



UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE FARMACIA.

ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE IBRUTINIB EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Trabajo de Fin de Grado

Inés Beltrán Gómez

Enero 2019



Trabajo de Fin de Grado

Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia

Grado	Grado en Farmacia
Título	Estudio de utilización de Ibrutinib en Leucemia Linfocítica Crónica
Nombre	Inés Beltrán Gómez
Fecha de entrega	Sevilla, Enero 2019
Departamento	Farmacología y farmacoterapia
Tipología del trabajo	Experimental
Nombre del tutor profesional	Úrsula Baños Roldán

RESUMEN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en nuestro país afectando mayoritariamente a mayores de 65 años. En los últimos años el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica se ha visto modificado debido al descubrimiento de moléculas cuyo mecanismo de acción es la inhibición del receptor de las células B. Concretamente Ibrutinib ha sido autorizado por la EMA para usarse en monoterapia como primera línea en pacientes adultos con LLC y en monoterapia o asociación con Bendamustina y Rituximab (BR) en pacientes adultos con LLC en recaída que ya hayan tenido un tratamiento previo. El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad y seguridad de Ibrutinib en práctica clínica habitual en pacientes con LLC del Hospital Universitario Virgen Macarena. Estudio observacional retrospectivo de 15 pacientes con LLC tratados con Ibrutinib. La mediana de tiempo en tratamiento fue 12,5 meses (rango 0,5-29). Se incluyeron 9 hombres (60%) y 6 mujeres (40%) con una media de edad de 70 años. La delección 17p fue positiva en 3 pacientes y negativa en 9. La mutación p53 estaba presente en 2 pacientes y negativa en 4. Ibrutinib se usó como primera línea en 13,33%, en segunda 73,33% y en tercera 13,33% de pacientes. Los efectos adversos causaron en 5 casos la interrupción temporal del tratamiento y en uno la suspensión definitiva. Actualmente continúan con el tratamiento 9 pacientes (60%). Los motivos de suspensión del fármaco fueron exitus (3 pacientes), progresión de la enfermedad (1), falta de respuesta (1) y toxicidad (1).

Palabras clave: Leucemia linfocítica crónica, Ibrutinib, BTK, efectividad, seguridad.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	4
INTRODUCCIÓN	5
Diagnóstico	7
Antecedentes del tratamiento	7
Quimioterapia	8
Inmunoterapia	9
Otras terapias: Inhibidores selectivos	12
Ibrutinib	12
Estructura	14
Indicación terapéutica de Ibrutinib	14
Estudios de eficacia	15
Idelalisib	18
Venetoclax	19
Tratamiento actual LLC	20
OBJETIVOS	21
METODOLOGÍA	21
Primera fase	21
Segunda fase	21
RESULTADOS	23
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AEMPS:	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
AUC:	Área Bajo la Curva.
BCR:	Receptor Células B.
BCRi:	Inhibidores de BCR.
BR:	Bendamustina, Rituximab.
BTK:	Tirosina Kinasa de Bruton.
CVP-R:	Rituximab, Ciclofosfamida, sulfato de Vincristina y Prednisona.
EMA:	Agencia Europea del Medicamento.
ECOG:	Escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group.
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
ESMO:	Sociedad Europea de Medicina Oncológica
FCR:	Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab
IGVH:	Cadena Pesada de las Inmunoglobulinas
IQT:	Inmunoquimioterapia
LCM:	Linfoma de las Células del Manto
LLA:	Leucemia Linfocítica Aguda
LLC:	Leucemia Linfocítica Crónica
LMA:	Leucemia Mieloide Aguda
LMC:	Leucemia Mieloide Crónica
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PI3K delta:	Fosfoinositol-3-quinasa delta.
R-CHOP:	Rituximab, Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina y Prednisona.
SG:	Supervivencia global
SLP:	Supervivencia Libre de Progresión
TGB:	Tasa Global de Respuesta
TRC:	Tasa de Respuesta Completa

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un Síndrome Linfoproliferativo Crónico, que se caracteriza por la superproducción (aumento patológico) de células o linfocitos B del sistema inmune. Los linfocitos son producidos en la médula ósea y están destinados a circular por todo el organismo a través del sistema sanguíneo y linfático. Estos se almacenan en zonas de nuestro cuerpo como la médula ósea y los tejidos linfáticos, desde donde a partir de estímulos externos, como puede ser una infección, maduran y se diseminan para llevar a cabo una respuesta inmune frente a los agentes externos que pueden ser nocivos. Son las células especializadas para llevar a cabo la defensa frente a agentes externos por el reconocimiento de sus antígenos. (Hernández et al., 2010).

“La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la LLC como una neoplasia de linfocitos B monomorfos, pequeños y de redondeados a ligeramente irregulares presentes en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos.” (Hernández et al., 2010).

Existen cuatro tipos diferentes de leucemia, que se caracterizan por el tipo de célula afectada y por el curso etiológico que sigue dicha enfermedad, pudiendo ser agudo o crónico. Por su morfología al microscopio, podemos diferenciarlas, ya que si lo que se observa son células maduras parecidas a los glóbulos blancos, estaremos hablando de la forma crónica; y si por el contrario lo que se ve son células inmaduras tipo blastos, se trata de la etiología aguda. La segunda característica que diferencia un tipo de otro es el tipo de célula en el que se origina la leucemia, si las células que se reconocen son granulocitos o similares se trata de una leucemia mieloide, y si lo que se observan son linfocitos maduros o inmaduros, se denomina linfocítica. (Lozano, 2002) Así los cuatro tipos de leucemia son:

- Leucemia mieloide aguda LMA
- Leucemia mieloide crónica LMC
- Leucemia linfocítica aguda LLA
- Leucemia linfocítica crónica LLC

La etiología de la leucemia linfocítica crónica sigue siendo desconocida, además es la única leucemia padecida por los adultos a la que no se le asocian factores de exposición, radiaciones ionizantes, agentes químicos o virus. Sin embargo existen varios factores relacionados con la edad, la raza y el sexo que si influyen en el desarrollo de la leucemia. (Hernández, 2016)

La leucemia linfocítica crónica, es la leucemia más frecuente en Occidente, como en nuestro país (García et al., 2013), cuya incidencia aumenta con la edad, 30 casos/100000 habitantes en personas mayores de 70 años. Siendo la edad media de diagnóstico los 67-72 años y correspondiendo a que el doble son varones, sólo un 30% de los pacientes tienen menos de 64 años. El curso clínico de la enfermedad es heterogéneo, puede oscilar entre pacientes que no presentan ningún síntoma y no precisan de ningún tratamiento, a aquellos que necesitan un tratamiento precoz. A todo esto hay que sumarle que es incurable y que hay muchos pacientes que tras el transcurso del tratamiento sufren recaídas. (García et al., 2017). La mayoría de los pacientes con LLC presentan al menos una comorbilidad como hipertensión, diabetes, cardiopatías o EPOC.

Algunos de los factores pronósticos y predictivos de la enfermedad son los siguientes y según el índice pronóstico internacional de la LLC son: (Jain et al., 2018).

- Estado mutacional del gen de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina. (IGVH)
- Deleción positiva o negativa del 17p
- Estado del TP53 que puede estar mutado o no.
- Concentración de $\beta 2$ microglobulina en suero (≤ 3.5 mg / l vs. > 3.5 mg / l).
- Etapa clínica (Binet A o Rai 0 vs. Binet B a C o Rai I a IV).
- Edad (≤ 65 años frente a > 65 años) en un puntaje de pronóstico ponderado, validado específicamente en pacientes ancianos (es decir, de 70 años o más).
- Condiciones médicas asociadas o comorbilidades: se hace uso de la escala CIRS, con la que se seleccionan y adaptan los tipos de tratamiento recomendables para cada tipo de paciente según la importancia de sus comorbilidades.

Los pacientes con IGVH no mutado, presentan peor pronóstico y peor respuesta a los tratamientos habituales. Los pacientes con deleción (17p) o p53 mutado tienen un mayor riesgo de no responder al tratamiento inicial y de recaída precoz tras alcanzar remisión. (Jain et al., 2018).

Por lo que los factores que son considerados como de mal pronóstico son:

- IGVH no mutado
- Deleción 17p
- Mutación TP53.

La etapa clínica de la enfermedad se puede medir por dos clasificaciones diferentes según la guía ESMO: (Eichhorst et al., 2015)

1. Clasificación de Rai modificada (usada con más frecuencia en EEUU, basada en la linfocitosis y que divide la LLC en 5 etapas aunque en el momento de elegir un tratamiento la clasificación se reduzca a grupos de riesgo bajo, intermedio y alto). (Oscier et al., 2012).
 - Bajo riesgo (estadio 0) supervivencia >10 años.
 - Riesgo moderado (estadio I-II) supervivencia 5-7 años.
 - Riesgo alto (estadio III-IV) supervivencia 1,5-2 años.
2. Clasificación de Binet (ampliamente usada en Europa y que basa la diferenciación de estadios en el número de grupos de tejidos afectados y si el paciente presenta o no anemia y trombocitopenia). (Oscier et al., 2012)
 - Estadio A (supervivencia >10 años) menos de tres áreas de tejido linfático están agrandadas, no se observa anemia ni trombocitopenia.
 - Estadio B (supervivencia 5 años) tres o más áreas de tejido linfático están agrandadas, no se observa anemia ni trombocitopenia.
 - Estadio C (supervivencia 2 años) se observa anemia, trombocitopenia, o ambas. Cualquier número de zonas de tejido linfático puede estar agrandado.

Por lo general la leucemia linfocítica crónica es asintomática, pero cuando presenta síntomas, los más típicos son los siguientes:(Eichhorst et al., 2015)

- Inflamación no acompañada de dolor de los ganglios linfáticos de las axilas, ingle, estómago y cuello.
- Sensación de cansancio.
- Dolor por la zona dorsal y bajo costillas.
- Pérdida de peso.

Los Síntomas “B” (así conocidos en Hematología) son aquellos que se presentan de forma sistémica y son característicos de la LLC: (Eichhorst et al., 2015)

- Pérdida de peso en los últimos 6 meses $\geq 10\%$.
- Fatiga que interfiere en actividad de la vida diaria.
- Fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ durante ≥ 2 semanas.
- Sudores nocturnos durante más de un mes.
- En los casos en los que la enfermedad se encuentra avanzada es frecuente encontrar anemia, leucopenia, linfocitosis (>10.000 linfocitos/ mm^3) y trombocitopenia.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de las veces se detecta la LLC por un análisis de sangre ya que es una enfermedad típicamente asintomática. El signo más característico es la linfocitosis que suele estar por encima de $10.000/\text{mm}^3$ y puede llegar a ser mucho más elevado. Las cifras de neutrófilos suelen ser normales y los monocitos algo elevados. (Oscier et al., 2012)

Manifestaciones de la LLC:

- Inmunodeficiencia
 - Infecciones más frecuentes o graves
 - Infecciones por microbios poco habituales
- Autoinmunidad
 - Anemia o trombocitopenia por autoagresión
- Manifestaciones tumorales
 - Proliferación o acumulación de células de la LLC
 - Síntomas de daño de órganos
 - Síntomas de malestar general o fiebre

ANTECEDENTES DEL TRATAMIENTO

La dificultad del tratamiento de la leucemia linfocítica crónica es la heterogeneidad clínica, es decir hay mucha diferencia entre la evolución que sigue la misma enfermedad en cada persona. Por eso es importante hacer un buen estudio de los factores pronósticos en los pacientes para diferenciar los factores de riesgo. (Hernández, 1999) A esto se le une que hay

un gran y diverso arsenal para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (García et al., 2017).

El panorama terapéutico de la LLC ha cambiado drásticamente con el novedoso estudio de la terapia con moléculas pequeñas. Idelalisib e Ibrutinib son dos de las moléculas que ya están disponibles para el tratamiento de dicha enfermedad, siendo el estudio de la efectividad del segundo de estos el objetivo principal de este trabajo de experimentación.

QUIMIOTERAPIA

El tratamiento clásico para la LLC constaba de Clorambucilo en monoterapia o combinado con prednisona.

- El **Clorambucilo** es un derivado de una mostaza nitrogenada aromática que actúa como agente alquilante bifuncional. Ha sido el fármaco estándar durante más de tres décadas. (García et al., 2017). Es un agente electrofílico que actúa en la fase S del ciclo celular formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias en transcripción y replicación, además induce la apoptosis celular a través de la acumulación de p53 citosólica y la subsiguiente activación de un promotor de la apoptosis (Bax) (Vademecum, 2016).

En los años 80 y 90 los estudios se centraron en la actividad de los agentes quimioterapéuticos como Clorambucilo, Ciclofosfamida y Fludarabina (Jain et al., 2018).

La Bendamustina es un fármaco análogo de las purinas que actúa como agente alquilante aporta mayor SLP (supervivencia libre de progresión) que Clorambucilo pero no mayor SG (supervivencia global) que este. El grado de toxicidad de la Bendamustina 3-4 es algo alto pero menor que el de Clorambucilo (Jain et al., 2018).

- La **Bendamustina** produce apoptosis celular. Se administra como infusión intravenosa y está indicado contra la LLC y el linfoma no Hodgkin (Darwish et al., 2015). Actualmente se usa en el tratamiento de primera línea en LLC (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con Fludarabina (AEMPS, FT Bendamustina, 2018).

Los fármacos análogos de las purinas (Fludarabina, Bendamustina) y los agentes alquilantes (Clorambucilo, Ciclofosfamida) no comparten mecanismo de acción ni perfil de toxicidad, lo que llevó a hacer combinaciones entre ambos grupos para mejorar la efectividad del tratamiento (Mozas y Delgado, 2016):

- FC: Fludarabina + Ciclofosfamida, mejoró la TGR (tasa global de respuestas) y la SLP en comparación con la Fludarabina en monoterapia.
- **Ciclofosfamida** es un agente citostático alquilante, con un amplio espectro antineoplásico. Inhibe la multiplicación de las células tumorales, pero también puede actuar sobre algunas células sanas, por lo que produce muchos efectos adversos. Tiene diversas indicaciones, es utilizado para tratar diferentes tipos de cáncer, incluyendo linfomas,

leucemias, mieloma, cáncer de pulmón y cáncer de mama. (AEMPS, FT Ciclofosfamida, 2017).

- **Fludarabina** es el análogo de las purinas más empleado en la década de los 90, es un fármaco muy eficaz pero presenta el inconveniente de tener complicaciones infecciosas y producir mielotoxicidad. Además este fármaco usado en monoterapia aumenta el riesgo de padecer anemia hemolítica autoinmunitaria. Fue esta evidencia la que encaminó a pasar de una monoterapia con Fludarabina a ser usado en combinación con Ciclofosfamida. (Mozas y Delgado, 2016). En pacientes menores de 70 años, la monoterapia con Fludarabina demostró ventajas con respecto a la monoterapia de Clorambucilo (Woyach et al., 2013). En cambio en pacientes mayores de 70 años esta evidencia no pudo ser demostrada en estudios que compararon ambos medicamentos usados en monoterapia (Eichhorst et al., 2009).

Hoy en día la Ciclofosfamida es el fármaco de elección junto con Rituximab y Fludarabina en inmunoterapia para aquellos pacientes de riesgo estándar y con buena situación funcional. En los últimos años el tratamiento se ha centrado en tratamientos dirigidos, en especial a los receptores de las células B, ya que es una enfermedad que se presenta en personas de edad avanzada con comorbilidades y se han presentado subgrupos biológicos de alto riesgo. (Mozas y Delgado, 2016).

INMUNOTERAPIA

Al comienzo del siglo XXI, se cambia el paradigma del tratamiento de la LLC con la aparición del primer anticuerpo monoclonal CD-20 empleado en la LLC, Rituximab. Se pasa de la quimioterapia a la inmuoquimioterapia (IQT) y se convierte en el tratamiento estándar contra la LLC en pacientes con buena situación funcional. (García et al., 2017).

La combinación de Rituximab con Fludarabina se muestra superior que la monoterapia de esta última sin solucionar los problemas de complicaciones infecciosas (Byrd et al., 2005). Por otro lado la combinación de Clorambucilo y Rituximab mejora la tolerancia y la tasa de respuestas (Goede et al., 2014).

Posteriormente se estudiaron las combinaciones de análogos de las purinas, agentes alquilantes y anticuerpos monoclonales anti-CD20:

- FCR: Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab, este se convierte en el tratamiento estándar y más ampliamente utilizado durante toda la primera década del siglo XXI (Keating et al., 2005). Esta IQT exclusiva consigue una SLP a largo plazo en aquellos pacientes con buena situación funcional y con IGHV mutado. Tanto la SLP como la SG fue superior en los pacientes tratados con FCR, que en aquellos tratados con FC (Hallek, 2010). FCR también fue superior en TGR y en tasa de respuestas completas (TRC). Esta combinación de los tres fármacos causa mayor tasa de neutropenia y leucopenia y tasas similares de infecciones graves y muertes relacionadas con el tratamiento. Los únicos pacientes que no se benefician de la inclusión del Rituximab son aquellos que presentan delección del 17p.

Además en pacientes con recaídas la SLP también es superior con FCR que con FC. (Mozas y Delgado, 2016).

- BR: Bendamustina + Rituximab. Esta combinación presenta menor SLP y TRC que la terapia anterior con FCR, aunque una TGR similar y menor riesgo de neoplasias. Se recomienda para pacientes mayores de 65 años, ya que la Fludarabina es inadecuada para pacientes mayores y aquellos con muchas comorbilidades. (Mozas y Delgado, 2016).

➤ **Rituximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une de forma específica a los linfocitos B que expresan antígenos de superficie de células CD-20 (Figura 1) (este antígeno es una proteína hidrofóbica transmembrana de un peso molecular de 33-35 kD). (Fernández-Fresnedo et al., 2009) Esta molécula actúa sobre la activación de los canales de calcio que tiene lugar en los primeros pasos de activación de las células B, que conducen a la iniciación del ciclo celular y a su diferenciación. CD20 no se libera de la membrana por lo que no se encuentra de forma soluble, y no se internaliza tras la unión de un anticuerpo específico. Produce la apoptosis de linfocitos B debido a la citotoxicidad que este fármaco produce en las células B.

La eliminación de las células B circulantes y de los tejidos tras la administración de Rituximab es rápida y mantenida. Con una sola dosis, ya se comprueba la reducción de células B en los ganglios linfáticos a los 14 días. (Fernández-Fresnedo et al., 2009).

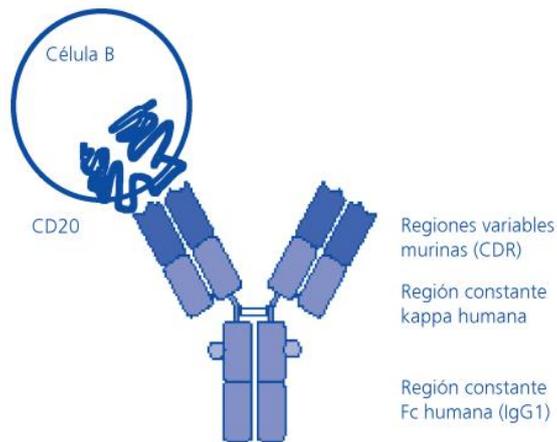


Figura 1: Representación del anticuerpo monoclonal quimérico anti CD-20 Rituximab (Fernández-Fresnedo et al., 2009).

En pacientes con buen estado general, (físicamente activos sin otros problemas de salud importantes y con función renal normal) sin delección (17p) ni mutación TP53, el estándar de tratamiento es la combinación de Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR), tal como se deduce de los resultados del ensayo clínico CLL-10 (FCR versus BR en pacientes fit con LLC naive sin 17p/TP53). En mayores de 65 años la ventaja en PFS de FCR se redujo sensiblemente en este ensayo perdiéndose la significación estadística, debido a la mayor toxicidad en este subgrupo de pacientes, que obligó a retrasos y reducciones de dosis, con la consiguiente pérdida de eficacia, por lo que en pacientes mayores de 65 años, sin delección (17p) ni mutación TP53, con función renal alterada o tendencia a infecciones de repetición, se puede

plantear como opción de tratamiento la combinación de Bendamustina + Rituximab. (CCOAF, 2018).

A pesar de que los costes y la efectividad fuesen aceptables, los efectos adversos que derivan de FCR, como mielosupresión y el desarrollo de nuevas neoplasias encaminaron el tratamiento hacia otras alternativas (Mozas y Delgado, 2016).

En pacientes con comorbilidades moderadas donde los esquemas basados en Fludarabina no han demostrado mejorar la supervivencia y existe una mayor incidencia de efectos adversos, es preferible un régimen inicial de Clorambucilo combinado con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab, Obinutuzumab u Ofatumumab), pues estas combinaciones han demostrado prolongar la SLP cuando son comparadas con Clorambucilo en monoterapia (Hillmen et al., 2015). La combinación de Ofatumumab y Clorambucilo ha obtenido mejores respuestas y una mayor SLP que la combinación de Rituximab y Clorambucilo. Ambas combinaciones son una buena opción en pacientes mayores, ya que estos pacientes de edad avanzada y con mala clase funcional son más vulnerables a la toxicidad de los análogos de purinas, como las infecciones oportunistas, debido a una inmunosupresión prolongada. Estas combinaciones consiguen mejor TGR, SLP y posiblemente SG que el Clorambucilo en monoterapia o Rituximab-Clorambucilo. (CCOAF, 2018).

- **Ofatumumab** es un anticuerpo monoclonal humano diseñado para unirse a la molécula CD20 que se halla en la superficie de las células con leucemia linfocítica crónica (LLC) y los linfocitos B normales. Este anti-CD20 ha mostrado una tasa de respuesta parcial de en torno al 50% en pacientes con LLC refractarios o en recaída. Esta aprobado su uso en combinación con Bendamustina o Clorambucilo. (Wierda et al., 2010)
- **Obinutuzumab** es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti CD-20. Su sitio de actuación en el antígeno transmembrana CD-20 presenta una localización diferente a la de Ofatumumab y Rituximab. Aprobado por las agencias reguladoras para su uso en combinación con Clorambucilo en pacientes mayores como tratamiento de primera línea y que posean comorbilidades por lo que un tratamiento con Fludarabina es inadecuado. (AEMPS, IPT Obinutuzumab 2015).

No hay estudios comparativos entre Ofatumumab y Obinutuzumab.

En pacientes con comorbilidades graves (paciente frágil) el objetivo del tratamiento debería de ser controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida lo máximo posible. Los tratamientos sintomáticos se basan en Clorambucilo, Ciclofosfamida o corticoides. Actualmente se recomienda la combinación de un anti-CD20 con Clorambucilo en aquellos pacientes que no tengan mutación TP53. Los pacientes cuya edad ponga en entredicho o situación funcional comprometida el uso de los anticuerpos, pueden continuar con Clorambucilo en monoterapia. (García et al., 2017).

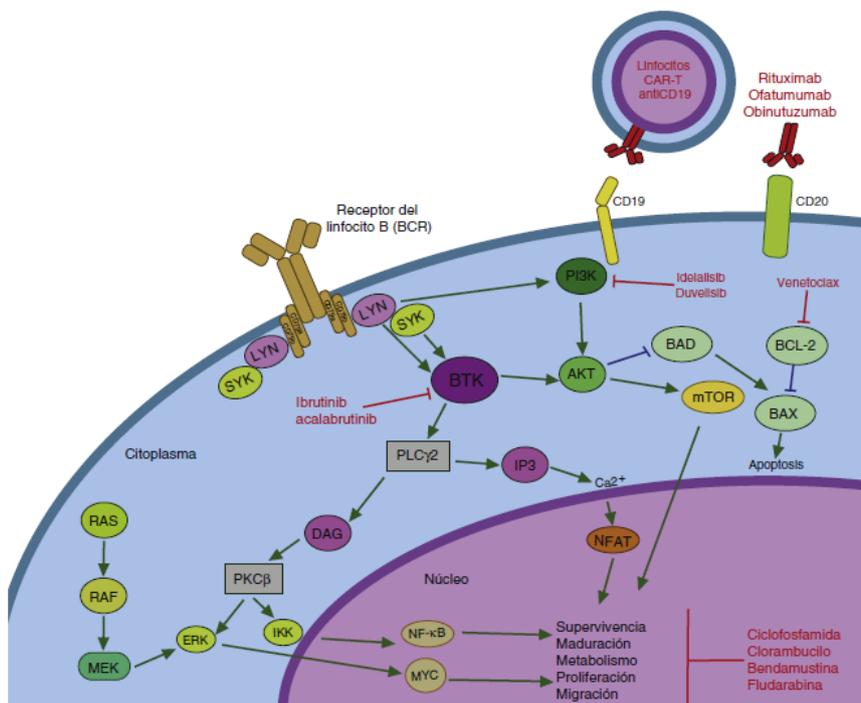


Figura 2: Mecanismos de actuación de los diferentes fármacos implicados en la terapia de la leucemia linfocítica crónica (LLC), incluidas las vías de señalización relacionadas con el receptor de las células B (Mozas y Delgado, 2016).

OTRAS TERAPIAS: INHIBIDORES SELECTIVOS.

IBRUTINIB

Las células B son linfocitos con múltiples funciones relacionadas en la respuesta inmune: representación de antígenos, la producción de anticuerpos y la liberación de citoquinas. Las células B expresan inmunoglobulinas de superficie que conforman el BCR, que es el receptor de las células B. La unión del antígeno al BCR desencadena la agregación y activación de múltiples tirosinas quinasas, que a su vez activan otras vías de señalización. (Bishop et al., 2003)

El receptor principal de los linfocitos B (BCR), es una molécula de inmunoglobulina no secretable es decir es una inmunoglobulina de superficie. Este receptor juega un papel esencial en la supervivencia de las células B. (Gururajan et al., 2006).

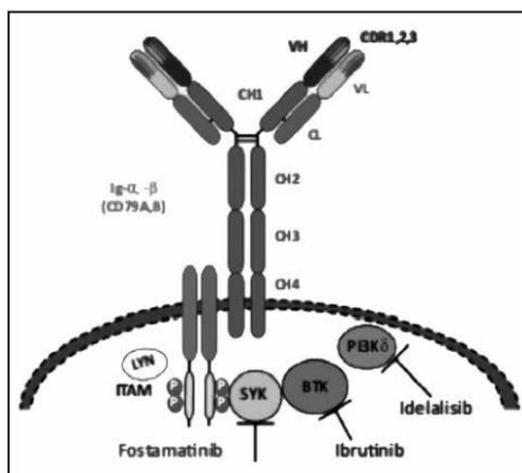


Figura 3: Estructura del receptor B en el que se muestra el sitio de inhibición de Ibrutinib (BTK) e Idelalisib (PI3K-delta) (Caffaro, 2014).

El proceso de maduración de las células B, incluido el reordenamiento de la cadena de inmunoglobulina y la mutación somática, está altamente regulado, y se cree que los linfomas de células B, incluida la LLC, se deben a mutaciones y translocaciones adquiridas durante el desarrollo normal de las células B (García, 2000).

Dado el papel central de BTK (Tirosina Kinasa de Bruton) en la señalización de BCR y la importancia de la señalización de BCR en el linfoma, incluida la LLC, los inhibidores de BTK cobran gran importancia en el tratamiento de la LLC (Cotechini et al., 2015).

Los inhibidores de BTK constituyen el grupo más importante de inhibidores de los BCR. Durante la activación de BCR se produce la fosforilación y activación de BTK, que es una cinasa necesaria para el funcionamiento normal y el desarrollo del linfocito B. En la LLC el BTK está sobreexpresado. (Herman et al., 2011).

El Ibrutinib es un inhibidor selectivo de la BTK que es la Tirosina Kinasa de Bruton. Esta inhibición provoca el bloqueo de las señales intracelulares que se producen con la activación de BCR. De esta forma se impiden las señales de proliferación y supervivencia. (Caffaro, 2014).

La unión de Ibrutinib y BTK se caracteriza por ser un fuerte enlace covalente irreversible que formado entre el fármaco y la cisteína 481 que se encuentra en el sitio activo de BTK. Esto provoca la pérdida de actividad cinasa, que conlleva la pérdida de su actividad fosforiladora y por consiguiente se bloquean las vías de señalización que dependían de su actividad cinasa. Con esto se consigue que las células B malignas no reciban las señales de supervivencia celular. (Mozas y Delgado, 2016). Al bloquear esta proteína BTK, Ibrutinib ayuda a destruir y a reducir el número de células cancerosas, con lo que retrasa la progresión del cáncer (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

Esta estrategia de tratamiento es útil tanto en la LLC como en el linfoma de células del manto (LCM) (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

El aclaramiento plasmático de Ibrutinib es rápido, sin embargo, dado su bloqueo irreversible, la inhibición de su diana persiste en el tiempo (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

El Ibrutinib se metaboliza a nivel hepático. Datos preliminares muestran que la alteración hepática sí afecta a la farmacocinética del Ibrutinib produciéndose un aumento progresivo de la AUC y de la fracción libre del fármaco (no unida a la albúmina) con deterioro progresivo hepático, por lo que se requiere una reducción de dosis en estos casos. Existe una importante variabilidad interindividual en la farmacocinética debida fundamentalmente al distinto metabolismo producido por la CYP3A4 a nivel intestinal y hepático. (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

Una de las ventajas del tratamiento con inhibidores de BTK es que con ellos se reduce la frecuencia de mielotoxicidad inducida por el tratamiento y como inconveniente que se tiende a una mayor tasa de hemorragias y de desarrollo de fibrilación auricular. (Mozas y Delgado, 2016).

ESTRUCTURA

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de molécula pequeña con un peso molecular de 440.50g / mol (base anhidra) (EMA, 2018). La fórmula molecular de Ibrutinib es C₂₅H₂₄N₆O₂ y su producto químico la estructura se muestra:

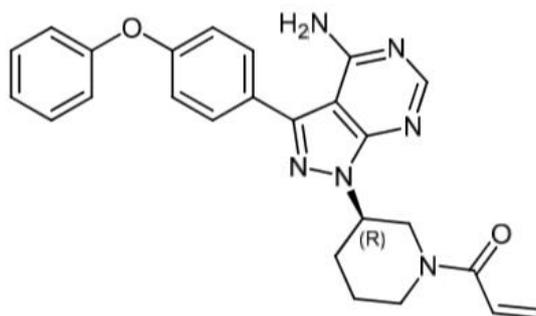


Figura 4: Estructura de Ibrutinib (Jassen, 2017).

Ibrutinib tiene un solo centro quiral y la configuración absoluta en el estereocentro es (R) (Figura 4).

INDICACIÓN TERAPÉUTICA DE IBRUTINIB

Según el informe de posicionamiento terapéutico de este medicamento, el 24 de Julio de 2014 la EMA concedió autorización a Ibrutinib para ser empleado en aquellos pacientes con LLC que ya hubiesen tenido un tratamiento previo o en primera línea para pacientes con delección 17p y mutación TP53.

Esta autorización fue ampliada en mayo de 2016 abarcando lo siguiente (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017):

- Monoterapia en pacientes adultos con LLC que no hayan sido previamente tratados, es decir pasa a ser primera línea de actuación sin que los pacientes posean factores de mal pronóstico.
- Monoterapia o asociación con Bendamustina y Rituximab (BR) en pacientes adultos con LLC que ya hayan tenido un tratamiento previo.

Previa a la autorización de la EMA (Agencia Española del Medicamento) para el uso del Ibrutinib en los casos anteriores, las guías ESMO de acuerdo al estado funcional del paciente y a los factores de mal pronóstico hacía las siguientes recomendaciones (Eichhorst et al., 2015),:

- Pacientes sin delección 17p o mutación TP53:
 - o Tratamiento estándar FCR para aquellos pacientes con buen estado funcional (pacientes fit).
 - o Pacientes mayores con buena estado funcional en los que el riesgo de efectos adversos sea elevado por uso de FCR se aconseja la asociación BR.
 - o Pacientes con comorbilidades relevantes generalmente de edad avanzada pero que no tienen por qué serlo, se recomienda la combinación de Clorambucilo con un anticuerpo monoclonal CD-20 a poder ser Obitunuzumab.
- Pacientes con delección 17p o mutación TP53:
 - o Pacientes fit o no fit, se recomienda el tratamiento con Ibrutinib o Idelalisib combinado con Rituximab.

ESTUDIOS DE EFICACIA:

Estos son los estudios en los que se argumenta la utilización de Ibrutinib en monoterapia:

- Estudio pivotal de fase III (**Estudio RESONATE-2, PCYC-1115-CA**): es un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto en el que se compara la eficacia del Ibrutinib con el Clorambucilo.

Cuando se inició este estudio el Clorambucilo era considerado en monoterapia el tratamiento en primera línea para pacientes con LLC, es por esto por lo que se compara ambos fármacos y no se considera la alternativa de la combinación de Clorambucilo con un anticuerpo monoclonal CD20 (Obinutuzumab) para hacer la comparativa con Ibrutinib en el estudio RESONATE-2 que prueba la eficacia de este último (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

Los pacientes incluidos en el ensayo padecían la enfermedad, no habían recibido ningún tratamiento previo y tenían la ECOG menor o igual a 2. Los pacientes entre 65 y 70 años que fueron aptos para este estudio debían tener una o más comorbilidades que impidiesen el tratamiento con inmunoterapia con FCR. Se excluyeron los pacientes con delección 17p, los que requerían anticoagulación con warfarina, los que presentaban afectación del sistema nervioso central, transformación a síndrome de Richter confirmada, y los que tuvieran una cardiopatía activa clínicamente significativa. En total se introdujeron 269 pacientes que cumplían estas características. (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

Los pacientes fueron repartidos de forma aleatoria en dos brazos, cuyos tratamientos eran los siguientes:

- o BRAZO 1: Ibrutinib oral a la dosis de 420 mg una vez al día hasta que la enfermedad progresara o apareciera toxicidad inaceptable. Esta línea de tratamiento fue asignada a 136 pacientes. (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).
- o BRAZO 2: Clorambucilo oral a dosis de 0,5 mg/kg en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, por un mínimo de 3 ciclos hasta un máximo de 12 ciclos. La dosis se podía incrementar hasta un máximo de 0,8 mg/kg si no se producían

efectos tóxicos inaceptables. 133 pacientes siguieron esta línea de tratamiento. (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

El objetivo principal del RESONATE-2 era probar la eficacia del Ibrutinib y para ello se midió la SLP del brazo de Clorambucilo y de Ibrutinib. El Ibrutinib obtuvo una SLP significativamente superior obtenida por el Clorambucilo. **La SLP a los 18 meses fue del 90% en el grupo de Ibrutinib y del 52% en el grupo de Clorambucilo.** La SLP en los grupos de mal pronóstico como son aquellos con IGVH no mutado, en el grupo del Ibrutinib fueron idénticos 89% mientras que en el del Clorambucilo fueron ligeramente inferiores 47% no mutado y 51% en el mutado. (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017)

Los objetivos secundarios fueron la SG, la tasa de respuesta completa y la respuesta hematológica, medida como mejoras sostenidas en parámetros hematológicos. Los pacientes del grupo **de Ibrutinib tuvieron una mejor SG 98% que los del grupo de Clorambucilo 85% (Figura 5).** Tanto la RC como las respuestas hematológicas fueron mejores en el grupo del Ibrutinib (Burger et al., 2015)

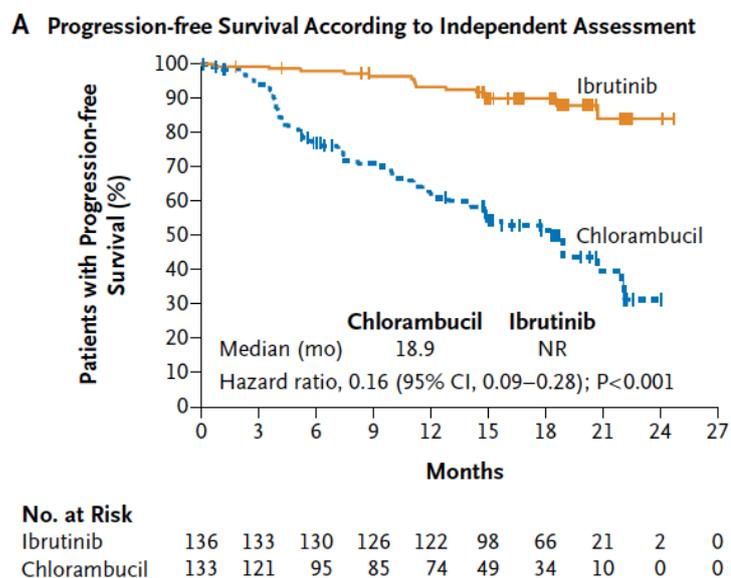


Figura 5: Representación gráfica comparativa de la SLP de Ibrutinib y Clorambucilo (Burger et al., 2015)

Se hizo un estudio de continuación que se llamó **PCYC-1116**.

- Estudio de apoyo fase Ib/II (**PCYC-1102-CA**): Es un estudio abierto, no aleatorizado, multicéntrico realizado en centros de EEUU, fase Ib/II en pacientes con LLC nueva o en recaída (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).
- El objetivo principal del estudio era medir la seguridad del Ibrutinib a dos dosis diferentes, 420 y 840 mg, para ello se midió la incidencia y la severidad de los efectos adversos clínicos presentados en relación al fármaco (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).
- Los pacientes recibieron Ibrutinib en una dosis única diaria (420 mg o 840 mg) hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de toxicidad inaceptable u otra razón para la discontinuación. El número mínimo de ciclos fueron 12, cada ciclo era considerado un periodo de 28 días, en el que el paciente tomaba una dosis única diaria de Ibrutinib a

una dosis u otra dependiendo del brazo del estudio en el que se encontrase. A menos que la enfermedad progresara o se presentaran efectos tóxicos inaceptables los pacientes continuaban con el tratamiento con el seguimiento del estudio de extensión (PCYC-1103-CA). (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

Se incluyeron 132 pacientes de los cuales 27 no habían recibido previamente tratamiento y se trataron con 420 mg/día de Ibrutinib. De los 27 pacientes, 19 (70%) obtuvieron respuesta (RC+RP). Para los pacientes con citopenias al comienzo del tratamiento, la mejoría sostenida en los parámetros hematológicos se observó en el 63,6% para las plaquetas y en el 70% para la hemoglobina. A los 24 meses, la SLP fue del 95,8%, con SG del 96,2% (Figura 6). (Burger et al., 2015)

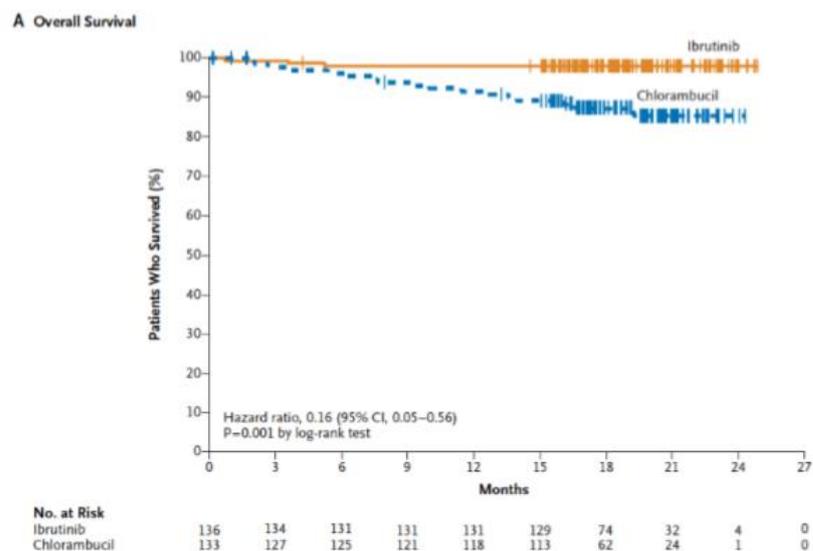


Figura 6: Representación gráfica comparativa de la SG de Ibrutinib y Clorambucilo (Burger et al., 2015).

- Estudio fase II de Ibrutinib en pacientes con alteraciones en TP53. Este estudio expande la información disponible sobre el uso de Ibrutinib en primera línea en pacientes con LLC y del 17p /mutación TP53. (Farooqui et al., 2015).

Es un estudio unicéntrico en el que se incluyeron 51 pacientes con delección 17p o mutación TP53. 35 de los cuales fueron tratados en primera línea con Ibrutinib y los 16 restantes en recidiva/refractoriedad (RR). (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

El objetivo principal fue medir la respuesta global (RG) a 24 semanas y para ello se llevó a cabo un seguimiento de 24 semanas. La evaluación fue posible en 33 de los 35 pacientes que se encontraban en primera línea de tratamiento y en 15 de RR. (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

Los resultados obtenidos fueron satisfactorios ya que la RG a los 24 meses fue del 80% en los pacientes en primera línea y del 74% en los pacientes de RR (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

Los efectos adversos obtenidos en la rama de Ibrutinib fueron más graves que en el caso del Clorambucilo, pero aquellos que provocaban la discontinuidad del tratamiento fueron más frecuentes en la rama del Clorambucilo. (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

Los efectos adversos que aparecieron más frecuentemente ($\geq 20\%$) en el grupo de Ibrutinib y Clorambucilo según el estudio RESONATE-2 fueron los siguientes (Tabla 1):

EFFECTOS ADVERSOS	IBRUTINIB (%)	CLORAMBUCILO (%)
Infecciones	64,4	50,8
Alt. oftálmicas	54,8	22,7
Diarrea	42,2	16,7
Hemorragia	47,4	15,2
Fatiga	30,4	37,9
Nauseas	22,2	39,4
Tos	22,2	15,2
Anemia	18,5	20,5
Neutropenia	15,6	22,7

Tabla 1: Tabla comparativa de % de efectos adversos de Ibrutinib y Clorambucilo (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

Debido a que fármacos como los anticoagulantes alteran la función plaquetaria y esto conlleva el riesgo de sangrado, hay que tener cuidado al usarlos concomitantemente con Ibrutinib. (AEMPS, IPT Ibrutinib, 2017).

En estos tres estudios que han sido descritos, son en los que se apoya la EMA para elaborar el informe de posicionamiento terapéutico del Ibrutinib en nuestro país.

IDELALISIB

Idelalisib es un fármaco que actúa inhibiendo la fosfatidilinositol 3-quinasa p110 δ (PI 3-quinasas o PI3K delta) de forma selectiva. Esta encima es esencial en la activación, proliferación y supervivencia de los linfocitos B. La señalización de PI3K delta tiene un papel activo en la LLC, es determinante en la activación de BCR, por lo que bloquearla conduce a la muerte de células cancerosas y bloquea la progresión del cáncer. (Zelenetz et al., 2017).

Este inhibidor de PI3K delta debe su efectividad a su función competitiva frente ATP, ya que impide que este último se una a la región catalítica de la enzima (CGCOF, 2013).

- IDELALISIB + RITUXIMAB: Según el Informe de Posicionamiento Terapéutico emitido por la EMA, Idelalisib está autorizado junto con Rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con LLC: (CGCOF, 2013)

- Que ya hayan recibido un tratamiento anterior.
- Tratamiento de primera línea en aquellos pacientes que presenten delección p17 o mutación TP53 que se consideran pacientes de mal pronóstico y no son adecuados para quimioinmunoterapia.

A parte de las indicaciones recogidas para la LLC, este fármaco tiene indicaciones específicas en el linfoma folicular (LF) (CGCOF, 2013).

Es un tratamiento oral que consta de comprimidos que son recubiertos con una película de color dependiendo de la dosis: naranja en el caso de que sea de 100mg y rosa el de 150mg. La dosis recomendada son dos comprimidos de 150mg al día. No se aconseja abandonar el tratamiento excepto en el caso de progresión de la enfermedad o en el caso de aparición de efectos adversos. (CGCOF, 2013).

La eficacia clínica de Idelalisib para el tratamiento de la LLC fue establecida en el **estudio pivotal 312-0116, un ensayo clínico fase III** aleatorizado, controlado y doble ciego. (IPT). En este estudio el objetivo principal era demostrar la efectividad y seguridad de Idelalisib utilizado en combinación con Rituximab comparándolo con la combinación de Rituximab+placebo. En este estudio se incluyeron pacientes con LLC en recaída. (Swerdlow et al., 2016).

VENETOCLAX

Es un potente inhibidor de la BCL-2 (proteína proapoptótica que se encuentra sobreexpresada en la LLC). Esta proteína provoca la supervivencia tumoral y la resistencia a diversos fármacos antineoplásicos. (Lochmann et al., 2018). Este fármaco provoca la permeabilidad de las membranas mitocondriales, activa la vía de las caspasas e induce la muerte celular programada, por lo que es un fármaco con actividad citotóxica. (AEMPS, IPT Venetoclax, 2018).

Este es otro ejemplo de fármaco oral cuyo tratamiento es crónico al igual que ocurre con Ibrutinib e Idelalisib. En los tres casos no se debe interrumpir el tratamiento a menos que se produzca progresión de la enfermedad o aparezcan toxicidades no aceptables asociadas al fármaco (Mato et al., 2017). Se presenta en comprimidos recubiertos y posee tres dosificaciones diferentes: 10 mg, 50 mg y 100 mg. La dosis diaria recomendada es de 400mg pero se inicia el tratamiento durante 7 días con 20mg diarios y se aumenta gradualmente durante 5 semanas, hasta llegar a los 400mg diarios (AEMPS, IPT Venetoclax, 2018).

Según el informe de posicionamiento terapéutico emitido por la AEMPS en 2018, Venetoclax está indicado para su uso en monoterapia en: (AEMPS, IPT Venetoclax, 2018).

- Pacientes adultos diagnosticados de LLC, que posean delección 17p o mutación TP53 en los que no son adecuados o hayan fallado al tratamiento con un BCRi (Ibrutinib e Idelalisib).
- Pacientes adultos diagnosticados de LLC que no posean delección 17p o mutación TP53 pero cuyo tratamiento con inmunoterapia y un BCRi (Ibrutinib e Idelalisib) no ha sido efectivo.

La eficacia de Venetoclax usado en monoterapia para la LLC ha sido probada en tres estudios diferentes no comparativos:

- Ensayo clínico fase I de búsqueda de dosis (**M12-175**): se comprobó que los pacientes que recibieron dosis menores a 400mg tuvieron menor tiempo de repuesta y menor SLP que los que tuvieron dosis de 400mg diarios. Se llegó a la conclusión de que la dosis diaria recomendada para Venetoclax en monoterapia era de 400mg (AEMPS, IPT Venetoclax, 2018).
- Dos ensayos fase II en las diferentes poblaciones de pacientes pretratados objeto de la indicación presentada (**M13-982 y M14-032**) (AEMPS, IPT Venetoclax, 2018).

Venetoclax recibe por parte de la EMA en 2016 una autorización de forma acelerada ya que solo existen estos tres ensayos (uno de fase II y dos de fase III). Es la única alternativa actual para aquellos pacientes que no responden a los tratamientos que consisten en inhibir el BCR. (AEMPS, IPT Venetoclax, 2018).

TRATAMIENTO ACTUAL LLC: (Figura 7) (CCOAF, 2018)

Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia expuesta anteriormente (Figura 7):

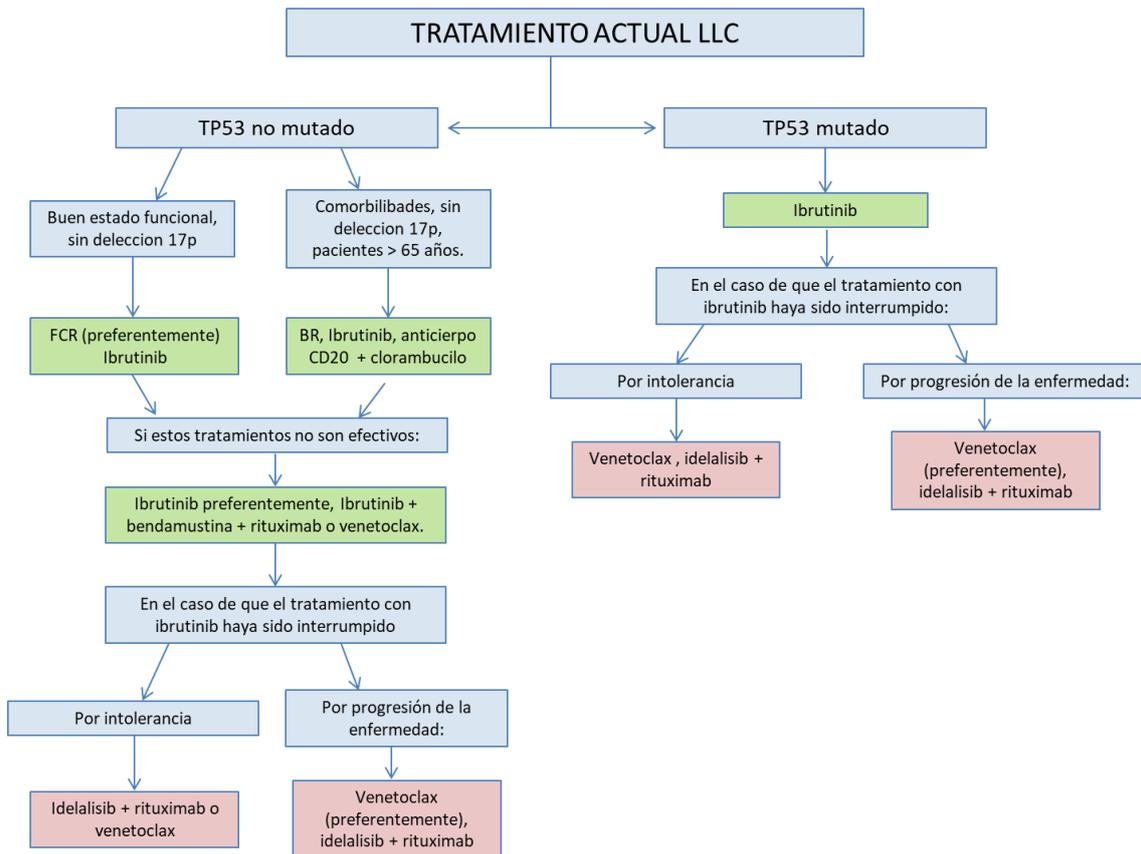


Figura 7: Esquema del tratamiento actual de la LLC.

A nivel autonómico se ha propuesto el uso de Ibrutinib en pacientes con LLC en recaída ya que tienen opciones limitadas debido a la presencia de resistencias y efectos tóxicos por tratamientos previos. Además de todo esto hay que tener en cuenta que tanto Ibrutinib, Idelalisib y Venetoclax poseen pautas de dosificaciones crónicas y orales, por lo que a un paciente con LCC sin comorbilidades y sin factores de mal pronóstico se le asigna como líneas previas a estas tres moléculas, FCR o BR, a pesar de que Ibrutinib esté autorizado para usarse en monoterapia en pacientes con LLC que no haya tenido tratamiento previo. (CCOAF, 2018)

Siguiendo las recomendaciones de la CCOAF, en el Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) Ibrutinib está indicado en aquellos pacientes que padezcan LLC en recaída o bien en primera línea pero que posean factores de mal pronóstico (delección 17p y mutación TP53).

OBJETIVOS

Objetivo principal: evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con Ibrutinib en un grupo de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica atendidos en el Hospital Virgen Macarena.

Objetivos secundarios:

- En relación a la efectividad: analizar la duración del tratamiento con Ibrutinib y motivos de suspensión del tratamiento.
- En relación a la seguridad: analizar la frecuencia y severidad de los efectos secundarios observados en los pacientes a lo largo del seguimiento con Ibrutinib.
- Describir los factores de mal pronóstico presentados por los pacientes (mutación en el gen TP53, deleción 17p) las comorbilidades y los síntomas B.
- Analizar la indicación del fármaco: primera o segunda línea.
- Estudiar el tipo y número de líneas previas de tratamiento a Ibrutinib.

METODOLOGÍA

Diseño: estudio observacional retrospectivo en el que se han incluido todos los pacientes tratados con Ibrutinib con diagnóstico de LLC desde su inclusión en el hospital. El periodo de seguimiento del estudio comienza en 2015 y finaliza en diciembre 2018.

Fases del estudio:

- PRIMERA FASE:
 - Revisión bibliográfica sobre la enfermedad, evolución del tratamiento de la LLC y evidencia científica sobre el uso Ibrutinib en esta indicación.
 - Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica, se han consultado revistas científicas electrónicas a partir de las bases de datos Pubmed y Medline.
- SEGUNDA FASE:
 - Selección de los pacientes a partir del programa de dispensación de Pacientes Externos del HUVM.
 - Revisión de la historia Clínica de cada paciente a través de la historia digital de salud única de los pacientes (diraya).
 - Las variables recogidas han sido: demográficas (sexo y edad), clínicas (fecha de diagnóstico, indicación, determinación de la deleción 17p/ mutación p53, número de líneas previas, tratamientos previos, fecha de inicio y fin del tratamiento con Ibrutinib, causa del fin, interrupción del tratamiento o ajuste de dosis y causa, calidad de vida al inicio del tratamiento, comorbilidades, ausencia o desaparición de síntomas B al final del tratamiento, ausencia o disminución de adeno, esplenio y hepatomegalia al final del tratamiento, recuperación de citopenias y presencia de linfocitosis en sangre periférica), y variables de seguridad (aparición de efectos adversos y tipo).

- SEXO: según los datos epidemiológicos la LLC aparece en dos hombres por cada mujer. Haciendo un análisis del sexo de los pacientes comprobamos si esto es así.
- EDAD: es un factor relevante ya que la LLC se manifiesta en las fases avanzadas de la vida. La media de edad de diagnóstico es de 70 años. El impacto que tiene la LLC en la magnitud de la esperanza de vida es mayor en pacientes de menor edad, pero las expectativas de supervivencia tras el diagnóstico son menores cuanto mayor es el paciente.
- EXISTENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES: este factor es importante ya que la presencia de comorbilidades u otras enfermedades pueden intervenir en las expectativas vitales independientemente del tratamiento o pueden hacer que se desaconseje un tratamiento sobre la LLC. Las comorbilidades son independientes a otras características individuales como pueden ser la edad o el sexo.
- FACTORES GENÉTICOS: la delección p17 o la mutación de TP53 tienen un pronóstico muy negativo, pues indican resistencia a los tratamientos y menor supervivencia. El estado mutacional de la región variable del gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas (IGVH) también se incluye dentro de los factores de mal pronóstico. Cuando este gen no muestra mutaciones, el riesgo de progresión es mayor y con los tratamientos actuales las respuestas obtenidas son de menor duración por lo general.
- ESTADO FUNCIONAL (ECOG/CIRS): El CIRS evalúa el estado de 14 sistemas orgánicos, asignándoles un puntaje a cada uno de ellos según la severidad de la alteración (0 a 4): si la suma de toda la puntuación es mayor de 6, el significado pronóstico del índice es malo. ECOG es la evaluación formal más empleada para determinar el estado funcional del paciente, ya que su uso es muy sencillo.
- ADENOMEGALIA, ESPLENOMEGALIA Y HEPATOMEGALIA: uno de los criterios empleados para elegir tratamiento o para medir la efectividad de un tratamiento es el seguimiento de las adeno, espleno y de la hepatomegalia. Con el avance de la enfermedad adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia propias de la infiltración progresiva por los linfocitos leucémicos aumentan.
- LINFOCITOSIS EN SANGRE PERIFÉRICA: elemento esencial en el diagnóstico de la enfermedad. La LLC es la causa más frecuente de la linfocitosis.
- SÍNTOMAS B: la sintomatología que acompaña a esta enfermedad varía mucho en cada paciente, lo más común es que su transcurso clínico sea asintomático o que aparezcan los llamados síntomas B (fiebre, pérdida de peso, astenia, sudores nocturnos ...)(García-Martín et al., 2017)
- LÍNEAS PREVIAS A IBRUTINIB E INDICACIÓN: se recogen el número y tipo de líneas previas.
- SEGUIMIENTO CITOPENIAS: para evaluar la seguridad del tratamiento se hace un seguimiento de las citopenias.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 15 pacientes. En relación a los datos demográficos, los pacientes presentaron una media de edad de 70 ± 10 años (Figura 8), de los cuales 9 eran hombres (60%) y 6 eran mujeres (40%) (Figura 9).

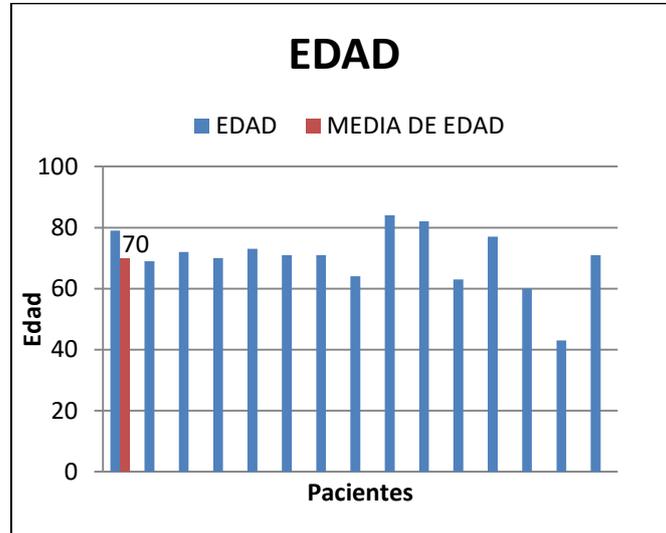


Figura 8: Gráfico de la distribución de edades.

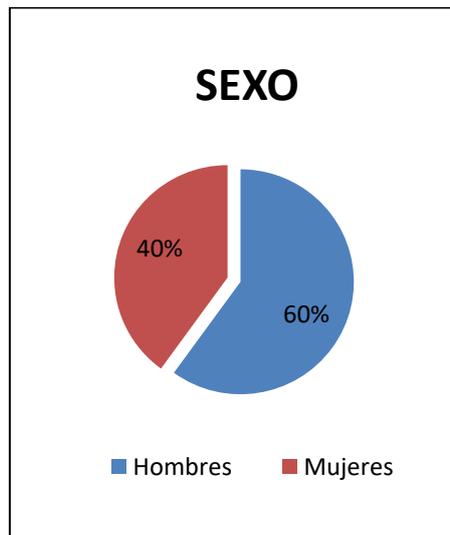


Figura 9: Gráfico de distribución por sexo.

En cuanto a los factores de mal pronóstico, la delección 17p fue positiva en 3 pacientes y negativa en 9 (hay tres pacientes de los que no hay datos). La mutación p53 estaba presente en 2 pacientes, los cuales recibieron Ibrutinib en primera línea, negativa en 4 y desconocida en el resto (Figura 10).

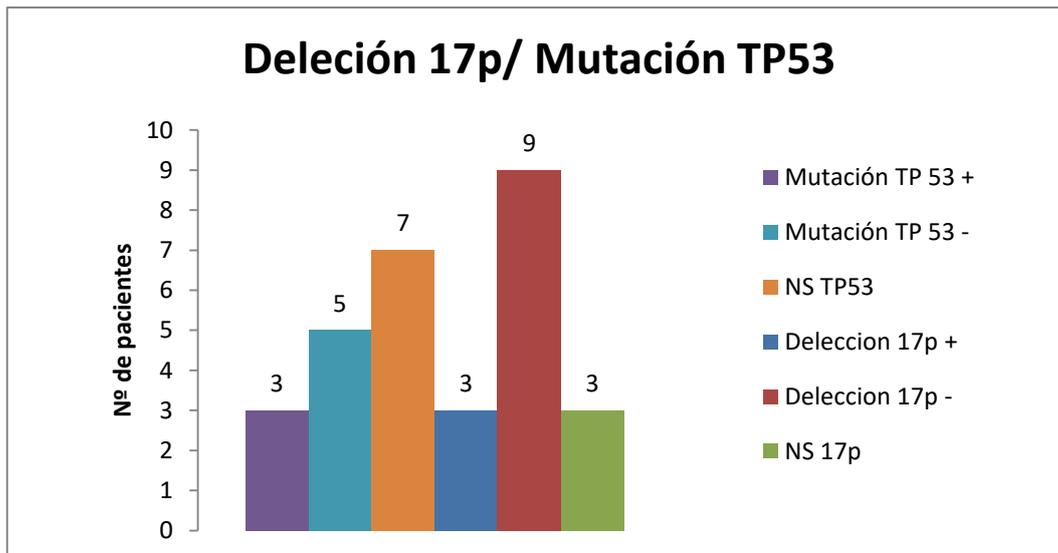


Figura 10: Representación gráfica del número de pacientes con delección 17p y mutación TP53.

Respecto al estado funcional al inicio del tratamiento (Figura 11), 1 paciente presentó ECOG 2 (6,67%), 11 pacientes presentaron ECOG 1 (73,33%) y 3 pacientes ECOG 0 (20%).

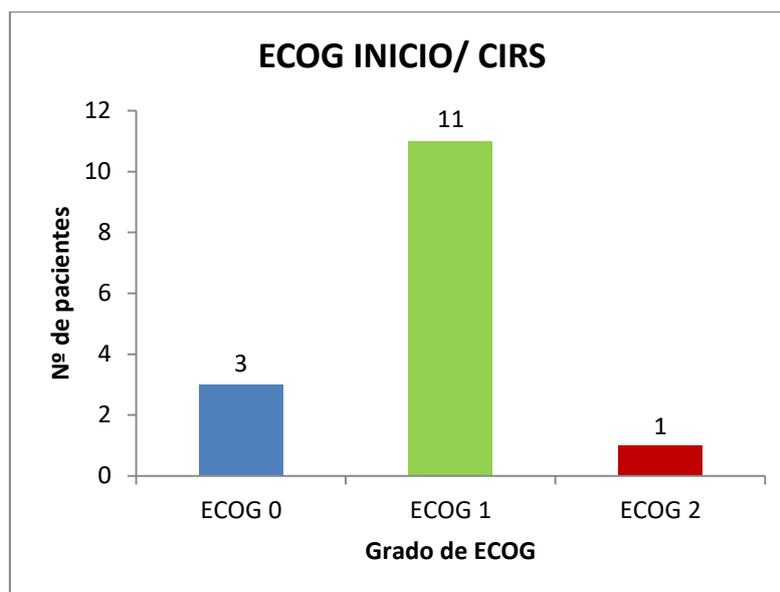


Figura 11: Representación gráfica del grado ECOG en los pacientes.

La mayoría de los pacientes no presentaron síntomas B ni al comienzo, ni durante el tratamiento con Ibrutinib (60%). Solo 3 pacientes (20%) presentaron estos síntomas al comienzo, pero desaparecieron y otros 3 (20%) presentaron síntomas B durante el tratamiento (Figura 12).

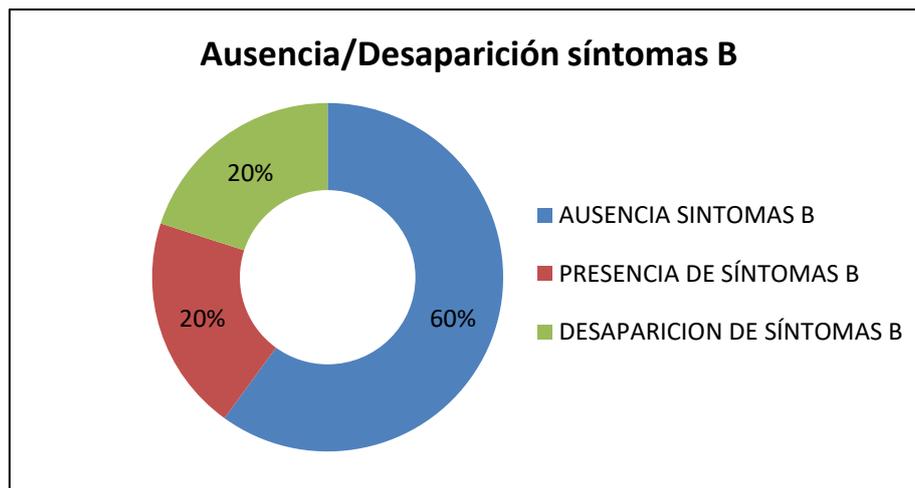


Figura 12: Representación de la ausencia o desaparición de síntomas B.

Sólo dos pacientes no poseían comorbilidades (13,33%), estos pacientes son los mismos que presentaban ECOG 0, los 13 pacientes (86,67%) tenían comorbilidades (Tabla 2).

Tabla 2: Comorbilidades presentadas por cada paciente:

PACIENTES	COMORBILIDADES
1	TVP, TEP, HTA,
2	HTA, IAM
3	FA
4	DM e infecciones recurrentes (neumonía, gripe, herpes)
5	HTA, DLP, colecistectomizada
6	GEA por campylobacter jejunii
7	Asma bronquial
8	DM, HTA, SAOS, Gota
9	Cardiopatía isquémica, HTA, marcapasos bilateral
10	Cardiopatía isquémica, HTA, DM2, poliartrosis, litiasis biliar
11	Asma bronquial, DM,
12	NO
13	Asma bronquial, tumor muscular, quiste hidatídico hepático, tiroidectomía, HTA
14	NO
15	HTA, nódulo pulmonar, infección de partes blandas, cáncer de colon

Según las líneas previas a Ibrutinib los resultados fueron (Tabla 3):

- En segunda línea o posterior: en total 13 pacientes recibieron Ibrutinib como terapia de segunda o tercera línea (11 en recaída y 2 por progresión de la enfermedad, siendo uno de estos dos últimos alérgico a Bendamustina), concretamente 11 pacientes en segunda línea (73,33%) y 2 en tercera (13,33%) (ambos en recaída).
- En primera línea: los pacientes que tienen Ibrutinib en primera línea son 2 (13,33%) y poseen mutación p53. Hay un tercer paciente con mutación TP 53 que no tuvo

Ibrutinib en primera línea indicado porque este paciente fue diagnosticado de LLC en 2012, recibiendo la autorización Ibrutinib en 2016.

Tabla 3: Número de líneas previas a Ibrutinib y fármacos que conformaron dichas líneas previas.

Nº LÍNEAS PREVIAS	LÍNEAS PREVIAS
1	Clorambucilo-Rituximab (6 ciclos)
1	Bendamustina-Rituximab (6 ciclos)
2	Clorambucilo-Rituximab; CVP-R;
1	R-FC
1	Bendamustina (1 ciclo)
1	FCR (4 ciclos)
2	FCR (1 ciclo sin Rituximab) y Bendamustina-Rituximab (2 ciclos)
1	R-CHOP (6 ciclos) (Chs y pool plaquetas)
1	Clorambucilo-Rituximab (6 ciclos Clorambucilo-7 ciclos Clorambucilo)
1	Clorambucilo (10 ciclos)
1	Bendamustina-Rituximab
1	Fludarabina - Ciclofosfamida - Rituximab (FCR) IV por mala tolerancia (náuseas y vómitos) (6 ciclos)
1	FCR; Fludarabina - Ciclofosfamida (4 ciclos) - Rituximab (6ciclos)

En cuanto a la efectividad del fármaco en el tratamiento de la LLC, se obtuvieron los siguientes datos:

La duración media del tratamiento con Ibrutinib fue de 12,5 meses. El 60% de los pacientes continúan con el tratamiento. Seis pacientes suspendieron el tratamiento, los motivos fueron: exitus (3), progresión de la enfermedad (1), toxicidad (1, trombocitopenia severa) y falta de respuesta (1). En cuanto a las líneas posteriores a la suspensión de Ibrutinib en todos los casos fue Idelalisib combinado con Rituximab.

4 pacientes presentaron aumento de las adenopatías (2 presentaban también esplenomegalia) y 1 hepatomegalia, en 2 pacientes no consta evolución de dichas adenopatías, 1 no presentó cambios, 4 presentaron reducción de las mismas y 3 pacientes no presentaron adenopatías.

Los datos que se recopilaron sobre las citopenias no son representativos ya que se hizo una comparativa de recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas a fecha de diagnóstico y al finalizar el tratamiento con Ibrutinib, por lo que estos valores en un rango de tiempo tan amplio podría haber fluctuado sin que se tenga constancia.

En cuanto a la seguridad, todos los pacientes presentaron algún efecto adverso relacionado con Ibrutinib (Tabla 4).

Tabla 4: Efectos adversos observados durante el tratamiento.

PACIENTES	TIPO DE EFECTO ADVERSO
1	Equimosis en antebrazos, gingivorragias al cepillarse los dientes, dolores articulares
2	Equimosis
3	Nauseas, vómitos, diarrea, manifestaciones hemorrágicas cutáneas, equimosis
4	Linfocitosis 2ª a Ibrutinib, equimosis, artralgias ocasionales
5	Vómitos, náuseas, sepsis, trombocitopenia grado IV
6	Exantema
7	Cefalea, dolor musculoesquelético
8	Artralgias, neutropenia febril,
9	Linfocitosis a Ibrutinib, hematuria, neutropenia,
10	Anorexia, prurito, equimosis
11	Trombocitopenia severa, hemoptisis, neutropenia secundaria,
12	Hematomas, equimosis
13	Hematomas de pequeño tamaño en MMII, MMSS y espalda.
14	Lesiones cutáneas pruriginosas, diarrea, cefalea y mareo.
15	Equimosis, escasa mialgia y astenia.

En 5 pacientes se interrumpió temporalmente el tratamiento: 1 fallo renal agudo, 1 neutropenia febril, 1 intervenciones quirúrgicas, 1 plaquetopenia (hemoptisis), 1 odinofagia, disfonía y febrícula.

CONCLUSIONES

La población tratada en este estudio con Ibrutinib eran mayoritariamente hombres como era previsible según la epidemiología de la enfermedad. La mediana de edad de los pacientes analizados fue similar a la de los pacientes incluidos en los ensayos pivotaes del fármaco (70 vs 67). Todos los pacientes tenían buen estado funcional (ECOG 0-1), a pesar de que la mayoría de ellos presentaban varias comorbilidades.

La mayoría de los pacientes fueron tratados en segunda línea o posteriores (principalmente en recaída). Los pacientes que se trataron en primera línea presentaban como factor de mal pronóstico la mutación TP53.

La duración media del tratamiento con Ibrutinib fue de 12,5 meses. Es necesario continuar con el seguimiento de los pacientes para obtener datos a más largo plazo.

El 100% de los pacientes tratados con Ibrutinib presentaron algún efecto adverso a lo largo del tratamiento, pero estos efectos adversos no fueron graves y sólo motivó la suspensión definitiva del tratamiento en un paciente. No se asoció ninguna muerte al tratamiento con Ibrutinib.

Los efectos adversos que llevaron a la suspensión temporal o definitiva del tratamiento fueron fallo renal agudo, neutropenia febril, hemoptisis, odinofagia, disfonía, febrícula y trombocitopenia severa.

BIBLIOGRAFÍA

Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS). Ficha técnica o resumen de las características del producto Bendamustina. CIMA Centro Información Online de Medicamentos de la AEMPS [En línea] 2018.[Consultado octubre 2018].Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72571/FT_72571.pdf

Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS). Ficha técnica o resumen de las características del producto Ciclofosfamida. CIMA Centro Información Online de Medicam de la AEMPS [En línea] 2017. [Consultado octubre 2018]. Disponible en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33411/33411_ft.pdf

Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS).Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ibrutinib (Imbruvica[®]) en leucemia linfocítica. CIMA Centro Información Online de Medicam de la AEMPS [En línea] 2017.[Consultado octubre 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Ibrutinib-imbruvica-LLC.pdf>

Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS).Informe de Posicionamiento Terapéutico de Venetoclax (Venclyxto[®]) en leucemia linfocítica crónica. CIMA Centro Información Online de Medicam de la AEMPS [En línea] 2018. [Consultado enero 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Venetoclax-Venclyxto-LLC.pdf>

Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Obinutuzumab en leucemia linfocítica. CIMA Centro Información Online de Medicam de la AEMPS [En línea] 2015[Consultado en enero 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Obinutuzumab-Gazyvaro-LF.pdf>

Bishop GA, Haxhinasto SA, Stunz LL, Hostager BS. Antigen-Specific B-Lymphocyte Activation. Crit Rev Immunol. 2003;23(3):149–97.

Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2015;373(25):2425–37.

Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, et al. Addition of Rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. Blood. 2005;105(1):49–53.

Caffaro MJ. Ibrutinib: Inhibidor de tirosina kinasa de Bruton Ibrutinib. Potent inhibitor. HEMATOLOGÍA. 2014;18(3):262–6.

Comisión Central para la Optimización y Armonización Farmacoterapéutica (CCOAF). Informe marco para inclusión en guía farmacoterapéutica y protocolización en Andalucía: Ibrutinib en primera línea en pacientes sin delección 17p en LLC y linfoma linfocítico pequeño. Subcomisión para la Selección de Medicamentos y Guías Farmacoterapéuticas de Referencia[en línea] 2018. [Consultado en Diciembre 2018]. Disponible en:<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/IM%20052017%20IBRUTINIB.%20INFORME%20MARCO.%20%20CCOAF.pdf>

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Bot Plus. [En línea] 2013. Idelalisib en leucemia linfocítica crónica y linfoma folicular. [Consultado enero 2019]. Disponible en: [file:///C:/Users/USUARIO/Desktop/IBRUTINIB/bot plus Idelalisib.pdf](file:///C:/Users/USUARIO/Desktop/IBRUTINIB/bot_plus_Idelalisib.pdf)

Cotechini T, Medler TR, Coussens LM. Myeloid Cells as Targets for Therapy in Solid Tumors. Cancer J (United States). 2015;21(4):343–50.

Darwish M, Bond M, Hellriegel E, Robertson P, Chovan JP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of bendamustine and its metabolites. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;75(6):1143–54.

Eichhorst B, Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(5):v100–7.

Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2009;114(16):3382–92.

European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o Resumen de las características del producto IMBRUVICA. [En línea] 2018;195. (Consultado en diciembre de 2018) Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138487/anx_138487_es.pdf

European Medicines Agency (EMA). Informe público de evaluación de Idelalisib. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)[En línea] 2014. [Consultado enero 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/zydelig-epar-summary-public_es.pdf

Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, 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(2):169–76.

Fernandez-Fresnedo G, López-Hoyos M, Arias M. Rituximab en el tratamiento de las enfermedades glomerulares. NefroPlus. 2009;2(3):24–33.

García JA. Las implicaciones de la hipermutación somática, en la generación de la diversidad en la respuesta inmunológica. *Rev del Cent Investig Univ La Salle*. 2000;4(15):89–93.

García Marco JA, Delgado J, HernándezRivas JA, Ramírez Payer Á, Loscertales Pueyo J, Jarque I, 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 (Barc)*. 2017;148(8):381.e1-381.e9.

García Marco JA, Giraldo Castellano P, López Jiménez J, Ríos Herranz E, Sastre Moral JL, Terol Casterá MJ, et al. Guía de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(4):1–175.

García-Martín P, Puerta Puerta JM, Jurado Chacón M. Leucemia linfática crónica B. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Actual Medica*. 2017;102(800):52–3.

Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101–10.

Gururajan M, Jennings CD, Bondada S. Cutting Edge: Constitutive B Cell Receptor Signaling Is Critical for Basal Growth of B Lymphoma. *J Immunol*. 2006;176(10):5715–9.

Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of Rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164–74

Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*. 2011;117(23):6287–96.

Hernández JÁ, González M, Hernández JM. Leucemia linfática crónica. *Med Clin (Barc)*. 2010 Jul;135(4):172–8.

Hernández Ramírez P. Leucemia linfocítica crónica. Aspectos clínicos y biológicos. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 1999;15(1):7–20.

Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, 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.

Jain N, Thompson P, Ferrajoli A, Nabhan C, Mato AR, and O'Brien S. Approaches to Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy in the Era Delivering Discoveries: of New Agents: The Conundrum of Many Options Expanding the Reach of Pr. *ASCO*. 2018;38.

Jassen Biotech. Imbruvica, Ibrutinib 140mg. [En línea] 2017. [Consultado en enero de 2019]. Disponible en: https://www.janssen.com/argentina/sites/www_janssen_com_argentina/files/product/pdf/imbruvica_13dec2017.pdf

Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and Rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4079–88.

Lochmann TL, Floros K V., Naseri M, Powell KM, Cook W, March RJ, et al. Venetoclax is effective in small-cell lung cancers with high BCL-2 expression. *Clin Cancer Res*. 2018;24(2):360–9.

Lozano Jose Antonio. Oncología. Leucemias agudas. *OFFARM*. 2002;21(6):9–176.

Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1050–6.

Mozas P, Delgado J. Avances en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(10):447–54.

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

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20):2375–90.

Vademecum [en línea] 2016. Medicamento Leukeran. (Consultado en diciembre 2018). Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-leukeran_2245.

Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1749–55

Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, Lin TS, Geyer S, Kolitz J, et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of sequential cancer and leukemia group B studies. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):440–7.

Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, Coiffier B, Delgado J, Egyed M, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and Rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):297–311.

