

---

# **Venetoclax en monoteràpia per al tractament de la leucèmia limfocítica crònica**

**Consell assessor de la medicació hospitalària  
Programa d'harmonització farmacoterapèutica  
Àrea del Medicament  
1 de febrer del 2019**

#### **Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Membres consultors del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Jordi Esteve.
- Experts clínics externs: Ana Carla de Oliveira (Servei d'Hematologia Clínica de l'Institut Català d'Oncologia), Pau Abrisqueta (Servei d'Hematologia Clínica de l'Hospital de la Vall d'Hebron) i Julio Delgado (Servei d'Hematologia Clínica de l'Hospital Clínic).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau/ Institut Català d'Oncologia: Mireia Riba/ Sandra Fontanals.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Venetoclax en monoteràpia per al tractament de la leucèmia limfocítica crònica. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

#### **Alguns drets reservats**

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

#### **Edita:**

Servei Català de la Salut

#### **Assessorament lingüístic:**

Gerència d'Estratègia i Comunicació

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

1. Punts clau .....	5
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
2.1. Descripció del problema de salut .....	6
2.2. Tractament de la malaltia.....	7
3. Àrea descriptiva del medicament .....	8
3.1. Mecanisme d'acció .....	8
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	8
3.3. Posologia i forma d'administració.....	9
3.4. Utilització en poblacions especials .....	9
3.5. Dades farmacocinètiques.....	10
4. Evidència disponible .....	10
5. Avaluació de l'eficàcia .....	11
5.1. Assaigs clínics .....	11
Característiques principals de l'assaig/assaigs.....	11
Variables utilitzades als assaigs.....	12
Característiques dels pacients inclosos.....	13
Resultats .....	13
6. Avaluació de la seguretat.....	15
6.1. Esdeveniments adversos .....	15
Esdeveniments adversos més freqüents.....	16
Esdeveniments adversos greus .....	16
Morts .....	17
Discontinucions per esdeveniments adversos .....	17
Altres esdeveniments adversos d'interès .....	17
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	18
Contraindicacions .....	18
Precaucions.....	18
Interaccions .....	18

6.3. Pla de gestió de riscos.....	19
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	19
8. Àrea econòmica.....	22
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	22
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	24
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	25
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	25
Avaluacions per altres organismes.....	27
Annex 2. Informació sobre els comparadors .....	28
Bibliografia.....	30

## 1. Punts clau

- Venetoclax és un inhibidor potent i selectiu de la proteïna antiapoptòtica BCL-2. Presenta un nou mecanisme d'acció en el tractament de la leucèmia limfocítica crònica (LLC).
- L'EMA ha concedit l'aprovació a venetoclax en monoteràpia per al tractament de l'LLC en presència de deleció 17p (del17p) o mutació del gen TP53 en pacients que no són adequats o han fracassat a tractament amb un inhibidor de la via del receptor d'antígens del limfòcit B (iBCR); i en absència de del17p o mutació del gen TP53 en pacients que han fracassat al tractament amb immunoquimioteràpia i a un iBCR.
- L'evidència per a l'aprovació d'aquestes indicacions prové dels estudis M13-982 i M14-032, ambdós de fase II i d'un sol braç. A l'estudi M13-982, els pacients inclosos presentaven LLC en recaiguda o refractària amb del17p. A l'estudi M14-032 els pacients inclosos presentaven LLC amb fracàs després del tractament amb un iBCR (ibrutinib o idelalisib) independentment de la del17p o mutació TP53.
- A l'estudi M13-982, la taxa de resposta global (TRG) va ser del 79,4% a la cohort principal (segons comitè independent) i del 77% en ambdues cohorts (cohort principal+cohort d'expansió de seguretat). La supervivència global (SG) a 24 mesos de la cohort principal+cohort d'expansió era del 73%.
- A l'estudi M14-032, la TRG (cohort principal+cohort expansió) va ser del 65% en els pacients amb fracàs previ a ibrutinib i del 67% en els pacients amb fracàs previ a idelalisib. L'SG als 12 mesos era del 91% al grup d'ibrutinib previ i del 94% al grup d'idelalisib previ.
- La magnitud del benefici clínic associat a venetoclax és incerta ja que l'evidència principal en LLC prové d'estudis no comparatius i les dades d'SG encara són immadures.
- Les dades disponibles de qualitat de vida suggereixen millores modestes en la qualitat de vida global, símptomes de la malaltia, funcionament social, emocional i en activitats de la vida diària, tot i que no tots els resultats reportats pel pacient van presentar canvis clínicament importants. Cal interpretar aquests resultats amb precaució ja que eren exploratoris i d'un estudi d'un sol braç.
- Venetoclax està associat a un elevat risc de síndrome de lisi tumoral que es va minimitza fent una escalada de dosi durant les primeres setmanes, monitoratge estret i altres mesures. Altres esdeveniments adversos són les alteracions hematològiques, alteracions gastrointestinals, infeccions, fatiga i hiperfosfatèmia. El fet de no haver-hi braç control als estudis pot comprometre l'avaluació del perfil de seguretat.
- El seu perfil de seguretat és diferent al d'ibrutinib i idelalisib, fet que pot ser d'interès en aquesta població. No es coneix quina és la millor seqüència de tractaments.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:  
ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut <sup>1,2,3,4,5,6</sup>

La leucèmia limfocítica crònica (LLC) és el tipus de leucèmia més freqüent en adults al món occidental, representant un 25-50% de totes les leucèmies. L'edat mediana al diagnòstic és de 72 anys i només un 10% dels pacients són <55 anys. Presenta una prevalença de 3,5 casos/10.000 habitants i una incidència anual de 5 casos nous/100.000 habitants. La incidència augmenta a >30 casos/100.000/any en pacients >70 anys. Afecta amb més freqüència homes que dones (2:1).

L'LLC és una alteració hematopoètica monoclonal caracteritzada per una expansió progressiva de limfòcits de la línia B. Aquests limfòcits són morfològicament madurs (petits, amb escàs citoplasma i cromatina parcialment agregada) però no ho són immunològicament. S'acumulen a sang, medul·la òssia, ganglis limfàtics i melsa. El diagnòstic d'LLC requereix la presència de  $\geq 5000$  limfòcits B/ $\mu$ L en sang perifèrica.

La classificació de l'OMS, considera que l'LLC i el limfoma limfocític de cèl·lules petites (SLL) són la mateixa entitat. El terme LLC s'utilitza quan la malaltia es manifesta inicialment a la sang, mentre que s'utilitza el terme SLL quan es manifesta inicialment als ganglis limfàtics. Mentre que hi ha diferències en el tractament dels estadis inicials, el tractament de l'estadi avançat és el mateix.

L'LLC és una malaltia indolent amb un temps de supervivència variable, des de <2 anys fins a  $\geq 20$  anys. Molts pacients amb LLC presenten inicialment només limfocitosi i són asimptomàtics. Els estats més avançats de la malaltia es caracteritzen per l'aparició de limfadenopaties, hepatomegàlia o esplenomegàlia, i insuficiència de la medul·la òssia. Els símptomes B (febre, sudoració nocturna, pèrdua de pes), la fatiga i les infeccions recurrents són freqüents en els pacients en estadi tardà, però també es poden produir en estadis més inicials.

S'utilitzen dos mètodes per estadificar la malaltia: sistemes de classificació de Rai i de Binet. En ambdós, els pacients es classifiquen en grups de risc baix, intermedi i alt basat en el grau de limfocitosi, la presència de limfadenopatia, hepato o esplenomegàlia, anèmia i trombocitopènia.

L'edat i les comorbiditats dels pacients són factors pronòstics importants de l'LLC. Existeixen alguns marcadors genètics de mal pronòstic de la malaltia. Els pacients amb LLC amb deleció del cromosoma 17p (del17p) o mutació del gen TP53, representen un grup de particular mal pronòstic, amb una mediana de supervivència de 2-5 anys. Aproximadament un 5-10% de pacients en estadi precoç de l'LLC presenten del17p i/o mutació TP53; aquest percentatge augmenta al progressar la malaltia fins a un 40% en LLC avançada refractària i està associat amb poca resposta o resistència a la quimio i immunoquimioteràpia. Aproximadament un 80% de pacients amb LLC i del17p presenten també una mutació TP53. Mutacions TP53 sense del17p s'han reportat en un 4-5% de pacients.

La transformació de l'LLC en un limfoma difús de cèl·lules grans (síndrome de Richter) implica un mal pronòstic de la malaltia, amb una supervivència d'un any de mediana. Entre un 1-10% dels pacients amb LLC l'experimenten.

## 2.2. Tractament de la malaltia

En els estadis inicials de la malaltia (Binet A i B; Rai 0-II) sense malaltia activa, no s'ha demostrat que el tractament produeixi un augment en la supervivència, pel que l'estàndard és l'observació. En els estadis inicials amb malaltia activa o en els estadis avançats (Binet C; Rai III-IV), els pacients han de rebre tractament.

La malaltia activa es defineix per presentar: símptomes B significatius, citopènies no causades per un fenomen autoimmunitari i símptomes o complicacions de la limfadenopatia, esplenomegàlia o hepatomegàlia, temps de doblatge de limfòcits <6 mesos (en pacients amb >30.000 limfòcits/ $\mu$ l), anèmia autoimmune i/o trombocitopènia amb resposta pobra al tractament convencional.

Cal avaluar l'estat físic i les comorbiditats del pacient, per a decidir quina és la millor opció de tractament. Tot i que els tractaments actuals aconsegueixen taxes de resposta elevades, l'LLC continua sent una malaltia incurable i la majoria de pacients recauen al llarg de l'evolució de la malaltia.

Els pacients amb del17p o mutació TP53, degut a la seva resistència inherent als anàlegs de purines i als agents alquilants, presenten una baixa probabilitat de resposta als tractaments que han demostrat ser eficaços en l'LLC. Acostumen a tenir una supervivència inferior des del moment en que és necessari iniciar el tractament. Atès que alguns pacients poden tenir supervivències llargues, s'apliquen els mateixos criteris per iniciar el tractament que per als pacients sense aquestes alteracions. La recent introducció de teràpies dirigides, com els inhibidors del receptor d'antígens del limfòcit B (ibrutinib, idelalisib+rituximab), ha millorat les opcions de tractament dels pacients amb del17p o mutació TP53, tant en primera línia com en la recaiguda o refractarietat. Un altre tractament que es podria considerar és alemtuzumab±corticoides però actualment només està disponible com a medicament en situació especial. Recentment, també s'ha aprovat en aquest grup de pacients venetoclax un inhibidor de la proteïna antiapoptòtica BCL-2.

Els pacients amb LLC experimenten recaigudes en sèrie i moltes seran tractades amb tots els agents disponibles durant el curs de la malaltia. L'elecció del tractament en la recaiguda hauria de tenir en compte la qualitat i la durada de la resposta al tractament previ, l'estat del pacient i l'objectiu terapèutic que es vol assolir. Aquesta selecció es fa principalment segons el tractament previ rebut i les toxicitats esperades. Els tractaments disponibles en aquest context serien la quimioimmunoteràpia, ibrutinib, idelalisib+rituximab o ofatumumab i, més recentment, també s'ha aprovat venetoclax.

A l'annex 2 es poden consultar amb més detall les característiques comparatives dels diferents tractaments disponibles en les indicacions avaluades.

### 3. Àrea descriptiva del medicament <sup>7</sup>

Taula 1. Característiques del medicament

Venetoclax (Venclyxto <sup>®</sup> )	
<b>Laboratori</b>	Abbvie LTD
<b>Presentacions</b>	Venclyxto <sup>®</sup> 100 mg comprimits recoberts amb pel·lícula; 112, 14 i 7 comprimits Venclyxto <sup>®</sup> 50 mg comprimits recoberts amb pel·lícula; 7 comprimits Venclyxto <sup>®</sup> 10 mg comprimits recoberts amb pel·lícula; 14 càpsules
<b>Excipients de declaració obligatòria</b>	-
<b>Codi ATC</b>	L01XX52/ Altres agents antineoplàstics
<b>Procediment d'autorització</b>	Centralitzat (EMA) / medicament orfe, aprovació condicional
<b>Data de comercialització/ finançament de la indicació</b>	23/03/2018
<b>Condicions de dispensació</b>	Hospitalària

*Es recomana consultar la fitxa tècnica<sup>7</sup> per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.*

#### 3.1. Mecanisme d'acció

Venetoclax és un inhibidor potent i selectiu de la proteïna antiapoptòtica BCL-2 (B-cell lymphoma). Existeix una sobreexpressió de BCL-2 a l'LLC que fa possible la supervivència de les cèl·lules tumorals i s'ha associat a la resistència a medicaments antineoplàstics. Venetoclax s'uneix directament al lloc d'unió del domini BH3 de BCL-2 produint el desplaçament de les proteïnes proapoptòtiques amb dominis BH3, com BIM, per iniciar la permeabilització de la membrana mitocondrial externa, l'activació de les caspases i la mort cel·lular programada. En estudis preclínics, s'ha mostrat que venetoclax té activitat citotòxica a les cèl·lules tumorals amb sobreexpressió de BCL-2.

#### 3.2. Indicacions i data d'autorització

##### EMA/AEMPS (05/12/2016):

- En monoteràpia està indicat per al tractament de l'LLC: (05/12/2016)
  - o En presència de la del17p o mutació del gen TP53 en pacients adults que no són adequats o han fracassat al tractament amb un inhibidor de la via del receptor d'antígens del limfòcit B (iBCR), o
  - o En absència de del17p o mutació del gen TP53 en pacients adults que han fracassat al tractament amb immunoquimioteràpia i a un iBCR.



- En combinació amb rituximab està indicat per al tractament de pacients adults amb LLC que han rebut almenys un tractament previ. (29/10/2018) (*actualment no disposa de preu de reemborsament i finançament en el SNS*)

#### **FDA (11/04/2016):**

Tractament de pacients amb LLC o limfoma limfocític de cèl·lules petites (SLL), amb o sense del17p, que han rebut almenys un tractament previ.

### **3.3. Posologia i forma d'administració**

La dosi inicial de venetoclax és de 20 mg/dia durant 7 dies. La dosi s'augmenta gradualment durant un període de 5 setmanes fins a assolir una dosi de 400 mg/dia. Aquesta pauta té l'objectiu de reduir gradualment la massa tumoral i disminuir el risc de síndrome de lisi tumoral (SLT). Es recomana l'administració juntament amb menjar. El tractament s'administra fins a la progressió de la malaltia o fins a intolerància.

**Taula 2. Pauta d'increment gradual de la dosi de venetoclax**

Setmana	Dosi diària
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
≥5	400 mg

Abans d'iniciar l'administració de venetoclax, cal avaluar la massa tumoral del pacient incloent una valoració radiològica. S'ha de realitzar una anàlisi de sang (potassi, àcid úric, fòsfor, calci i creatinina) i corregir les anomalies preexistents. Cal administrar les mesures profilàctiques necessàries per prevenir l'SLT (hidratació, agents antihiperuricèmics, control de paràmetres bioquímics, etc.). Pot ser necessària l'hospitalització del pacient per a l'administració de la primera o posteriors dosis per tal de fer una profilaxi i un monitoratge més intensius del pacient.

La posologia es manté o modifica en funció de les toxicitats presentades (veure fitxa tècnica).

### **3.4. Utilització en poblacions especials**

**Taula 3. Poblacions especials**

<b>Pacients d'edat avançada</b>	No cal realitzar un ajust de dosi específic en els pacients d'edat avançada (≥65 anys).
<b>Pediatria</b>	No s'ha establert la seguretat i eficàcia en menors de 18 anys. No es disposa de dades.
<b>Insuficiència renal (IR)</b>	IR lleu o moderada: no necessari ajust de dosi. Els pacients amb IR necessiten profilaxi i seguiment més intensius per a reduir el risc d'SLT a l'inici i durant la fase d'ajust de la dosi. IR greu: administrar només si el benefici és major que el risc. Degut al major risc d'SLT, cal controlar de prop aquests pacients.

<b>Insuficiència hepàtica (IH)</b>	IH lleu o moderada: no es recomana ajustar la dosi. Atès que es va observar una tendència a un augment dels esdeveniments adversos en els pacients amb IH moderada, cal un control estricte d'aquests pacients a l'inici i durant la fase d'ajust de dosi. IH greu: no es recomana administrar venetoclax.
<b>Embaràs i lactància</b>	Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar un mètode anticonceptiu altament efectiu durant el tractament. Segons estudis en animals, venetoclax pot provocar danys al fetus. No es recomana l'administració durant l'embaràs. Es desconeix si venetoclax o els seus metabòlits s'excreten per la llet materna. Interrompre la lactància durant el tractament.

### 3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 4. Dades farmacocinètiques

<b>Absorció</b>	La C <sub>màx</sub> es va assolir a les 5-8 hores. L'AUC en estat estacionari augmenta proporcionalment en un interval de dosi de 150-800 mg. L'administració amb un menjar baix en greixos va augmentar l'exposició a venetoclax en 3,4 vegades i amb un menjar ric en greixos, de 5,1-5,3 vegades, en comparació amb l'administració en dejú.
<b>Distribució</b>	S'uneix altament a proteïnes plasmàtiques humanes. La mitjana del quocient sang/plasma va ser de 0,57. El volum de distribució aparent estimat va ser de 256-321 L.
<b>Metabolisme</b>	És metabolitzat principalment pel citocrom P450 CYP3A4. M27 va ser identificat com un dels metabòlits principals en plasma, amb una activitat inhibidora de BCL-2 almenys 58 vegades inferior a la de venetoclax <i>in vitro</i> .
<b>Eliminació</b>	La semivida d'eliminació terminal va ser d'aproximadament 26 hores. En persones sanes, el [ <sup>14</sup> C]-venetoclax radiomarcant es va recuperar en >99,9% en femta i en <0,1% en orina. El venetoclax inalterat va suposar el 20,8% de la dosi radioactiva excretada en femta. La farmacocinètica de venetoclax no canvia al llarg del temps.

## 4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de venetoclax en monoteràpia en el tractament de l'LLC prové de dos estudis de fase 2:

Estudi M13-982 (NCT01889186)<sup>8, 9</sup>: estudi pivot

Estudi M14-032 (NCT02141282)<sup>10,11</sup>: estudi de suport

També es disposa de les dades de l'EPAR<sup>2</sup> de la indicació avaluada.

*Altres estudis:*

Estudi MURANO (NCT02005471)<sup>12</sup>: venetoclax+rituximab vs. bendamustina+rituximab; fase III, en pacients amb LLC en recaiguda o refractària.

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics

#### Característiques principals de l'assaig/assaigs

Taula 5. Característiques dels estudis

	Estudi M13-982	Estudi M14-032
<b>Disseny</b>	Fase 2, multicèntric, obert, d'un sol braç. Pacients amb LLC refractària o en recaiguda o prèviament no tractats amb del17p.	Fase 2, multicèntric, obert, d'un sol braç. Pacients amb LLC refractària o en recaiguda després del tractament amb un iBCR (ibrutinib o idelalisib).
<b>Nombre de pacients</b>	Cohort principal (107 pacients) Cohort d'expansió de seguretat (51 pacients)	Cohort principal: 64 pacients (43 pacients amb fracàs recent a ibrutinib, 21 pacients amb fracàs recent a idelalisib) Cohort d'expansió: 63 pacients (48 pacients amb fracàs recent a ibrutinib, 15 pacients amb fracàs recent a idelalisib) Total: 127 pacients (91 pacients amb fracàs recent a ibrutinib, 36 pacients amb fracàs recent a idelalisib)
<b>Criteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 anys</li> <li>• ECOG ≤2</li> <li>• Diagnòstic d'LLC segons els criteris IWCLL 2008</li> <li>• Deleció 17p</li> <li>• Indicació de tractament segons els criteris modificats IWCLL 2008</li> <li>• Malaltia mesurable</li> <li>• LLC en recaiguda/refractària o prèviament no tractada: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recaiguda o refractària: després ≥1 línia prèvia de tractament (progressió després d'un cicle o haver completat almenys 2 cicles d'una línia de tractament).</li> <li>○ Prèviament no tractada: no quimioteràpia o immunoteràpia prèvies o que compleixin els criteris diagnòstics anteriors i que tinguin <math>&gt;5 \times 10^9</math> cèls./L de limfòcits B en sang perifèrica. (a partir de desembre 2014 per esmena protocol).</li> </ul> </li> <li>• Funció hepàtica, renal i hematològica adequada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 anys</li> <li>• ECOG ≤2</li> <li>• Diagnòstic d'LLC segons els criteris IWCLL 2008</li> <li>• Indicació de tractament segons els criteris modificats IWCLL 2008</li> <li>• LLC en recaiguda/refractària després de tractament amb un inhibidor del receptor de la cèl·lula B (ibrutinib o idelalisib): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fracàs del tractament amb un dels dos fàrmacs</li> <li>○ Progressió durant el tractament o després de la discontinuació d'un dels dos fàrmacs.</li> </ul> </li> <li>• Funció hepàtica, renal i hematològica adequada.</li> </ul>
<b>Criteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TPH previ</li> <li>• Transformació de Richter</li> <li>• Leucèmia prolimfocítica</li> <li>• Al·lèrgia a inhibidors de xantina oxidasa i rasburicasa</li> <li>• Citopènies autoimmunitàries no controlades</li> <li>• Infecció sistèmica</li> <li>• Infecció per VIH, hepatitis C o hepatitis B</li> <li>• Criteris d'exclusió relacionats amb el temps dels tractaments previs rebuts indicats al protocol de l'estudi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TPH en l'any anterior de l'entrada a l'estudi</li> <li>• Transformació de Richter</li> <li>• Citopènies autoimmunitàries no controlades</li> <li>• Toxicitats de l'anterior tractament no resoltes</li> <li>• Al·lèrgia a inhibidors de xantina oxidasa i rasburicasa</li> <li>• Infecció per VIH, hepatitis C o hepatitis B</li> <li>• Criteris d'exclusió relacionats amb el temps dels tractaments previs rebuts indicats al protocol de l'estudi</li> </ul>
<b>Grup intervenció</b>	Venetoclax  Escalada de dosi setmanal gradual durant 4-5 setmanes, començant amb una dosi diària de 20 mg fins una dosi diària de 400 mg (20, 50, 100, 200, 400 mg).  Profilaxi de la síndrome de lisi tumoral segons el risc del pacient basat en la càrrega tumoral basal.	Venetoclax (2 grups: resistent o refractari a ibrutinib i resistent o refractari a idelalisib).  Escalada de dosi setmanal gradual durant 5 setmanes, començant amb una dosi diària de 20 mg fins una dosi diària de 400 mg (20, 50, 100, 200, 400 mg).  Profilaxi de la síndrome de lisi tumoral segons el risc del pacient basat en la càrrega tumoral basal.  <i>Cohort d'expansió:</i> es permetia l'escalada de dosi accelerada (durant 3 setmanes) en pacients amb alta càrrega tumoral amb signes clínics de progressió ràpida durant el criatge. També es podia augmentar la dosi a 600 mg en aquells pacients que no responien després de l'avaluació de la resposta a la setmana 12.

<b>Durada</b>	Els pacients podien continuar rebent el tractament durant un màxim de 2 anys després de la data de l'últim pacient reclutat, mentre toleressin bé el tractament i no hi hagués evidència de progressió de la malaltia.	Els pacients podien continuar rebent el tractament fins a 2 anys després de la data de l'últim pacient reclutat, fins a la progressió de la malaltia o discontinuació per altres motius.
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	TRG/ ITTm	TRG/ ITTm
<b>Càlcul de mida mostral</b>	L'anàlisi de 70 pacients després de l'avaluació de la setmana 36 proporciona una potència d'un 90% o més ( $\alpha$ bilateral del 5%) per rebutjar l'hipòtesi nul·la de que un 40% de pacients assoleixen una resposta global (basat en dades històriques).	Aquest estudi va ser el primer d'avaluar el tractament en pacients amb LLC que havia progressat durant o després d'iBCR i, per tant, no hi havia dades històriques disponibles; no hi havia una hipòtesi planificada i l'estudi no tenia potència. Es va determinar que una mida mostral de 60 pacients (40 pacients tractats prèviament amb ibrutinib i 20 amb idelalisib) asseguraria que la diferència amb la taxa verdadera estigués dins el 14% de la taxa observada amb un 95% de confiança. Després de l'avaluació de la resposta inicial a venetoclax de la cohort principal, es va fer una esmena al protocol (09/2016) que permetia el reclutament d'aproximadament 60 pacients addicionals en una cohort d'expansió.

IWCLL: International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia; iBCR: inhibidor del receptor de la cèl·lula B; TPH: trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics; TRG: taxa de resposta global.; ITTm: població per intenció de tractar modificada.

## Variables utilitzades als assaigs

Taula 6. Variables utilitzades als assaigs clínics

Variable principal	Comentaris
Taxa de resposta global (TRG)	<u>Estudi M13-982</u> : proporció de pacients amb una resposta global (RC+RCi+nRP+RP) segons els criteris de l'IWCLL 2008. Avaluat per un comitè de revisió independent (CRI). L'anàlisi principal es va fer en els primers 70 pacients reclutats a la cohort principal que van completar l'avaluació de la setmana 36. L'anàlisi final es va fer després de que 107 pacients havien completat la setmana 36 d'avaluació de la malaltia, havien progressat abans de la setmana 36, havien discontinuat el tractament per qualsevol raó o després de que tots els pacients havien discontinuat venetoclax, el que passés primer.  <u>Estudi M14-032</u> : proporció de pacients amb una resposta global (RC+RCi+nRP+RP) segons els criteris IWCLL a les 24 setmanes en la cohort principal i a les 36 setmanes a la cohort d'expansió. Avaluada per l'investigador i es feia una avaluació de suport per un CRI.
Variables secundàries rellevants	Comentaris
Durada de la resposta	Dies des de la data de la primera resposta (RC, RCi, nRP o RP), fins a la progressió de la malaltia o mort.
Supervivència lliure de progressió (SLP)	Dies des de la data de la primera dosi fins a la progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa.
Supervivència global (SG)	Dies des de la data de la primera dosi fins a la mort per qualsevol causa.

RC: resposta completa; RCi: RC amb recuperació incompleta de la medul·la òssia ; RP: resposta parcial; nRP: RP ganglionar.

La taxa de malaltia mínima residual (MMR) negativa (nombre de cèl·lules leucèmiques que queden a sang perifèrica o a la medul·la òssia després del tractament) i la qualitat de vida estava previst avaluar-les com a variables exploratòries.

## Característiques dels pacients inclosos

### Estudi M13-982:

La mediana d'edat era de 67 anys. Un 63% de pacients eren homes. La mediana de tractaments previs era de 2 (1-10). Un 28% eren refractaris a fludarabina, un 10% (n=16) havien rebut iBCR prèviament (14 pacients van discontinuar per progressió i 2 per esdeveniments adversos) i un 3% (n=5) no havia rebut cap tractament previ. Un 48% tenien malaltia *bulky*  $\geq 5$  cm. El 93% de pacients presentaven ECOG $\leq 1$ . La mediana de temps des del diagnòstic de l'LLC fins a l'administració de venetoclax va ser de 81,7 mesos (6,8 anys) i de l'últim tractament previ fins a la primera dosi de venetoclax va ser de 5,4 mesos. Tots els pacients menys un presentaven del17p (error en la mostra del pacient) i un 71% presentaven mutació TP53.

### Estudi M14-032:

La mediana d'edat era de 67 anys. Un 70% de pacients eren homes. La mediana de temps des del diagnòstic d'LLC era de 8,7 anys. La mediana de tractaments previs era de 4 (1-15) en els pacients tractats amb ibrutinib i de 3 (1-11) en els tractats amb idelalisib. Un 31% de pacients prèviament tractats amb ibrutinib havien recaigut durant o després de la discontinuació d'ibrutinib i un 68% havien sigut refractaris a ibrutinib. En el grup prèviament tractat amb idelalisib de la cohort principal, un 29% havien presentat refractarietat i un 52% havien presentat progressió després de la discontinuació d'idelalisib per toxicitat. El 39% presentaven del17p (42 al grup d'ibrutinib i 8 al grup d'idelalisib) i el 26% mutació a TP53. Dels 91 pacients del grup d'ibrutinib previ, un 12% també havien rebut idelalisib prèviament. Dels 36 pacients del grup d'idelalisib previ, un 28% també havien rebut prèviament ibrutinib.

## Resultats

Taula 7. Resultats estudi M13-982

Variable principal (tall de dades abril 2015)	Venetoclax (cohort principal)	
TRG; % (n); avaluació CIR	77% (54/70) <sup>§</sup>	
- TRG; % (n); avaluació CIR RC+RCi	79,4% (85/107) 8%	
Variables secundàries (tall de dades gener 2016 i abril 2017)	Venetoclax (n=107)*	Venetoclax (n=158)**
TRG; % (n); avaluació investigador	74,8% (80)	77% (122)
- RC+RCi	18,7%	20%
Durada mediana de la resposta, mesos (IC95%); avaluació investigador	26,5 (22,7-NA)	33,2 (26,7-NA)
Durada de la resposta als 12 mesos	89,9%	90,3%
Durada de la resposta als 18 mesos	83,5%	83,9%
Durada de la resposta als 24 mesos	ND	66%
SLP mediana, mesos (IC95%); avaluació investigador	27,2 (19,7-NA)	27,2 (21,9-NA)
SLP als 12 mesos	74,9%	75,7%
SLP als 18 mesos	65,8%	66,7%
SLP als 24 mesos	ND	54%
SG 12 mesos (estimació Kaplan Meier juny 2015)	86,7%	ND
SG 24 mesos (estimació Kaplan Meier abril 2017)	ND	73%

NA: no assolit; ND: no disponible

<sup>§</sup> Enfront 40% esperat segons l'especificat al protocol d'acord amb dades històriques; p<0,0001.

\* Cohort principal.

\*\* Inclou pacients de la cohort principal i de la cohort d'expansió de seguretat.

La primera resposta (RC o RP) es va observar a la primera visita en la majoria de pacients de la cohort principal amb una mediana d'1 mes (IC95% 0,5-4,4).

Quatre pacients van rebre posteriorment un TPH. A l'últim tall de dades, un 30% (n=48) de pacients d'ambdues cohorts presentaven MMR negativa a sang perifèrica i un 13% a medul·la òssia (n=20).

**Taula 8. Resultats estudi M14-032**

Cohort principal (tall de dades juny 2016)	Venetoclax (n=64)	
	Fracàs a ibrutinib (n=43)	Fracàs a idelalisib (n=21)
TRG; avaluació investigador	67,4%	57,1%
- RC+RCi	7%	14,3%
TRG; avaluació CIR	69,8%	61,9%
- RC+RCi	2,3%	0
Anàlisi cohort principal + cohort expansió (tall de dades juny 2017)	Venetoclax (n=127)	
	Fracàs a ibrutinib (n=91)	Fracàs a idelalisib (n=36)
TRG; avaluació investigador	65%	67%
- RC+RCi	9%	8%
Variables secundàries (tall de dades juny 2017)		
Durada mediana de la resposta, mesos (IC95%)	NA (17,6-NA)	NA (ND)
Durada de la resposta als 12 mesos	88%	ND
SLP mediana, mesos (IC95%)	24,7 (19,2-NA)	NA (ND)
SLP als 12 mesos	75%	79%
SG mediana, mesos (IC95%)	NA (27,8-NA)	NA (ND)
SG als 12 mesos	91%	94%

NA: no assolit; ND: no disponible

Un 42% de pacients (24 de 57 avaluats per MMR) del grup d'ibrutinib previ van assolir MMR negativa a sang perifèrica a la setmana 24 (26% de 91 pacients en total). Un 40% de pacients (8 de 20 avaluats per MMR) del grup d'idelalisib previ van assolir MMR negativa a sang perifèrica a la setmana 24 (22% de 36 pacients en total).

### Resultats de subgrups

Estudi M13-982: la TRG no va variar de forma rellevant segons la refractarietat al tractament previ, proporció de cèl·lules d'LLC amb del17p, presència de mutació TP53 o altres característiques relacionades amb mal pronòstic. En general, els resultats de subgrups van ser consistents amb els de la població global.

Els 16 pacients que havien rebut tractament previ amb iBCR van presentar una TRG del 63% (RC 12%). Als 24 mesos, la durada de la resposta era del 82%, l'SLP del 50% i l'SG del 55%.

Estudi M14-032: al grup d'ibrutinib previ, en general, els resultats de subgrups van ser consistents amb els de la població global. No s'han localitzat resultats de subgrups del grup d'idelalisib previ.

### **Qualitat de vida**

Estudi M13-982: era una variable exploratòria. Es va avaluar utilitzant diferents qüestionaris: M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI), EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ CLL16, EQ-5D. En tots els moments en que es va avaluar, els canvis mitjans respecte al basal de les dues escales MDASI (gravetat dels símptomes i interferència dels símptomes) no excedien la diferència mínima rellevant de 0,98 punts. Els canvis respecte el basal de l'estat de salut global, fatiga, funcionalitat emocional, desenvolupament de les activitats de la vida diària i funcionalitat social mesurat per l'EORTC QLQ-C30 es van considerar clínicament rellevants basat en el llindar mínim de canvi de cinc punts. També es van determinar canvis clínicament importants en fatiga, preocupacions de salut futures, símptomes de la malaltia i problemes socials amb el qüestionari EORTC QLQ CLL16. També es van observar millores en les puntuacions de l'EQ-5D i escala visual analògica.

Estudi M14-032: estava previst avaluar-la com a variable exploratòria però encara no es disposa de dades publicades (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ CLL16 i EQ-5D).

## **6. Avaluació de la seguretat**

### **6.1. Esdeveniments adversos** <sup>2,7-12</sup>

La seguretat de venetoclax es basa en les dades agrupades de 296 pacients tractats amb venetoclax en dos estudis de fase II i un estudi de fase I. En els estudis de pacients amb LLC tractats prèviament es van incloure 188 pacients amb del17p i 92 pacients amb fracàs al tractament amb un iBCR. Els pacients van rebre 400 mg/dia de venetoclax en monoteràpia, després d'un esquema d'ajust de dosi.

Las reaccions adverses (RA) més freqüents ( $\geq 20\%$ ) de qualsevol grau en els pacients que van rebre venetoclax van ser: neutropènia/descens del recompte de neutròfils, diarrea, nàusees, anèmia, infecció de les vies respiratòries altes, fatiga, hiperfosfatèmia, vòmits i restrenyiment. Les RA greus notificades amb major freqüència ( $\geq 2\%$ ) van ser pneumònia, neutropènia febril i SLT.

A l'estudi M13-982 la durada mediana del tractament va ser de 23,1 mesos. A l'estudi M14-032 la durada mediana del tractament va ser de 14 mesos al grup d'idelalisib previ i no s'ha localitzat la del grup d'ibrutinib previ.

## Esdeveniments adversos més freqüents

### Estudi M13-982:

Els EA de qualsevol grau més freqüents van ser: neutropènia (42%), diarrea (39%), nàusees (37%), anèmia (25%), fatiga (23%) i trombocitopènia (20%). Els EA grau 3/4 més freqüents van ser principalment hematològics: neutropènia (40%), trombocitopènia (15%) i anèmia (15%).

### Estudi M14-032:

- *Grup ibrutinib previ:*

Els EA de qualsevol grau més freqüents van ser: neutropènia (62%), nàusees (57%), anèmia (53%), diarrea (52%) i trombocitopènia (47%). Els EA grau 3/4 van ser principalment hematològics, incloent neutropènia (51%), trombocitopènia (29%), anèmia (29%), leucopènia (19%) i limfopènia (15%). Un 30% de pacients van rebre factors estimulants de colònies de granulòcits.

- *Grup idelalisib previ:*

Els EA de qualsevol grau més freqüents van ser: neutropènia (56%), diarrea (42%), infecció del tracte respiratori superior (39%), trombocitopènia (36%), nàusees (31%), fatiga (28%), tos (22%), erupció cutània (22%) i anèmia (22%). Els EA grau 3/4 van ser principalment hematològics, incloent neutropènia (50%), trombocitopènia (25%) i anèmia (17%), hipopotassèmia (11%). Un 39% de pacients van rebre factors estimulants de colònies de granulòcits i no hi va haver cap neutropènia febril. No es van reportar casos d'SLT clínic.

## Esdeveniments adversos greus

### Estudi M13-982:

Un 58% de pacients van experimentar un EA greu (independentment de la relació amb venetoclax), sent els més freqüents: pneumònia (10%), anèmia hemolítica autoimmune (5%), pirèxia (5%) i neutropènia febril (4%).

### Estudi M14-032:

- *Grup ibrutinib previ:* un 50% de pacients van experimentar un EA greu, sent els més freqüents la neutropènia febril (n=10, 11%) i la pneumònia (n=5, 6%). Els EA greus possiblement relacionats amb venetoclax van ser la neutropènia febril (n=2), pneumònia (n=1), hiperpotassèmia (n=2) i hiperfosfatèmia (n=1).
- *Grup idelalisib previ:* els EA greus van ser infreqüents i van incloure pneumònia (n=2, 5%) i colecistitis (n=2, 5%).



## Morts

### Estudi M13-982:

Es van produir 9 morts per EA (6 morts en els 30 dies després de l'última dosi de venetoclax). Només una de les morts (pneumònia) va ser considerada com a possiblement relacionada amb venetoclax.

### Estudi M14-032:

- *Grup ibrutinib previ:* es van produir 6 morts per EA en els 30 dies després de l'última dosi de venetoclax, però cap es va relacionar amb el tractament de l'estudi.
- *Grup idelalisib previ:* no hi va haver morts atribuïdes a EA.

## Discontinuacions per esdeveniments adversos

### Estudi M13-982:

Un 11% de pacients van discontinuar el tractament per EA (72 pacients [46%] continuaven en tractament al moment del tall de dades). Vint-i-un pacients van discontinuar el tractament per transformació de Richter.

### Estudi M14-032:

- *Grup ibrutinib previ:* un 7% de pacients van discontinuar el tractament per EA (46 pacients [51%] continuaven en tractament al moment del tall de dades). Cinc pacients van discontinuar el tractament per transformació de Richter.
- *Grup idelalisib previ:* cap pacient va discontinuar el tractament per EA (22 pacients [61%] continuaven en tractament al moment del tall de dades). Dos pacients van discontinuar el tractament per transformació de Richter.

## Altres esdeveniments adversos d'interès

### *Síndrome de lisi tumoral*

El risc d'SLT es redueix considerablement amb les mesures profilàctiques, però l'SLT grau 3 té una incidència al voltant del 3%.

### *Transformació/síndrome de Richter*

A l'informe EPAR s'indica que la incidència de transformació de Richter en els estudis de venetoclax en monoteràpia és d'un 10,7%; la incidència en els no-respondedors (20,7%) va ser superior que en els pacients amb resposta clínica documentada per l'investigador (6,9%). La mitjana d'inici de transformació de Richter des de l'inici de venetoclax va ser de 290,5 dies (rang 9-700), amb 14 pacients diagnosticats en els 6 mesos després de la primera dosi de venetoclax.

La incidència de transformació de Richter sembla elevada comparada amb les dades històriques, però els estudis van incloure pacients amb elevat risc i es van prendre mesures específiques per identificar casos de transformació. No s'ha identificat cap mecanisme que ho pugui explicar i

s'hauria de considerar un risc potencial important. No obstant això, a l'estudi MURANO, la incidència de transformació de Richter va ser de 3,6% al braç de venetoclax+rituximab i de 3,2% al braç de bendamustina+rituximab.

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions <sup>7</sup>

*Es recomana consultar la fitxa tècnica per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.*

### Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Ús concomitant d'inhibidors potents del CYP3A a l'inici i durant la fase d'ajust de la dosi.
- Ús concomitant de preparats que continguin herba de Sant Joan.

### Precaucions:

- Síndrome de lisi tumoral (SLT): s'han produït casos d'SLT durant el tractament amb venetoclax, alguns d'ells mortals, en pacients amb LLC prèviament tractats amb una gran massa tumoral. Venetoclax pot causar una ràpida reducció del tumor que comporta un risc d'SLT en la fase inicial d'ajust de dosi. Els pacients amb una gran massa tumoral i/o insuficiència renal tenen més risc de desenvolupar SLT. Cal administrar una profilaxi adequada amb hidratació i antihiperuricèmics. En cas necessari, s'haurà d'interrompre l'administració. L'ús concomitant d'inhibidors moderats o potents del CYP3A, inhibidors de la gp-P o BCRP pot augmentar el risc d'SLT per augment d'exposició a venetoclax.
- Neutropènia: cal fer hemogrames complets durant tot el tractament. Es recomana reduir la dosi o suspendre l'administració en pacients amb neutropènia greu.
- Immunització: no s'han estudiat la seguretat i eficàcia de la immunització amb vacunes vives atenuades durant el tractament. No s'han d'administrar vacunes vives durant el tractament ni després d'aquest, fins a la recuperació dels limfòcits B.

### Interaccions:

*Inhibidors potents del CYP3A:* contraindicats a l'inici i durant la fase d'ajust de dosi de venetoclax pel major risc d'SLT. Si s'ha completat la fase d'ajust de dosi i s'està rebent una dosi constant de venetoclax, reduir-la en un 75%.

*Inhibidors moderats del CYP3A:* evitar l'ús a l'inici i durant la fase d'ajust de dosi de venetoclax. Considerar tractaments alternatius. Si no és possible, reduir la dosi de venetoclax d'inici i de la

fase d'ajust al 50%. Si s'ha completat la fase d'ajust de dosi i s'està rebent una dosi constant de venetoclax, reduir-la en un 50%.

*Inhibidors de la gp-P i BCRP:* evitar l'ús a l'inici i durant la fase d'ajust de dosi de venetoclax. Si no és possible, seguir el pacient de prop per detectar signes de toxicitat.

*Inductors del CYP3A:* evitar l'ús concomitant amb inductors potents o moderats. Estudiar la possibilitat d'administrar altres tractaments amb menys inducció del CYP3A. Els preparats amb herba de Sant Joan estan contraindicats.

*Segrestadors d'àcids biliars:* no es recomana l'administració concomitant amb venetoclax ja que en poden reduir l'absorció. Si no és possible, consultar la fitxa tècnica del segrestador per reduir el risc d'interacció i administrar el venetoclax almenys 4-6h després.

*Warfarina:* venetoclax pot augmentar els nivells de warfarina. Fer un monitortatge estret.

*Substrats de la gp-P, la BCRP i l'OATP1B1:* evitar l'administració concomitant de substrats amb marge terapèutic estret amb venetoclax. Si no és possible, administrar amb precaució. Si s'utilitza un substrat de gp-P o BCRP per via oral susceptible d'inhibició al tracte gastrointestinal, separar la seva administració de la de venetoclax el màxim possible per a minimitzar la possible interacció.

### 6.3. Pla de gestió de riscos <sup>2,13</sup>

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants: síndrome de lisi tumoral, neutropènia, infecció greu (identificats) i toxicitat embrionària, error de medicació, transformació de Richter, segona neoplàsia primària (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en estudis de carcinogènesi, seguretat en insuficiència hepàtica greu, seguretat en insuficiència renal greu, seguretat en exposició a llarg termini (>12 mesos).

Com a part del pla de gestió de riscos de venetoclax, es troben en marxa estudis per obtenir més dades del perfil de seguretat d'aquest fàrmac.

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

Es disposa de dos estudis de fase II de venetoclax en monoteràpia (M13-982 i M14-032). Ambdós eren d'un sol braç, fet que representa una limitació dels estudis. D'acord amb el *scientific advice* del CHMP (gener 2014) basat en els resultats preliminars de l'estudi M12-175 (fase I) i la falta d'alternatives terapèutiques aprovades al moment del disseny de l'estudi/*scientific advice*, l'estudi d'un sol braç M13-982 seria suficient en el supòsit d'un increment substancial en l'RC o en la proporció de pacients que assoleixen una MMR negativa, durabilitat de les respostes i un perfil de seguretat acceptable.

A l'estudi M13-982, els pacients inclosos presentaven LLC en recaiguda o refractària amb del17p. Es va fer una esmena al protocol que permetia incloure pacients no tractats prèviament a la cohort d'expansió, només es van incloure 5 pacients amb aquestes característiques. Aquest estudi donaria suport a la indicació de venetoclax en pacients amb LLC que presenten del17p o mutació TP53 i que no són adequats o han fracassat al tractament amb un iBCR. Tanmateix, l'estudi no va reclutar específicament pacients no candidats o amb fracàs a iBCR, i la no adequació no es va definir clarament. Només es van incloure 16 pacients tractats prèviament amb iBCR.

A l'estudi M14-032 els pacients inclosos presentaven LLC amb fracàs després del tractament amb un iBCR (ibrutinib o idelalisib) independentment de la del17p o mutació TP53. Els iBCR s'han incorporat recentment a l'arsenal terapèutic i s'espera que la població de pacients en aquest context augmenti a mesura que els pacients vagin recaient i es tractin amb iBCR, per aquest motiu les dades són limitades. L'estudi M14-032 va donar suport a l'aprovació de la indicació de venetoclax en pacients amb LLC sense del17p o mutació del gen TP53 que han fracassat al tractament amb immunoquimioteràpia i a un iBCR.

Les característiques de les poblacions incloses als estudis reflecteixen les dels pacients amb LLC en recaiguda o refractaris.

L'EMA considera acceptable la TRG com a variable principal en pacients amb LLC en recaiguda/refractària d'alt risc en estudis d'un sol braç, sempre que les respostes tinguin una durada raonable i es presenti un perfil de seguretat acceptable.

A l'estudi M13-982, la TRG va ser del 79,4% (RC+RCi 8%) a la cohort principal (segons avaluació CRI) i del 77% (RC+RCi 20%) en ambdues cohorts (cohort principal+cohort d'expansió de seguretat). La durada de la resposta als 24 mesos era del 66% en ambdues cohorts i s'obtenia una mediana d'SLP de 27,2 mesos. L'SG a 24 mesos de la cohort principal+cohort d'expansió era del 73%.

A l'estudi M14-032, la TRG (cohort principal+cohort expansió) va ser del 65% (RC+RCi 9%) en els pacients amb fracàs previ a ibrutinib i del 67% (RC+RCi 8%) en els pacients amb fracàs previ a idelalisib. La durada de la resposta als 12 mesos era del 88% en el grup de fracàs previ a ibrutinib i s'obtenia una mediana d'SLP de 24,7 mesos. Al grup de fracàs previ a idelalisib la mediana d'SLP i durada de la resposta encara no s'havia assolit. L'SG als 12 mesos era del 91% al grup d'ibrutinib previ i del 94% al grup d'idelalisib previ.

La magnitud del benefici clínic associat a venetoclax és incerta ja que l'evidència principal en LLC prové d'estudis no comparatius, i les dades d'SG encara són immadures. Els resultats finals de l'estudi M14-032 estan previstos per finals del 2018, mentre que els de l'estudi M13-982 estan previstos pel 2020.

Hi ha dades limitades dels pacients que han fracassat a iBCR previs, els resultats disponibles de l'estudi M14-032 estan basats en una mida de mostra relativament petita. L'estudi M14-032 proporciona dades limitades de pacients amb LLC en absència de del17p o mutació TP53. Cal tenir en compte però, que els pacients amb LLC en recaiguda o refractaris a un iBCR tenen mal pronòstic i manca d'opcions de tractament efectives. Per tant, hi hauria una necessitat mèdica no coberta en aquells pacients que han fracassat als iBCR o que no són elegibles per a rebre aquests fàrmacs (mediana d'SG després del fracàs a iBCR: 3,1-17,6 mesos). Altres opcions terapèutiques disponibles en pacients sense del17p/ mutació TP53 que fracassen a un iBCR serien la quimioimmunoteràpia o l'iBCR alternatiu.

Les dades disponibles de qualitat de vida suggereixen millores modestes en la qualitat de vida global, símptomes de la malaltia, funcionament social, emocional i en activitats de la vida diària, tot i que no tots els resultats reportats pel pacient van presentar canvis clínicament importants. Cal interpretar aquests resultats amb precaució ja que eren exploratoris i d'un estudi d'un sol braç.

La principal preocupació de seguretat en els estudis de venetoclax en LLC era l'elevat risc d'SLT, especialment a l'inici del tractament i en pacients amb alta càrrega tumoral. Això es va minimitzar incloent l'escalada de dosi durant les primeres 5 setmanes, monitoratge estret i altres mesures que sembla que van contenir en gran mesura aquest risc, reportant-se una incidència d'SLT de grau 3 del 3%. Altres EA de venetoclax són les alteracions hematològiques (neutropènia, anèmia), alteracions gastrointestinals (diarrea, nàusees i vòmits, restrenyiment), infeccions, fatiga i hiperfosfatèmia. El fet de no haver-hi braç control als estudis pot comprometre l'avaluació del perfil de seguretat ja que les manifestacions de l'LLC inclouen citopènies, infeccions, entre d'altres. Es va detectar una incidència elevada de transformació de Richter en els estudis (10,7%).

L'EMA va concedir una autorització de comercialització condicional a venetoclax. Aquesta es basava en que és un medicament orfe, està destinat a ser utilitzat en una malaltia que amenaça la vida, el balanç benefici-risc es considera positiu, és probable que cobreixi una necessitat mèdica en el tractament post-iBCR, les dades encara pendents de recollir es podran aconseguir i és poc probable que suposin un risc excessiu per a la salut pública. Com a mesures post-comercialització l'EMA va establir que s'aportessin més dades per confirmar l'eficàcia i seguretat de venetoclax en les indicacions aprovades, procedents dels estudis MURANO i M14-032 (publicats posteriorment a l'EPAR de l'EMA).

L'EMA va considerar que les dades de seguretat no eren completes, sobretot perquè no hi havia dades comparatives. Va considerar que l'estudi MURANO<sup>13</sup> que compara venetoclax+rituximab vs. bendamustina+rituximab (BR) era clau per obtenir informació del benefici-risc. Aquest estudi s'ha publicat recentment. No s'han determinat nous EA per venetoclax, la neutropènia va ser l'EA de grau 3-4 més freqüent, amb més incidència que a BR (57,7% vs. 38,8%), no obstant la incidència de neutropènia febril i infeccions grau 3/4 va ser menor al grup de venetoclax. L'SLT de grau 3/4 es va donar en un 3,1% en el grup de venetoclax vs. un 1,1% en el grup de BR, principalment

basats només en valors de laboratori. I un nombre semblant de pacients de cada grup va presentar transformació de Richter.

Venetoclax presenta un nou mecanisme d'acció en el tractament de l'LLC. El seu perfil de seguretat és diferent al d'ibrutinib i idelalisib, fet que pot ser d'interès en aquesta població. No es coneix quina seria la millor seqüència de tractament en aquests pacients.

## **8. Àrea econòmica**

### **8.1. Cost del tractament / Cost incremental**

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb venetoclax davant del cost dels comparadors. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 9. Cost de venetoclax i dels seus comparadors

	Venetoclax	Ibrutinib	Ibrutinib+BR	Idelalisib+R	Bendamustina + rituximab	Ofatumumab*	Alemtuzumab ± corticoides
<b>Presentació</b>	Comp. 10, 50 i 100 mg	Comp. 140 mg	Ibrutinib: comp. 140 mg Bendamustina: vial 25 i 100 mg Rituximab: vial 100 i 500 mg	Idelalisib: comp. 150 mg Rituximab: vial 100 i 500 mg	Bendamustina: vial 25 i 100 mg Rituximab: vial 100 i 500 mg	Vial 100 i 1000 mg	Vial 30 mg
<b>Preu unitari†</b>	5,97 €/comp. 10 mg 29,86 €/comp. 50 mg 59,71 €/comp. 100 mg	73,02 €/comp.140 mg	Ibrutinib: 73,02 €/comp. 140 mg Bendamustina: 42,71 €/vial 25 mg, 170,86 €/vial 100 mg Rituximab: 404,91 €/vial 100 mg, 1009,47 €/vial 500 mg	Idelalisib: 67,34 €/comp. 150 mg Rituximab: 404,91 €/vial 100 mg, 1009,47 €/vial 500 mg	Bendamustina: 42,71 €/vial 25 mg, 170,86 €/vial 100 mg Rituximab: 404,91 €/vial 100 mg, 1009,47 €/vial 500 mg	647,86 €/vial 100 mg 2159,54 €/vial 1000 mg	0 €/vial 30 mg**
<b>Posologia</b>	Escalada de dosi: Setmana 1 → 20 mg/dia Setmana 2 → 50 mg/dia Setmana 3 → 100 mg/dia Setmana 4 → 200 mg/dia Setmana 5 → 400 mg/dia  Continuar amb 400 mg/dia	420 mg/dia	Ibrutinib: 420 mg/dia  BR (6 cicles): Bendamustina 70 mg/m <sup>2</sup> dies 2-3 cicle 1; dies 1-2 cicles 2-6 Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> dia 1 cicle 1; 500 mg/m <sup>2</sup> dia 1 cicles 2-6 Cada 28 dies	Idelalisib: 150 mg/12h  Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> , seguit de 500 mg/m <sup>2</sup> cada 2 setmanes x 4 dosis i llavors cada 4 setmanes x 3 dosis (total 8 infusions).	Bendamustina: 70 mg/m <sup>2</sup> dies 1 i 2  Rituximab: Cicle 1: 375 mg/m <sup>2</sup> dia 0 Cicle 2-6: 500 mg/m <sup>2</sup> dia 1  Cicles de 28 dies (6 cicles)	Setmana 1: 300 mg Setmana 2-8: 2000 mg/setmana Setmana 9-12 o 13: descans ≥ setmana 13 o 14: 2000 mg/4 setmanes x 4 dosis	<u>Setmana 1</u> : 3 mg/d dia 1, 10 mg/d dia 2 i 30 mg/d dia 3 <u>Setmanes 2-12</u> : 30 mg/d dies 1,3 i 5 ±metilprednisolona 1g/m <sup>2</sup> x 5 dies cada 4 setmanes
<b>Cost cicle/mes (28 dies) ∞</b>	Cicle 1: 1547 € Cicles ≥2: 6688 €	6134 €	Cicle 1: 8380 € Cicle 2-6: 9190 € Cicle ≥7: 6134 €	Cicle 1: 8219 € Cicle 2: 9029 € Cicle 3-6: 6400 € Cicle ≥7: 3771 €	Cicle 1: 2246 € Cicles 2-6: 3056 €	Cicle 1: 14.901 € Cicle 2: 17.276 € Cicles 3-6: 4319 €	0 €
<b>Cost anual</b>	1r any: 81.803 € ≥2n any: 86.944 €	79.742 €	97.268 €	69.245 €	17.528 €	49.453 €	0 €

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), octubre 2018 (PVL notificat + IVA4%) – RD% .

\* Presenta dictamen d'ús excepcional pel PHMHDA.

\*\* Preu d'adquisició com a medicament en situació especial a través del MSSS/AEMPS.

∞ Càlculs realitzats per a un pacient de superfície corporal 1,7 kg/m<sup>2</sup> o pes corporal de 70 kg.

## 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons els experts consultats:

- A Catalunya s'estima que es tractarien uns 700 pacients amb LLC a l'any, dels quals uns 280 pacients podrien ser candidats a primera línia. Estimen que a partir del 2019, un 80-90% dels pacients no tractats prèviament rebran ibrutinib (224-252 pacients).
- Com que la resposta amb ibrutinib és més llarga en comparació amb els tractaments previs, és esperable que la xifra de malalts recaiguts sigui més baixa, al voltant de 400. Un percentatge de malalts recaiguts ja hauran rebut ibrutinib com a tractament de primera línia o es consideraran no candidats al tractament.
- Es calcula que el nombre total de candidats a ibrutinib estaria al voltant de 500 pacients anuals.
- D'aquests 500 pacients, el percentatge de pacients recaiguts a l'any s'estima al voltant del 5% per als tractaments de primera línia i del 20% en pacients recaiguts. S'estima que el nombre anual de pacients candidats a venetoclax estarà al voltant de **65 pacients** en l'àmbit de Catalunya.

Segons les estimacions de pacients, el potencial tractament de 65 pacients en l'àmbit de Catalunya, suposaria un impacte pressupostari anual de 5.317.195 (1r any) – 5.651.360 € (≥2n any) (13 cicles).

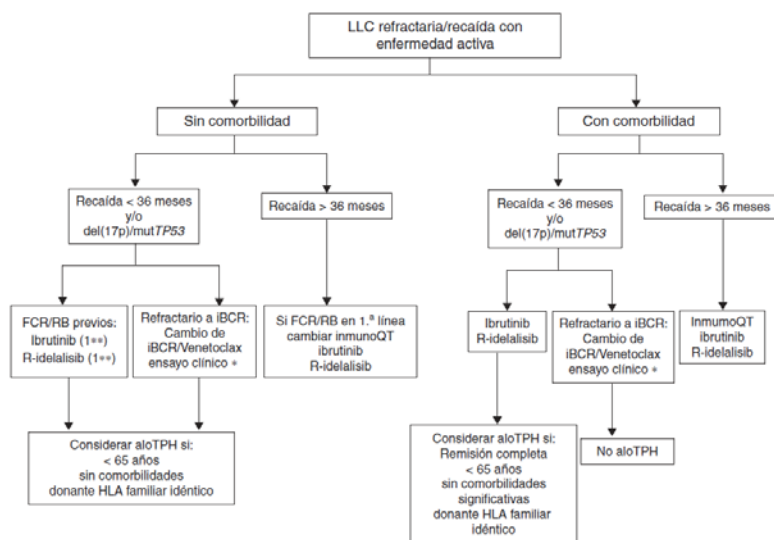


## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

#### Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC) 2017 <sup>3</sup>

Figura 1. Algorisme de tractament del pacient refractari i en recaiguda.



#### ESMO Guidelines 2015 (eUpdate juny 2017) <sup>1,14</sup>

Primera línia sense del17p/ mutació TP53: en pacients *fit* s'utilitzaria FCR (es podria considerar BR en pacients d'edat avançada *fit* amb antecedent previ d'infeccions). En pacients menys *fit* clorambucil+anticòs anti-CD20 o ibrutinib.

Primera línia amb del17p/ mutació TP53: ibrutinib [V, A], idelalisib+rituximab només es recomana en aquells pacients que no poden rebre inhibidors de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). Venetoclax en els pacients no candidats a iBCR. En pacients *fit* que responguin a aquests fàrmacs, es pot valorar realitzar un trasplantament al·logènic [III, B].

Recaiguda o progressió  $\geq 24$ -36 mesos després de quimioimmunoteràpia i no del17p/ mutació TP53: es pot repetir el tractament de primera línia [III, B].

Recaiguda o progressió <24-36 mesos després de quimioimmunoteràpia, no resposta a la primera línia: canvi de tractament. Les opcions de tractament inclouen [III, B]:

- Inhibidor de la BTK (ibrutinib)
- Inhibidor de PI3K (idelalisib) combinat amb rituximab
- Antagonista BCL2 (venetoclax) si fracàs a tractament amb iBCR

Altres combinacions de quimioimmunoteràpia només poden administrar-se si s'ha exclòs la del17p/mutació TP53.

Els pacients que fracassin a tractament amb iBCR, s'haurien de canviar preferentment a un antagonista de BCL2 quan estigui disponible. La segona opció és canviar a un altre iBCR (ex. d'inhibidor BTK a inhibidor PI3K o al revés). Els pacients *fit* en una segona remissió després d'un segon inhibidor haurien de realitzar un trasplantament al·logènic [V, B].

### **NCCN Guidelines version 2.2019** <sup>15</sup>

Pacients amb LLC o SLL sense del17p/ mutació TP53 en recaiguda o refractaris:

- Venetoclax es considera dins d'altres règims recomanats (categoria 2A).

Pacients amb LLC o SLL amb del17p/ mutació TP53 en recaiguda o refractaris:

- Venetoclax es considera un dels tractaments preferents (categoria 2A).

### **Informe de posicionament terapèutic** <sup>16</sup>

La conclusió de l'*Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en leucemia linfocítica crònica* (02/08/2018), és la següent:

Venetoclax, un inhibidor de BCL-2, suposa una nova estratègia terapèutica basada en una via de senyalització del BCR diferent a la d'ibrutinib i idelalisib. Fins el moment, no es disposa d'assaigs clínics comparatius amb altres fàrmacs. L'evidència de la seva utilitat es basa en dos estudis d'un sol braç un en pacients amb del17p o mutació de TP53 en els que es va obtenir una TRG del 79% i una SLP als 12 mesos del 72%, i l'altre en pacients refractaris o en recaiguda després de l'ús d'immunoquimioteràpia i un altre iBCR, en el que es va observar una SLP als 12 mesos del 72%. La TRG va ser del 64% i no va presentar diferències substancials d'eficàcia en el subgrup de pacients amb del17p.

La toxicitat de venetoclax és fonamentalment hematològica, amb una tolerabilitat acceptable. És necessària l'escalada progressiva de la dosi durant 5 setmanes i aplicar altres mesures de prevenció per a reduir el risc de fenòmens associats a una lisi tumoral massiva.

Venetoclax ha estat autoritzat de manera condicional, el que implica que l'evidència sobre la que se sustenta el medicament encara és limitada, sobretot en el cas de pacients sense del17p. Amb les limitacions actuals de comparabilitat de les dades, venetoclax pot constituir una alternativa vàlida per als pacients amb LLC i del17p o mutació de TP53 que no toleren o són refractaris o en recaiguda després d'un iBCR, així com en els pacients amb LLC sense del17p/mutació de TP53 refractària o en recaiguda després d'haver rebut immunoquimioteràpia i un iBCR posterior.

### **CONSIDERACIONS FINALS DEL GCPT**

Després de la decisió de finançament i preu, no s'han identificat aspectes que puguin modificar el posicionament de venetoclax.

## Avaluacions per altres organismes

Taula 10. Recomanacions d'altres organismes sobre lenalidomida

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b> <sup>17</sup>	Anglaterra	08/11/2017 Està recomanat pel seu ús dins el <i>Cancer Drugs Fund</i> en les indicacions aprovades per l'EMA en LLC només si se segueixen les condicions del <i>managed access agreement</i> .
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b> <sup>18</sup>	Escòcia	07/07/2017 S'ha acceptat venetoclax per l'ús dins l'NHS Scotland. Té en compte un <i>patient access scheme</i> (PAS) que millora el cost-efectivitat del fàrmac. La recomanació està supeditada a la disponibilitat contínua del PAS o un preu de llista que sigui equivalent o menor.
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b> <sup>19</sup>	Canadà	02/03/2018 Recomanació condicional de reemborsament de venetoclax per als pacients amb LLC que han rebut almenys un tractament previ i que han fracassat a un inhibidor del receptor de cèl·lules B. Aquesta està supeditada a que es dugui a terme una millora del cost-efectivitat en forma d'una reducció de preu substancial fins que es disposi de dades més robustes per a una futura reavaluació.
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	França	No s'ha localitzat cap avaluació en marxa.

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 11. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix context

	Venetoclax	Ibrutinib	Ibrutinib+BR	Idelalisib+R	Bendamustina + rituximab	Ofatumumab	Alemtuzumab ± corticoides
<b>Posologia</b>	Escalada de dosi: Setmana 1 → 20 mg/dia Setmana 2 → 50 mg/dia Setmana 3 → 100 mg/dia Setmana 4 → 200 mg/dia Setmana 5 → 400 mg/dia  Continuar amb 400 mg/dia	420 mg/dia	Ibrutinib: 420 mg/dia  BR (6 cicles): Bendamustina 70 mg/m <sup>2</sup> dies 2-3 cicle 1; dies 1-2 cicles 2-6 Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> dia 1 cicle 1; 500 mg/m <sup>2</sup> dia 1 cicles 2-6 Cada 28 dies	Idelalisib: 150 mg/12h  Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> , seguit de 500 mg/m <sup>2</sup> cada 2 setmanes x 4 +dosis i llavors cada 4 setmanes x 3 dosis (total 8 infusions).	Bendamustina: 70 mg/m <sup>2</sup> dies 1 i 2  Rituximab: Cicle 1: 375 mg/m <sup>2</sup> dia 0 Cicle 2-6: 500 mg/m <sup>2</sup> dia 1  Cicles de 28 dies (6 cicles)	Setmana 1: 300 mg Setmana 2-8: 2000 mg/setmana Setmana 9-12 o 13: descans ≥ setmana 13 o 14: 2000 mg/4 setmanes x 4 dosis	<u>Setmana 1</u> : 3 mg/d dia 1, 10 mg/d dia 2 i 30 mg/d dia 3 <u>Setmanes 2-12</u> : 30 mg/d dies 1,3 i 5 ±metilprednisolona 1g/m <sup>2</sup> x 5 dies cada 4 setmanes
<b>Via d'administració</b>	OR	OR	OR i EV	OR i EV	EV	EV	EV o SC
<b>Indicació aprovada en l'escenari avaluat</b>	LLC amb del17p o mutació TP53 en pacients no adequats o que han fracassat al tractament amb un iBCR.  LLC sense del17p o mutació TP53 en pacients que han fracassat al tractament amb immunoquimioteràpia i a un iBCR.	LLC que ha rebut almenys un tractament previ.	LLC que ha rebut almenys un tractament previ.	LLC que ha rebut almenys un tractament previ.	LLC en pacients adults (FFT)	LLC refractària a fludarabina i alemtuzumab	LLC en pacients adults  Es va retirar del mercat Mabcampath® per motius comercials, no relacionats amb l'eficàcia o seguretat. Disponible com a ús compassiu.
<b>EA destacables</b>	Síndrome lisi tumoral, neutropènia, anèmia, diarrea, vòmits, hiperfosfatèmia, fatiga, infeccions	Diarrea, neutropènia, limfocitosi, hemorràgies, dolor musculoesquelètic, nàusees, exantema, infeccions, trombocitopènia, fibril·lació auricular	EA ibrutinib + EA BR	Infeccions, neutropènia, limfocitosi, pneumonitis, diarrea/colitis, augment transaminases, augment dels triglicèrids, exantema, hipersensibilitat, tos/dispnea, dolor abdominal	Citopènies, nàusees i vòmits, reaccions al·lèrgiques, febre	Reaccions a la infusió, infeccions, síndrome de lisi tumoral, citopènies, leucoencefalopatia multifocal progressiva, alteracions cardiovasculars	Citopènies, reaccions infusionsals, infeccions, immunosupressió, símptomes neurològics i gastrointestinals
<b>Altres característiques</b>	Ús en pacients amb del17p i mutació TP53	Ús en pacients amb del17p i mutació TP53	Ús en pacients amb del17p i mutació TP53	Ús en pacients amb del17p i mutació TP53	Administració de premedicació	Dictamen PHF-MHDA d'ús excepcional	Premedicació i profilaxis antibiòtiques. Ús en pacients amb del17p i mutació TP53.

iBCR: inhibidor de la via del receptor d'antígens del limfòcit B; BR: bendamustina+rituximab; R: rituximab; EA: esdeveniments adversos; FFT: fora fitxa tècnica; PHF-MHDA: programa d'harmonització: programa d'harmonització farmacoterapèutica de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria.

**Taula 12 i 13. Eficàcia dels comparadors utilitzats en el mateix context**

**LLC amb del17p o mutació TP53:**

Estudi	Disseny	Tractament	Variable principal	Variables secundàries
Farooqi et al. <sup>20,21</sup>	Fase 2, un sol braç (TN, RR)	Ibrutinib (n=51)	TRG als 6 mesos: 95,8%; RC: 0	SLP a 5 anys: 58,2% (74,4% [TN], 19,4% [RR]) SG a 5 anys: 75,7% (85,3% [TN], 53,7% [RR])
101-08 <sup>22</sup>	Fase 2, un sol braç (TN)	Idelalisib + rituximab (n=9)	TRG: 100%; RC: 33,3%	SLP a 36 mesos: 100% SG a 36 mesos: 100%
CLL206 <sup>23</sup>	Fase 2, un sol braç (TN, RR)	Alemtuzumab+metilprednisolona (n=39)	TRG: 85% (88% [TN], 77% [RR]); RC: 36% (65% [TN], 14% [RR])	SLP: 11,8 mesos (18,3 [TN], 6,5 [RR]) SG: 23,5 mesos (38,9 [TN], 19,5 [RR])
CAM307 <sup>24</sup>	Fase 3, aleatoritzat, obert (TN)	Alemtuzumab (n=149) vs. clorambucil (n=148)	SLP: 14,6 mesos vs. 11,7 mesos (HR=0,58; p=0,0001)	SG: NA vs. NA TRG: 83% vs. 55%; RC: 24% vs. 2%

TN: no tractat prèviament; RR: en recaiguda o refractari; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; TRG: taxa de resposta global; RC: taxa de resposta completa; NA: no assolit

**LLC en recaiguda o refractària:**

Estudi	Disseny	Tractament	Variable principal	Variables secundàries
RESONATE <sup>25</sup>	Fase 3, aleatoritzat, obert	Ibrutinib (n=195) vs. ofatumumab (n=196)	SLP: NA vs. 8,1 mesos (HR=0,106; p<0,0001)	SG: NA vs. NA (HR=0,43; p=0,0049) TRG: 43% vs. 4%; RC: 0 vs. 0
HELIOS <sup>26,27</sup>	Fase 3, aleatoritzat, doble cec	Ibrutinib+bendamustina+rituximab (n=289) vs. placebo+bendamustina+rituximab (n=289)	SLP: NA vs. 14,3 mesos (HR=0,206; p<0,0001)	SG: NA vs. NA (HR=0,652; p=0,019) TRG: 87,2% vs. 66,4%; RC/RCi: 38,1% vs. 8%
116 <sup>28</sup>	Fase 3, aleatoritzat, doble cec	Idelalisib+rituximab (n=110) vs. placebo+rituximab (n=110)	SLP: 19,4 mesos vs. 6,5 mesos (HR=0,15; p<0,0001)	SG: NA vs. 20,8 mesos (HR=0,34; p=0,0001) TRG: 83,6% vs. 15,5%; RC 0 vs. 0
Fischer K et al. <sup>29</sup>	Fase 2, un sol braç	Bendamustina+rituximab (n=78)	TRG: 59%; RC: 9%	SLP: 15,2 mesos SG: 33,9 mesos
Keating MJ et al. <sup>30</sup>	Fase 2, un sol braç	Alemtuzumab (n=93)	TRG: 33%; RC: 2%	TTP: 4,7 mesos SG: 16 mesos
Wierda et al. <sup>31</sup>	Fase 2, un sol braç	Ofatumumab (n=206)	TRG: 47%	SLP: 5,5 mesos SG: 16,3 mesos

SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; TRG: taxa de resposta global; RC: taxa de resposta completa; RCi: RC amb recuperació incompleta de la medul·la òssia; TTP: temps fins a la progressió; NA: no assolit

## Bibliografia

---

- <sup>1</sup> Eichnorst B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26 (Supplement 5): v78-v84.
- <sup>2</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Venclyxto® (venetoclax). EMA/725631/2016. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); gener 2016 [citat octubre 2018]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004106/WC500218804.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004106/WC500218804.pdf)
- <sup>3</sup> García-Marco JA, et al. Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica. *Med Clin* 2017; 148 (8): 381.e1-381.e9.
- <sup>4</sup> ICOPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació de la leucèmia limfàtica crònica. Institut Català d'Oncologia. 1a edició, novembre 2012. Disponible a: [http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxius/icopraxis\\_leuce\\_mia\\_limf\\_a\\_tica\\_2014.pdf](http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxius/icopraxis_leuce_mia_limf_a_tica_2014.pdf)
- <sup>5</sup> Schuh AH, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2018; 182: 344-59.
- <sup>6</sup> Hallek M et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018; 131(25): 2745-60.
- <sup>7</sup> Fitxa tècnica Venclyxto® (venetoclax). Abbvie Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018 [citat desembre 2018]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_en.pdf)
- <sup>8</sup> Stilgenbauer S, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 768–78.
- <sup>9</sup> Stilgenbauer S, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(19):1973-80.
- <sup>10</sup> Jones JA, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(1): 65–75.
- <sup>11</sup> Coutre S, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018; 131(15):1704-11.
- <sup>12</sup> Seymour JF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378 (12): 1107-20.
- <sup>13</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Venclyxto® (venetoclax). EMA/CHMP/717199/2018. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2018 [citat desembre 2018]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf)
- <sup>14</sup> eUpdate – Chronic lymphocytic leukaemia treatment recommendations. ESMO, juny 2017. Disponible a: <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>

<sup>15</sup> NCCN Guidelines<sup>®</sup>: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2019. Disponible a:

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

<sup>16</sup> Informe de posicionamiento terapéutico de venetoclax (Venclyxto<sup>®</sup>) en leucèmia limfocítica crònica. IPT, 32/2018. V1. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); agost 2018 [citad octubre 2018]. Disponible a:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-venetoclax-Venclyxto-LLC.pdf>

<sup>17</sup> Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukemia. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); novembre 2017 [citad octubre 2018]. Disponible a:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta487/resources/venetoclax-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82605031527877>

<sup>18</sup> Venetoclax, 10 mg, 50 mg and 100 mg film-coated tablets (Venclyxto<sup>®</sup>) SMC No. (1249/17). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); juliol 2017 [citad octubre 2018]. Disponible a:

[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2475/venetoclax\\_venclyxto\\_final\\_july\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2475/venetoclax_venclyxto_final_july_2017_for_website.pdf)

<sup>19</sup> Venclexta for Chronic Lymphocytic Leukemia. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); març 2018 [citad octubre 2018]. Disponible a:

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_venetoclax\\_venclexta\\_cll\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_venetoclax_venclexta_cll_fn_rec.pdf)

<sup>20</sup> Farooqi MZH, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 169-76.

<sup>21</sup> Ahn IE, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood*. 2018; 131(21): 2357-66.

<sup>22</sup> O'Brien SM, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015; 126(25): 2686-94.

<sup>23</sup> Pettitt AR, 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; 30(14): 1647-55.

<sup>24</sup> Hillmen P, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007; 25(35): 5616-23.

<sup>25</sup> Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213-23.

<sup>26</sup> Chanan-Khan A, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(2): 200-11.

<sup>27</sup> Fraser G, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia*. 2018. doi: 10.1038/s41375-018-0276-9. [Epub ahead of print].

<sup>28</sup> Furman RR, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997-1007.

<sup>29</sup> Fischer K, et al. Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011; 29(26): 3559-66.

<sup>30</sup> Keating MJ, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002; 99: 3554-61.

<sup>31</sup> Wierda W, et al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood* 2011; 118: 5126-29.