
Ibrutinib 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: **Ibrutinib 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.....	9
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 dels assaigs.....	11
	Variables utilitzades als assaigs.....	13
	Característiques dels pacients inclosos.....	14
	Resultats	15
6.	Avaluació de la seguretat.....	18
6.1.	Esdeveniments adversos	18
	Altres esdeveniments adversos d'interès	20
6.2.	Contraindicacions, precaucions i interaccions	20
	Contraindicacions	20
	Precaucions.....	21
	Interaccions	21
6.3.	Pla de gestió de riscos.....	22
7.	Validesa interna i aplicabilitat.....	22
8.	Àrea econòmica.....	26
8.1.	Cost del tractament / Cost incremental.....	26

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	29
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	30
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	30
Avaluacions per altres organismes.....	34
Annex 2. Informació sobre els comparadors	35
Bibliografia.....	38

1. Punts clau

- Ibrutinib és un inhibidor potent de la tirosina cinasa de Bruton. L'EMA l'ha aprovat en monoteràpia per al tractament de pacients amb leucèmia limfocítica crònica (LLC) que no han estat prèviament tractats i en monoteràpia o en combinació amb bendamustina i rituximab (BR) per al tractament de pacients amb LLC que han rebut almenys un tractament previ.
- L'evidència que dóna suport a les indicacions aprovades prové dels estudis RESONATE, RESONATE-2 i HELIOS de fase III, aleatoritzats, multicèntrics i de superioritat, i de l'estudi de Farooqi et al. de fase II, unicèntric i d'un sol braç.
- L'estudi RESONATE-2 inclou pacients ≥ 65 anys sense deleció 17p (del17p) considerats *unfit* per rebre FCR (fludarabina-ciclofosfamida-rituximab) a dosis plenes. Es va obtenir una millora en la supervivència lliure de progressió (SLP) al braç d'ibrutinib vs. clorambucil (no assolida [NA] vs. 15 mesos; HR=0,12; $p < 0,0001$). Les dades de supervivència global (SG) encara són immadures (HR=0,43; $p = 0,0145$).
- L'estudi de Farooqi et al., proporciona dades d'ibrutinib en pacients sense tractament previ amb del17p i/o mutació TP53. Va incloure un nombre de pacients baix, però es van obtenir una taxa de resposta global a les 24 setmanes (97%) i SLP als 24 mesos (82%) elevades. Es disposa de dades a 5 anys que donen suport a aquests resultats. No hi ha cap estudi de fase III d'ibrutinib en primera línia en pacients amb del17p o mutació TP53.
- L'estudi RESONATE inclou pacients refractaris o en recaiguda en els que no es considerava adequat el tractament amb anàlegs de purina i que podien tenir la del17p. Ibrutinib va demostrar superioritat enfront d'ofatumumab en l'SLP (NA vs. 8,1 mesos; HR=0,106; $p < 0,0001$). Les dades d'SG encara són immadures (HR=0,43; $p = 0,0049$).
- L'estudi HELIOS inclou pacients en recaiguda o refractaris sense del17p o mutació TP53. El braç d'ibrutinib+BR va presentar millora de l'SLP respecte a BR (NA vs. 14,3 mesos; HR=0,206; $p = 0,0001$). Les dades d'SG encara són immadures (HR=0,652; $p = 0,0019$). L'estudi no respon a la qüestió de si ibrutinib+BR és millor que ibrutinib en monoteràpia.
- Es disposa de dades de qualitat de vida dels estudis de fase III que mostren en general una millora o no empitjorament en els braços d'ibrutinib.
- Els esdeveniments adversos (EA) més freqüents són: diarrea, neutropènia, hemorràgia, dolor musculoesquelètic, nàusees, exantema i pirèxia. També cal destacar les complicacions hemorràgiques, el risc de presentar fibril·lació auricular i els nous EA detectats a l'estudi RESONATE-2 (hipertensió, espasmes musculars i càncer de pell no-melanoma).
- Un tractament amb indicacions similars a les d'ibrutinib és idelalisib+rituximab que presenta un perfil de seguretat diferent. No es disposa d'un estudi que els compari. Venetoclax és un altre fàrmac aprovat recentment que presenta activitat en pacients amb del17p i/o mutació TP53. No es coneix quina seria la millor seqüència de tractament.

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 ^{1,2,3,4,5,6,7,8}

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 ≥ 5000 limfòcits B/ μ 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 ≥ 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 (febres, 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/ μ 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.

En els pacients sense del17p o mutació TP53, el tractament estàndard de primera línia en l'LLC és la immunoquimioteràpia amb fludarabina, ciclofosfamida i rituximab (FCR). En pacients no candidats a immunoquimioteràpia basada en fludarabina per comorbiditats o altres problemes relacionats amb l'edat com funció renal alterada, durant molts anys l'estàndard de tractament ha estat clorambucil en monoteràpia. Altres tractaments en aquest escenari serien bendamustina±rituximab, alemtuzumab. No obstant això, actualment el tractament recomanat en aquest escenari ha esdevingut la combinació d'un anticòs monoclonal anti-CD20 (rituximab, ofatumumab o obinutuzumab) amb clorambucil. Un altre tractament disponible en aquest context, aprovat recentment per l'EMA, seria ibrutinib.

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 (iBCR; ibrutinib, idelalisib), 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 i l'objectiu terapèutic que es vol assolir. Aquesta selecció es fa principalment segons el tractament previ rebut i les toxicitats esperades. Alguns dels tractaments disponibles en aquest context serien la quimioimmunoteràpia, ibrutinib, idelalisib+rituximab, 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 ⁹

Taula 1. Característiques del medicament

Ibrutinib (Imbruvica [®])	
Laboratori	Janssen-Cilag International N.V.
Presentacions	Imbruvica [®] 140 mg, 120 càpsules dures Imbruvica [®] 140 mg, 90 càpsules dures
Excipients de declaració obligatòria	-
Codi ATC	L01XE27/ Inhibidors directes de la proteïna-cinasa
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA) / medicament orfe
Data de comercialització/ finançament de la indicació	23/12/2015
Condicions de dispensació	Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica⁹ per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Inhibeix de forma potent la tirosina cinasa de Bruton (BTK). Forma un enllaç covalent amb un residu de cisteïna situat al lloc actiu de la BTK, produint la inhibició sostinguda de l'activitat enzimàtica de la BTK. La BTK és una proteïna important implicada en la senyalització del receptor antigènic de cèl·lules B (BCR) i de les vies del receptor de citocines. La via del BCR està implicada en la patogènia de diverses neoplàsies malignes dels limfòcits B. El paper fonamental de la BTK en la transmissió de senyals a través dels receptors de superfície dels limfòcits B consisteix en l'activació de les vies que són necessàries per al trànsit, la quimiotaxi i l'adhesió dels limfòcits B.

3.2. Indicacions i data d'autorització

Només es mencionen les indicacions relacionades amb l'LLC.

EMA/AEMPS:

- En monoteràpia per al tractament de pacients adults amb LLC que no han estat prèviament tractats. (26/05/2016)
- En monoteràpia o en combinació amb bendamustina i rituximab (BR) per al tractament de pacients adults amb LLC que han rebut almenys un tractament previ. (25/08/2016)

Inicialment, la indicació aprovada era la següent (24/07/2014): tractament de pacients adults amb LLC que han rebut almenys un tractament previ, o en primera línia en presència de del17p o mutació de TP53 en pacients en els que la immunoquimioteràpia no es considera adequada.

FDA (06/05/2016):

- Leucèmia limfocítica crònica/ limfoma limfocític de cèl·lules petites.
- Leucèmia limfocítica crònica/ limfoma limfocític de cèl·lules petites amb del17p.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi d'ibrutinib recomanada, tant en monoteràpia com en combinació, és de 420 mg (tres càpsules) un cop al dia. No s'ha de prendre amb suc d'aranja o taronges amargues. El tractament s'administra fins a la progressió de la malaltia o fins a intolerància.

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

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No cal realitzar un ajust de dosi específic en els pacients d'edat avançada (≥65 anys).
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i eficàcia en menors de 18 anys. No es disposa de dades.
Insuficiència renal (IR)	IR lleu o moderada: no necessari ajust de dosi. IR greu: administrar només si el benefici és major que el risc. No es disposa de dades en pacients amb IR greu ni en pacients en diàlisi.
Insuficiència hepàtica (IH)	IH lleu: dosi recomanada 280 mg/dia (2 càpsules). IH moderada: dosi recomanada 140 mg/d (1 càpsula). IH greu: no es recomana administrar ibrutinib.
Embaràs i lactància	No s'ha d'administrar durant l'embaràs. Els estudis en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció. Es desconeix si ibrutinib o els seus metabòlits s'excreten per la llet materna. Interrompre la lactància durant el tractament.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Dades farmacocinètiques

Absorció	S'absorbeix ràpidament després de la seva administració oral, amb una mediana de Tmàx d'entre 1 i 2 hores. Ibrutinib té una solubilitat més baixa a pH més elevat.
Distribució	Ibrutinib es va unir de forma reversible a les proteïnes plasmàtiques humanes en un 97,3%. El volum de distribució aparent en estat estacionari va ser d'aproximadament 10.000 l.
Metabolisme	Ibrutinib es metabolitza principalment pel CYP3A4 per donar un metabòlit dihidrodiòlic amb una activitat inhibidora de la BTK aproximadament 15 vegades menor que la d'ibrutinib. La implicació del CYP2D6 en el metabolisme d'ibrutinib sembla que és mínima.
Eliminació	L'aclariment aparent (CL/F) és d'aproximadament 1000 l/h. La seimivida és de 4-13 hores. En persones sanes es va eliminar un 80% per la femta i <10% a l'orina, mentre que l'ibrutinib intacte va representar aproximadament l'1% excretat per femta i no es va excretar per orina.

4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins el moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'ibrutinib en l'LLC prové dels següents estudis:

Pacients no tractats prèviament:

- Sense del17p / mutació TP53:
 - Estudi RESONATE-2/ PCYC-1115-CA (NCT01722487)^{10,11}
 - Estudi d'extensió RESONATE-2/ PCYC-1116-CA (NCT01724346)
- Amb del17p / mutació TP53:
 - Estudi Farooqi *et al.* (NCT01500733)^{12,13}

Pacients en recaiguda o refractaris:

- Estudi RESONATE/ PCYC-1112-CA (NCT01578707)^{14,15}
- Estudi HELIOS/ CLL3001 (NCT01611090)^{16,17}

Altres estudis de suport:

- Estudi ALLIANCE A041202 (NCT01886872)¹⁸: BR vs. ibrutinib+rituximab vs. ibrutinib; estudi fase III en pacients ≥65 anys amb LLC/SLL no tractats prèviament.
- Estudi ECOG-E1912 (NCT02048813): ibrutinib+rituximab vs. FCR; estudi fase III en pacients de 18-70 anys amb LLC/SLL no tractats prèviament i que estiguin *fit*.
- Estudi iLLUMINATE (NCT02264574)¹⁹: ibrutinib+obinutuzumab vs. clorambucil+obinutuzumab; estudi de fase III en pacients amb LLC/SLL no tractats prèviament ≥65 anys o <65 anys no adequats per a tractament basat en fludarabina.

També es disposa de les dades de l'EPAR^{2,3,4} de cadascuna de les indicacions aprovades.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Taula 4. Característiques dels estudis

Estudi	Tipus de pacients	Grup experimental	Grup control	Estratificació	Disseny de l'estudi	Criteris inclusió	Variable principal
RESONATE-2	No tractats prèviament Sense del17p/ mutació TP53	Ibrutinib 420 mg/d Fins progressió o toxicitat inacceptable (n=136)	Clorambucil 0,5-0,8 mg/kg dies 1 i 15 Cicle 28 dies (de 3-12 cicles) (n=133) Els pacients amb progressió confirmada pel comitè independent podien rebre ibrutinib en l'estudi d'extensió PCYC-1116-CA	ECOG (0-1 vs. 2) Estadi malaltia (avançat [Rai III-IV] vs. no avançat [Rai<III])	Fase III, aleatoritzat (1:1), obert, multicèntric, de superioritat	≥65 anys LLC o SLL no tractats prèviament que requereixin tractament segons criteris de l'IWCLL ECOG ≤2 65-70 anys: ≥1 comorbiditats que impedeixin tractament amb FCR No del17p No transformació de Richter No cardiopatia significativa No tractament amb warfarina No afectació a SNC	SLP
Farooqi et al.	No tractats prèviament o en recaiguda/refractaris Amb del17p/ mutació TP53	Ibrutinib 420 mg/d Fins progressió o toxicitat inacceptable (cohort del17p/TP53, n=51)*	-	-	Fase II, un sol braç, obert, unicèntric, iniciat per l'investigador	≥18 anys LLC o SLL que requereixin tractament segons criteris de l'IWCLL ECOG ≤2 Del17p13.1 o presència de mutació TP53 si no presenta del17p13.1 No LLC transformada No tractament amb warfarina No infecció activa hepatitis B, VIH No tractament concomitant amb corticoides (equivalent a prednisona >20 mg/d) ≥4 setmanes del tractament previ	TRG a les 24 setmanes

RESONATE	En recaiguda o refractaris Amb o sense del17p/ mutació TP53	Ibrutinib 420 mg/d Fins progressió o toxicitat inacceptable (n=195)	Ofatumumab 300 mg set. 1; 2000 mg/set x 7 set; 2000 mg/4 set. x 16 set. (total 24 set., 12 dosis) (n=196) Es permetia el creuament a ibrutinib en pacients amb progressió confirmada pel comitè de revisió independent.	Resistència a anàlegs de purina (si vs. no) del17p (presència vs. absència)	Fase III, aleatoritzat (1:1), obert, multicèntric, de superioritat	≥18 anys LLC o SLL que requereixin tractament segons criteris de l'IWCLL Haver rebut ≥1 línies de tractament prèvies i no adequat un tractament amb anàlegs de purina (segons uns criteris establerts al protocol) ECOG <2 No afectació a SNC No transformació de Richter Informació sobre presència o absència de del17p No anticoagulants anti-vitamina K No inhibidors potents CYP3A4/5 No malaltia cardiovascular activa en els 6 mesos previs	SLP
HELIOS	En recaiguda o refractaris Sense del17p/ mutació TP53	Ibrutinib 420 mg/d + BR Ibrutinib: fins progressió o toxicitat inacceptable BR: 6 cicles (n=289)	Placebo + BR Placebo: fins progressió o toxicitat inacceptable BR: 6 cicles (n=289) Es permetia el creuament a ibrutinib en pacients amb progressió confirmada pel comitè independent	Línies prèvies de tractament (1 vs. >1) Refractarietat a anàlegs de purina (si vs. no)	Fase III, aleatoritzat (1:1), doble cec, multicèntric, de superioritat	≥18 anys LLC o SLL que requereixin tractament segons criteris de l'IWCLL En recaiguda o refractaris a ≥1 línies de tractament prèvies consistents en almenys 2 cicles de quimioteràpia ECOG <2 No del17p No transformació de Richter No ibrutinib o inhibidor BTK previ No bendamustina en els 24 mesos previs No anticoagulants anti-vitamina K No inhibidors potents CYP3A4/5 No cardiopatia significativa en els 6 mesos previs No TPH No afectació a SNC	SLP

LLC: leucèmia limfocítica crònica; SLL: limfoma limfocític de cèl·lules petites; IWCLL: International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukaemia; BR: cicle 1 bendamustina 70mg/m² dies 2-3 + rituximab 375 mg/m² dia 1; cicles 2-6 bendamustina 70mg/m² dies 1-2 + rituximab 500 mg/m² dia 1; SLP: supervivència lliure de progressió; TRG: taxa de resposta global; BTK: tirosina cinasa de Bruton; TPH: trasplantament de progenitors hematopoètics; SNC: sistema nerviós central.

⌘ L'estudi tenia dues cohorts, una amb pacients ≥65 anys no tractats prèviament o en recaiguda/refractaris i l'altra amb pacients amb del17p/mutació TP53 no tractats prèviament o en recaiguda/refractaris. Només es descriuran les característiques i resultats de la cohort amb del17p/mutació TP53.

Estudi RESONATE-2: els pacients tractats amb clorambucil que van presentar progressió confirmada pel comitè independent de revisió i presentaven indicació de tractament segons els criteris de l'IWCLL es van passar a un estudi d'extensió separat PCYC-1116-CA en que s'administrava ibrutinib. Els pacients de la branca d'ibrutinib van continuar a l'estudi d'extensió PCYC-1116 al tancar-se l'estudi RESONATE-2 i continuaven amb ibrutinib si no havien presentat progressió per a caracteritzar millor l'eficàcia i seguretat d'ibrutinib a llarg termini. L'objectiu principal d'aquest estudi d'extensió PCYC-1116 és l'SLP a 5 anys. Es preveia tenir dades el segon trimestre de 2018, de moment encara no estan publicades.

Variables utilitzades als assaigs

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs clínics

Variable principal	Comentaris
Supervivència lliure de progressió (SLP)	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa, el que passi primer. La progressió de la malaltia és la progressió de l'LLC basada en els criteris IWCLL 2008 i que es produeix per qualsevol raó diferent de limfocitosi. La limfocitosi aïllada relacionada amb el tractament (en absència d'una altra evidència clínica, prova d'imatge o de laboratori que indiqui progressió de la malaltia) no es considerava indicativa de progressió de la malaltia. Era avaluada per un comitè independent de revisió.
Taxa de resposta global (TRG) a les 24 setmanes	Proporció de pacients que assoleixen una RC, RCi, nRP o RP avaluades per un comitè de revisió independent segons els criteris de l'IWCLL 2008 a les 24 setmanes, incorporant l'RP amb limfocitosi (RP-L).
Variables secundàries rellevants	Comentaris
TRG	Proporció de pacients que assoleixen una RC, RCi, nRP o RP avaluades per un comitè de revisió independent segons els criteris de l'IWCLL 2008.
Supervivència global (SG)	Temps des de la data de la primera dosi fins a la mort per qualsevol causa.
Taxa de malaltia mínima residual (MMR) negativa	Proporció de pacients que assoleixen una MMR negativa definida per <1 cèl·lula d'LLC per 10.000 leucòcits, avaluat per citometria de flux d'un aspirat de medul·la òssia o mostra de sang perifèrica.

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

La qualitat de vida es va avaluar com a variable secundària o exploratòria en els estudis de fase III.

Estudi RESONATE: es va planejar un seguiment de 3 anys (fins juny 2015) després de que es reclutés l'últim pacient. Al tall de dades de novembre 2013, es va fer una anàlisi intermèdia amb 146 esdeveniments d'SLP que representava un 83% dels esdeveniments totals planejats. Aquesta anàlisi va creuar el límit de superioritat i el comitè de monitoratge de dades va considerar-la com l'anàlisi final de l'estudi.

Estudi HELIOS: es va planificar una anàlisi intermèdia després de 171 esdeveniments (50% d'esdeveniments). L'anàlisi es va fer quan s'havien produït 239 esdeveniments (70% del nombre total d'esdeveniments planejats) d'SLP confirmats pel comitè de revisió independent, un nombre d'esdeveniments superior al planejat, i es va creuar el límit estadístic preespecificat per l'aturada precoç ($p < 0,0001$). Com a conseqüència d'aquesta anàlisi el comitè de monitoratge de l'assaig va recomanar obrir el cec degut al perfil benefici-risc favorable al braç d'ibrutinib.

Característiques dels pacients inclosos

Estudi RESONATE-2: la majoria de pacients presentaven LLC (n=249), la resta presentaven SLL (n=20). Les característiques basals dels pacients entre els dos grups estaven ben equilibrades. L'edat mediana va ser de 73 anys, amb un 70% de pacients ≥ 70 anys. Un 63% eren homes. La majoria de pacients presentaven un ECOG 0-1 (91%). El 45% tenien un Rai estadi III-IV i presentaven malaltia *bulky* ≥ 5 cm un 40% de pacients d'ibrutinib vs. un 30% de clorambucil. La mediana de temps des del diagnòstic era de 31 mesos en els dos grups.

Estudi Farooqi et al.: els pacients tenien una mediana de 62 anys i un 61% eren homes. La majoria de pacients presentaven un estadi Rai avançat (III-IV: 67%). Quaranta-set pacients presentaven del17p i quatre pacients tenien mutació TP53 en absència de del17p. Al grup de pacients no tractats prèviament, un 61% presentaven del17p.

Estudi RESONATE: un 68% eren homes i la mediana d'edat dels pacients era de 67 anys. Només un 5% de pacients presentaven SLL. La majoria de pacients presentaven malaltia en estadis avançats (Rai III-IV) (57%) i malaltia *bulky* ≥ 5 cm (58%). Un 32% de pacients presentaven del17p. Els pacients del grup d'ibrutinib havien rebut una mediana de 3 tractaments previs i 2 els del grup d'ofatumumab. La majoria de pacients havien rebut tractament previ amb anàlegs de purina (85% vs. 77%), agents alquilants (93% vs. 88%) i anticossos anti-CD20 ($>90\%$), que s'administraven freqüentment en combinació. Només un 1% havien rebut un trasplantament al·logènic. La mediana de temps des del diagnòstic era d'aproximadament 7,5 anys.

Estudi HELIOS: es va incloure el mateix nombre de pacients amb LLC (n=257) i SLL (n=32) en ambdós grups de tractament. Un 66% de pacients eren homes i l'edat mediana va ser de 64 anys, amb un 30% de pacients >70 anys. No hi va haver diferències significatives en les característiques basals dels pacients entre els dos grups, excepte que hi havia una proporció més elevada de pacients del grup placebo que tenien un Rai estadi III o IV (39% vs. 46%), mentre que al grup d'ibrutinib hi havia una proporció major de pacients amb malaltia *bulky* (58% vs. 54%) i del11q (30% vs. 22%). El 25,8% eren refractaris a anàlegs de purines. La majoria de pacients havien rebut prèviament anàlegs de purines (71%), agents alquilants (95%) i anticossos monoclonals anti-CD20 (70%). La mediana de temps des del diagnòstic era de 6 anys i la mediana de tractaments previs va ser de 2 (1-11) en ambdós grups.

Resultats

Taula 6. Resultats estudis

Variable principal	Estudi RESONATE-2 (tall dades 28/05/2015 – seguiment 18,4 mesos)		Estudi Farooqi <i>et al.</i> (tall dades 01/08/2014 – seguiment 24 mesos)		Estudi RESONATE (tall dades 06/11/2013 –seguiment 9,4 mesos i seguiment 24 mesos)		Estudi HELIOS (tall dades 10/03/2015 – seguiment 17 mesos)	
	Ibrutinib (n=136)	Clorambucil (n=133)	Ibrutinib (global) (n=48) [§]	Ibrutinib (1a línia) (n=33) [§]	Ibrutinib (n=195)	Ofatumumab (n=196)	Ibrutinib+BR (n=289)	Placebo+BR (n=289)
SLP mediana, mesos (IC95%)	NA (NA-NA)	18,9 (14,1-22)	-	-	NA (ND)	8,1 (ND)	NA (24,9-NA)	13,3 (11,3-13,9)
HR (IC95%); p	0,161 (0,091-0,283) <0,0001		-		0,106 (0,075-0,151) <0,0001		0,203 (0,150-0,276) 0,0001	
SLP als 12 mesos	93%	62%	-	-	84%	19%	86%	51%
SLP als 24 mesos	84%	ND	82%	ND	74%	0	74%	19%
TRG a les 24 setmanes			92%	97%				
-RC	-	-	0	0	-	-	-	-
-RP			50%	55%				
-RP-L			42%	42%				
Variables secundàries								
SG mediana, mesos (IC95%)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)	-	-	NA (ND)	NA (ND)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
HR (IC95%); p	0,163 (0,048-0,558); 0,001		-		0,434 (0,238-0,789); 0,0049 ^{††}		0,628 (0,385-1,024); 0,0598 [*]	
SG als 12 mesos	98%	91%	-	-	90%	81%	93%	89%
SG als 24 mesos	98%	85%	80%	84%	86%	77%	89%	84%
TRG	82,4% [‡]	35,3%			43% ^{††,‡,∞}	4%	82,7% [‡]	67,8%
-RC/RCi	4,4%	1,5%			0	0	10,4%	2,8%
-RPn	0,7%	0			0	0	0	0
-RP	77,2%	33,8%			42,6%	4,1%	72,3%	65,1%
-RP-L	3,7%	0			20%	0	0,7%	0
MMR negativa; p	0/16	0/9					13%	5%
	NA						0,0011	

NA: no assolit; ND: no disponible; RR: recaiguda/refractari.

§ Pacients avaluables per resposta a les 24 setmanes.

†† Dades seguiment 9,4 mesos.

* En una anàlisi prèviament planificada amb ajust pel creuament, es va obtenir una SG major amb diferències estadísticament significatives a favor del grup d'ibrutinib (HR=0,577; p=0,033). Al moment de l'anàlisi 90 (31%) de pacients del grup placebo amb progressió confirmada havien creuat a rebre ibrutinib en monoteràpia.

‡ p<0,0001.

∞ En el seguiment a 24 mesos un 90% de pacients del braç d'ibrutinib presentaven RP-L o millor (7% de pacients amb RC/RCi) vs. un 25% al braç d'ofatumumab.

Estudi RESONATE-2: al seguiment a 36 mesos, la mediana d'SLP al braç d'ibrutinib encara no s'havia assolit i era de 15 mesos al braç de clorambucil (HR 0,12 [IC95% 0,07-0,20]; $p < 0,0001$), l'SLP als 24 mesos era del 89% al braç d'ibrutinib i del 34% al braç control, la mediana d'SG no s'havia assolit encara en cap dels dos braços (HR 0,43 [IC95% 0,21-0,86]; $p = 0,0145$) i la TRG al braç d'ibrutinib era del 92% (18% d'RC, 1% d'RPn, 71% d'RP i 1% d'RP-L).

Estudi Farooqi et al.: amb una mediana de seguiment de 4,8 anys, la TRG als 6 mesos era del 95,8% per a la cohort TP53 (global). La profunditat de la resposta millorava amb el temps, un 29,2% de pacients de la cohort TP53 (global) van obtenir una RC com a millor resposta. En els pacients no tractats prèviament, l'SLP i l'SG a 5 anys va ser del 74% i del 85,3%, respectivament.

Estudi HELIOS: amb una mediana de seguiment de 34,8 mesos, la mediana d'SLP (avaluada per l'investigador) al braç d'ibrutinib+BR no s'havia assolit i era de 14,3 mesos al braç control (HR 0,206 [IC95% 0,159-0,265]; $p < 0,0001$), l'SLP a 36 mesos era del 68% vs. 13,9%, respectivament. La mediana d'SG no s'havia assolit encara en cap dels dos braços (HR 0,652 [IC95% 0,454-0,935]; $p = 0,019$). La TRG va ser de 87,2% (RC/RCi 38,1%) per ibrutinib+BR i de 66,4% (RC/RCi 8%) per placebo+BR ($p < 0,0001$) La taxa d'MMR negativa va ser del 26,3% per ibrutinib+BR i del 6,2% per placebo+BR ($p < 0,0001$).

Resultats de subgrups

En tots els estudis els resultats de subgrups van ser consistents amb els de la població global de l'estudi. No obstant això, a l'estudi RESONATE-2 els pacients amb SLL van presentar una HR=1,6. Aquest resultat es considera degut a l'atzar ja que la mostra de pacients era molt petita ($n=20$), els pacients amb malaltia *bulky* tenien un resultat positiu i no hi ha un racional biològic que justifiqui una diferència d'activitat en SLL vs. LLC, que es consideren la mateixa patologia.

A l'anàlisi dels 24 mesos de seguiment de l'estudi RESONATE, els pacients amb alguna alteració de tipus del17p i/o mutació TP53 ($n=86$) no van mostrar una SLP inferior comparats amb aquells que no en tenien cap ($n=68$) ($p=0,1306$), tampoc es van veure diferències en l'SG ($p=0,1903$). No obstant això, en una anàlisi exploratòria dels pacients amb del17p i mutació TP53 ($n=38$) comparat amb els que no en tenien cap ($n=68$) van presentar una pitjor SLP en el subgrup amb ambdues alteracions ($p=0,0381$).

Qualitat de vida

Estudi RESONATE-2: es va avaluar amb els qüestionaris FACiT-fatiga, EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L. Es van veure taxes més elevades de millora mínimament important respecte el basal per ibrutinib vs. clorambucil en el FACiT-fatiga (62% vs. 53%; $p=0,164$). Es van observar taxes més elevades de millora mínimament important respecte el basal per ibrutinib vs. clorambucil en l'estat de salut global de l'EORTC QLQ-C30 (60% vs. 48%; $p=0,045$). No s'han reportat resultats per l'EQ-5D-5L. El percentatge d'ompliment dels qüestionaris va ser elevat al grup d'ibrutinib en tots els talls ($\geq 85\%$), mentre que va ser variable a clorambucil ($< 50\%$ a partir del cicle 12).

Al seguiment a 36 mesos, es van veure millores més grans al braç d'ibrutinib vs. el de clorambucil en les anàlisis repetides del FACiT-fatiga (0,0013). Es van produir millores clínicament

significatives més freqüentment amb ibrutinib vs. clorambucil en el FACiT-fatiga, tot i que no eren estadísticament significatives (63% vs. 53%; OR=1,50; p=0,1013).

Estudi RESONATE: es va avaluar amb els qüestionaris FACiT-fatiga, EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L. Hi va haver millores respecte el basal en els tres qüestionaris per ambdós grups. No hi va haver diferència significativa entre els dos grups de tractament en la puntuació del FACiT-fatiga. Numèricament més pacients d'ibrutinib que d'ofatumumab van assolir una millora clínicament significativa en FACiT-fatiga (millora ≥ 3 punts), en la puntuació de salut global de l'EORTC QLQ-C30 (millora ≥ 10 punts) i en l'EQ-5D-5L.

Estudi HELIOS: durant la fase de tractament, les taxes d'emplenament per cadascun dels qüestionaris avaluats (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL 16 i EQ-5D-5L) van ser acceptables. Les puntuacions mitjanes a nivell basal van ser similars en ambdós grups. No es van observar canvis notables al llarg del temps respecte a les puntuacions basals dins del grup i entre els grups. El temps fins a millora i deteriorament van ser similars entre els dos grups.

Estudi de suport

Estudi ALLIANCE

Fase III, obert, aleatoritzat (1:1:1) i multicèntric. Els pacients eren ≥ 65 anys amb ECOG 0-2 i presentaven LLC no tractada prèviament amb necessitat de tractament segons els criteris IWCLL. Estaven estratificats en funció de l'estat de metil·lació de ZAP70 (no metil·lat [$<20\%$] vs. metil·lat [$\geq 20\%$]), categoria de risc segons estadiatge Rai modificat (intermedi vs. alt) i estat de del(17p13.1) o del(11q22.3) per FISH (absència vs. presència). Els pacients del braç BR podien passar a rebre ibrutinib en l'any posterior a la progressió de la malaltia. Si es demostrava que ibrutinib i ibrutinib+R eren superiors a BR, llavors es comparava ibrutinib+R vs. ibrutinib.

La mediana d'edat va ser de 71 anys, amb un 61% d'homes. Un 46% de pacients tenien risc intermedi i un 54% risc alt segons estadiatge de Rai modificat. Un 6% de pacients presentaven del(17p13.1) i un 10% presentaven mutació TP53. Un percentage més elevat de pacients del grup ibrutinib+R presentaven cariotip complex que en els altres dos grups (p=0,04).

Taula 7. Resultats estudis.

Variable principal	Estudi ALLIANCE (tall dades 04/10/2018 – seguiment 38 mesos)		
	BR (n=183)	Ibrutinib (n=182)	Ibrutinib+R (n=182)
SLP mediana, mesos (IC95%)	43 (38-NA)	NA	NA
HR (IC95%); p	Ibrutinib vs. BR: 0,39 (0,26-0,58); $<0,001$ Ibrutinib+R vs. BR: 0,38 (0,25-0,59); $<0,001$ Ibrutinib+R vs. ibrutinib: 1 (0,62-1,62); 0,49		
SLP als 24 mesos	74%	87%	88%
Variables secundàries			
SG als 24 mesos	95%	90%	94%
TRG	81%	93%	94%
-RC	26%	7%	12%
MMR negativa	8%	1%	4%

BR: bendamustina+rituximab; R: rituximab; NA: no assolit

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos ^{2,3,4,9-18}

El perfil de seguretat d'ibrutinib es basa en les dades conjuntes de 981 pacients tractats en tres assaigs clínics fase II i quatre assaigs aleatoritzats fase III i durant l'experiència postcomercialització. Els pacients tractats per al limfoma de cèl·lules del mantell van rebre 560 mg/dia d'ibrutinib i els pacients tractats per a l'LLC o macroglobulinèmia de Waldenström van rebre 420 mg/dia d'ibrutinib. Tots els pacients dels assaigs clínics van rebre ibrutinib fins a la progressió de la malaltia o fins que van deixar de tolerar-lo.

Las reaccions adverses (RA) més freqüents ($\geq 20\%$) de qualsevol grau en els pacients que van rebre ibrutinib van ser: diarrea, neutropènia, hemorràgia (ex. hematomes), dolor musculoesquelètic, nàusees, exantema i pirèxia. Les RA més freqüents de grau 3/4 ($\geq 5\%$) van ser: neutropènia, pneumònia, trombocitopènia i neutropènia febril.

A l'estudi RESONATE-2 la durada mediana de tractament al braç d'ibrutinib va ser de 28,5 mesos, mentre que va ser de 7 mesos per clorambucil. A l'estudi RESONATE la durada mediana de tractament al braç d'ibrutinib va ser de 8,6 mesos i de 5,3 mesos per ofatumumab. A l'estudi HELIOS un 81% dels pacients del grup d'ibrutinib van rebre els 6 cicles de BR vs. un 77% del grup placebo, i la medicació oral la van rebre durant una mediana de 14,7 mesos al braç d'ibrutinib i de 12,8 mesos al braç de placebo.

A l'estudi RESONATE, es va aturar el tractament per EA en un 4% de pacients de cada braç. Es van produir EA greus en un 42% de pacients del braç d'ibrutinib i en un 30% de pacients del braç d'ofatumumab. Es van produir EA fatals en un 4% de pacients d'ibrutinib i en un 5% de pacients d'ofatumumab. Al seguiment a més llarg termini (24 mesos), l'EA acumulatiu més freqüent de qualsevol grau és la diarrea (54%), seguit per la fatiga (34%), nàusees (31%) i febre (30%). Les infeccions més freqüents van incloure infeccions del tracte respiratori superior (25%; grau ≥ 3 0,5%), pneumònia (17%; grau ≥ 3 12%), i infeccions del tracte urinari (14%; grau ≥ 3 4%). La diarrea, fibril·lació auricular, artràlgia i infecció grau ≥ 3 de nova aparició van disminuir al llarg del temps. Els esdeveniments de sagnat van ser infreqüents amb 3 esdeveniments addicionals al llarg d'aproximadament un any des de l'anàlisi intermèdia (epistaxi grau 3, hematoma de psoas espontani i hematoma subdural grau 4).

El perfil de seguretat d'ibrutinib observat a l'estudi RESONATE-2, va ser globalment consistent amb l'observat prèviament però es van identificar nous EA: hipertensió (14,1%), espasmes musculars (11,1%) i càncer de pell no-melanoma (13,3%). Es van produir més aturades de tractament (10% vs. 23%) i reduccions de dosi (10% vs. 19%) per EA al braç control. Els EA reportats més freqüentment relacionats amb el tractament van ser diarrea (42%), fatiga (30%), nàusees (22%) i tos (22%). Quan es comparava amb clorambucil, ibrutinib es va associar a taxes més elevades d'EA grau ≥ 3 (66% vs. 52%) i EA greus (41% vs. 25%), però menys EA produïen aturades o reduccions de dosi. Com era d'esperar en una població naïf a tractament, el

percentatge de pacients amb morts produïdes per EA va ser baixa (ibrutinib 2,2% vs. clorambucil 3%). Al seguiment a 36 mesos, els EA més freqüents van ser similars als de l'anàlisi inicial (diarrea, fatiga, tos, anèmia i nàusees). Els EA grau ≥ 3 , en general van disminuir al llarg del temps. Els EA greus van incloure pneumònia (11,8%), fibril·lació auricular (FA) (4%), infecció del tracte urinari (4%), carcinoma de cèl·lules basals (4%), vessament pleural (3%), hipertensió (2%) i anèmia (2%). Un 12% de pacients van discontinuar el tractament per EA. La toxicitat limitant de tractament, incloent reduccions i discontinuacions per EA, va disminuir amb el temps amb ibrutinib.

El perfil de seguretat de la combinació d'ibrutinib amb BR és l'esperat dels dos per separat. No hi va haver EA nous per la combinació. Cal destacar la major freqüència d'aparició de diarrea, fibril·lació auricular i esdeveniments hemorràgics entre els pacients tractats amb ibrutinib-BR que coincideix amb el perfil ja conegut d'ibrutinib en monoteràpia. Els EA més freqüents van ser hematològics (neutropènia, trombocitopènia i anèmia) i no hematològics (nàusees, diarrea, febre, fatiga). Els EA grau ≥ 3 es van produir en una proporció semblant en ambdós braços (77% vs. 74%) i els més freqüents van ser neutropènia, trombocitopènia, pneumònia i neutropènia febril. Es van produir EA greus en un 52% de pacients d'ibrutinib vs. un 44% dels de placebo. Les discontinuacions per EA van ser similars en ambdós braços (14% vs. 12%). Van morir un 7% de pacients en cada braç per EA. Al seguiment a 34,8 mesos, els resultats de seguretat van ser en general consistents amb l'anàlisi inicial. Es va observar que la prevalença d'EA disminuïa després del primer any, excepte els espasmes musculars i la hipertensió que es mantenien estables. Els EA greus es van produir en un 61,3% de pacients d'ibrutinib+BR, sent els més freqüents la pneumònia i la neutropènia febril. Es va reportar FA greu o flutter en un 4,9% de pacients (comparat amb un 2,8% de l'anàlisi inicial). Es van produir un 9,8% de morts per EA al braç d'ibrutinib+BR (comparat amb un 7% de l'anàlisi inicial), sent els més freqüents les infeccions. La incidència d'EA d'interès (citopènies, sagnats, infeccions) va disminuir durant el període de seguiment.

A l'estudi ALLIANCE, es van produir més EA hematològics de grau ≥ 3 al braç de BR (61%) que al d'ibrutinib (41%) o ibrutinib+R (39%), mentre que els EA no hematològics grau ≥ 3 van ser inferiors al braç de BR (63%) respecte els braços d'ibrutinib (74% en cada braç). Als braços d'ibrutinib es va produir més FA (17% i 14% vs. 3% a BR) i hipertensió (29% i 34% vs. 14% a BR). Hi va haver 2 morts (1%) al braç de BR i 13 (7%) en cada braç d'ibrutinib durant o en els 30 dies després de discontinuar el tractament, per causes com mort no explicada o presenciada, infecció i càncers secundaris. Es va produir transformació de Richter en 1 pacient del grup BR i 2 pacients del grup ibrutinib+R.

Altres esdeveniments adversos d'interès

- Un EA a tenir en compte són les complicacions hemorràgiques amb i sense trombopènia. S'han descrit hemorràgies gastrointestinals, intracranials i hematúria, a més de sagnats menors (petèquies, epistaxi). Alguns pacients estaven rebent concomitantment heparina de baix pes molecular, aspirina o vitamina E. Els estudis no van incloure pacients en tractament amb anticoagulants anti-vitamina K.
- S'ha reportat FA en un 6-16% de pacients tractats amb ibrutinib segons una anàlisi agrupada d'estudis de pacients amb LLC i limfoma del mantell. El tractament amb ibrutinib, els antecedents d'FA i l'edat ≥ 65 anys eren factors de risc independents d'FA. La majoria de pacients (85,7%) amb FA no van discontinuar ibrutinib. Inicialment l'FA es va manejar amb control del ritme cardíac i més de la meitat van rebre anticoagulants/antiagregants durant l'estudi.²⁰
- Limfocitosi: després d'iniciar el tractament, s'ha observat un augment reversible del recompte de limfòcits (augment $\geq 50\%$ respecte el valor basal i recompte absolut $>5000/\mu\text{l}$) en quasi tres quarts dels pacients amb LLC tractats amb ibrutinib, sovint associat a la disminució de la limfadenopatia. Aquesta limfocitosi és un efecte farmacodinàmic i no s'ha de considerar com a una progressió de la malaltia en absència d'altres troballes clíniques. Apareix típicament durant el primer mes de tractament amb ibrutinib i generalment remet en una mediana de 14 setmanes en pacients amb LLC. En alguns pacients s'ha observat un augment important del nombre de limfòcits circulants (p.ex. $> 400.000/\mu\text{l}$).
- El desembre de 2016, l'EMA va emetre una alertaⁱ sobre el risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva en pacients tractats amb ibrutinib (17 casos reportats), en els que no es pot excloure que el fàrmac sigui el causant d'aquesta complicació.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions⁹

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 de preparats que continguin herba de Sant Joan.

ⁱ Disponible a: <https://bit.ly/2Qi7j52>

Precaucions:

- Esdeveniments hemorràgics: no administrar junt amb antagonistes de la vitamina K. Evitar l'ús de suplementes com oli de peix i preparats de vitamina E. L'ús amb altres anticoagulants o medicaments que inhibeixen la funció de les plaquetes pot augmentar el risc d'hemorràgia.
- Leucostasi: s'ha de considerar l'aturada temporal de l'administració. Administrar mesures de suport segons estigui indicat (hidratació i/o citoreducció).
- Infeccions: vigilar l'aparició de febre, neutropènia i infeccions i instaurar un tractament antiinfecció adequat. Considerar profilaxi en pacients amb un augment del risc d'infeccions oportunistes. S'han notificat casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva, pel que cal considerar-la en els diagnòstics diferencials.
- Citopènies: realitzar un hemograma complet mensual.
- Malaltia pulmonar intersticial (EPI): si es desenvolupen símptomes, s'ha d'interrompre el tractament i manejar l'EPI de forma adequada. Si persisteixen, considerar els riscos i beneficis del tractament amb ibrutinib i seguir les normes de modificació de dosi.
- Arrítmia cardíaca: es pot produir sobretot en pacients amb factors de risc cardíac, infeccions agudes i antecedents d'FA. Realitzar una avaluació clínica i un ECG si el pacient presenta símptomes. En pacients amb FA preexistent, considerar tractaments alternatius. En els que la desenvolupen durant el tractament amb ibrutinib, realitzar una avaluació exhaustiva del risc de malaltia tromboembòlica. En pacients d'alt risc i sense alternatives a ibrutinib, considerar tractament amb anticoagulants sota un control exhaustiu.
- Síndrome de lisi tumoral: risc en pacients amb càrrega tumoral elevada abans de l'inici del tractament. Vigilar estretament i adoptar les precaucions adequades.
- Efectes sobre l'interval QT: s'ha vist que pot produir una lleugera disminució de l'interval QTcF, tot i que no es coneix el mecanisme ni la rellevància clínica d'aquesta troballa.
- Càncer de pell no-melanoma: monitorar l'aparició de càncer de pell no-melanoma.
- Reactivació viral: en cas de serologia positiva per hepatitis B, cal consultar a un especialista en malalties hepàtiques abans de començar el tractament i prevenir la reactivació.

Interaccions:

Inhibidors del CYP3A4: evitar l'ús concomitant d'ibrutinib i inhibidors potents o moderats del CYP3A4 ja que pot augmentar l'exposició a ibrutinib. Si s'ha d'utilitzar un inhibidor potent o moderat del CYP3A4, s'ha de reduir la dosi d'ibrutinib a 140 mg o interrompre temporalment el

tractament (durant ≤ 7 dies) amb els inhibidors potents i s'ha de reduir la dosi a 280 mg amb els inhibidors moderats. No és necessari ajustar la dosi en combinació amb inhibidors dèbils.

Inductors del CYP3A4: està contraindicat l'ús concomitant amb preparats d'herba de Sant Joan. Si s'ha d'utilitzar un inductor potent o moderat del CYP3A4, cal vigilar estretament al pacient per si presenta falta d'eficàcia. Es poden utilitzar inductors lleus però cal vigilar la potencial falta d'eficàcia.

Fàrmacs que modifiquen el pH gàstric: com que la solubilitat d'ibrutinib és dependent del pH, hi ha risc teòric de que els fàrmacs que augmenten el pH gàstric puguin disminuir l'exposició a ibrutinib.

Substrats de la gp-P i BCRP: ibrutinib és un inhibidor *in vitro* de la gp-P i la BCRP. Ibrutinib pot inhibir també la BCRP al fetge i augmentar l'exposició a medicaments afectats per aquesta.

Substrats de CYP3A4 i CYP2B6: ibrutinib és un inhibidor dèbil reversible del CYP3A4 (*in vitro*) a nivell intestinal. També és un inductor dèbil del CYP2B6 i pot tenir el potencial d'afectar a l'expressió d'altres enzims i transportadors regulats per la via del receptor constitutiu d'androstà (CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 i MRP2).

6.3. Pla de gestió de riscos ⁴

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants: leucostasi, hemorràgia, síndrome de lisi tumoral, hepatotoxicitat (incloent insuficiència hepàtica), càncer de pell no-melanoma, malaltia pulmonar intersticial (identificats) i interaccions farmacològiques, anèmia, trombocitopènia, infeccions, arrítmia cardíaca, alteracions gastrointestinals greus, altres neoplàsies, hipersensibilitat, teratogènia, alteracions oculars, insuficiència renal, hipertensió (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en l'ús *off-label* en pacients pediàtrics, ús durant la lactància, ús en pacients amb cardiopatia greu, ús en pacients amb insuficiència renal greu, ús en pacients amb insuficiència hepàtica greu, ús a llarg termini (> 2 anys). Com a part del pla de gestió de riscos d'ibrutinib, es troben en marxa estudis per obtenir més dades del perfil de seguretat d'aquest fàrmac, d'interaccions farmacològiques i dades d'ús a llarg termini (> 2 anys).

7. Validesa interna i aplicabilitat

Es disposa de quatre estudis d'ibrutinib que donen suport a les indicacions aprovades per l'EMA. Els estudis RESONATE, RESONATE-2 i HELIOS són estudis de fase III, aleatoritzats, multicèntrics i de superioritat. Els estudis RESONATE i RESONATE-2 eren oberts, mentre que l'HELIOS era doble cec. El risc de biaix que hi pot haver per ser estudis oberts, podia veure's disminuït ja que els resultats eren avaluats per un comitè de revisió independent. L'estudi de Farooqi et al. és un estudi de fase II, unicèntric i d'un sol braç.

La variable principal dels estudis de fase III és l'SLP que es considera una variable intermèdia adequada d'SG. Hauria estat més adequat utilitzar l'SG com a variable principal de l'estudi. No obstant, cal tenir en compte que l'LLC és una malaltia que pot presentar una evolució i supervivència llargues, pel que pot ser complicat avaluar l'SG. A l'estudi de fase II la variable principal era la TRG a les 24 setmanes.

Ibrutinib disposa de dades i està aprovat pel seu ús en pacients amb del17p i/o mutació TP53. Els pacients amb del17p i/o mutació TP53 representen un grup d'especial mal pronòstic, que té una probabilitat de resposta baixa als tractaments disponibles i que presenta una mediana de supervivència de 2-5 anys. Fins a l'aparició dels iBCR (ibrutinib, idelalisib) es disposava de molt poques alternatives de tractament en aquest escenari. Hi ha una necessitat mèdica no coberta de tractaments efectius en aquest grup de pacients.

En general, els resultats de les anàlisis de subgrups van ser consistents amb els de la població global en tots els estudis.

Es disposa de dades de qualitat de vida dels estudis de fase III que mostren en general una millora o no empitjorament en els braços d'ibrutinib.

Pacients no tractats prèviament

Les dades d'ibrutinib en aquest context provenen dels estudis RESONATE-2 i Farooqi et al. La població inclosa als estudis reflecteix la població de pacients que podrien ser candidats a tractament amb ibrutinib en la pràctica clínica habitual.

L'estudi RESONATE-2 va incloure pacients d'edat avançada (≥ 65 anys) amb LLC o SLL no tractats prèviament. En els pacients de 65-70 anys es requeria a més que tinguessin ≥ 1 comorbiditats que impedissin el tractament amb immunoquimioteràpia amb FCR. Un criteri d'exclusió era la presència de del17p.

El comparador clorambucil era el tractament estàndard en aquesta població de pacients en el moment del disseny de l'estudi. Actualment, el tractament recomanat en pacients amb comorbiditats o no candidats a FCR serien les combinacions d'un anticòs anti-CD20+clorambucil. No es disposa de cap comparació directa entre ibrutinib en monoteràpia i aquestes combinacions pel que no es poden extreure conclusions sobre la seva eficàcia comparada.

Al seguiment a 36 mesos, es van mostrar diferències estadísticament significatives en SLP entre els dos braços de l'estudi amb una mediana de 15 mesos al braç de clorambucil mentre que al braç d'ibrutinib aquesta encara no s'havia assolit (HR=0,12 [IC95% 0,07-0,20]). Les dades d'SG encara són immadures, no s'ha assolit la mediana en cap dels dos braços, però es mostren resultats favorables per al braç d'ibrutinib tot i que els pacients de clorambucil podien passar a

rebre ibrutinib a la progressió (HR=0,43; p=0,0145). Els resultats s'han considerat com a clínicament rellevants per l'EMA.

L'estudi RESONATE-2 està fet en una població de pacients considerada *unfit* per rebre FCR a dosis plenes. Tanmateix, la indicació aprovada per l'EMA també inclou pacients que podrien ser elegibles per FCR o altres quimioimmunoteràpies en primera línia. Això estaria basat en l'extrapolació de dades a una població més *fit* però hi ha incertesa en l'eficàcia d'ibrutinib en aquesta població fora dels pacients que presenten del17p o mutació TP53. Es troba en marxa l'estudi ECOG-E1912 en pacients *fit* sense del17p on es compara ibrutinib+R vs. FCR que aportarà més dades en aquest grup de pacients.

L'EMA va aprovar inicialment la indicació d'ibrutinib en primera línia en pacients amb del17p/mutació TP53 tot i no disposar de dades en el moment de l'avaluació (21/10/2014). Va considerar que els resultats positius de l'estudi RESONATE en aquest grup d'alt risc amb LLC en recaiguda o refractària eren rellevants i donaven suport a l'ús d'aquest fàrmac en pacients que no fossin candidats a quimioimmunoteràpia.

L'estudi de Farooqi et al., proporciona dades d'ibrutinib en pacients sense tractament previ que presenten del17p i/o mutació TP53. Cal tenir en compte que el nombre de pacients inclosos era baix, però es van obtenir una TRG a les 24 setmanes elevada (97%) i el percentatge de pacients sense esdeveniment de progressió o mort als 24 mesos, també va ser elevat (82%). Es disposa de dades de seguiment a llarg termini (5 anys) que donen suport a aquests resultats. No es disposa de dades d'un estudi de fase III d'ibrutinib en primera línia de l'LLC en pacients amb del17p o mutació TP53.

Adicionalment, es disposa de l'estudi ALLIANCE que va demostrar la superioritat en SLP dels dos braços d'ibrutinib vs. immunoquimioteràpia (BR) en pacients no tractats prèviament ≥ 65 anys. No hi va haver diferències estadísticament significatives en la comparació dels dos braços d'ibrutinib. L'SG als 24 mesos era $\geq 90\%$ en els tres braços de tractament. La TRG va ser superior als braços d'ibrutinib però el percentatge d'RC era superior al braç de BR.

Pacients en recaiguda o refractaris

Les dades d'ibrutinib en aquest context provenen dels estudis RESONATE (ibrutinib monoteràpia) i HELIOS (ibrutinib+BR). La població inclosa als estudis reflecteix la població de pacients que podrien ser candidats a tractament amb ibrutinib \pm BR en la pràctica clínica habitual. En els pacients en recaiguda o refractaris, ibrutinib \pm BR s'afegeix com a una alternativa de tractament a les ja disponibles.

L'estudi RESONATE inclou pacients amb LLC o SLL refractari o en recaiguda i en els que no es considerava adequat el tractament amb anàlegs de purina. Eren pacients no candidats a quimioteràpia basada en anàlegs de purina per presentar edat avançada, edat avançada i

comorbiditats o baixa probabilitat de resposta als tractaments amb aquests fàrmacs (fracàs o recaiguda precoç a quimioimmunoteràpia, del17p). A part d'altres factors, els pacients estaven estratificats segons la presència o absència de del17p que es considera un factor pronòstic important de la malaltia.

En aquest estudi, s'utilitza ofatumumab com a comparador, un anticòs monoclonal anti-CD20 que té indicació aprovada en LLC refractària a fludarabina i alemtuzumab. En el moment del disseny de l'estudi, es podria haver considerat l'opció d'alemtuzumab±corticoides o bendamustina+rituximab com a comparadors de l'estudi, per ser alternatives de tractament que s'utilitzaven a la pràctica clínica habitual en aquests pacients. El CHMP va considerar que ofatumumab era un comparador acceptable basant-se en els següents punts: els criteris d'inclusió de l'estudi defineixen a una població no apta per fludarabina i a pacients amb exposició prèvia a fludarabina amb mala resposta o de durada curta; alemtuzumab té actualment un ús limitat en l'LLC i és probablement massa tòxic per als pacients d'edat avançada i bendamustina també és molt tòxica i no ha estat aprovada per al tractament de segona línia. Al braç d'ibrutinib un 43% de pacients havien rebut prèviament bendamustina i un 21% alemtuzumab. Actualment, els comparadors més adequats serien idelalisib+rituximab o venetoclax.

Ibrutinib va demostrar superioritat enfront ofatumumab en l'estudi RESONATE en la variable principal, presentant una HR=0,106 (IC95% 0,075-0,151). La mediana d'SLP d'ofatumumab va ser de 8,1 mesos mentre que al braç d'ibrutinib encara no s'havia assolit. La mediana d'SG no s'havia assolit en cap dels dos braços, però l'HR mostrava un efecte favorable per ibrutinib (HR=0,43; p=0,0049). També cal tenir en compte que els pacients podien passar a rebre ibrutinib després de progressar a ofatumumab. L'efecte positiu d'ibrutinib també es va observar en el subgrup de pacients amb factors d'alt risc (del17p i refractaris a tractament amb anàlegs de purina). L'EMA considera que aquests resultats són clínicament rellevants.

L'estudi HELIOS inclou pacients amb LLC o SLL en recaiguda o refractaris a ≥ 1 línies de tractament prèvies. La mediana de tractaments previs del braç ibrutinib+BR era de 2, mentre que a l'estudi RESONATE la mediana era de 3 al braç d'ibrutinib.

No es van incloure pacients amb del17p o mutació TP53. Tampoc es van incloure pacients que haguessin rebut ibrutinib o idelalisib prèviament. Es justifica l'exclusió de pacients amb del17p o mutació TP53 amb l'argument de que l'eficàcia de BR en aquest subgrup de pacients és molt limitada.

El comparador placebo+BR es pot considerar adequat en pacients en recaiguda o refractaris ja que és un dels tractaments utilitzats en aquest context. Altres comparadors que serien adequats a la pràctica clínica habitual en aquest escenari podrien ser ibrutinib en monoteràpia o idelalisib+rituximab, i actualment també podria considerar-se venetoclax. L'estudi no respon a la qüestió de si ibrutinib+BR és millor que ibrutinib en monoteràpia en aquests pacients.

Els resultats d'aquest estudi demostren l'eficàcia d'afegir ibrutinib a l'esquema de BR ja que els resultats d'SLP van afavorir el braç d'ibrutinib amb una HR=0,203 (IC95%: 0,150-0,276) (mediana no assolida al braç d'ibrutinib vs. 13,3 mesos al braç control). La major diferència d'esdeveniments d'SLP es veia al finalitzar el període d'inducció amb BR. L'SLP als 18 mesos va ser del 79% al braç experimental enfront 24% al braç control. Les dades d'SG encara són immadures i no s'ha assolit del mediana en cap dels dos grups (HR=0,628; p=0,0598). Atesos els resultats de l'anàlisi intermèdia, el comitè de monitoratge de dades va recomanar obrir el cec i tots el pacients van creuar a ibrutinib. L'EMA considera que aquests resultats són clínicament rellevants. Els resultats a 34,8 mesos van ser en general consistents amb l'anàlisi inicial i van mostrar diferències en SG (HR 0,652; p=0,019).

Una altra alternativa de tractament aprovada recentment en indicacions similars a les d'ibrutinib és idelalisib+rituximab. No es disposa d'un assaig clínic que compari aquests dos tractaments. Ambdós fàrmacs presenten un perfil de seguretat diferent. Venetoclax és un altre fàrmac aprovat recentment que presenta activitat en pacients amb del17p i/o mutació TP53 i en pacients en recaiguda o refractaris. No es coneix quina seria la millor seqüència de tractament.

Els EA més freqüents d'ibrutinib són la diarrea, neutropènia, hemorràgia, dolor musculoesquelètic, nàusees, exantema i pirèxia. També cal tenir en compte les complicacions hemorràgiques i el risc de presentar FA, així com també els nous EA detectats a l'estudi RESONATE-2 (hipertensió, espasmes musculars i càncer de pell no-melanoma). Quan es comparava amb la quimioimmunoteràpia (estudi ALLIANCE), els braços d'ibrutinib presentaven menys EA hematològics de grau \geq 3 però més EA no hematològics de grau \geq 3.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A les taules 8 i 9, es presenten els costos del tractament amb ibrutinib 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.

Taules 8 i 9. Cost d'ibrutinib i dels seus comparadors

Primera línia amb o sense del17p o mutació TP53

	Ibrutinib	Idelalisib+R	Obinutuzumab+Clb	Ofatumumab+Clb o bendamustina**	Rituximab+Clb	Bendamustina±R	Clorambucil	Alemtuzumab ± corticoides
Presentació	Comp. 140 mg	Idelalisib: comp. 150 mg Rituximab: vial 100 i 500 mg	Ob: vial 1000 mg Clb: comp. 2 mg	Of: vial 100 i 1000 mg Clb: comp. 2 mg	Rituximab: vial 100 i 500 mg Clb: comp. 2 mg	Bendamustina: vial 25 i 100 mg Rituximab: vial 100 i 500 mg	Comp. 2 mg	Vial 30 mg
Preu unitari†	73,02 €/comp.140 mg	Idelalisib: 67,34 €/comp. 150 mg Rituximab: 404,91 €/vial 100 mg, 1009,47 €/vial 500 mg	Ob: 3963,65 €/vial 1000 mg Clb: 2 €/comp 2 mg*	Of: 647,86 €/vial 100 mg; 2159,54 €/vial 1000 mg Clb: 2 €/comp 2 mg* B: 42,71 €/vial 25 mg, 170,86 €/vial 100 mg	Rituximab: 404,91 €/vial 100 mg, 1009,47 €/vial 500 mg Clb: 2 €/comp 2 mg*	Bendamustina: 42,71 €/vial 25 mg, 170,86 €/vial 100 mg Rituximab: 404,91 €/vial 100 mg, 1009,47 €/vial 500 mg	2 €/comp 2 mg*	0 €/vial 30 mg*
Posologia	420 mg/dia	Idelalisib: 150 mg/12h Rituximab: 375 mg/m ² , seguit de 500 mg/m ² cada 2 setmanes x 4 dosis i llavors cada 4 setmanes x 3 dosis (total 8 infusions).	Ob: Cicle 1: 1000 mg dies 1, 8 i 15 Cicle 2-6: 1000 mg dia 1 Clb: Cicles 1-6: 0,5 mg/kg dia 1 i 15 Cicles de 28 dies	<u>Of+Clb:</u> Of: Cicle 1: 300 mg dia 1 i 1000 mg dia 8 Cicles següents: 1000 mg dia 1 Clb: 10 mg/m ² dies 1-7 3-12 cicles de 28 dies <u>Of+B:</u> Of: Cicle 1: 300 mg dia 1 i 1000 mg dia 8 Cicles següents: 1000 mg dia 1 B: 90 mg/m ² dies 1 i 2 3-6 cicles de 28 dies	R: Cicle 1: 375 mg/m ² dia 1 Cicle 2-6: 500 mg/m ² dia 1 Clb: 0,5 mg/kg dies 1 i 15 Cada 28 dies	B monoteràpia: 100 mg/m ² dies 1 i 2 B+R: R: Cicle 1: 375 mg/m ² dia 0 Cicle 2-6: 500 mg/m ² dia 1 B 90 mg/m ² dies 1 i 2 Cicles de 28 dies (6 cicles)	10 mg/m ² /d x 7 dies cada 28d o 0,4-0,8/kg/d cada 15 o 30 dies o 0,15 mg/kg/d	<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 ² x 5 dies cada 4 setmanes
Cost cicle/mes (28 dies)∞	6134 €	Cicle 1: 8219 € Cicle 2: 9029 € Cicle 3-6: 6400 € Cicle ≥7: 3771 €	Cicle 1: 11.959 € Cicles 2-6: 4032 €	<u>Of+Clb:</u> Cicle 1: 4215 € Cicles 2-12: 2271 € <u>Of+B:</u> Cicle 1: 4616 € Cicles 2-6: 2672 €	Cicle 1: 1887 € Cicles 2-6: 2697 € Cicles >6: 68 €	<u>B monoteràpia:</u> 598 € <u>B+R:</u> Cicle 1: 2312 € Cicle 2-6: 3122 €	68-448 € (depenent de la pauta de Clb utilitzada)	0 €
Cost anual	79.741 €	69.246 €	32.117 €	Of+Clb: 31.473 € Of+B: 17.976 €	15.781 €*	B monoteràpia: 3588 € B+R: 18.040 €	884 €	0 €

R: rituximab, Ob: obinutuzumab, Clb: clorambucil, Of: ofatumumab, B: bendamustina

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

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

** Of+B presenta dictamen d'ús excepcional pel PHMHDA.

∞ Càlculs realitzats per a un pacient de superfície corporal 1,7 kg/m² o pes corporal de 70 kg.

¥ A l'haver-hi diverses posologies per Clb, es fan els càlculs només amb la dosi utilitzada a l'estudi RESONATE-2 (0,5 mg/kg dies 1 i 15).

En recaiguda o refractària (a partir de segona línia) amb o sense del17p o mutació TP53

	Ibrutinib	Ibrutinib+BR	Idelalisib+R	Venetoclax	Bendamustina + rituximab	Ofatumumab*	Alemtuzumab ± corticoides
Presentació	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	Comp. 10, 50 i 100 mg	Bendamustina: vial 25 i 100 mg Rituximab: vial 100 i 500 mg	Vial 100 i 1000 mg	Vial 30 mg
Preu unitari†	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	5,97 €/comp. 10 mg 29,86 €/comp. 50 mg 59,71 €/comp. 100 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**
Posologia	420 mg/dia	Ibrutinib: 420 mg/dia BR (6 cicles): Bendamustina 70 mg/m ² dies 2-3 cicle 1; dies 1-2 cicles 2-6 Rituximab 375 mg/m ² dia 1 cicle 1; 500 mg/m ² dia 1 cicles 2-6 Cada 28 dies	Idelalisib: 150 mg/12h Rituximab: 375 mg/m ² , seguit de 500 mg/m ² cada 2 setmanes x 4 dosis i llavors cada 4 setmanes x 3 dosis (total 8 infusions).	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	Bendamustina: 70 mg/m ² dies 1 i 2 Rituximab: Cicle 1: 375 mg/m ² dia 0 Cicle 2-6: 500 mg/m ² 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 ² x 5 dies cada 4 setmanes
Cost cicle/mes (28 dies) ∞	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: 1547 € Cicles ≥2: 6688 €	Cicle 1: 2246 € Cicles 2-6: 3056 €	Cicle 1: 14.901 € Cicle 2: 17.276 € Cicles 3-6: 4319 €	0 €
Cost anual	79.742 €	97.268 €	69.246 €	1r any: 81.803 € ≥2n any: 86.944 €	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 MSSSI/AEMPS.

∞ Càlculs realitzats per a un pacient de superfície corporal 1,7 kg/m² 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 en l'àmbit de Catalunya.

Segons les estimacions de pacients, el potencial tractament de 500 pacients en l'àmbit de Catalunya, suposaria un impacte pressupostari anual de 39.871.000 € (13 cicles).

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC) 2017 ⁵

Figura 1. Algorisme de tractament en primera línia.

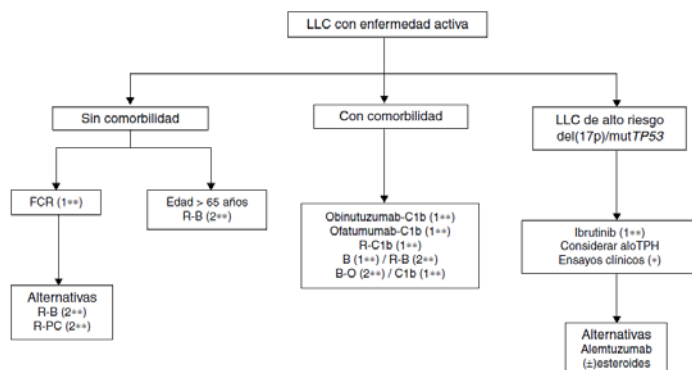
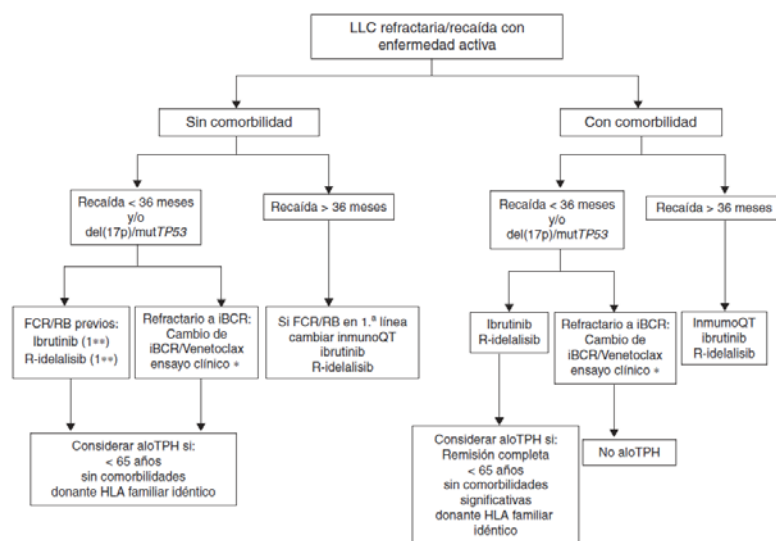


Figura 2. Algorisme de tractament del pacient refractari i en recaiguda.



ESMO Guidelines 2015 (eUpdate juny 2017) ^{1,21}

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 ≥ 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 inhibidors de BCR.

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

Els pacients que fracassin a tractament amb iBCR, 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 ²²

Pacients amb LLC o SLL sense del17p/ mutació TP53 en primera línia:

- o Ibrutinib es considera un dels tractaments preferents (categoria 1) en pacients fràgils amb comorbiditats significatives (no capaços de tolerar anàlegs de purina), en pacients ≥ 65 anys i < 65 anys amb comorbiditats significatives.
- o Ibrutinib es considera una de les opcions preferents (categoria 2A) en pacients < 65 anys sense comorbiditats significatives.

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

- o Ibrutinib es considera un dels tractaments preferents (categoria 1).
- o Ibrutinib+BR es considera dins d'altres règims recomanats (categoria 2B).

Pacients amb LLC o SLL amb del17p/ mutació TP53:

- o Ibrutinib es considera un dels tractaments preferents (categoria 1) tant en primera línia com en pacients en recaiguda o refractaris.

Informe de posicionament terapèutic ^{23,24,25}

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en leucemia linfocítica crónica (14/04/2016):

A les conclusions de l'IPT, es fa la següent consideració sobre el posicionament d'ibrutinib: no hi ha estudis que comparin idelalisib+rituximab amb ibrutinib en LLC amb del17p o mutació TP53, pel que l'elecció d'un o altre dependrà de les característiques del pacient i altres factors rellevants. No obstant això, arran dels recents informes de seguretat que alerten d'un major risc de mort de

l'associació idelalisib+BR en primera línia d'LLC, fins a no disposar de més informació, no es recomana l'ús d'idelalisib en primera línia de tractament de l'LLC. En el cas de línies posteriors de tractament i per a aquells pacients sense la del17p o mutació TP53, ibrutinib es podria considerar una opció més a la resta d'alternatives en funció de les característiques del pacient i altres factors rellevants.

CONSIDERACIONS FINALS DEL GCPT

Atès que no s'han trobat diferències clínicament rellevants entre l'eficàcia i seguretat del medicament avaluat i les seves alternatives en pacients amb LLC que hagin rebut almenys un tractament previ, l'elecció entre ells es basarà fonamentalment en criteris d'eficiència.

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en primera línea en leucemia linfocítica crónica (19/10/2017):

A les conclusions de l'IPT, es fa la següent consideració sobre el posicionament d'ibrutinib: atesos els bons resultats del tractament amb ibrutinib en pacients refractaris a altres línies prèvies de tractament, i considerant l'absència de dades actuals en pacients *fit*, sembla raonable considerar l'ús d'ibrutinib en primera línia en pacients no aptes per a rebre tractament amb immunoquimioteràpia. En els pacients amb LLC amb bon estat general i joves, sense del17p o mutació TP53, el tractament estàndard actual segueix sent la immunoquimioteràpia amb FCR. Estudis aleatoritzats en marxa que comparen ibrutinib vs. FCR en aquesta població faran possible un millor posicionament de l'ús d'ibrutinib en primera línia en pacients amb LLC joves i amb bon estat general.

CONSIDERACIONS FINALS DEL GCPT

Un cop estimat el possible impacte pressupostari que suposa la comercialització d'ibrutinib en primera línia d'LLC, i atès que no és possible establir la superioritat d'ibrutinib respecte a altres opcions en primera línia, la selecció del tractament en pacients no *fit* es basarà fonamentalment en criteris d'eficiència.

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en combinació con bendamustina i rituximab (BR) en segunda línea en leucemia linfocítica crónica (12/03/2018):

CONSIDERACIONS FINALS DEL GCPT

Un cop avaluada la relació de cost/eficàcia incremental d'ibrutinib en combinació amb bendamustina i rituximab, així com l'impacte pressupostari que suposa el seu ús en pacients amb LLC que han rebut almenys un tractament previ, es considera que l'augment de reaccions adverses i el cost per l'addició de rituximab+bendamustina no es justifica per una demostració de major eficàcia enfront a ibrutinib en monoteràpia. Per tant, en els casos en els que resulti adequat,

es prefereix l'ús de la monoteràpia segons els criteris següents per a pacients amb LLC pretractats en recaiguda:

En pacients amb bon estat general, que prèviament hagin rebut almenys un esquema basat en fludarabina (FCR) o en bendamustina (rituximab+bendamustina), les alternatives preferents són ibrutinib en monoteràpia i idelalisib+rituximab, excepte en el cas de pacients amb recaigudes tardanes. En el cas particular de pacients amb recaigudes tardanes (es considera recaiguda tardana la que es produeix més enllà dels 24 mesos següents a un tractament immuno-QT o auto-TPH o més enllà dels 12 mesos després de tractament quimioteràpic), les alternatives s'amplien a règims d'immuno-QT (BR, FCR). La selecció entre les opcions disponibles seguirà fonamentalment criteris d'eficiència, tenint en compte les mesures de prevenció i vigilància per a l'aparició d'infeccions greus en el cas d'idelalisib més rituximab.

En pacients grans o fràgils que prèviament han rebut tractament amb agent alquilant (clorambucil+rituximab) o bendamustina (rituximab+bendamustina), així com en pacients amb del17p o mutació p53 que no hagin rebut prèviament ibrutinib ni idelalisib i es troben en recaiguda, les opcions preferents són ibrutinib en monoteràpia o idelalisib amb rituximab. La selecció entre aquests fàrmacs es basarà fonamentalment en criteris d'eficiència, tenint en compte les mesures de prevenció i vigilància per a l'aparició d'infeccions greus en el cas d'idelalisib+rituximab.

A més, en els casos en que sigui factible, pot ser considerada la possibilitat d'un trasplantament al·logènic com a tractament previ.

Les conclusions completes dels IPTs d'ibrutinib es poden consultar a:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#LLC-hemato>

Avaluacions per altres organismes

Taula 10. Recomanacions d'altres organismes sobre ibrutinib

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^{26,27,28}	Anglaterra	<p><u>No tractament previ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Amb del17p o mutació TP53 (25/01/2017): recomanat en pacients no adequats per rebre quimioimmunoteràpia. Supeditat a un <i>patient access scheme</i> (PAS). Sense del17p o mutació TP53 (05/07/2017): no es pot emetre recomanació perquè el laboratori comercialitzador no ha presentat sol·licitud d'avaluació. <p><u>≥1 tractament previ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Monoteràpia (25/01/2017): recomanat. Supeditat a un PAS. Combinació BR (22/03/2017): no es pot emetre recomanació perquè el laboratori comercialitzador no ha presentat sol·licitud d'avaluació.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ^{29,30,31,32}	Escòcia	<p><u>No tractament previ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Amb del17p o mutació TP53 (08/08/2016): restringit a pacients no adequats per rebre quimioimmunoteràpia. Sense del17p o mutació TP53 (13/11/2017): no recomanat perquè el laboratori comercialitzador no ha presentat sol·licitud d'avaluació. <p><u>≥1 tractament previ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Monoteràpia (10/04/2017): restringit a pacients amb LLC en recaiguda o refractària en que els règims basats en fludarabina no siguin adequats. Té en compte un PAS que millora el cost-efectivitat d'ibrutinib. Combinació BR (12/06/2017): no recomanat perquè el laboratori comercialitzador no ha presentat sol·licitud d'avaluació.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ^{33,34}	Canadà	<p><u>No tractament previ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Recomanen finançar ibrutinib com a opció de tractament en pacients amb LLC o SLL no tractats prèviament en els que el tractament basat en fludarabina no sigui adequat, condicionat a una millora del cost-efectivitat a un nivell acceptable. El tractament hauria de ser per a pacients amb bon estat funcional i fins a progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable. Consideren que el tractament no és cost-efectiu comparat amb clorambucil. També destaquen que l'impacte potencial d'ibrutinib en el pressupost pot estar subestimat i podria ser substancial. <p><u>≥1 tractament previ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Recomanen finançar ibrutinib de forma condicional a una millora del cost-efectivitat a un nivell acceptable en els pacients amb LLC/SLL que han rebut almenys un tractament previ i no es consideren adequats per al tractament o retractament amb un esquema basat en fludarabina. Consideren que el tractament no es cost-efectiu al preu sol·licitat.
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	No s'ha localitzat cap avaluació en marxa.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taules 11 i 12. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix context

Primera línia amb o sense del17p o mutació TP53

	Ibrutinib	Idelalisib+R	Obinutuzumab+Clb	Ofatumumab+Clb o bendamustina	Rituximab+Clb	Bendamustina±R	Clorambucil	Alemtuzumab ± corticoides
Posologia	420 mg/dia	Idelalisib: 150 mg/12h Rituximab: 375 mg/m ² , seguit de 500 mg/m ² cada 2 setmanes x 4 +dosis i llavors cada 4 setmanes x 3 dosis (total 8 infusions).	<u>Ob:</u> Cicle 1: 1000 mg dies 1, 8 i 15 Cicle 2-6: 1000 mg dia 1 <u>Clb:</u> Cicles 1-6: 0,5 mg/kg dia 1 i 15 Cicles de 28 dies	<u>Of+Clb:</u> <u>Of:</u> Cicle 1: 300 mg dia 1 i 1000 mg dia 8 Cicles següents: 1000 mg dia 1 Clb: 10 mg/m ² dies 1-7 3-12 cicles de 28 dies <u>Of+B:</u> <u>Of:</u> Cicle 1: 300 mg dia 1 i 1000 mg dia 8 Cicles següents: 1000 mg dia 1 B: 90 mg/m ² dies 1 i 2 3-6 cicles de 28 dies	<u>B:</u> Cicle 1: 375 mg/m ² dia 1 Cicle 2-6: 500 mg/m ² dia 1 <u>Clb:</u> 0,5 mg/kg dies 1 i 15 Cada 28 dies	B monoteràpia: 100 mg/m ² dies 1 i 2 B+R: R: Cicle 1: 375 mg/m ² dia 0 Cicle 2-6: 500 mg/m ² dia 1 B 90 mg/m ² dies 1 i 2 Cicles de 28 dies (6 cicles)	10 mg/m ² /d x 7 dies cada 28d o 0,4-0,8/kg/d cada 15 o 30 dies o 0,15 mg/kg/d	<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 ² x 5 dies cada 4 setmanes
Via d'administració	OR	OR i EV	EV i OR	EV i OR	EV i OR	EV	OR	EV o SC
Indicació aprovada en l'escenari avaluat	LLC no tractada prèviament.	LLC amb del(17p) o mutació TP53 en primera línia en pacients no adequats per rebre cap altre tractament.	LLC no tractada prèviament en pacients amb comorbiditats que fan que no sigui adequat el tractament basat en una dosi completa de fludarabina.	LLC no tractada prèviament en pacients no candidats a fludarabina.	LLC no tractada prèviament.	LLC en pacients adults (FFT)	LLC en pacients adults (s'utilitza en pacients fràgils o amb comorbiditats)	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.
EA destacables	Diarrea, neutropènia, limfocitosi, hemorràgies, dolor musculoesquelètic, nàusees, exantema, infeccions, trombocitopènia, fibril·lació auricular	Infeccions, neutropènia, limfocitosi, pneumonitis, diarrea/colitis, augment transaminases, augment dels triglicèrids, exantema, hipersensibilitat, tos/dispnea, dolor abdominal	Reaccions a la infusió, infeccions, síndrome de lisi tumoral, citopènies, LMP, alt. CV + EA clorambucil	Reaccions a la infusió, infeccions, síndrome de lisi tumoral, citopènies, LMP, alt. CV + EA clorambucil o bendamustina	Reaccions a la infusió, infeccions, síndrome de lisi tumoral, citopènies, LMP, alt. CV + EA clorambucil	Citopènies, nàusees i vòmits, reaccions al·lèrgiques, febre	Citopènies, neoplàsies secundàries, infertilitat	Citopènies, reaccions infusionals, infeccions, immunosupressió, símptomes neurològics i gastrointestinals
Altres característiques	Ús en pacients amb del17p i mutació TP53.	Ús en pacients amb del17p i mutació TP53. Administració de premedicació per rituximab.	Administració de premedicació.	Administració de premedicació. Dictamen PHF-MHDA d'ús excepcional per Of+B.	Administració de premedicació.	Administració de premedicació per rituximab.	Disponible com a medicament estranger	Premedicació i profilaxis antibiòtiques. Ús en pacients amb del17p i mutació TP53.

R: rituximab; Clb: clorambucil; Of: ofatumumab; B: bendamustina; CV: cardiovascular; LMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva; EA: esdeveniments adversos; PHF-MHDA: programa d'harmonització; programa d'harmonització farmacoterapèutica de la medicació hospitalària de dispensació ambulatoria.

En recaiguda o refractària (a partir de segona línia) amb o sense del17p o mutació TP53

	Ibrutinib	Ibrutinib+BR	Idelalisib+R	Venetoclax	Bendamustina + rituximab	Ofatumumab	Alemtuzumab ± corticoides
Posologia	420 mg/dia	Ibrutinib: 420 mg/dia BR (6 cicles): Bendamustina 70 mg/m ² dies 2-3 cicle 1; dies 1-2 cicles 2-6 Rituximab 375 mg/m ² dia 1 cicle 1; 500 mg/m ² dia 1 cicles 2-6 Cada 28 dies	Idelalisib: 150 mg/12h Rituximab: 375 mg/m ² , seguit de 500 mg/m ² cada 2 setmanes x 4 +dosis i llavors cada 4 setmanes x 3 dosis (total 8 infusions).	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	Bendamustina: 70 mg/m ² dies 1 i 2 Rituximab: Cicle 1: 375 mg/m ² dia 0 Cicle 2-6: 500 mg/m ² 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 ² x 5 dies cada 4 setmanes
Via d'administració	OR	OR i EV	OR i EV	OR	EV	EV	EV o SC
Indicació aprovada en l'escenari avaluat	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 amb del(17p) o mutació TP53 en pacients no adequats o que han fracassat al tractament amb un iBCR. LLC sense del(17p) o mutació TP53 en pacients que han fracassat al tractament amb immunoquimioteràpia i a un iBCR.	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.
EA destacables	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	Síndrome lisi tumoral, neutropènia, anèmia, diarrea, vòmits, hiperfosfatèmia, fatiga, infeccions	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 infusionals, infeccions, immunosupressió, símptomes neurològics i gastrointestinals
Altres característiques	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.

Taules 13 i 14. Eficàcia dels comparadors utilitzats en el mateix context

Primera línia amb o sense del17p o mutació TP53

Estudi	Disseny	Tractament	Variable principal	Variables secundàries
101-08 ³⁵	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%
CLL11 ^{36,37}	Fase 3, aleatoritzat, obert	Obinutuzumab+clorambucil (n=333) vs. rituximab+clorambucil (n=330)	SLP: 29,2 mesos vs. 15,4 mesos (HR=0,40; p<0,001)	SG: NA vs. NA (HR=0,70; p=0,0632) TRG: 78,4% vs. 65%; RC: 20,7% vs. 7%
COMPLEMENT 1 ³⁸	Fase 3, aleatoritzat, obert (TN)	Ofatumumab+clorambucil (n=221) vs. clorambucil (n=226)	SLP: 22,4 mesos vs. 13,1 mesos (HR=0,57; p<0,001)	SG: NA vs. NA (HR=0,91; p=0,666) TRG: 82% vs. 69%; RC: 12% vs. 1%
OMB115911 ³⁹	Fase 2, un sol braç (TN)	Ofatumumab+bendamustina (n=44)	TRG: 95%; RC: 43%	SLP i SG: NA SLP a 28 mesos: 72% SG a 24 mesos: 95%
Fischer et al. ⁴⁰	Fase 2	Bendamustina+rituximab (n=117)	TRG: 88%; RC: 23,1%	SLE: 33,9 mesos
Knauf WU et al. ⁴¹	Fase 3, aleatoritzat, obert (TN)	Bendamustina (n=162) vs. clorambucil (n=117)	SLP: 21,2 mesos vs. 8,8 mesos (HR=2,83; p<0,0001) TRG: 35% vs. 30%; RC: 21% vs. 10,8%	SG: NA vs. 78,8 mesos (HR=1,30; p=0,1801)
CLL206 ⁴²	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 ⁴³	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; ND: no disponible; SLE: supervivència lliure d'esdeveniment

En recaiguda o refractària (a partir de segona línia) amb o sense del17p o mutació TP53

Estudi	Disseny	Tractament	Variable principal	Variables secundàries
116 ⁴⁴	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
M13-982 ⁴⁵	Fase 2, un sol braç (amb del17p)	Venetoclax (cohorte principal n=107; cohorte expansió n=51)	TRG: 79,4% (cohorte principal) TRG: 77,2%; RC: 18,4% (cohorte principal+expansió)	SLP: 27,2 mesos SG: NA
M14-032 ^{46,47}	Fase 2, un sol braç (després d'ibrutinib o idelalisib)	Venetoclax (cohorte principal n=64; cohorte expansió n=63)	TRG (cohorte principal+expansió): -Fracàs ibrutinib: 65%; RC: 9% -Fracàs idelalisib: 67%; RC: 8%	SLP: -Fracàs ibrutinib: 24,7 mesos -Fracàs idelalisib: NA SG: NA
Fischer K et al. ⁴⁸	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. ⁴⁹	Fase 2, un sol braç	Alemtuzumab (n=93)	TRG: 33%; RC: 2%	TTP: 4,7 mesos SG: 16 mesos
Wierda et al. ⁵⁰	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; TTP: temps fins a la progressió; NA: no assolit

Bibliografia

- ¹ 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.
- ² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Imbruvica[®] (ibrutinib). EMA/CHMP/645137/2016. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juliol 2014 [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ³ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Imbruvica[®] (ibrutinib). EMA/373867/2016. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); abril 2016 [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-00016-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- ⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Imbruvica[®] (ibrutinib). EMA/623036/2016. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juliol 2016 [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- ⁵ 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.
- ⁶ 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/arxiu/icopraxis_leuce_mia_limf_a_tica_2014.pdf
- ⁷ 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.
- ⁸ Hallek M et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018; 131(25): 2745-60.
- ⁹ Fitxa tècnica Imbruvica[®] (ibrutinib). Janssen-Cilag International NV. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2014 [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_en.pdf
- ¹⁰ Burger JA, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(25): 2425-37.
- ¹¹ Barr PM, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018; 103:1502-10.
- ¹² 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.
- ¹³ Anh 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.
- ¹⁴ Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213-23.

- ¹⁵ Brown JR, et al. Extended follow-up and impact of high risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 2018; 32: 83-91.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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].
- ¹⁸ Woyach JA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1812836 [Epub ahead of print].
- ¹⁹ Moreno C, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; doi: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5 [Epub ahead of print].
- ²⁰ Brown JR, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica* 2017; 102(10):1796-1805.
- ²¹ eUpdate – Chronic lymphocytic leukaemia treatment recommendations. ESMO, juny 2017. Disponible a: <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>
- ²² NCCN Guidelines[®]: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2019. Disponible a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- ²³ Informe de posicionamiento terapéutico de ibrutinib (Imbruvica[®]) en leucèmia limfocítica crònica. IPT-IBRUTINIB_LLC/V1/14042016. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); abril 2016 [citad octubre 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ibrutinib-imbruvica-LLC.pdf>
- ²⁴ Informe de posicionamiento terapéutico de ibrutinib (Imbruvica[®]) en primera línea en leucèmia limfocítica crònica. IPT, 38/2017. V1. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); octubre 2017 [citad octubre 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ibrutinib-Imbruvica-LLC-PL.pdf>
- ²⁵ Informe de posicionamiento terapéutico de ibrutinib (Imbruvica[®]) en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en segunda línea en la leucèmia limfocítica crònica. IPT, 9/2018. V1. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); març 2017 [citad octubre 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ibrutinib-Imbruvica-BR-LLC-SL.pdf>
- ²⁶ Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. London (United Kingdom): National Institute for Health

and Care Excellence (NICE); gener 2017 [citad octubre 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/resources/ibrutinib-for-previously-treated-chronic-lymphocytic-leukaemia-and-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-with-17p-deletion-or-tp53-mutation-pdf-82604672090053>

²⁷ Ibrutinib with bendamustine and rituximab for treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia after systemic therapy. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); març 2017 [citad octubre 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta437/resources/ibrutinib-with-bendamustine-and-rituximab-for-treating-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukaemia-after-systemic-therapy-terminated-appraisal-pdf-82604729196997>

²⁸ Ibrutinib for untreated chronic lymphocytic leukaemia without a 17p deletion or TP53 mutation. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); juliol 2017 [citad octubre 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta452/resources/ibrutinib-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-without-a-17p-deletion-or-tp53-mutation-terminated-appraisal-pdf-82604841731269>

²⁹ Ibrutinib, 140 mg hard capsules (Imbruvica[®]) SMC No. (1151/16). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); juliol 2016 [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2674/ibrutinib_imbruvica_cll_final_july_2016_amended_300716_for_website.pdf

³⁰ Ibrutinib, 140 mg hard capsules (Imbruvica[®]) SMC No. (1151/16). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); abril 2017 [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1804/ibrutinib_imbruvica_resub_final_march_2017_for_website.pdf

³¹ Ibrutinib, 140 mg hard capsules (Imbruvica[®]) SMC No. (1258/17). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); juny 2017 [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1805/ibrutinib_imbruvica_non_sub_final_may_2017_for_website.pdf

³² Ibrutinib, 140 mg hard capsules (Imbruvica[®]) SMC No. (1289/17). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); novembre 2017 [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3107/ibrutinib_imbruvica_non_sub_final_oct_2017_for_website.pdf

³³ Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously untreated). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); novembre 2016 [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_cll-sll_fn_rec.pdf

³⁴ Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously treated). Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); març 2015 [citad octubre 2018]. Disponible a: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-ibrutinib-cll-sll-fn-rec.pdf>

³⁵ 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.

-
- ³⁶ Goede V, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101-10.
- ³⁷ Goede V et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*, 2015; 29(7): 1602-4.
- ³⁸ Hillmen P, 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.
- ³⁹ Flinn IW, et al. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL. *Am J Hematol.* 2016; 91(9):900-6.
- ⁴⁰ Fischer K, 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. *J Clin Oncol.*, 2012; 30(26):3209-16.
- ⁴¹ Knauf WU, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol.* 2012; 159(1): 67-77.
- ⁴² 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.
- ⁴³ Hillmen P, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007; 25(35): 5616-23.
- ⁴⁴ Furman RR, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997-1007.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ Jones JA, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progression after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(1): 65–75.
- ⁴⁷ Coutre S, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018; 131(15):1704-11.
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ 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.
- ⁵⁰ 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.