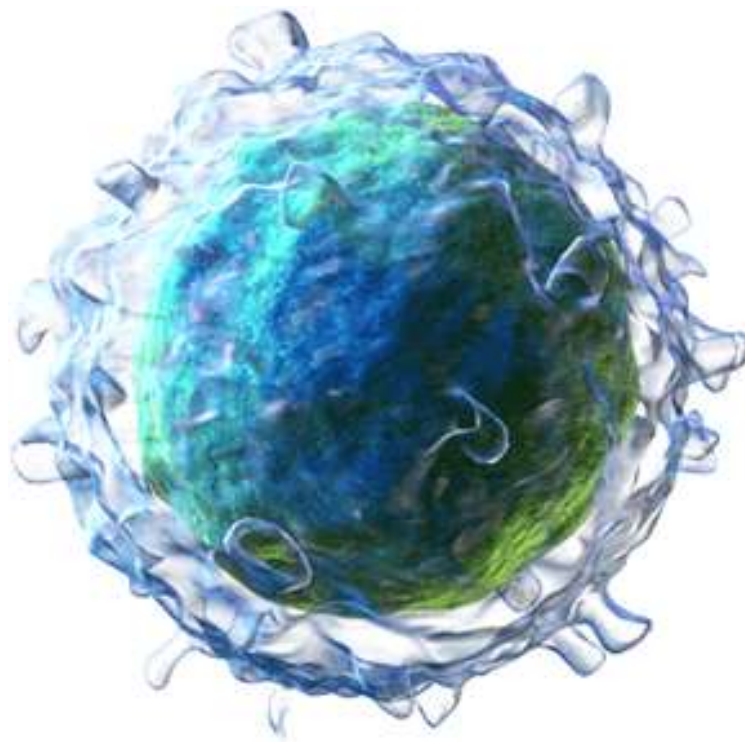

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSIN QUINASA DE BRUTON EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA



Universidad de Sevilla.
Facultad de Farmacia.



Adriana Moreno Herrera



TRABAJO FIN DE GRADO
UNIVERSIDAD DE
SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN FARMACIA

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES
DE LA TIROSIN QUINASA DE BRUTON EN LA
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA”**

AUTORA: ADRIANA MORENO HERRERA

TUTORA: CATALINA ALARCÓN DE LA LASTRA ROMERO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

SEVILLA, JULIO 2019

RESUMEN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia de origen autoinmune muy frecuente en Europa que sigue siendo de difícil tratamiento. Hasta la fecha, la farmacoterapia de elección es la quimioterapia en combinación con otros fármacos. A pesar de ser efectiva en un alto número de casos, conlleva muchas repercusiones, entre ellas, los efectos adversos y la disminución de calidad de vida del paciente.

Se están desarrollando nuevas moléculas que mejoren el pronóstico de esta patología. Un claro ejemplo son los inhibidores de la tirosin quinasa de Bruton (iBTK), una quinasa con gran implicación en la patogenia de la LLC. Hasta el momento, el único comercializado con indicación para la LLC es ibrutinib.

Debido a los resultados prometedores obtenidos con este fármaco, se están desarrollando ensayos con nuevos iBTK. Estos son acalabrutinib, espebrutinib, tirabrutinib y zanubrutinib. El objetivo de esta revisión es recopilar los resultados de dichos ensayos para ver la efectividad y seguridad y determinar la posible indicación de los nuevos iBTK como terapia de la LLC.

Ibrutinib aumenta la supervivencia global (SG), las remisiones y la supervivencia libre de progresión (SLP). Sin embargo, también presenta inconvenientes como son su elevado coste y las reacciones adversas derivadas de la inhibición de dianas off-target. Por el momento, los nuevos iBTK están demostrando ser igual o más potentes que ibrutinib en terapia de segunda línea con menos efectos adversos asociados. Destaca acalabrutinib por presentar elevadas tasas de respuesta global (TRG).

A día de hoy no se han realizado ensayos clínicos suficientes como para concluir la superioridad (en cuanto a eficacia y seguridad) de unos sobre otros, pero sí para saber que son grandes promesas en el campo de la hematología.

Palabras clave: leucemia linfocítica crónica, ibrutinib, acalabrutinib, inhibidores de la tirosin quinasa de Bruton, eficacia.

ÍNDICE

☞ INTRODUCCIÓN (Página 1-9)

- Leucemia linfocítica crónica. Concepto. Prevalencia (Página 1)
- Patogenia (Página 1-3)
- Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (Página 3-9)

☞ OBJETIVOS (Página 10)

☞ METODOLOGÍA (Página 11)

☞ RESULTADO Y DISCUSIÓN (Página 12-32)

- Inhibidores de la tirosin quinasa de Bruton (Página 12-31)
 - Aspectos farmacológicos: mecanismo de acción
 - Grado de innovación terapéutica: estudios de eficacia y seguridad y análisis de costes

☞ CONCLUSIONES (Página 33)

☞ BIBLIOGRAFÍA (Página 34-37)

INTRODUCCIÓN

❖ LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA. CONCEPTO. PREVALENCIA

La LLC es una neoplasia de origen autoinmune. Se caracteriza por una proliferación y acumulación de linfocitos tipo B maduros en ganglios, médula ósea, sangre periférica y bazo (Scarfò et al,2016). Las células B de los pacientes con LLC expresan niveles bajos de inmunoglobulina (Ig) y son CD5 y CD23 positivas. Va acompañada de linfadenopatías, infecciones recurrentes, hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia (Kay et al,2002).

Es típica de adultos del mundo occidental. El 90% de las personas diagnosticadas de leucemia tienen más de 50 años y es mínimo el número de casos por debajo de los 30, siendo la mediana al diagnóstico de 70 años (IPT, 38/2017. V1).

Es de evolución heterogénea. En aproximadamente la mitad de los casos, las células de leucemia expresan Ig codificada por genes de región variable de cadena pesada (IGHV) no mutados, lo que se asocia con una variante más agresiva. Por el contrario, los pacientes con células de LLC que expresan Ig codificada por IGHV mutados suelen presentar una enfermedad menos grave (Pathol,2014).

Algunas mutaciones provocan que la patología sea de progresión rápida y con un diagnóstico desfavorable, como las deleciones de 17p y 11q o la trisomía 12q (Abbvie).

❖ PATOGENIA

El microentorno de las células leucémicas puede afectar al crecimiento y supervivencia de las mismas. En cuanto a la patogenia de dicha enfermedad, merecen especial mención los receptores de quimiocinas y el receptor de células B(BCR) ya que permiten que las células leucémicas se alojen en tejidos linfoides. Por ello hay una búsqueda de agentes que interfieran en la señalización de dichos receptores y puedan ser usados como tratamiento principal (Pathol,2014).

La activación de BCR favorece el reclutamiento de las tirosin quinasas LYN y SYK. Esto conlleva a la fosforilación del inmunorreceptor CD79 compuesto por dos cadenas: CD79a y CD79b. Este desempeña un papel crítico en la maduración y activación de las células B (Naeim et al,2013).

La fosforilación de CD79 provoca el reclutamiento de proteínas adaptadoras y otras quinasas como la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y la tirosin quinasa de bruton(BTK) (Zhang y Kipps,2014). La PI3K activa conduce a la activación de la proteína Akt (proteína quinasa B). La activación anormal de esta vía conduce a una respuesta proliferativa y antiapoptótica que se relaciona con el desarrollo de múltiples tipos de cáncer. Akt inactiva varios factores proapoptóticos y activa factores de expresión de genes anti-apoptóticos como NF-KB (Pinzón et al,2009).

En el subgrupo de LLC no mutada se expresa en los linfocitos B una proteína de 70 kilodalton asociada con la cadena Z del receptor de células T denominada ZAP70. La expresión de esta proteína puede contribuir a una evolución agresiva de la enfermedad puesto que facilita el reclutamiento de SYK (Ruiz y Tarin,2006).

Por otro lado, la activación de BCR mejora la expresión de quimiocinas importantes que atraen a células accesorias del microentorno, como son las células T reguladoras.

CD38 es un marcador importante de la LLC. Cuando se une a su ligando CD31 se activa la vía zap, lo que aumenta la proliferación de células leucémicas (Zhang y Kipps,2014).

El receptor de quimiocinas CXCR4 tiene gran implicación en la patogénesis de la LLC. Favorece la movilización de calcio, activa la PI3K, activa el anticuerpo p44/42 MAPKS (requerido para la transducción de señales mitogénicas), STAT3 (proteína que favorece la proliferación de células B a través de la inhibición de la apoptosis) y favorece la quimiotaxis de células leucémicas (Lenormand et al, 1998; Levy et lee,2002; Zhang y Kipps,2014).

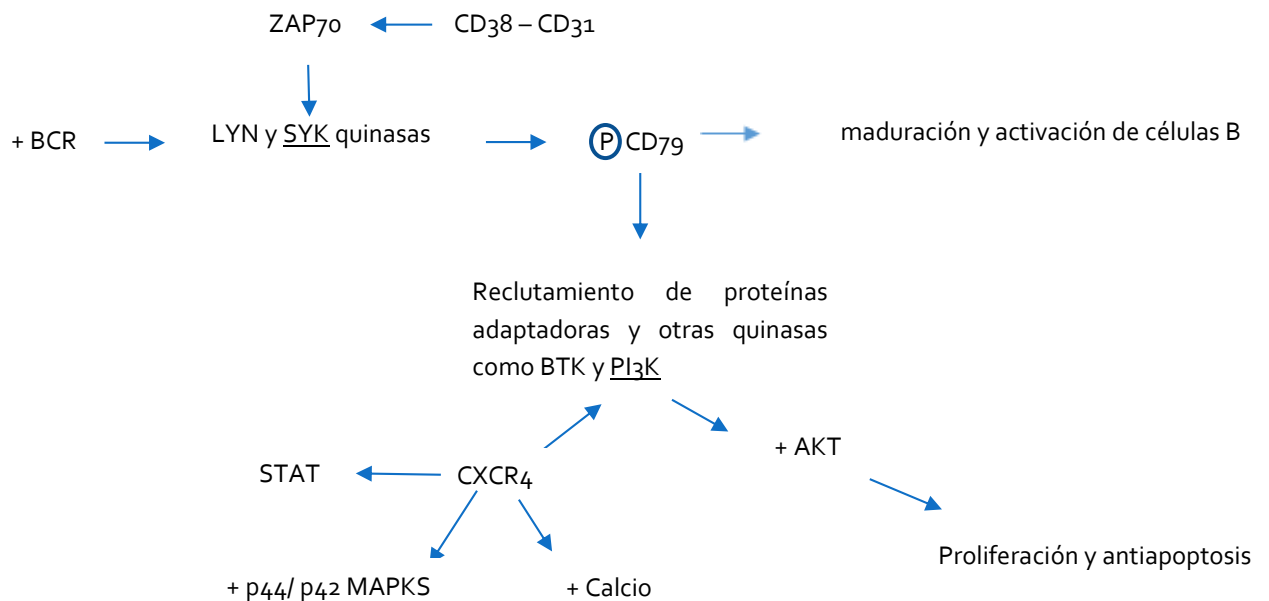


Figura 1. Patogenia de la LLC

BCR: receptor células B; Btk: tirosin quinasa de Bruton; CXCR4: receptor de quimiocinas; PI3K: fosfatidilinositol-3-quinasa.

❖ TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

En los últimos años ha habido un gran avance en cuanto al pronóstico y tratamiento de la enfermedad lo que ha permitido un aumento de la supervivencia.

Inicialmente, la mayoría de los pacientes presentan una linfocitosis asintomática y no precisan tratamiento. En estos casos se recomienda un seguimiento periódico. Sin embargo, la farmacoterapia está indicada en los pacientes con enfermedad avanzada o sintomática, alta carga tumoral, presencia de síntomas B o infecciones de repetición (IPT, 38/2017. V1).

Como terapia inicial de la LLC existen distintas alternativas:

1. TERAPIA ANTITUMORAL:

Esta terapia se lleva a cabo para disminuir la progresión de la enfermedad.

1.1. Quimioterapia: se realiza de forma aislada o junto a otros tratamientos. Puede consistir en uno o varios agentes que se toman por vía oral o bien por vía intravenosa diluida en un

suero de infusión. Se lleva a cabo con periodos de descanso para permitir la recuperación del paciente. Suele darse un ciclo de quimioterapia cada 4 semanas. Las terapias que incluyen varios fármacos combinados por vía intravenosa se suelen administrar por un máximo de 6 meses y las que son por vía oral en régimen de monoterapia pueden durar hasta 12 meses. En la quimioterapia para LLC se usa (Aeal,2017):

- Análogos de la purina: actúan como antimetabolitos del adenilato, lo que provoca una inhibición o una anomalía de la síntesis de ADN. Esto impide la proliferación celular (Vademécum,2017). Dentro de este grupo los más importantes son los siguientes: fludarabina, pentostatina y cladribina. La más usada es la fludarabina y se puede dar tanto por vía oral como intravenosa. Sus principales efectos adversos son sobre la médula ósea y el aumento de infecciones. No está recomendada en personas mayores ni en aquellas con problemas renales (Aeal,2017).
- Agentes alquilantes: clorambucil y ciclofosfamida. Interfieren en la replicación. Forman enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y la parte nucleófila de las bases nitrogenadas. Esto provoca el bloqueo de la replicación y transcripción impidiéndose la síntesis de proteínas. Actúan en todo el ciclo celular, pero ejercen mayor efecto sobre las células de rápida división (Benedí y Gómez,2006). Son menos eficaces, pero causan menos efectos adversos sobre la médula. El clorambucil en combinación con rituximab se usa más en personas mayores o con comorbilidades (pacientes no fit). En los jóvenes (pacientes fit) la terapia habitual es la ciclofosfamida normalmente combinada con fludarabina y rituximab (terapia denominada FCR) (Aeal,2017).
- Bendamustina: agente alquilante con propiedades similares a los análogos de purina. Se administra vía intravenosa. Está indicada en monoterapia o en combinación con rituximab en aquellos pacientes que no pueden tomar fludarabina (Aeal,2017).

En combinación con los anteriores se pueden usar otros agentes anticancerosos como:

- Doxorrubicina: pertenece al grupo de las antraciclinas. Funciona como un agente que se intercala en la hélice del ADN ejerciendo una actividad antitumoral al impedir la replicación y transcripción (Pediamécum,2015).
- Etopósido: epipodofilotoxina inhibidora de la topoisomerasa II (Pediamécum,2015).
- Oxaliplatino: forma puentes inter e intracatenarios con el ADN impidiendo su síntesis (Vademécum,2015).
- Vincristina: alcaloide que se une a los microtúbulos evitando su polimerización (Vademécum, 2016).

La quimioterapia puede curar leucemias agudas, pero en aquellos tumores de crecimiento lento solo ayuda a disminuir la masa tumoral. Entre sus ventajas destaca la posibilidad de curar el cáncer, enlentece la progresión de la enfermedad, evita la metástasis y mejora los síntomas del cáncer (Cáncer.org, 2018).

Sin embargo, también presenta inconvenientes puesto que ataca tanto a células tumorales como a células sanas. Cada fármaco tiene un perfil de toxicidad distinto del que se derivan las limitaciones de uso. Los efectos adversos más comunes de la quimioterapia son náuseas, granulocitopenia, vómitos, flebitis, anemia, pérdida de cabello y posibles infecciones. Estos efectos se pueden disminuir con la toma de otros medicamentos. Normalmente desaparecen al acabar el tratamiento (Aeal,2017).

1.2. Anticuerpos monoclonales: se unen y destruyen al antígeno de superficie de las células B leucémicas. Hay dos tipos según el antígeno al que se dirigen(Aeal,2017):

-Anticuerpos anti CD-20:

- Rituximab: anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano (Vademécum,2019). Es el más usado junto a quimioterapia como primera o segunda línea (Aeal,2017; Oncohealth,2019).
- Ofatumumab: anticuerpo monoclonal humano (IPT, 2015.V2). Útil en pacientes que no responden a otros tratamientos. Se puede usar en combinación con clorambucil o bendamustina en aquellos en los que no se considera adecuada la terapia con fludarabina. También se puede usar en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en casos de recidivas (Aeal,2017; Oncohealth,2019).
- Obinutuzumab: anticuerpo monoclonal recombinante antiCD20 humanizado (IPT, 5/2019. V1). Junto a clorambucil forma el tratamiento inicial para personas mayores con condiciones médicas. Es más activo que la combinación de clorambucil con rituximab. Se debe tomar corticoides antes de empezar a tomar obinutuzumab para evitar efectos adversos (Aeal,2017; Oncohealth,2019).

Estos anticuerpos se administran vía intravenosa por infusión lenta durante varias horas. Pueden inducir efectos adversos durante la administración o a las horas como fiebre, escalofríos, erupciones cutáneas, tos, mareos o dolor de pecho. Se administran corticoides antes de la infusión para evitar estos problemas. A la larga, pueden provocar aumento del riesgo de infecciones al ser inmunosupresores (Aeal,2017).

-Anticuerpos anti CD-52:

- Alemtuzumab: anticuerpo monoclonal humanizado (IPT, 2015.V1). Se administra a pacientes que no han respondido a la quimioterapia. Es útil en pacientes con delección del p17. Se puede administrar vía intravenosa o subcutánea. Su comercialización está suspendida pudiéndose usar solo con un uso compasivo del medicamento en casos como delecciones del 17p o mutación del gen p53 (Aeal,2017; Oncohealth,2019).

1.3. Nuevos fármacos: se han desarrollado medicamentos selectivos para las células de LLC gracias al descubrimiento de las vías y mecanismos de desarrollo y proliferación de las células tumorales.

- Ibrutinib: actúa inhibiendo la BTK. Es útil como terapia de primera línea y en pacientes que han recaído tras otros tratamientos. Se administra por vía oral y produce efectos secundarios como trombocitopenia, hemorragias, diarrea, cansancio e infecciones. Está autorizado su uso en monoterapia y se está investigando en combinación con otros tratamientos (Aeal,2017).
- Idelalisib: inhibe la PI3K que es hiperactiva en la LLC y fundamental para numerosas vías de señalización para la proliferación, supervivencia, migración y retención de células malignas en los tejidos linfoides y en la médula ósea. Se puede administrar a pacientes que han recibido un tratamiento anterior. También se usa como primera línea en pacientes con delección 17p o mutación de TP53 en los que no es adecuado otro tratamiento. Se administra por vía oral 2 veces al día. Entre sus reacciones adversas más comunes se encuentran: diarrea, neutropenia, linfocitosis, aumento de las transaminasas, infecciones, exantema y aumento de los triglicéridos (Zydelig®, INN, ficha técnica AEMPS).
- Lenalidomida: es un inmunomodulador que inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales, potencia la inmunidad celular mediada por células T y natural killers e inhibe la angiogénesis y la producción de citoquinas proinflamatorias por monocitos. Está indicado en el mieloma múltiple, linfoma del manto y síndrome mielodisplásico y está en investigación como tratamiento de mantenimiento de la LLC para evitar recaídas. Como tratamiento de primera línea no ha dado buenos resultados. Los efectos adversos destacados del uso de lenalidomida son trombosis, neutropenia y trombocitopenia. Se administra por vía oral (Revlimid®, INN, ficha técnica AEMPS).

- **Venetoclax**: es un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2. Está indicado en LLC en combinación con rituximab en terapia de segunda línea. En monoterapia está indicado para pacientes con delección 17p o mutación del gen tp53 en pacientes que no responden a otros tratamientos. Se administra por vía oral aumentando la dosis progresivamente. Entre sus reacciones adversas destacan infecciones, neutropenia, anemia, linfocitopenia, hiperpotasemia, diarreas y vómitos (Venclyxto®, INN, ficha técnica AEMPS).

La elección del tratamiento se establece en base a la edad y tolerancia del paciente. También se tiene en cuenta la presencia o ausencia de del 17p /mutación TP53. Por tanto, debe individualizarse el tratamiento de elección para cada paciente. (IPT, 38/2017. V1).

Según la opinión consensuada de los miembros del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC) se deben llevar a cabo esta selección de tratamientos en pacientes afectados con LLC indicada en las figuras 2 y 3.

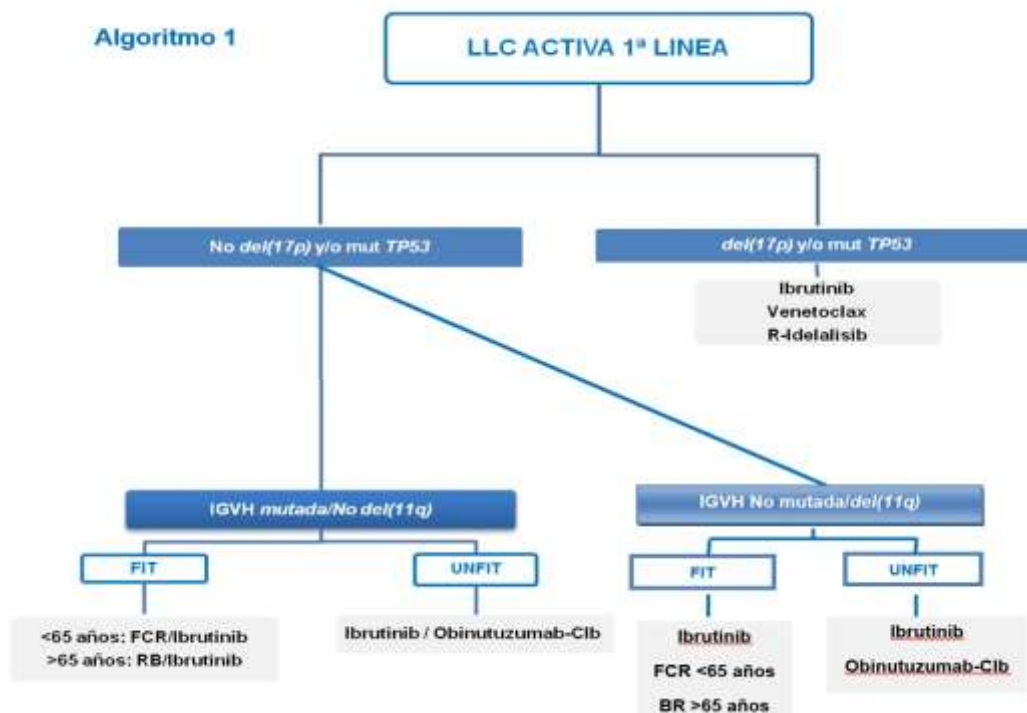


Figura 2. Algoritmo de decisión de tratamiento en leucemia linfocítica crónica 1º línea. Tomada de: (guía nacional de leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico).

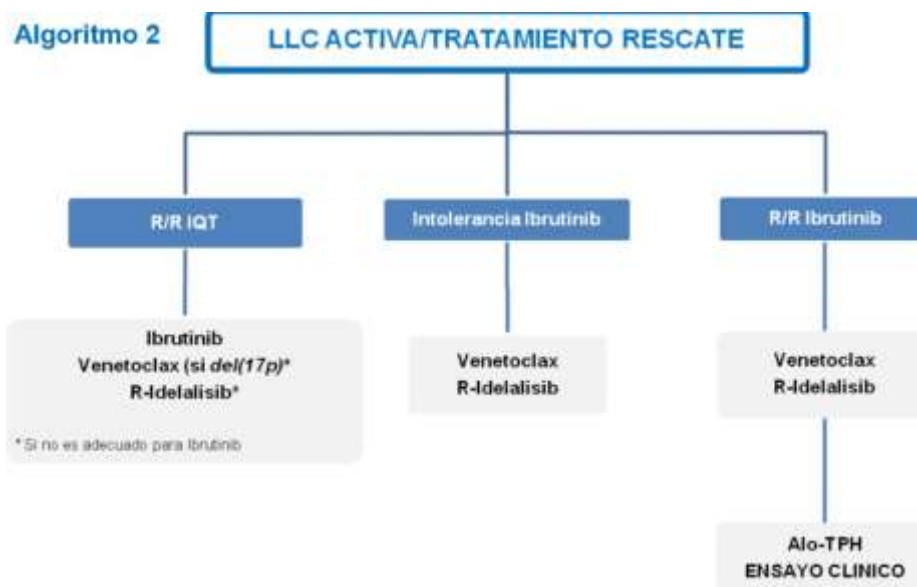


Figura 3. Algoritmo de decisión de tratamiento en LLC tratamiento de rescate. Tomada de: (guía nacional de leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico).

2. TERAPIA COMPLEMENTARIA

Esta terapia se lleva a cabo con el fin de disminuir los síntomas asociados a la LLC y evitar complicaciones.

2.1. Corticoides: los más usados son prednisona, dexametasona y metilprednisolona. Imitan los efectos de las hormonas naturales, sobre todo de las producidas en las glándulas suprarrenales. Son antiinflamatorios e inmunosupresores. Pueden administrarse por vía oral o intravenosa. Sus efectos adversos más destacados son hiperglucemia, osteoporosis, hipertensión e infecciones entre otros(Aeal,2017).

2.2. Radiación: consiste en usar rayos X u otras partículas para destruir las células tumorales. Su uso está limitado como paliativo en pacientes en edad avanzada con efectos graves y con resistencia a los medicamentos. También se puede utilizar un tratamiento localizado de radioterapia cuando hay zonas pequeñas del cuerpo afectadas(Cáncer.net,2017; Aeal,2017)

2.3. Cirugía: la esplenectomía es una opción cuando la radioterapia y quimioterapia no consiguen disminuir el tamaño del bazo (Aeal,2017)

2.4. Leucoféresis: consiste en extraer células de la sangre antes de llevar a cabo la quimioterapia para aumentar su efecto y evitar problemas de circulación y daños en el riñón. El método consiste en pasar la sangre del paciente a través de un separador celular que extrae los glóbulos blancos y el resto de células sanguíneas lo devuelve al torrente sanguíneo del paciente (Aeal,2017).

2.5. Transplante: consiste en sustituir la médula ósea leucémica por células madre hematopoyéticas procedentes de una médula ósea sana. En la LLC el tipo de transplante que se lleva a cabo es el alogénico. En este tipo de transplante se usan células madre donadas. El objetivo es acabar con las células cancerosas usando quimio o radioterapia para que las células transplantadas creen una nueva médula ósea (Cáncer.net,2017).

OBJETIVOS

La LLC es una enfermedad autoinmune que puede llegar a ser mortal en un alto porcentaje de casos. Los tratamientos hasta hoy día conocidos presentan una gran cantidad de efectos adversos y además no siempre producen el beneficio esperado. Por ello existe un alto interés en desarrollar nuevas dianas terapéuticas. Tras el conocimiento del papel de la BTK en la proliferación de células B se han empezado a investigar los inhibidores de dicho receptor como posible tratamiento de la LLC. Hasta la fecha, sólo está comercializado un iBTK (ibrutinib), pero se están realizando ensayos con otros nuevos agentes que actúan por el mismo mecanismo de acción. Al ser muy novedosos son escasos los estudios sobre seguridad y efectividad.

Esta revisión tiene como objetivo principal demostrar las ventajas de tales inhibidores frente a otros tratamientos de la LLC; y presentar los avances de nuevas moléculas, aún no comercializadas, pero con un alto potencial como tratamiento de esta neoplasia.

Los criterios analizados serán:

- el **análisis de eficacia** (ensayos clínicos de eficacia y seguridad) definiéndose la eficacia como: " el efecto que tiene un fármaco sobre la salud del organismo en unas condiciones óptimas de trabajo" (Lam et al, 2008) y
- el **análisis de eficiencia** (evaluación económica de los costes) (Lam et al, 2008).

Limitaciones del estudio: varios ensayos mencionados en este trabajo se encuentran actualmente en marcha por lo que no hay resultados concluyentes. Además, el único iBTK comercializado hasta la fecha es ibrutinib por lo que no están disponibles estudios de eficiencia del resto de los fármacos mencionados.

METODOLOGÍA

En este estudio, se ha realizado una revisión bibliográfica de documentos, artículos científicos, libros y webs de interés, todos relacionados con la leucemia linfocítica crónica. La búsqueda de páginas webs se hizo a través de google, introduciendo las palabras clave: leucemia linfocítica crónica, inhibidores de la tirosin quinasa de bruton o el nombre de los fármacos seguido de las palabras coste, eficacia, seguridad, eficiencia o LLC.

Para la búsqueda de artículos, se usaron **bases de datos**, principalmente PubMed, aunque también se hizo uso de Web of Science, Scopus, Cochrane y Medline. Para la búsqueda de ensayos clínicos se buscó información en las páginas UpToDate, Clinicaltrials y EPAR. Algunos artículos se buscaron directamente en la web de la **revista Elsevier** o a través de **Google académico**.

Las fichas técnicas se localizaron en **CIMA**, apartado de la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Fue usado un artículo del hospital Virgen del Rocío y también se obtuvo información del manual Amir de hematología (11ª edición).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

❖ INHIBIDORES DE LA TIROSIN QUINASA DE BRUTON

La BTK es una tirosina quinasa no receptora. Toma su nombre de un pediatra militar de estados unidos llamado Coronel Odgen C. Bruton. Él describió la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, caracterizada por una disminución en el recuento de células B maduras, lo que genera una inmunodeficiencia. 40 años más tarde se descubrió que el gen responsable de dicha enfermedad era la BTK. BTK está implicada en variedad de rutas de señalización, incluida la ruta de maduración de células B. De ahí la importancia de los inhibidores de BTK para el tratamiento de patologías de células B, entre ellas la LLC (Hutchinson y Dyer, 2014).

✚ IBRUTINIB

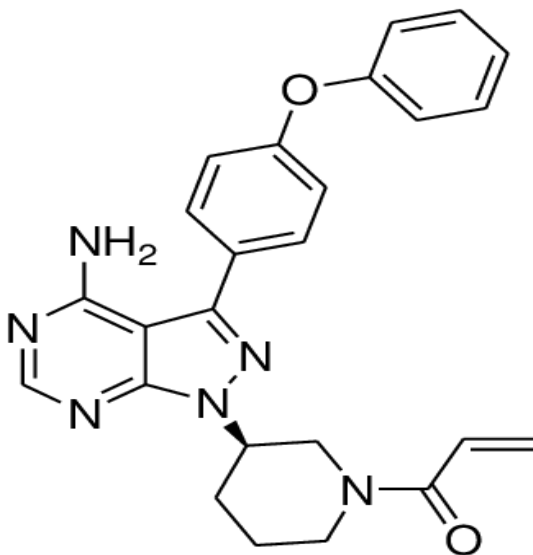


Figura 4. Estructura molecular de ibrutinib. Tomada de: (Dhingra y Sachdeva, 2014).

➤ Mecanismo de acción

El 12 de marzo de 2013, la agencia europea del medicamento designó a ibrutinib como medicamento huérfano. Su mecanismo de acción consiste en inhibir a la BTK al formar un enlace covalente con el residuo 481 de una cisteína situada en el sitio activo. La mutación de BTK es uno de los mecanismos de resistencia al fármaco. El aclaramiento de este fármaco es rápido pero la inhibición de la función de la BTK es de forma sostenida en el tiempo puesto que es irreversible (IPT, 38/2017. V1).

Gracias a diversos estudios preclínicos se puede afirmar que ibrutinib inhibe in vivo la proliferación y supervivencia de linfocitos B neoplásicos. In vitro se ha demostrado que impide la adhesión a sustratos y la migración celular.

Ibrutinib está indicado en monoterapia para el tratamiento del linfoma de células del manto en recaída o refractario y para la macroglobulinemia de Waldenström en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo o de primera línea en aquellos que en los que no se considera apropiada la quimioterapia.

Es el único inhibidor de la BTK aprobado actualmente para la LLC. Está indicado en monoterapia en pacientes que no han sido previamente tratados y en monoterapia o combinación con bendamustina y rituximab en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo (Imbruvica®, INN, ficha técnica AEMPS).

En pacientes que presenten mutaciones (deleción del 17p o mutación TP53) y que no sean susceptibles de tratar con quimioterapia, ibrutinib está autorizado como primera línea. (IPT, 38/2017. V1).

Para tratar esta enfermedad la dosis establecida es de 420 mg una vez al día. Esta dosis corresponde a 3 cápsulas del fármaco. El tratamiento se debe continuar hasta una progresión de la enfermedad o intolerancia del paciente (Imbruvica®, INN, ficha técnica AEMPS).

Presenta reacciones adversas importantes derivadas del bloqueo de otras quinasas como son el receptor de crecimiento epidérmico, la interleuquina 2 dependiente de linfocitos T, la quinasa asociada al cromosoma X dependiente de linfocitos T y la tirosin quinasa expresada en hepatocarcinoma (Guanchiale, 2018). Las más comunes son diarrea, neutropenia, náuseas, exantema, hemorragia y pirexia. También se han descrito reacciones adversas más graves como son las sanguíneas (neutropenia y trombocitopenia) y neumonía (Imbruvica®, INN, ficha técnica AEMPS).

➤ Estudios de eficacia y seguridad

1. Estudio RESONATE-2 (PCYC-1115-CA)

Consiste en un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado y abierto de ibrutinib frente a clorambucilo, el cual era considerado el tratamiento de primera línea para la LLC en el momento del estudio.

Se realizó en 269 pacientes de mínimo 65 años que presentaban LLC (249) o linfoma linfocítico (20). No habían sido tratados previamente y requerían tratamiento. Estos no podían ser tratados con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab al presentar comorbilidades (pacientes no fit).

Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos:

- Grupo 1: 136 pacientes a los que se les administró 420 mg de ibrutinib una vez al día por vía oral hasta producir toxicidad o progresión de la enfermedad. Los que no sufrieron progresión de la enfermedad fueron reclutados para otro estudio cuyo objetivo era conocer la supervivencia libre de progresión a los 5 años de tratamiento con ibrutinib (estudio PCYC-1106).
- Grupo 2: 133 pacientes a los que se les administró 0,5 mg/kg de clorambucilo oral en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. Se realizaron un mínimo de 3 ciclos y un máximo de 12. De estos, los que presentaron progresión de la enfermedad pasaron a tratarse con ibrutinib siendo objeto de estudio del PCYC-1106.

Los resultados obtenidos a los 18 meses de estudio fueron: una SLP de ibrutinib superior a la de clorambucilo con un 84% de reducción relativa del riesgo de progresión o muerte a lo largo del estudio. La SG medida a los 24 meses de estudio, también fue más prolongada en el grupo de ibrutinib. Del grupo de ibrutinib fallecieron 3 pacientes y 17 de los pertenecientes al grupo de clorambucilo. Las remisiones completas (RC) fueron del 2% en el grupo de clorambucilo frente al 4% en el de ibrutinib y la tasa de remisiones parciales (RP) con linfocitosis de los pacientes tratados con ibrutinib fue del 4%.

En cuanto a los parámetros hematológicos, se obtuvo mayor mejoría en el grupo de ibrutinib.

A Progression-free Survival According to Independent Assessment

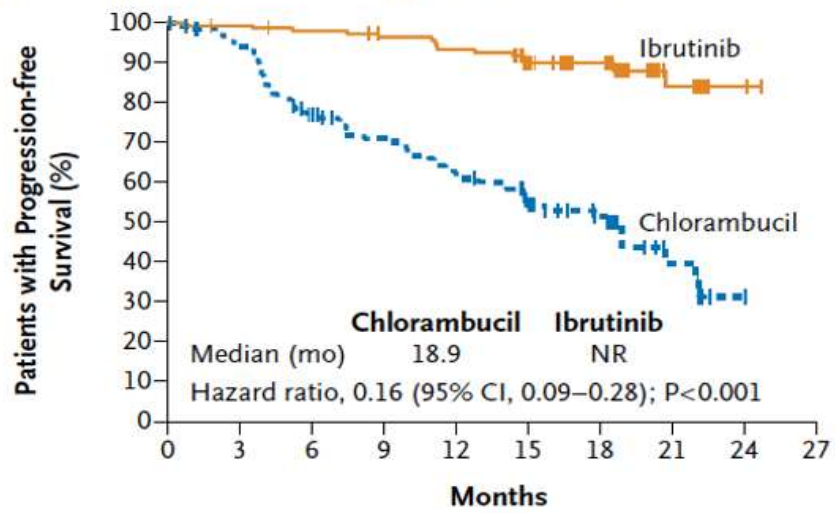


Figura 5. Supervivencia libre progresión de ibrutinib vs clorambucilo. Tomada de: (IPT, 38/2017. V1).

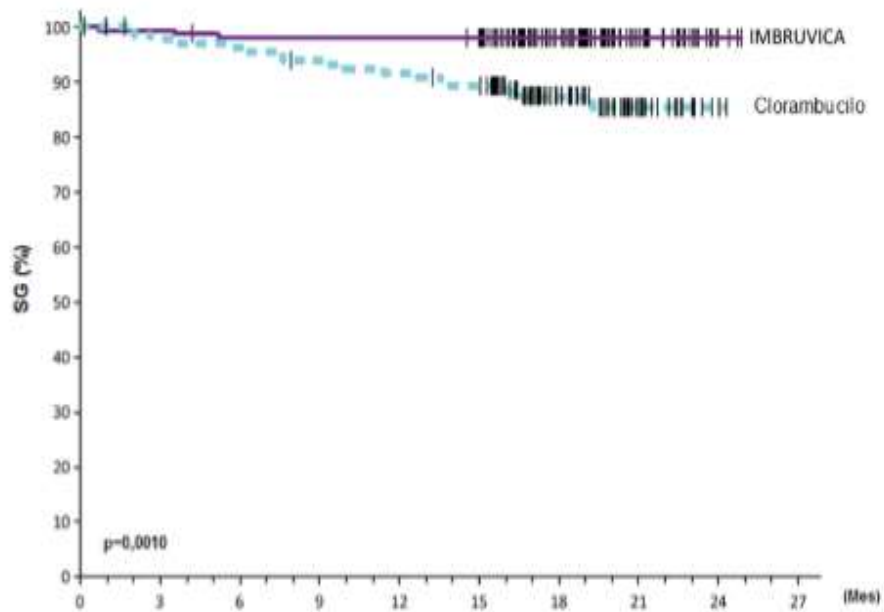


Figura 6. Supervivencia global de ibrutinib vs clorambucilo. Tomada de: (IPT, 38/2017. V1).

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

Figura 7. Resultados del estudio RESONATE- 2. Tomada del Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

La autorización de ibrutinib como tratamiento de primera línea se basó en este estudio (IPT, 38/2017. V1).

En 2016 se actualizaron los datos. El seguimiento realizado fue de 28.6 meses. A los 24 meses la SLP fue de 89% en los pacientes tratados con ibrutinib frente a un 34% en los del grupo de clorambucilo. La mediana de SLP del grupo de ibrutinib siguió sin alcanzarse. En el grupo de ibrutinib, las respuestas mejoraron con el tiempo, a los 18 meses de tratamiento las remisiones fueron del 11% mientras que a los 28 meses resultaron ser del 18%. La SG fue de 95% (ibrutinib) vs un 84%(clorambucilo).

2. Estudio PCYC-1102-CA

Estudio multicéntrico, abierto realizado para demostrar la eficacia y seguridad del ibrutinib como tratamiento de 2ª línea. 51 pacientes de unos 68 años aproximadamente de edad con LLC refractaria o en recaída recibieron 420 mg de ibrutinib al día hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Se realizó un tratamiento de una mediana de 16,4 meses. Estos pacientes fueron tratados previamente con una mediana de 4 tratamientos como son: un análogo de nucleósidos, rituximab, un alquilante, bendamustina y ofatumumab.

Los resultados obtenidos fueron una RP del 64,7% a los 16,4 meses de tratamiento. Se tardó unos 2 meses en obtener respuesta. La duración de la respuesta varió entre 3,9 y 24,2 meses (Imbruvica®, INN, ficha técnica AEMPS).

3. Estudio de ibrutinib en pacientes con alteraciones del gen TP53

Consistió en un estudio en fase II unicéntrico en 51 pacientes con LLC que presentaban delección del 17p o mutación del TP53. 35 de ellos eran tratados en primera línea y los otros 16 tenían una recaída o refractariedad (RR). El ensayo se siguió durante 24 meses.

Los resultados obtenidos fueron una respuesta del 97% de los pacientes tratados con ibrutinib como primera línea (todas fueron RP). 12 de los 16 pacientes que presentaban RR presentaron respuesta. A los 24 meses la SLP fue del 82% para todos y la SG fue del 74% en los que presentaban RR y del 80% en los tratados por primera vez. Los casos de progresión de la enfermedad fueron del 9% en los tratados como primera línea y del 20% en los RR (IPT, 38/2017. V1).

4. Estudio PCYC-1112-CA

Estudio de fase III multicéntrico, abierto y aleatorizado en el que se comparó el ibrutinib con ofatumumab (anticuerpo anti-CD20) en 391 pacientes de una mediana de 67 años con LLC en recaída o refractarios. Se aleatorizaron en proporción 1:1 :

- Grupo 1: 420 mg de ibrutinib diarios hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad
- Grupo 2: hasta 12 dosis de entre 300 y 2000 mg de ofatumumab. De estos, 57 fueron cambiados al grupo de ibrutinib tras presentar progresión de la leucemia.

Todos fueron tratados previamente con una mediana de 2 tratamientos (recibieron de 1 a 13 tratamientos previos)

La SLP fue del 78% para los pacientes tratados con ibrutinib y la SG fue del 57%. La TRG (incluyendo RP con linfocitosis) fue del 4,1% en el grupo de ofatumumab frente a un 62,6 del grupo de ibrutinib (Imbruvica®, INN, ficha técnica AEMPS).

Criterio de valoración	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Mediana de SLP	No alcanzada	8,1 meses
	HR = 0,215 [IC 95%: 0,146; 0,317]	
SG ^a	HR = 0,434 [IC 95%: 0,238; 0,789] ^b	
	HR = 0,387 [IC 95%: 0,216; 0,695] ^c	
TRG ^{d, e} (%)	42,6	4,1
TRG, incluyendo RP con linfocitosis ^d (%)	62,6	4,1

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; TRG = tasa de respuesta global; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial

^a Mediana de la SG no alcanzada en ninguno de los grupos. $p < 0,005$ para SG.

^b Los pacientes aleatorizados a ofatumumab fueron censurados al iniciar el tratamiento con IMBRUVICA.

^c Análisis de sensibilidad en el que los pacientes que cambiaron del grupo de ofatumumab no fueron censurados en la fecha de la primera dosis de IMBRUVICA.

^d Conforme al CRI. Fue necesario repetir las TC para confirmar la respuesta.

^e Todas las respuestas alcanzadas fueron RP; $p < 0,0001$ para la TRG.

Figura 8. Resultados del estudio PCYC-1112-CA. Tomada de: (Imbruvica®, INN, ficha técnica AEMPS).

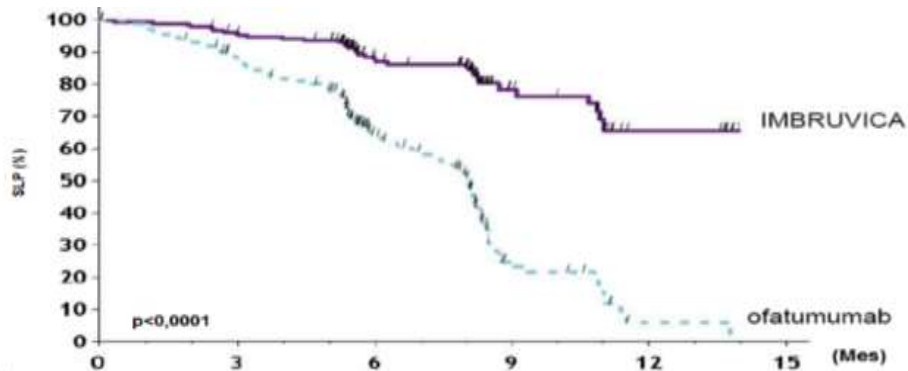


Figura 9. Supervivencia libre de progresión de ibrutinib vs ofatumumab. Tomada de: (Imbruvica®, INN, ficha técnica AEMPS).

5. Estudio CLL3001

Estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de ibrutinib en combinación con rituximab y bendamustina. Se realizó en 578 pacientes aleatorizados en proporción uno a uno:

- Grupo 1: 420 mg de ibrutinib diarios en combinación con bendamustina y rituximab.

- Grupo 2: placebo en combinación con bendamustina y rituximab. 90 de estos cambiaron a ibrutinib tras progresión de la enfermedad.

Ambos grupos recibieron como máximo 6 ciclos de 28 días de bendamustina y rituximab. La dosis administrada de este agente alquilante fue de 70 mg/ m² y del anticuerpo fue de 375 mg/m² el día 1 del primer ciclo y de 500 mg/m² el día 1 del resto de ciclos.

Criterio de valoración	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
SLP ^a		
Mediana (IC del 95%), meses	No alcanzada HR = 0,203 [IC del 95%: 0,150; 0,276]	13,3 (11,3; 13,9)
TRG ^b %	82,7	67,8
SG ^c	HR = 0,628 [IC del 95%: 0,385; 1,024]	

IC = intervalo de confianza, HR = hazard ratio; TRG = tasa de respuesta global; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión

^a Evaluado por CRI.

^b Evaluado por CRI, TRG (respuesta completa, respuesta completa con recuperación medular incompleta, respuesta nodular parcial, respuesta parcial).

^c Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los brazos.

Figura 10. Resultados del estudio CLL3001. Tomada de: (Imbruvica®, INN, ficha técnica AEMPS).

6. Estudio PCI-32765

Consistió en un estudio multicéntrico fase 1b-2. Se realizó en 85 pacientes; 51 recibieron 420 mg de ibrutinib y el resto 840mg hasta la aparición de toxicidad o progresión de la enfermedad. Las reacciones adversas que tuvieron lugar fueron de grado 1 o 2 predominantemente por lo que los pacientes podrían recibir un tratamiento prolongado de ibrutinib con efectos mínimos. La TRG fue del 71% independientemente de las terapias previas y de factores de riesgo. La SLP fue del 75% a los 26 meses y la SG fue del 83%. La dosis más alta se relacionó con la aparición de efectos adversos que llevaron a terminar con el tratamiento (Byrd et al, 2013).

➤ Estudios de costes

El problema de la terapia con ibrutinib es que a diferencia de las otras es diaria lo que aumenta su coste.

	Ibrutinib	Obinutuzumab-clorambucilo	R-bendamustina	Ofatumumab-clorambucilo
Precio unitario	Ibrutinib 140mg cápsulas c/ 90: 6.846,5 € Coste/unidad: 76.1€	Obinutuzumab 1000 mg : 4129 €	Rituximab 500mg: 1283,9 €/ Bendamustina 100mg: 170,9€	Ofatumumab 100mg: 2.249,5 €
Posología	420mg/día	Clorambucilo: 0.5 mg/Kg (1 a 15) Obinutuzumab: 1000 mg días 1,8,15 (ciclo 1) /28 días y día 1: 1000mg (ciclos 2 a 6) /28 días	Ciclo 1: Bendamustina 70mg/m2 D1y2 + Rituximab 375mg/m2 D0 cada 28 días Ciclos 2-6: Bendamustina 70mg/m2 D1y2 + Rituximab 500mg/m2 D1 cada 28 días (Total 168 días)	Ciclo 1: 300 mg (día 1) y 1000 mg (día 8)/28 días Ciclos posteriores: 1000 mg (día 1) /28 días
Coste (mediana) 2 años	166598,2€	33.030,4 €	15.431,2 €	14.172 €
Coste tratamiento completo	SLP: NA	TOTAL: 33.030,4 € SLP: 29.2 meses	TOTAL = SLP: 33.9 meses	Se recibieron 6 ciclos de media (siendo 12 ciclos el máximo posible) TOTAL: 14.172 € (6 ciclos) TOTAL: 28.354 € (12 ciclos) SLP: 22,4 meses
Coste incremental(diferencial)2 años	+ 133567,8€	referencia	- 17599,2 €	- 18858,4 €

Figura 11. Comparación de costes de tratamientos. Modificada de *Informe para la Guía*

Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Como podemos observar ibrutinib tiene un coste superior al resto de las terapias establecidas para la LLC. Es decisión del hospital el elegir una terapia frente a otra según criterios de eficiencia.

✚ ACALABRUTINIB

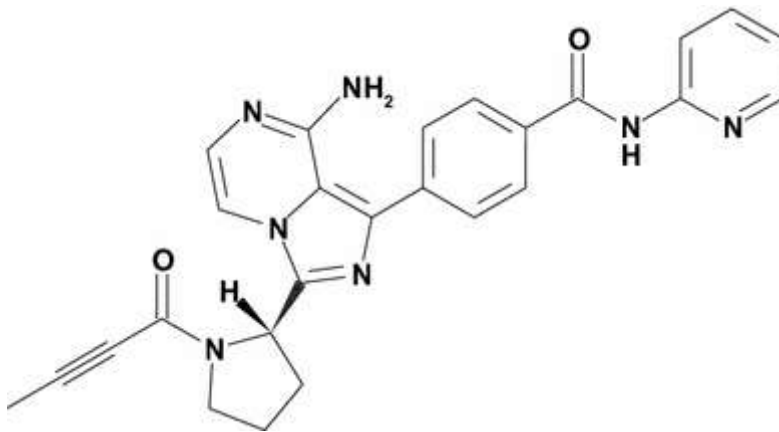


Figura 12. Estructura molecular del acalabrutinib. Tomada de: (Markham y Dhillon,2018).

➤ Mecanismo de acción

Acalabrutinib es un inhibidor irreversible de la BTK de segunda generación. Al igual que ibrutinib, se une al residuo 481 de una cisteína del centro activo. Es altamente selectivo lo que presenta una ventaja frente a ibrutinib. Además, muestra mejores aspectos farmacodinámicos puesto que se absorbe a gran velocidad, tiene una vida media corta y ocupa cerca del 100% del sitio activo de la enzima. Posee un mejor perfil de toxicidad puesto que no inhibe a las quinasas consideradas off-target (Guanchiale,2018).

En 2017 recibió una aprobación de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para pacientes con linfoma del manto refractario o recidivante. Actualmente se están realizando diversos estudios para evaluar la eficacia del acalabrutinib en la leucemia linfocítica crónica (O'Brien et Khan,2018).

➤ Estudios de eficacia y seguridad

1. Estudio ACE-CL-001

Estudio clínico de fase 1-2 multicéntrico. Su finalidad fue establecer la seguridad, eficacia, dosis adecuada y aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos del acalabrutinib en pacientes con LLC que hubieran probado previamente otro tratamiento.

Se realizó en 61 pacientes de unos 62 años con LLC que habían recibido una media de 3 tratamientos previos. El 31% de los pacientes tenía delección 17p, el 75% IGHV no mutada y el 18% delección 11q.

La fase I evaluó la dosis máxima tolerada y los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos; mientras que la fase II, evaluó la TRG, SLP y efectos adversos.

La dosis establecida fue de 100mg/12h. 8 de los 61 pacientes tuvieron que dejar el tratamiento por múltiples causas. El seguimiento del estudio fue de unos 14,3 meses.

Los efectos adversos descritos fueron cefalea, diarrea, aumento de peso e infecciones del tracto respiratorio superior. A diferencia de lo que pasaba con ibrutinib, no se describieron hemorragias ni se modificaron los niveles de inmunoglobulinas ni de linfocitos T, natural killers y monocitos.

Los resultados obtenidos fueron una TRG del 95%. En los pacientes con del 17p la respuesta fue del 100%.

Al poseer una vida media corta y al ser selectivo de BTK, se puede administrar 2 veces al día sin riesgo de aumentar la toxicidad.

A los 20 meses de seguimiento se presentó por la Sociedad Americana de Hematología una actualización de este estudio. Se hizo en 134 pacientes y la TRG fue de 93%, tardándose en alcanzar dicha respuesta una mediana de 4,7 meses. A los 18 meses de seguimiento la respuesta para los pacientes con delección 11q fue del 100% y para los que tenían delección 17p fue del 71%. La toxicidad obtenida fue igual a la del primer estudio (Guanchiale,2018).

Además, acalabrutinib se encuentra en diversos ensayos aún sin resultados detallados.

Algunos de estos estudios son:

- “Acalabrutinib, Venetoclax y Obinutuzumab para la terapia inicial de CLL”: ensayo abierto de fase II.
- “Acalabrutinib en sujetos con CLL recidivante / refractaria e intolerante a la terapia con ibrutinib”: ensayo abierto de fase II.

- “Acalabrutinib en pacientes con LLC/ linfoma linfocítico pequeño recurrente/ refractario con deleción 17p y sin tratamiento previo”: ensayo aleatorizado, abierto de fase II
- “Acalabrutinib con o sin obinutuzumab en el tratamiento de participantes con leucemia linfocítica crónica en etapa temprana o linfoma linfocítico pequeño”: ensayo abierto, aleatorizado de fase II.
- “Estudio de acalabrutinib frente a Ibrutinib en sujetos previamente tratados con CLL de alto riesgo”: ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de fase III.
- “Acalabrutinib en combinación con venetoclax con y sin obinutuzumab vs quimioinmunoterapia para la CLL no tratada previamente”: ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto de fase III.

(clinicaltrials).

✚ ESPEBRUTINIB

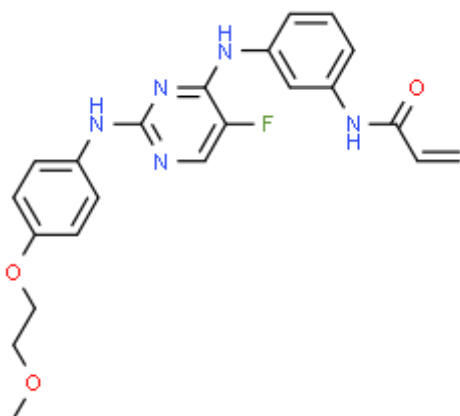


Figura 13. Estructura molecular de espebrutinib. Tomada de: www.chemspider.com

➤ Mecanismo de acción

Es una molécula que inhibe de forma rápida, prolongada y completa a la BTK, tanto in vivo como in vitro, por formación de un enlace covalente con la cisteína 481. Posee una vida media de unas 2 horas y se absorbe rápidamente. El grado de biodisponibilidad obtenido en un estudio con ratas fue moderado (Li et al, 2017).

➤ Estudios de eficacia y seguridad

1. Estudio en pacientes con LLC en recaída refractario, con linfoma linfocítico pequeño, macroglobulinemia de Waldenström o linfoma no Hodgkin de células B.

Se realizó un estudio de fase I, abierto y multicéntrico. Se realizó en un total de 113 personas de las cuales 84 tenían LLC/ linfoma linfocítico pequeño. Estos fueron tratados previamente con una mediana de 3 tratamientos (recibieron de 1 a 12). El estudio consistió en ir aumentando la dosis de manera que los pacientes tomaron de 125 a 1000mg de espebrutinib una vez al día y 375 y 500mg dos veces al día en ciclos de 28 días. Se incluyeron una cohorte de dosis-expansión de 750mg diarios (en la que participaron 25 pacientes con LLC) y otra de expansión preliminar de dosis de fase II de 500mg dos veces al día (participaron 27 pacientes con LLC). La edad media fue de 66,5 años. De los pacientes con LLC el 21,4% presentaban delección 11q, 23,8% delección 17p y 53,6% IGVH.

Los objetivos de dicho estudio fueron evaluar los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos, la seguridad y tolerabilidad, la actividad clínica y la dosis recomendada de espebrutinib para el estudio de fase II.

La TRG en los pacientes con CLL/ linfoma linfocítico pequeño que recibieron dosis dos veces al día fue del 53% y otro 10% obtuvo respuesta parcial con linfocitosis. Obtuvo menos durabilidad que otros inhibidores de BTK.

4 pacientes alcanzaron una toxicidad limitante de la dosis. De estos 4 solo uno tenía LLC y sufrió trombocitopenia de grado 4 a la dosis de 500mg/ 2 veces al día.

Las reacciones adversas más comunes observadas fueron diarrea, náuseas, fatiga, cefalea y pirexia.

Un total de 69 pacientes de los 113 del estudio suspendieron el tratamiento. De los 84 con LLC lo suspendieron 45. Los motivos de dicha interrupción fueron: progresión de la enfermedad (51 pacientes), solicitud del paciente (n=7), falta de respuesta (n=1), efectos adversos (n=7) y muerte (n=3).

El seguimiento del estudio fue de unos 13,4 meses y los pacientes recibieron una mediana de 9,1 ciclos.

Al igual que con ibrutinib, se observaron progresiones rápidas de la enfermedad al interrumpir el tratamiento con espebrutinib.

En cuanto a la farmacocinética, el espebrutinib se absorbió fácilmente y la concentración máxima se alcanzó a las 1-2h siguientes a la toma. La concentración máxima y el área bajo la curva fueron proporcionales a las dosis de entre 125-1000mg/día. Sin embargo, se observó una gran variabilidad interindividual para ambos parámetros.

El nivel de ocupación de BTK fue de más del 90% tras las 4h de la primera dosis durante el primer ciclo. En los pacientes que recibieron una única dosis la ocupación se redujo tras las primeras 24h; sin embargo, en los pacientes tratados con dos dosis diarias, la ocupación se mantuvo.

También se determinó el nivel de ocupación de BTK en los ganglios linfáticos de 11 pacientes. Se realizó con biopsias tomadas a las 4h tras la dosis. De los 11, 10 fueron evaluables. En 9 de ellos no se detectó BTK libre, mientras que el restante tenía una ocupación del 96%. En las muestras controles de pacientes no tratados los niveles de BTK libres fueron de más de 400 pg/ μ L.

Por tanto, el nivel de ocupación de BTK fue alto tanto en sangre periférica como en ganglios linfáticos.

En el 71% de los pacientes con LLC tratados con los cuatro niveles más altos de dosis se obtuvo un aumento de más del 50% de linfocitos con una mediana de 6 ciclos de tratamiento. El diámetro de los ganglios linfáticos se redujo en un 50% en el 60% de dichos pacientes. En los pacientes con delección 11q, delección 17p o IGHV no mutada se obtuvieron RP de 71%,69% y 63% respectivamente.

La duración de la respuesta obtenida fue inferior a la de ibrutinib o acalabrutinib (Brown et al,2016).

 TIRABRUTINIB

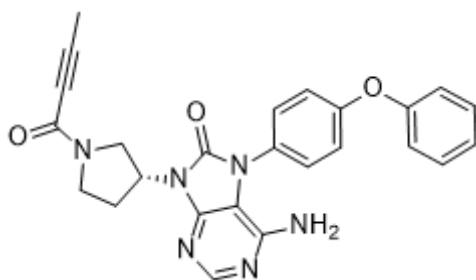


Figura 14. Estructura molecular de tirabrutinib. Tomada de: www.medkoo.com

➤ Mecanismo de acción

Es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de BTK. Bloquea a la BTK mediante el bloqueo de la fosforilación del residuo 223 de la tirosina. Posee una concentración inhibitoria del 50% de 2 nmol / L para la BTK.

Además, induce apoptosis de células B en concentraciones nanomolares lo que produce una inhibición del crecimiento del tumor. Los datos preclínicos obtenidos con tirabrutinib fueron prometedores, lo que ha impulsado a realizar más estudios con dicha sustancia.

En comparación con ibrutinib, produce menos riesgos de hemorragias. Se encuentra en el desarrollo inicial de la fase I, pero los resultados presentados en la reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología en 2013 indican una actividad comparable a ibrutinib en la LLC con posiblemente menos toxicidad (Wu et al, 2017).

➤ Estudios de eficacia y seguridad

1. Ensayo de tirabrutinib en tumores malignos de células B maduras en recaída y refractarios.

Se realizó un ensayo en fase II en 90 pacientes de mínimo 18 años que tenían un linfoma no Hodgkin recidivante o LLC.

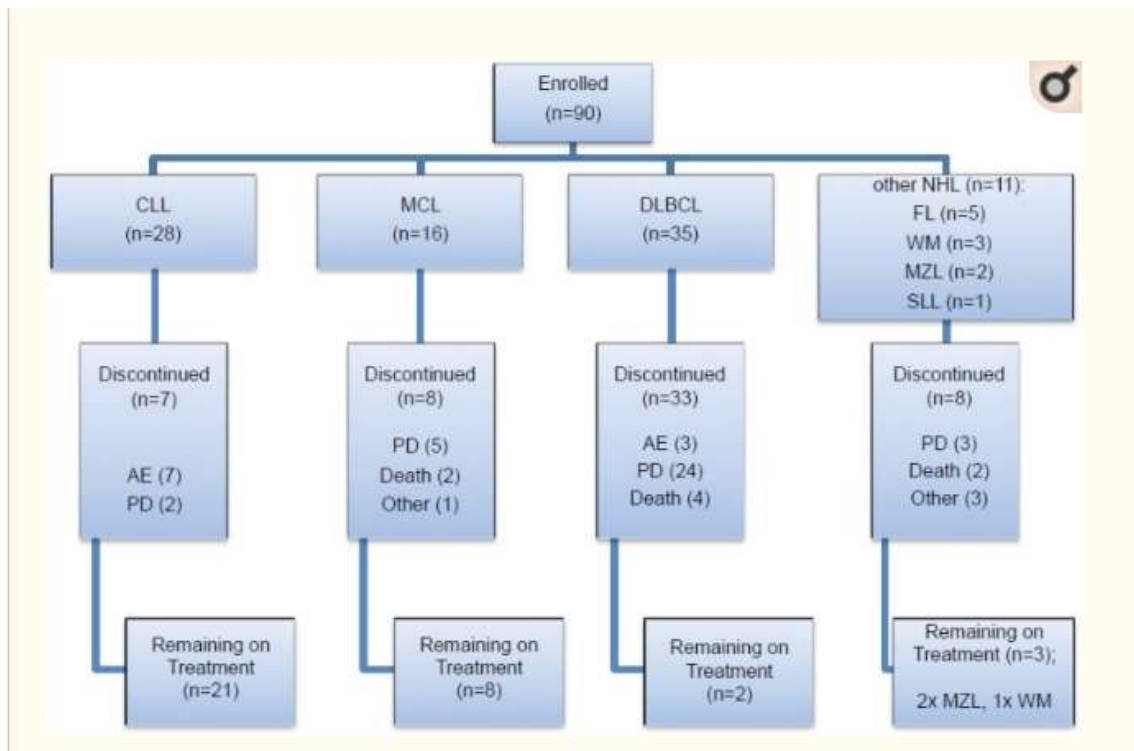


Figura 15. Matriculación de pacientes por subtipo de enfermedad y disposición dentro del ensayo. Tomada de: (Walter et al,2016).

Ea: efectos adversos PD: progresión de la enfermedad. CLL: leucemia linfocítica crónica. MCL: leucemia mieloide crónica. DLBCL: línea celular activada de células B grandes difusas de células B. NHL: linfomas no hodgkin

El objetivo del estudio fue determinar la tolerabilidad y seguridad de las dosis de tirabrutinib en pacientes con linfomas no hodgkin o LLC en recaída o refractario. Los tratamientos se aplicaron en ciclos de 28 días.

Se hicieron dos grupos. Ambos fueron tratados inicialmente con 20 mg diarios. Las dosis fueron aumentando progresivamente.

- En el grupo de LLC se administraron 40mg, 80mg, 160mg, 320mg, 400mg, 500mg, 600mg una vez al día y a una cohorte también se le administró 300mg dos veces/día. La media de edad fue de 67 años. Previamente fueron tratados con una mediana de otros 3 tratamientos (el 93% habían recibido rituximab y fludarabina).

Cuando se analizaron los resultados, se observaron respuestas clínicas significativas en todas las dosis. La media de SLP fue de 874 días en los pacientes con LLC.

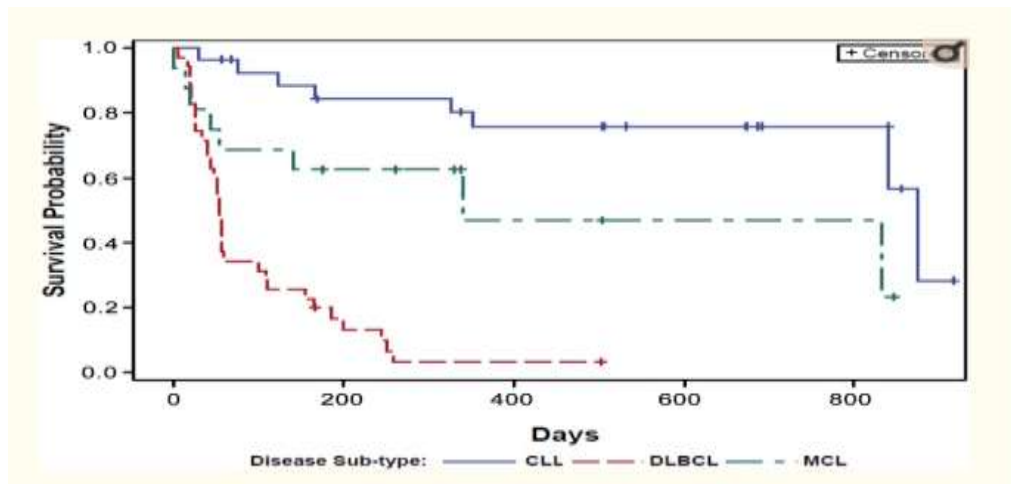


Figura 16. Supervivencia libre de progresión con tirabrutinib en diversas patologías. Tomada de: (Walter et al,2016).

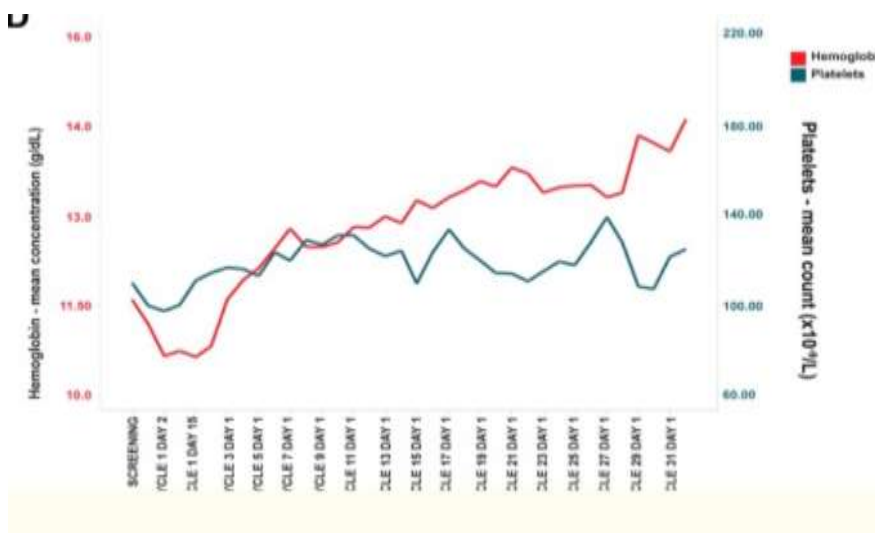


Figura 17. Concentraciones medias en sangre de hemoglobina (g / dL) y recuento de plaquetas (× 10⁹/L). Tomada de: (Walter et al,2016).

En el grupo de LLC 25 de los 28 pacientes se observó una disminución del tamaño de los ganglios linfáticos. Las linfadenopatías se resolvieron rápidamente durante los 3 primeros meses y de forma más lenta los siguientes 18. No se detectó una relación clara entre la dosis del tirabrutinib y la duración de la respuesta en ningún grupo.

Las reacciones adversas descritas en el grupo de LLC fueron sepsis neutropénica, hematoma de psoas espontáneo y trombocitopenia idiopática. Los pacientes que sufrieron dichos efectos indeseables fueron retirados del estudio (Walter et al,2016).

ZANUBRUTINIB

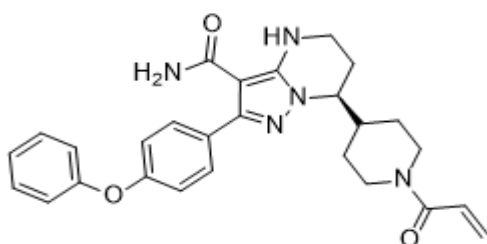


Figura 18. Estructura molecular de zanubrutinib. Tomada de: www.medkoo.com

➤ Mecanismo de acción

Zanubrutinib inhibe de forma irreversible a la BTK. Lo hace de forma selectiva con una inhibición mínima de las quinasas off- target, de ahí su toxicidad reducida (Tam et al,2018).

➤ Estudios de eficacia y seguridad

Zanubrutinib está en evaluación a nivel mundial. Se encuentra actualmente en diversos ensayos de fase 2 y 3 en varias neoplasias de células B, como son: la LLC, linfoma linfocítico pequeño, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células del manto y linfoma folicular recidivante (Beigene).

En cuanto a ensayos en pacientes con LLC encontramos:

- “Eficacia y seguridad de zanubrutinib en la LLC refractaria o recidivante o linfoma linfocítico pequeño”: ensayo multicéntrico, abierto de fase II.
 - “Zanubrutinib con bendamustina más rituximab en pacientes con LLC o linfoma linfocítico pequeño sin tratamiento previo”: ensayo aleatorizado, abierto de fase III.
 - “Zanubrutinib frente a ibrutinib en pacientes con leucemia linfocítica crónica recidivante o refractaria”: ensayo aleatorizado, abierto de fase III.
- (Clinicaltrials).

✓ RESUMEN DE LOS ESTUDIOS

1. IBRUTINIB

NOMBRE	PACIENTES	RESULTADOS
RESONATE-2	Grupo 1: ibrutinib Grupo 2: clorambucilo	SLP 18 meses IBR (90%)>CLB (52%) SLP 24 meses IBR (89%) > CLB (34%) SG 24 meses IBR (98%-95%)>CLB (85%-84%) RC IBR (4%)>CLB (2%) TRG IBR (86%) >CLB(35%) MEJORA HEMATOLÓGICA IBR (84%)>CLB (45%)
PCYC-1102-CA	Pacientes pretratados	RP 64,7% (16,4 MESES)
	Alteraciones gen TP53 Grupo 1: 1ª línea Grupo 2: RR	RP 1ª Línea (97%)>RR (75%) SLP 82% SG 1ª Línea (80%)>RR (74%) Progresión de la enf 1ª línea (9%)<RR (20%)
PCYC-1112-CA	Grupo 1: ibrutinib Grupo 2 : ofatumumab	TRG IBR> OFT SLP IBR>OFT
CLL3001	Grupo 1: ibrutinib+ BR Grupo 2: placebo+ BR	TRG IBR>placebo
PCI-32765	Grupo 1: 420 mg ibrutinib Grupo 2: 840mg ibrutinib	TRG 71% SLP 75% SG 83%

2. ACALABRUTINIB

NOMBRE	PACIENTES	RESULTADOS
ACE CL-001	Pacientes pretratados	TRG 95% (14,3 MESES) TRG 93% (4,7 MESES) Del17p 100%

3. ESPEBRUTINIB

NOMBRE	PACIENTES	RESULTADOS
	Pacientes pretratados	TRG 53% (13,4 meses) Del 17p 69%

4. TIRABRUTINIB

NOMBRE	PACIENTES	RESULTADOS
Nct01659255	Pacientes pretratados	SLP 874 días

Figura 19: Resumen de resultados de los estudios citados.

SLP: supervivencia libre de progresión; IBR: ibrutinib; CLB: clorambucilo; SG: supervivencia global; RC: remisiones completas; TRG: tasa de respuesta global; RP: remisiones parciales; RR: refractaria/recaída; OFT: ofatumumab; Del17p: delección 17p

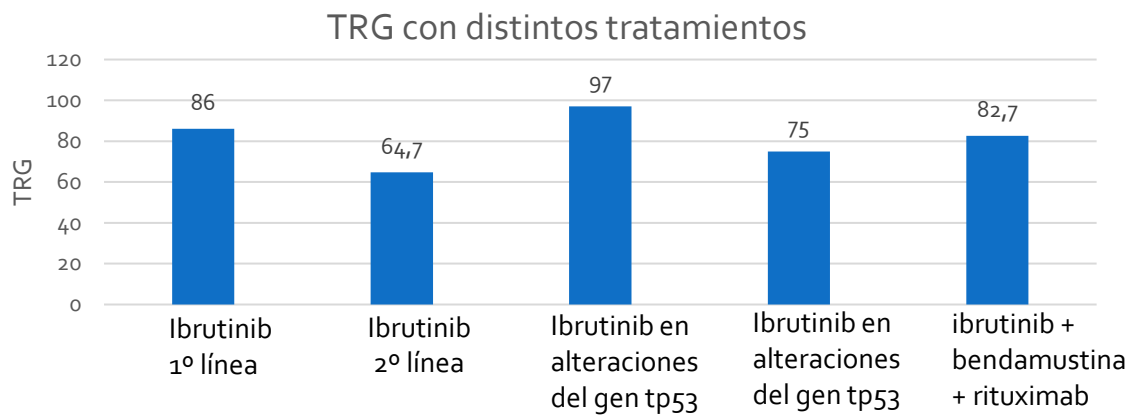


Figura 20 . Tasa de respuesta global con distintos tratamientos.

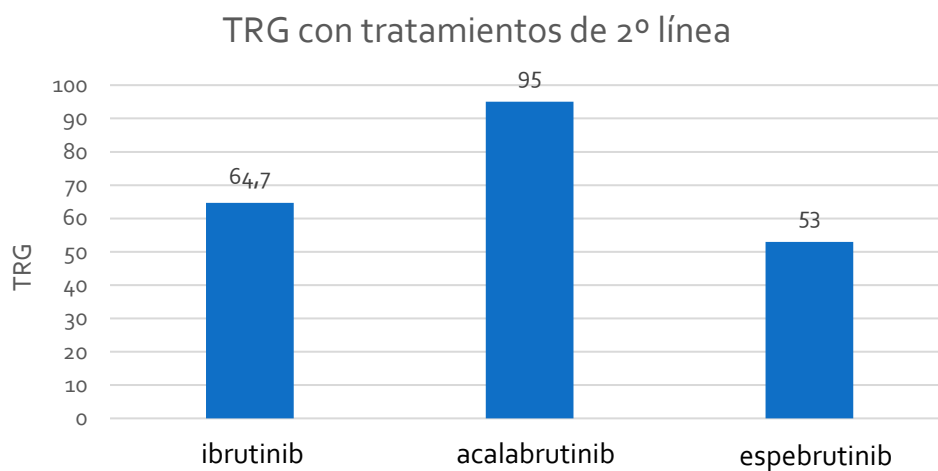


Figura 21 . Tasa de respuesta global con tratamientos de 2º línea.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este Trabajo de Fin de Grado nos permiten concluir que:

1. Ibrutinib presenta resultados prometedores en pacientes con LLC tanto refractaria como en primera línea.
2. La mayor efectividad de ibrutinib se obtiene en pacientes con alteraciones del gen tp53.
3. El alto costo de ibrutinib hace que sea de elección en casos específicos y con reevaluaciones tras el tiempo que la comisión de farmacia y terapéutica estime oportuno.
4. Los estudios hasta ahora concluidos de los iBTK demuestran que son efectivos como terapia de 2ª línea siendo el más potente el acalabrutinib.
5. Los iBTK son fármacos cómodos de usar puesto que, a diferencia de la quimioterapia, son por vía oral y por el momento han dado lugar a reacciones adversas mínimas.
6. Para poder aclarar la superioridad de un inhibidor frente a otro se necesitan realizar más ensayos clínicos. Los resultados hasta ahora obtenidos demuestran que vale la pena invertir en estos fármacos puesto que, pueden mejorar de forma considerable la supervivencia de los pacientes aumentando su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbvie. Leucemia linfocítica crónica (LLC). [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: https://www.abbvie.es/content/dam/abbvie-dotcom/es/documents/infografias_areas/e_oncologia/leucemia_linfocitica_cronica.pdf
2. Aeal. Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.aeal.es/leucemia-linfocitica-cronica-espana/5-tratamiento-de-la-leucemia-linfocitica-cronica/>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios(AEMPS). Ficha técnica de Imbruvica®. [En línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114945001/FT_114945001.pdf
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios(AEMPS). Ficha técnica de Zydelig®. [En línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114938001/FT_114938001.pdf
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios(AEMPS). Ficha técnica de Revlimid®. [En línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/107391009/FT_107391009.html.pdf
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios(AEMPS). Ficha técnica de Venclxyto®. [En línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/161138002/FT_161138002.html.pdf
7. Beigene. Zanubrutinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.beigene.com/science-and-product-portfolio/pipeline/zanubrutinib>
8. Benedí J, Gómez MA. Fármacos antineoplásicos (I). Elsevier. 2006;20: 9-83.
9. Brown JR , Hard WA , Hill BT , Gabrilove J, Sharman JP , Schreeder MT et al. Phase I study of single-agent CC-292, a highly selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Haematol.2016; 101 (7): e295 – e298.

10. Cáncer.net. Leucemia - linfocítica crónica - CLL - en adultos: Tipos de tratamiento. 2017. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/leucemia-linfocitica-crónica-cll-en-adultos/tipos-de-tratamiento>
11. Cancerorg. Chemoteraphy.What it is,how it helps. 2018. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/en/booklets-flyers/chemotherapy-what-it-is-how-it-helps.pdf>
12. Chemspider. Spebrutinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.29361342.html>
13. Clinicaltrials.gov. Acalabrutinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/search/intervention=Acalabrutinib%20OR%20ACP-196>
14. Clinicaltrials.gov. Zanubrutinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=BGB-3111&cntry=&state=&city=&dist=>
15. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Antraciclina.2015. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Antraciclina.pdf>
16. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Etopósido. 2015. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Etoposido.pdf>
17. Dhingra S, Sachdeva M. Expanding horizons in the treatment of mantle cell lymphoma: Ibrutinib a novel BTK-targeting inhibitor. Int J Basic Clin Pharmacol. 2014;3(1):249-254.
18. Guanchiale L. Pequeñas moléculas para el tratamiento de la LLC. Inhibidores de la BTK de segunda generación: acalabrutinib. Hematol.2018;22: 81-85.
19. Hutchinson CV ,Dyer MJ . Breaking good: the inexorable rise of BTK inhibitors in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2014; 166(1):12-22.
20. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®). AEMPS. 2015; 1.
21. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en primera línea en leucemia linfocítica crónica. AEMPS. 2017;1.
22. Informe de Posicionamiento Terapéutico de obinutuzumab (Gazyvaro®) en primera línea de linfoma folicular. AEMPS. 2019;1.

23. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ofatumumab (Arzerra®) en leucemia linfocítica crónica. AEMPS. 2015;2.
24. Informe para el comité de evaluación de medicamentos de alto impacto servicio de salud del principado de Asturias;2018.
25. Informe para la guía farmacoterapéutica de hospitales de Andalucía;2017.
26. Kay N, Hamblin T, Jelinek D, Dewald G, Byrd J, Farag S et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. ASH Education Book.2002;2002: 193-213.
27. Khan Y, O'Brien S. Acalabrutinib and its use in treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Oncología futura*. 2018;15.
28. Lam RM., Hernández P. Los términos: eficiencia, eficacia y efectividad ¿son sinónimos en el área de la salud?. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2008; 24(2).
29. Lenormand P, Brondello J, Brunet A, Pouyssegur J. Growth Factor–induced p42/p44 MAPK Nuclear Translocation and Retention Requires Both MAPK Activation and Neosynthesis of Nuclear Anchoring Proteins. *J Cell Biol*. 1998; 142(3): 625–633.
30. Levy D, Lee C. What does Stat3 do?. *J Clin Invest*. 2002; 109(9): 1143–1148.
31. Li Y, Ramírez- Valle F, Xue Y, Ventura J, Gouedard O, Mei J et al. Population Pharmacokinetics and Exposure Response Assessment of CC-292, a Potent BTK Inhibitor, in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57(10): 1279–1289.
32. Markham A, Dhillon S. Acalabrutinib: First Global Approval. *Drugs*. January 2018; 78: 139–145.
33. Medkoo. Tirabrutinib. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.medkoo.com/products/10334>
34. Medkoo. Zanubrutinib [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://medkoo.com/products/13544>
35. Naeim F, Rao P, Song S, Phan R. Chapter 2 - Principles of Immunophenotyping. *Atlas of Hematopathology*. 2ª ed. 2018: 29-56.
36. Oncohealth institute. Terapia con anticuerpos monoclonales. 2019. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.oncohealth.eu/es/asistencia/areas-funcionales/area-neoplasias-hematologicas/linfomas/linfoma-hodgkin-1b5b0/leucemia-linfocitica-cronica-llc/tratamiento-llc/terapia-anticuerpos-monoclonales>
37. Pinzón C, Serrano M, Sanabria M. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Rev. Cienc. Salud*. 2009;7 (2): 47-66.

38. Ruiz G, Tarin L. ZAP-70: un nuevo factor pronóstico en la leucemia linfocítica crónica. *Med Int Mex.*2006; 22:32-35.
39. Scarfò L , Ferreri AJ , Ghia P .Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* Agosto 2016; 104: 169-82.
40. Tam C, Trotman J, Simpson D, Ritchie D, Verner E, Ratnasingam S. Pooled analysis of safety data from zanubrutinib (BGB-3111) monotherapy studies in hematologic malignancies. *EHA Learning Center.*2018: 214-907.
41. Vademécum.Mercaptopurina. 2017. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-mercaptopurina-l01bb02>
42. Vademécum. Oxaliplatino. 2015. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-oxaliplatino-l01xa03>
43. Vademécum. Rituximab. 2019. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-rituximab-l01xc02>
44. Vademécum. Vincristina.2016. [En línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-vincristina-l01ca02>
45. Walter H , Rule S, Dyer M , Karlin L , Jones C, Cazin B et al. A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies. *Blood.*2016; 127 (4): 411–419.
46. Zhang S, Kipps TJ. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:103-118.

ANEXO: GLOSARIO

LLC: leucemia linfocítica crónica

Ig: inmunoglobulina

IGHV: inmunoglobulina de cadena pesada

BCR: receptor de células B

PI3K: fosfatidilinositol-3-quinasa

BTK: tirosin quinasa de Bruton

iBTK: inhibidores de la tirosin quinasa de Bruton

AKT: proteína quinasa B

FCR: fludarabina+ ciclofosfamida+ rituximab

SLP: supervivencia libre de progresión

TRG: tasa de respuesta global

SG: supervivencia global

RP: remisión parcial

RC: remisión completa

RR: recaída/ refractario