Patient preference                          | 7.4%            | Bleeding  | 9.1%     |
| Death not secondary to progression or toxicity | 3.2%            | Fatigue   | 7.2%     |
| Other  | 3.2%            | Other   | 7.2%     |
| Stem Cell Transplant                           | 2.1%            | Cytopenias  | 5.4%     |
| CART-19  | 1.1%            | Diarrhea/Colitis  | 3.6%     |
| Cost   | 1.1%            | Renal dysfunction   | 3.6%     |

Y, en el análisis de datos a tres años del mismo estudio<sup>31</sup>, con una mediana de seguimiento de 3 años las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado con ibrutinib fueron diarrea (47%), fatiga (33%), y tos (30%). Eventos adversos grado 3 o mayor tuvieron una prevalencia menor del 3% en pacientes con ibrutinib y generalmente disminuyeron o se estabilizaron con el tiempo.

Durante el primer año de tratamiento, los pacientes tratados con ibrutinib vs clorambucilo experimentaron menos neutropenia grado 3 o mayores (8% y 18%), anemia (6% y 8%), y trombocitopenia (2% y 5%); otros eventos adversos comunes grado 3 o mayores fueron neumonía (5% y 2%), hipertensión (4% y 0%), e infecciones (17% y 8%). Los sangrados grado 3 o mayores ocurrieron en un 7% de los pacientes con ibrutinib en los últimos 3 años de seguimiento. Los eventos adversos que llevaron a una discontinuación del tratamiento fueron de un 16% con ibrutinib en 3 años frente al 23% para clorambucilo en 7 meses de terapia.

En el estudio RESONATE-2, los pacientes que fueron tratados con ibrutinib reportaron bienestar y una mejora sustancial en su estado general de salud, así como una menor percepción de síntomas relacionados con la enfermedad

En un estudio publicado en 2016 con 621 pacientes tratados en EEUU<sup>32</sup>, se reportó una tasa de abandonos del 40%, con la intolerancia como razón principal (por delante de la progresión).

## **6.2 Ensayos Clínicos comparativos.**

No disponibles.

## **6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad**

No disponibles.

## **6.4 Precauciones de empleo en casos especiales**

Acontecimientos hemorrágicos. Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, como contusión, epistaxis y petequias, y acontecimientos hemorrágicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal y hematuria.

Leucostasis: Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con Ibrutinib. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400.000/ $\mu$ l) puede aumentar el riesgo.

Infecciones: Se han notificado casos de infecciones en pacientes tratados con Ibrutinib (incluyendo septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Se debe vigilar en los pacientes la aparición de fiebre, neutropenia e infecciones y se debe instaurar un tratamiento antiinfeccioso adecuado según esté indicado.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, que incluye un caso mortal, tras el uso de ibrutinib en el contexto de un tratamiento inmunosupresor previo o concomitante.

Citopenias: En pacientes tratados con Ibrutinib se han notificado citopenias (neutropenia, trombocitopenia y anemia) de grado 3 ó 4 aparecidas durante el tratamiento. Se debe vigilar el hemograma completo una vez al mes.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI): Se han notificado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA. Se debe vigilar los síntomas respiratorios indicativos de EPI en los pacientes.

Fibrilación auricular y flutter auricular, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular.

Cáncer de piel distinto del melanoma, más frecuente que en los pacientes tratados con comparadores en los estudios de fase III comparativos aleatorizados.

Reactivación viral: Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en pacientes en tratamiento con Ibrutinib. Si los pacientes tienen serología positiva para Hepatitis B, se debe consultar a un especialista en enfermedades hepáticas antes de empezar el tratamiento, y el paciente debe ser monitorizado y tratado siguiendo protocolos médicos locales para prevenir la reactivación de la Hepatitis B.

#### **Uso en poblaciones especiales:**

-Embarazadas y Lactancia: Categoría D. No se sabe si Ibrutinib se excreta en la leche materna. No se debe tomar Ibrutinib durante la lactancia.

-Uso en Pediatría: No se ha estudiado Ibrutinib en este grupo de pacientes.

-Uso en ancianos: Efectos adversos cardíacos, gastrointestinales e infecciones ocurrieron más frecuentemente en este grupo de pacientes.

-Insuficiencia Renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis.

-Insuficiencia Hepática: Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula).

#### **Interacciones:**

Ibrutinib es metabolizado por el citocromo P450 enzima 3A. Está contraindicado el uso de Ibrutinib con inhibidores potentes o moderados del CYP3A.

Ibrutinib es un inhibidor in vitro de la glicoproteína P (P-gp)). Como no se dispone de datos clínicos sobre esta interacción, no se puede excluir que ibrutinib inhiba a la P-gp intestinal después de una dosis terapéutica. Para minimizar la posibilidad de una interacción en el tracto

gastrointestinal, los sustratos de la P-gp con un margen terapéutico oral estrecho, como la digoxina o el metotrexato, se deben tomar al menos 6 horas antes o después de Ibrutinib.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1a Coste tratamiento. Coste incremental

Para los siguientes cálculos se han tenido en cuenta los precios notificados de los distintos medicamentos estudiados:

| Tabla 9: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s |  |   |  |  |  |
|---|--|---|--|--|--|
| Medicamento   |  |   |  |  |  |
|   | Ibrutinib<br>Imbruvica®  | FCR<br>Fludarabina<br>EFG+Genoxal®<br>+ Truxima®  | Obinutuzumab<br>-clorambucilo<br>Gazyvaro® +<br>Leukeran®  | R-Bendamustina<br>Truxima® + Levact®   | Ofatumumab-<br>clorambucilo<br>Arzerra® + Leukeran®  |
| <b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>  | Ibrutinib 140mg 90 cápsulas: 6.846,45 €<br>Coste/ud: 76,07€                  | Fludarabina 50mg IV: 51,76€<br>Ciclofosfamida 1000mg IV: 8,28€<br>Rituximab 100/500mg: 218,87/1.091,32 €  | Obinutuzumab 1000 mg : 4.128,8 €<br>Clorambucilo 50 comp. 2 mg: 104€   | Rituximab 100/500mg: 218,87/1.091,32€<br>Bendamustina 25/100mg: 71,19/284,77€  | Ofatumumab 100/1000mg: 224,64/2.249,52 €<br>Clorambucilo 50 comp. 2 mg: 104€   |
| <b>Posología</b>  | 420mg/día  | Ciclo 1:<br>F 25 mg/m2 D1-3;<br>C 250mg/m2 D1-3;<br>R 375mg/m2 D0<br>cada 28 días<br>Ciclos 2-6:<br>F 25 mg/m2 D1-3;<br>C 250mg/m2 D1-3;<br>R 500mg/m2 D1<br>cada 28 días<br>(Total 168 días) | Ciclo 1:<br>Clorambucilo: 0,5 mg/Kg (D1-15);<br>Obinutuzumab: 1000 mg D 1,8,15 /28 días<br>Ciclos 2-6:<br>Clorambucilo: 0,5mg/Kg (D1-15);<br>Obinutuzumab: 1000mg D1 /28 días (Total 168 días) | Ciclo 1: Bendamustina 90mg/m2 D1y2 + Rituximab 375mg/m2 D0 cada 28 días<br>Ciclos 2-6: Bendamustina 90mg/m2 D1y2 + Rituximab 500mg/m2 D1 cada 28 días (Total 168 días) | Ciclo 1: Clorambucilo: 10 mg/m2 D1-7;<br>Ofatumumab: 300 mg D 1 y 1000 mg D8 /28 días<br>Ciclos 2-12: Clorambucilo: 10 mg/m2 D1-7;<br>Ofatumumab: 1000 mg D1 /28 días (Total 336 días) |
| <b>Coste 28 días</b>  | 6.389,88 €   | Ciclo 1: 1.700,9 €<br>Ciclos 2-6: 2.138,64 €  | Ciclo 1: 12.930,4 €<br>Ciclos 2-6: 4.672,8 €   | Ciclo 1: 2.525,74€<br>Ciclos 2 a 6: 2.963,48€  | Ciclo 1: 3.053,44 €<br>Ciclos 2 a 12: 2.379,52 €   |
| <b>Coste 168 días</b>   | 38.339,28 €  | 12.394,1€   | 36.294,4 €   | 17.343,14 €  | 14.951,04 €  |
| <b>Coste (mediana) 2 años</b>   | 166.593,3€   | 12.394,1€   | 36.294,4 €   | 17.343,14 €  | (Se recibieron 6 ciclos de media)<br>6 ciclos: 14.951,04 €<br>12 ciclos: 29.228,16 €   |
| <b>Coste tratamiento completo</b>   | SLP: NA no puede calcularse al ser un tratamiento continuo hasta progresión. | TOTAL: 12.394,1€<br>SLP: 55,2 meses   | TOTAL: 36.294,4 €<br>SLP: 26,7 meses   | TOTAL: 17.343,14 €<br>SLP: 33,9 meses  | TOTAL: 14.951,04 € (6 ciclos); 29.228,16 € (12 ciclos)<br>SLP: 22,4 meses  |
| <b>Costes directos asociados</b>  | ---  | Hospital de día   | Hospital de día  | Hospital de día  | Hospital de día  |
| <b>Coste incremental (diferencial) 2 años Pac. fit</b>                                | 154.199,2 €  | REFERENCIA  | 23.900,3 €   | 4.949,04 €   | 6 ciclos: 2.556,94 €<br>12 ciclos: 16.834,06 €   |
| <b>Coste incremental (diferencial) 2 años Pac. no fit</b>                             | 130.298,9 €  | ---   | REFERENCIA   | -18.951,26 €   | 6 ciclos: -21.343,36 €<br>12 ciclos: -7.066,24 €   |

(Para los cálculos se considera un paciente medio de 70 kg, 170 cm y 1,8 m<sup>2</sup>, y para el Rituximab se tienen en cuenta el precio del biosimilar Truxima<sup>®</sup>)

Nos encontramos con el problema de que ibrutinib se administra de forma continua, mientras que el resto de pautas mostradas tienen una duración finita en el tiempo, con lo que el coste de ibrutinib aumenta en el tiempo, mientras que el resto, existe un periodo (TTNT: tiempo hasta nuevo tratamiento) en el que el paciente se encuentra libre de tratamiento, y por tanto de efectos adversos y costes.

En el caso de obinutuzumab el TTNT es de 51.1 meses<sup>33</sup>, lo que implica que a los 4.25 años (51.1 meses) la mitad de los pacientes estaban sin tratamiento, por lo que desde el fin del ciclo 6 (5,5 meses) hasta ese tiempo la mitad de los pacientes pasan 45 meses sin tratamiento alguno, mientras que con rituximab-Cb ese TTNT fue de 38.2 meses, lo que hace que teniendo en cuenta una hipotética segunda línea con un nuevo agente de alto coste como el evaluado, cualquier terapia que retrase un segundo tratamiento debe tenerse en cuenta, pues disminuye los costes post-progresión.

### 7.1b Coste tratamiento. Coste incremental. Análisis de sensibilidad

A continuación se presenta un análisis de sensibilidad aplicando los precios para el SNS y los descuentos del RDL 8/2010.

| Tabla10 : Comparación de costes (Precios SNS +RDL 8/2010) |   |   |  |  |  |
|---|---|---|--|--|--|
| Medicamento   |   |   |  |  |  |
|   | Ibrutinib<br>Imbruvica <sup>®</sup>                                 | FCR<br>Fludarabina<br>EFG+Genoxal <sup>®</sup><br>+ Truxima <sup>®</sup>  | Obinutuzumab<br>-clorambucilo<br>Gazyvaro <sup>®</sup> +<br>Leukeran <sup>®</sup>  | R-Bendamustina<br>Truxima <sup>®</sup> + Levact <sup>®</sup>   | Ofatumumab-<br>clorambucilo<br>Arzerra <sup>®</sup> + Leukeran <sup>®</sup>  |
| <b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>                          | Ibrutinib<br>140mg 90<br>cáp:<br>4.079,21 €<br>Coste/ud:<br>45,32 € | Fludarabina<br>50mg IV: 51,76€<br>Ciclofosfamida<br>1000mg IV:<br>8,28€<br>Rituximab<br>100/500mg:<br>187,34/942,47€  | Obinutuzumab<br>1000 mg :<br>3.018,68 €<br>Clorambucilo<br>50 comp. 2 mg:<br>104€  | Rituximab 100/500mg:<br>187,34/942,47€<br>Bendamustina<br>25/100mg:<br>42,71/170,86 €  | Ofatumumab 100/1000mg:<br>97,09/975,84 €<br>Clorambucilo<br>50 comp. 2 mg: 104€  |
| <b>Posología</b>  | 420mg/día   | Ciclo 1:<br>F 25 mg/m <sup>2</sup> D1-<br>3; C 250mg/m <sup>2</sup><br>D1-3;<br>R 375mg/m <sup>2</sup> D0<br>cada 28 días<br>Ciclos 2-6:<br>F 25 mg/m <sup>2</sup> D1-<br>3; C 250mg/m <sup>2</sup><br>D1-3;<br>R 500mg/m <sup>2</sup> D1<br>cada 28 días<br>(Total 168 días) | Ciclo 1:<br>Clorambucilo:<br>0,5 mg/Kg (D1-<br>15);<br>Obinutuzumab:<br>1000 mg D<br>1,8,15 /28 días<br>Ciclos 2-6:<br>Clorambucilo:<br>0,5mg/Kg<br>(D1-15);<br>Obinutuzumab:<br>1000mg D1 /28<br>días (Total 168<br>días) | Ciclo 1: Bendamustina<br>90mg/m <sup>2</sup> D1y2 +<br>Rituximab 375mg/m <sup>2</sup><br>D0 cada 28 días<br>Ciclos 2-6:<br>Bendamustina<br>90mg/m <sup>2</sup> D1y2 +<br>Rituximab 500mg/m <sup>2</sup><br>D1 cada 28 días (Total<br>168 días) | Ciclo 1: Clorambucilo: 10<br>mg/m <sup>2</sup> D1-7;<br>Ofatumumab: 300 mg D 1 y<br>1000 mg D8 /28 días Ciclos<br>2-12: Clorambucilo: 10<br>mg/m <sup>2</sup> D1-7;<br>Ofatumumab: 1000 mg D1<br>/28 días (Total 336 días) |
| <b>Coste 28 días</b>                                      | 3.806,88 €  | Ciclo 1:<br>1.489 €<br>Ciclos 2-6:<br>1.863,67 €  | Ciclo 1:<br>9.600,04 €<br>Ciclos 2-6:<br>3.562,68 €  | Ciclo 1: 1.915,13 €<br>Ciclos 2 a 6: 2.289,81€   | Ciclo 1: 1.397,11 €<br>Ciclos 2 a 12: 1.105,84 €   |
| <b>Coste 168 días</b>                                     | 22.841,28 €   | 10.807,35€  | 27.413,44 €  | 13.364,18 €  | 6.926,31 €   |
| <b>Coste (mediana) 2 años</b>                             | 99.250,8€   | 10.807,35€  | 27.413,44 €  | 13.364,18 €  | Se recibieron 6 ciclos de<br>media:<br>6 ciclos: 6.926,31 €<br>12 ciclos: 13.561,35 €  |

|   |  |                                      |                                       |                                       |   |
|---|--|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
|   |  |                                      |                                       |                                       |   |
| <b>Coste tratamiento completo</b>                         | SLP: NA no puede calcularse al ser un tratamiento continuo hasta progresión. | TOTAL: 10.807,35€<br>SLP: 55,2 meses | TOTAL: 27.413,44 €<br>SLP: 26,7 meses | TOTAL: 13.364,18 €<br>SLP: 33,9 meses | TOTAL: 6.926,31 € (6 ciclos);<br>13.561,35 € (12 ciclos)<br>SLP: 22,4 meses |
| <b>Costes directos asociados</b>                          | ---  | Hospital de día                      | Hospital de día                       | Hospital de día                       | Hospital de día   |
| <b>Coste incremental (diferencial) 2 años Pac. fit</b>    | 88.443,45 €  | REFERENCIA                           | 16.606,09 €                           | 2.556,83 €                            | 6 ciclos: -3.881,04 €<br>12 ciclos: 2.754 €                                 |
| <b>Coste incremental (diferencial) 2 años Pac. no fit</b> | 71.837,36 €  | ---                                  | REFERENCIA                            | -14.049,26 €                          | 6 ciclos: -20.487,13 €<br>12 ciclos: -13.852,09 €                           |

(Para los cálculos se considera un paciente medio de 70 kg, 170 cm y 1,8 m<sup>2</sup>. Para el Rituximab se considera el precio del biosimilar Truxima<sup>®</sup>)

### 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Recientemente se ha publicado un análisis de coste efectividad frente a Obinutuzumab en el Reino Unido<sup>34</sup>. Se comparó Ibrutinib en primera línea frente a Obinutuzumab-clorambucilo en paciente con comorbilidades no candidatos a FCR. Para el análisis se propuso Idelalisib-Rituximab como segunda línea en ambos casos. El coste incremental calculado por los autores en ese escenario es de 83.435£ y 75.648£ por año de vida y por QALY respectivamente, lo cual queda por encima de los umbrales considerados por NICE (incluyendo “end-of-life treatments”). Los autores también señalan que el Ibrutinib puede ser coste-efectivo en determinados escenarios. Por ejemplo, si se considera Ibrutinib como segunda línea en aquellos pacientes que reciben Obinutuzumab-clorambucilo. Esta estrategia sería menos coste-efectiva que Ibrutinib en primera línea más Idelalisib-Rituximab como segunda. Sin embargo, los propios autores reconocen las limitaciones del estudio como consecuencia de la inmadurez de los datos publicados de los ensayos clínicos.

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

#### Frente a clorambucilo:

Al no haberse alcanzado la mediana de la SLP no podemos calcular el coste eficacia incremental de esta variable.

**Tabla 11. Coste Eficacia Incremental (CEI).**

| RESONATE-2 study <sup>13</sup>           | Tipo de resultado | Ibrutinib | clorambucilo | NNT <sup>35</sup> (IC 95%) | Coste incremental | CEI (IC95%)                                |
|--|-------------------|-----------|--------------|----------------------------|-------------------|--|
| -Tasa de supervivencia global a 24 meses | Principal         | 98%       | 85%          | 8 (7-16)                   | 166.593,3€        | 1.332.746 €<br>(999.589 €-<br>2.332.374 €) |

El coste del clorambucilo se considera irrelevante.

Es decir, según los datos actualizados del estudio pivotal y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se mantiene vivo a los 2 años el coste adicional estimado es 1.332.746 €, aunque también es compatible con un CEI entre 1.166.153 € y 2.665.492 €

**Tabla 12. Coste Eficacia Incremental (CEI). Análisis de sensibilidad**

| RESONATE-2 study <sup>13</sup>           | Tipo de resultado | Ibrutinib | clorambucilo | NNT <sup>35</sup> (IC 95%) | Coste incremental | CEI (IC95%)                            |
|--|-------------------|-----------|--------------|----------------------------|-------------------|--|
| -Tasa de supervivencia global a 24 meses | Principal         | 98%       | 85%          | 8 (7-16)                   | 99.250,8 €        | 794.006 €<br>(694.755€-<br>1.588.012€) |

El coste del clorambucilo lo consideramos irrelevante

Interpretación: Según los datos actualizados del estudio pivotal y el coste del tratamiento con descuentos, por cada paciente adicional que se mantiene vivo a los 2 años el coste adicional estimado es de 794.006€, aunque también es compatible con un CEI entre 694.755€ y 1.588.012€

**Respecto a obinutuzumab**, al no existir evidencia de superioridad de eficacia de uno sobre otro tampoco podemos hacer el CEI. Como **aproximación**, podría compararse respecto al CEI de obinutuzumab frente a clorambucilo, **teniendo en cuenta las limitaciones de este enfoque**.

Según los datos de supervivencia publicados en el IPT de obinutuzumab frente a clorambucilo obtenemos el siguiente CEI:

**Tabla 13. Coste Eficacia Incremental (CEI)**

| IPT Obinutuzumab <sup>36</sup> | Tipo de resultado | Obinutuzumab +clorambucilo | clorambucilo | NNT <sup>35</sup> (IC 95%) | Coste incremental (A-B) | CEI (IC95%)                         |
|--------------------------------|-------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| -Tasa de supervivencia global  | Principal         | 90.8%                      | 79.7%        | 9 (7-21)                   | 36.298,4€               | 326.686€<br>(254.089€-<br>762.266€) |

El coste del clorambucilo se considera irrelevante.

Es decir, según los datos del IPT y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se mantiene vivo el coste adicional estimado es 326.686 €, aunque también es compatible con un CEI entre 254.089 € y 762.266 €.

**Tabla 14. Coste Eficacia Incremental (CEI). Análisis de sensibilidad**

| IPT Obinutuzumab <sup>36</sup> | Tipo de resultado | Obinutuzumab +clorambucilo | clorambucilo | NNT <sup>35</sup> (IC 95%) | Coste incremental (A-B) | CEI (IC95%)                           |
|--------------------------------|-------------------|----------------------------|--------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| -Tasa de supervivencia global  | Principal         | 90.8%                      | 79.7%        | 9 (7-21)                   | 27.413,44 €             | 246.721€<br>(191.894 €-<br>575.682 €) |

Según los datos del IPT y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se mantiene vivo, el coste adicional estimado es 246.721 €, aunque también es compatible con un CEI entre 191.894 € y 575.682 €.

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

**Tabla 15. Estimación de gasto directo por Ibrutinib en primera línea en pacientes "no fit"<sup>37</sup>. (Precios SNS)**

| ESTIMACIONES   | Asturias  |
|--|-----------|
| Población de referencia por CCAA (habitantes)        | 1.033.813 |
| ≥ 65 años  | 251.887   |
| <b>ESTIMACION DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO 1º año</b>  |           |
| Prevalencia CLL ≥ 65 años: 30/100.000                | 76        |
| Candidatos a 1ª línea tratamiento (67%)              | 51        |
| No susceptibles de tratamiento con fludarabina (56%) | 28        |

|  | Ibrutinib                 | G-Clb 6 ciclos            | Of-Clb 6 ciclos          |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Coste de tratamiento medicamento   | 1.389.500€                | 767.564€                  | 193.928€                 |
| Coste diferencial por tratamiento a precio financiado                                      |                           | -621.936€                 | -1.195.572€              |
| <b>ESTIMACION DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO 2º año (nuevos tratamientos y continuaciones)</b> |                           |                           |                          |
| Incidencia CLL: 1-4,5/100.000 <sup>[Error! Marcador no definido.]</sup>                    | 2-11                      |                           |                          |
| Posibles nuevos candidatos 1ª línea de tratamiento (67%)                                   | 2-8                       |                           |                          |
| No susceptibles de tratamiento con fludarabina (56%)                                       | 1-4                       |                           |                          |
|  | Ibrutinib                 | G-Clb 6 ciclos            | Of-Clb 6 ciclos          |
| Coste de tratamiento medicamento (1-4 Pacientes nuevos + 28 continuaciones de tratamiento) | 2.828.625€-<br>2.977.500€ | 27.413€-<br>109.652€      | 6.926€- 27.704€          |
| Coste diferencial por tratamiento a precio financiado                                      |                           | 2.801.212€-<br>2.867.848€ | 2.821.699€-<br>2.949796€ |

Dado que el Ibrutinib se administra de forma continua hasta progresión, mientras que las alternativas se administran durante seis meses y proporcionan largos periodos sin tratamiento, el coste diferencial aumenta muy significativamente a partir de los seis meses.

#### 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No aplica

#### 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

### 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

Es un fármaco oral con un perfil manejable de efectos adversos, con el inconveniente del tratamiento continuo frente a sus competidores, que por un lado presentan el inconveniente de que al ser intravenosos requieren ingresos e infusiones en unidades de día, pero por otro al tener una duración limitada en el tiempo y conseguir largos periodos sin tratamiento, permiten al paciente con buenas respuestas espaciar sus visitas al hospital y largos periodos sin tratamiento.

#### 8.1 Descripción de la conveniencia

#### 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

### 9. AREA DE CONCLUSIONES.

#### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

Ibrutinib ha sido aprobado por la EMA 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. Sin embargo, a día de hoy, no se dispone de datos publicados de Ibrutinib en población "fit" en un número apreciable de pacientes.

Se administra a una dosis de 420 mg/día hasta toxicidad o progresión.

## a) EFICACIA:

La autorización de ibrutinib como tratamiento de primera línea para la LLC se basó en estudio pivotal RESONATE-2<sup>13</sup> que se trata de un ensayo clínico, multicéntrico, fase 3. Fue en estudio no ciego, aunque un comité, cuyos miembros desconocían la asignación de tratamientos y el recuento de linfocitos, evaluaba la respuesta y la progresión de la enfermedad. Los datos demostraron que ibrutinib ofrecía una mejora significativa en todos los criterios de evaluación de eficacia, frente a clorambucilo en pacientes con 65 años o más, no candidatos a terapia con FCR, con LLC de reciente diagnóstico. La tasa de SLP a los 28 meses fue del 89% para ibrutinib frente al 34% de clorambucilo<sup>14</sup>.

Ibrutinib también prolongó considerablemente la SG, con una tasa de supervivencia de 24 meses del 95%, en comparación con el 84% para los pacientes del grupo de clorambucilo. Estos resultados también se mantuvieron en pacientes con factores de mal pronóstico. Durante el periodo de seguimiento de 18.4 meses, 3 pacientes murieron en el grupo de ibrutinib, uno por una infección por *Klebsiella* y los otros dos por causas desconocidas. 17 pacientes fallecieron en el grupo de clorambucilo, siendo las causas más comunes la progresión de la enfermedad e infecciones. Debido a la inmadurez de estos datos, el resultado en pacientes con mejor pronóstico aún no se ha descrito, y se analizarán en el estudio de extensión PCYC-1116.

En relación a la tasa de respuesta, las diferencias fueron estadísticamente significativas, 92% en el grupo de ibrutinib frente a un 36% en el grupo de clorambucilo. Un 18% lograron RC en el grupo de ibrutinib.

Otra de las variables medidas fue 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 (90% vs 45%,  $p < 0.0001$ ). 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 (80% vs 46%,  $p = 0.0055$ ).

En cuanto a la SLP, la mediana aún no se alcanzó en el ensayo con ibrutinib por lo que no se puede comparar con las otras alternativas terapéuticas. El HR con ibrutinib, 0.121 (0.074-0.198) fue muy similar al de obinutuzumab-Clb, HR 0.18 (0.13-0.24) y mejor que el de ofatumumab-Clb, HR 0.57 (0.45-0.72).

Respecto a la SG, la magnitud de la diferencia frente a clorambucilo (HR, 0.16) 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. Esta diferencia de poblaciones se pone de manifiesto en la SLP, ya que la SLP de clorambucilo en el ensayo de ibrutinib fue 18.9 meses, muy superior a la observada en el ensayo de obinutuzumab, 11.1 meses y a la del ensayo de ofatumumab, 13.1 meses. No obstante, los datos de pacientes en recaída o refractarios apuntan que la mediana de SLP alcanzada con ibrutinib es superior a la alcanzada con los anti CD20, incluso en pacientes con peor pronóstico.

## b) SEGURIDAD:

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

En el ensayo RESONATE-2 el evento adverso más frecuente en el grupo de ibrutinib fue la diarrea. Otras reacciones adversas a tener en cuenta y que aparecieron en más del 20% de los pacientes: fatiga, náusea, neutropenia, anemia, vómitos. No obstante, estos últimos eventos mencionados ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de clorambucilo.

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, como contusión, epistaxis y petequias, y acontecimientos hemorrágicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal, y hematuria.

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.

Teniendo en cuenta todos los ensayos de ibrutinib, se comprueba que la incidencia de cáncer de piel no melanoma fue mayor con ibrutinib que con el comparador (6.1% vs 2.3%).

c) **ADECUACIÓN:**

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<sup>32</sup>.

d) **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.

## 9.2 Decisión

D. SE INCLUYE EN LA GFT CON RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que esta comisión estime oportuno.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Dado que, con los datos disponibles actualmente, no es posible establecer la superioridad inequívoca de ibrutinib frente a los anti-CD20, la elección del tratamiento debe hacerse según criterios de eficiencia:

Candidatos a FLUDARABINA (pacientes "fit"): **FCR**.

No candidatos a FLUDARABINA (pacientes "no fit"): **Clorambucilo +/- antiCD-20**.

No candidatos a FLUDARABINA ni a antiCD-20 + CLORAMBUCILO: **Ibrutinib**.

Con delección del 17p, mutación de TP53: **Ibrutinib**.

Con cadena pesada de la inmunoglobulina NO mutada: **Ibrutinib**.

Por criterios de seguridad, Ibrutinib no debe utilizarse en pacientes con FA, y no se recomienda en aquellos anticoagulados con AVK.

#### 9.4 Plan de seguimiento

No aplica.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1 Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012 Dec 1;159(5):541–64.

2 Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975 Aug;46(2):219–34.

3 Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, 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; 111:5446-56.

4 Keating MJ. Early Results of a Chemoimmunotherapy Regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab As Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4079–88.

5 Wierda WG. Making Advances in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3162–4.

6 Eichorst B, Fink A-M, Busch R, et al. Frontline chemoimmunotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab shows superior efficacy in comparison to Bendamustine and Rituximab in previously untreated and physically fit patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an international, randomized study of the German CLL study group (GCLLSG) (CLL10 Study).

7 National Comprehensive Cancer Network. Chronic Lymphocytic leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. NCCN II .2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2017. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf).

8 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.

9 Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with cll and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014; 370(12): 1101-10.

10 Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (complement 1): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385(9980): 1873-83.

11 Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase ii trial of the german chronic lymphocytic leukemia study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(26): 3209-16.

12 Type C Meeting Background Material, Meeting Package, Section 1.6.2, Submitted to Ibrutinib IND, January 4, 2013

13 Burger JA, Tedeschi PM, Barr T et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *N Eng J Med* 2015; 373: 2425-37.

14 Barr et al. Updated Efficacy/Safety from the Phase 3 RESONATE-2 study. 2016 ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood* 2016

15 Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American journal of hematology*. 2015; 90(5): 446-60.

16 Byrd J, Furman R, Coutre S et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015; 125: 2497-2506.

17 Coutre SE, Furman RR, Flinn IW et al. Extended Treatment with Single-Agent Ibrutinib at the 420 mg Dose Leads to Durable Responses in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2017 Mar 1;23(5):1149-1155.

18 O'Brien et al. ASH 2016. Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia.

19 Guideline on the use of minimal residue disease as an endpoint in chronic lymphocytic leukaemia Studies. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/12/WC500179047.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179047.pdf) (Acceso 22/02/2018)

20 Andrasiak I, Rybka J, Knopinska-Posluszny W, Wrobel T. Efficacy and Safety of Bendamustine and Ibrutinib in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Indirect Comparison. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 May;17(5):268-273.

21 Van Sanden S, Baculea S, Diels J, Cote S. Comparative Efficacy of Ibrutinib Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther*. 2017 Jul;34(7):1650-1661.

22 Tadeusz Robak et al.. "Single-Agent Ibrutinib Vs Chemoimmunotherapy Regimens for Treatment-Naïve Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Cross-Trial Comparison." *Blood* 130, no. Suppl 1 (2017): 1750. Accessed March 09, 2018.  
[http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl\\_1/1750](http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/1750).

23 Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26: Suppl 5: 78-84.

24 ESMO Guidelines: eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. Published: 27 June 2017. Accessed: 13 February 2018. Web:  
<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>

25 Routledge DJM y Bloor A. Recent advances in therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2016, 174, 351–367.

26 Voorhies BN, Stephens DM. What Is Optimal Front-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia in 2017?. *Current Treatments Options in Oncology* (2017) 18: 12.

27 Itchaki G, Brown JR. Experience with ibrutinib for first-line use in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2018 Jan;9(1):3-19.

28 Allan JN, Furman RR. Optimal management of the young patient CLL patient. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018 Mar;31(1):73-82.

29 Informe de posicionamiento terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en primera línea en leucemia linfocítica crónica. IPT, 38/2017. V1

30 Mato AR et al. Front-Line Ibrutinib Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Real World: Responses, Toxicity, Outcomes and Subsequent Therapies. 2017 ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood* 2017

31 ASH 2017: RESONATE-2 Trial: Patient-Reported Outcomes on Ibrutinib Treatment in Patients With CLL.

32 Mato AR, Lamanna N, Ujjani CS, et al. Toxicities and outcomes of ibrutinib-treated patients in the united states: Large retrospective analysis of 621 real world patients *Blood* 2016 128:3222

33 Valentin Goede et al.. "Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia." *Blood* 126, no. 23 (2015): 1733. Accessed March 27, 2017.  
<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1733>

34 Sinha R, Redekop WK. Cost-Effectiveness of Ibrutinib Compared With Obinutuzumab With Chlorambucil in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Comorbidities in the United Kingdom. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Feb;18(2):e131-e142.

35 NNT Calculado con la Calculadora de NNT en estudios de análisis de supervivencia. Hoja de cálculo de NNT a partir de HR en estudios de análisis de supervivencia, diseñada por Eduardo López Britz (2010) y modificada por Iziar Martínez-López (2012). Está basada en la ecuación 1 del artículo: Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999; 319:1492-5. Disponible en:  
[http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/CalculadoraNNTdesdeHR\(LopezBriz-iz\)\\_2012.xls](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/CalculadoraNNTdesdeHR(LopezBriz-iz)_2012.xls)

36 Informe de posicionamiento terapéutico PT-OBINUTUZUMAB-LLC/V1/18122015.

Disponible en:

<https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKewjd0J-TmNrZAhWEWROKHbMnBhoQFggqMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.aemps.gob.es%2FmedicamentosUsoHumano%2FinformesPublicos%2Fdocs%2FIPT-obinutuzumab-Gazyvaro.pdf&usq=AOvVaw0nOCTJeuCSB60KdBGZT0>

37 Adaptado de: Macia Fuentes L, Rigueira García AI. Obinutuzumab: 1ª línea de leucemia linfocítica crónica. Informe para la Comisión de Uso Racional de Medicamento y Productos Sanitarios de Asturias. Julio de 2016.