



# Ibrutinib en el tratamiento de Linfoma No Hodgkin y Leucemia Linfocítica Crónica

REVISIÓN RÁPIDA

Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias



Instituto Nacional  
del Cáncer



Ministerio de Salud  
Argentina

Risso Vázquez, Alejandro

Ibrutinib en el tratamiento de linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica: revisión rápida / Alejandro Risso Vázquez; Johanna Caldano. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2023.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-631-90318-1-2

1. Cáncer. I. Caldano, Johanna. II. Título.

CDD 362.196994

## **Autoridades**

### **Presidente de la Nación**

Dr. Alberto Ángel Fernández

### **Ministra de Salud de la Nación**

Dra. Carla Vizzotti

### **Secretaria de Acceso a la Salud**

Dra. Sandra Tirado

### **Directora Nacional del Instituto Nacional del Cáncer**

Dra. Verónica Pesce

### **Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Instituto Nacional del Cáncer**

Dra. Soledad Bermudez

### **Directora de Sistemas de Información y Gestión del Conocimiento**

Dra. Susana Blanco

## **Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

### **Equipo**

Dr. Alejandro Risso Vázquez

Dra. Johanna Caldano

### **Elaboración**

Dr. Alejandro Risso Vázquez

Dra. Johanna Caldano

## **Edición y corrección de estilo**

Agustina Grimaux

Gabriel Ilieff

### **Diseño**

Raúl Klasmeier

**La presente evaluación de tecnologías sanitarias representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer Argentino en referencia a la temática propuesta. Las conclusiones son producto de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. En ningún caso reemplaza al juicio clínico del médico o médica tratante. Este documento no sustituye el criterio profesional en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente, la familia o cuidadores.**

**Fecha última revisión del documento: 01/08/2023**

Se estima la actualización de la presente revisión en 2 años.

## Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introducción. Definición del problema .....</b>     | <b>7</b>  |
| <b>Alcance y objetivo .....</b>                        | <b>8</b>  |
| <b>Metodología .....</b>                               | <b>8</b>  |
| <b>Tecnología .....</b>                                | <b>10</b> |
| <b>Resumen de Evidencia Disponible en LCM .....</b>    | <b>10</b> |
| <b>Resumen de Evidencia Disponible en LLC .....</b>    | <b>13</b> |
| <b>Valores y Preferencias.....</b>                     | <b>19</b> |
| <b>Uso de recursos .....</b>                           | <b>20</b> |
| <b>Aceptabilidad .....</b>                             | <b>21</b> |
| <b>Conclusiones. ....</b>                              | <b>21</b> |
| <b>Anexos.....</b>                                     | <b>23</b> |
| <i>Resumen de búsqueda .....</i>                       | <i>23</i> |
| <i>Gráfico de PRISMA.....</i>                          | <i>23</i> |
| <i>Riesgo de sesgo.....</i>                            | <i>24</i> |
| <b>Características de los estudios incluidos .....</b> | <b>25</b> |
| <b>Tabla MIPI .....</b>                                | <b>30</b> |

## Introducción. Definición del problema

### Leucemia linfocítica crónica

La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia compuesta por linfocitos B clonales CD5+ CD23+ (LB), pequeños, redondos, ligeramente irregulares en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos, asociados con prolinfocitos y parainmunoblastos que forman centros de proliferación en tejidos infiltrados<sup>1</sup>. La señalización del receptor de célula B (RCB) se considera un factor importante en su patogénesis. La activación de la tirosina quinasa de Bruton (TKB) forma parte fundamental en la vía molecular de la transmisión de este receptor. La TKB es esencial para la activación de varias vías que determinan la supervivencia de las células B de la LLC.

Es la leucemia más frecuente en Occidente, con una incidencia de 5,7 casos por 100.000 habitantes por año<sup>2</sup>, sin contar con datos recientes y específicos en nuestro país. Es una enfermedad de personas de edad avanzada, con una mediana al diagnóstico de 70 años. El 90% de los casos ocurren en pacientes de más de 50 años y muy pocos casos se diagnostican por debajo de los 30 años. Las y los pacientes con LLC pueden presentar una amplia gama de síntomas y signos al momento del diagnóstico. Sin embargo, un 70% de ellos son diagnosticados en forma incidental durante un recuento hematológico de rutina. Inicialmente, la mayoría de las y los pacientes presentan una linfocitosis asintomática y no precisan tratamiento. En estos casos se recomienda un seguimiento periódico.

El tratamiento está indicado en las y los pacientes con enfermedad avanzada o sintomática, con alta carga tumoral, presencia de síntomas B o infecciones de repetición. Las y los pacientes con LLC que presentan una delección 17p (del 17p) o mutación TP53, presentan un grupo de mal pronóstico particular, con una mediana de supervivencia de 2-3 años. El porcentaje de pacientes con esta delección 17p al diagnóstico es bajo (7%), pero se incrementa al progresar la enfermedad de tal forma que los casos recidivantes tienen una incidencia de delección 17p del 30-50%. Por ello, el tratamiento de las y los pacientes con LLC supone un problema de manejo práctico no resuelto que afecta a un importante número de pacientes. Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR) en primera línea está considerado el tratamiento estándar en pacientes con un estado físico adecuado. Otras opciones de tratamiento actuales son: clorambucilo, análogos de purinas, bendamustina y combinaciones de inmunoterapia. Es por esto que Ibrutinib puede ser una herramienta más para el tratamiento de estos pacientes.

### Linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo heterogéneo de linfomas no Hodgkin (LNH) de células B, que representa el 3-7% de los LNH, con una mediana de supervivencia global de 4-5 años. Es una enfermedad de personas de edad avanzada, con una mediana de 68-70 años a su presentación. Su incidencia aumenta con la

<sup>1</sup> Guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología 2021.

<sup>2</sup> National Cancer Institute. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/sections.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/sections.html)

edad. La incidencia más elevada se encuentra entre los 70-79 años. Según los datos del SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute) la incidencia por 100.000 habitantes es de 0,7 casos. A su vez, el 62% de los casos tenían 65 años o más al momento del diagnóstico, siendo más frecuente en varones que en mujeres (de 2,3 a 2,5 veces)<sup>3</sup>.

Su curso clínico varía desde formas indolentes (< 10%) a rápidamente progresivas. Desde el punto de vista terapéutico se han desarrollado fármacos enfocados a dianas como la tirosina quinasa de Bruton, el caso del ibrutinib, la fosfatidilinositol -4,5-bifosfonato 3-quinasa (PI3K), y el caso del idelalisib. El LCM no tiene un tratamiento estándar tanto en primera línea como en los casos de refractariedad o recidiva. La mayoría de las y los pacientes afectados de LCM no son candidatos a los regímenes intensivos que se han asociado con el incremento de supervivencia en pacientes más jóvenes, dada la elevada mediana de edad al diagnóstico. Pese a las mejoras en supervivencia conseguidas con los regímenes de inmunoterapia y trasplante autólogo, el LCM se considera incurable con estos tratamientos y solo el trasplante alogénico consigue supervivencias prolongadas libres de enfermedad, por lo que la inmensa mayoría de pacientes tarde o temprano deberán recibir tratamientos de rescate. La mediana de la supervivencia global en los casos refractarios/recidivantes es de solo 1 a 2 años.

### Alcance y objetivo

Efectuar una actualización de la evidencia disponible sobre las indicaciones de ibrutinib en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica aprobadas por ANMAT.

### Metodología

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones diseñadas en inglés y español.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos fase II, III, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo-efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, Tripdatabase, Epistemonikos; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA, así como en Google.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos aleatorizados y controlados) y secundarias (revisiones sistemáticas y metanálisis realizadas bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

<sup>3</sup> The Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2010/results\\_merged/sect\\_1\\_9\\_nhl.pdf](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_1_9_nhl.pdf)



**Los criterios de inclusión fueron:**

- Artículos en inglés o español.
- Fecha de publicación: hasta diciembre de 2022.
- Artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.
- Estudios con descripción del diseño y métodos.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

**Los criterios de exclusión fueron:**

- Otro idioma por fuera del inglés o español.
- Estudios en animales o in vitro.
- Reportes de casos, series de casos o casos y controles.
- Otras intervenciones por fuera al objeto de revisión.
- Otra situación clínica por fuera a la analizada otra patología.

**Puntos finales: SVG, SLE** (sobrevida libre de eventos); seguridad.

- Resumen de búsqueda: ver Anexo.

Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE. La certeza en el nivel de evidencia de acuerdo a la metodología GRADE representa la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuadas para apoyar una recomendación particular. Se clasifica en 4 niveles:

**Calidad alta** | Es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto.

**Calidad moderada** | La confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios.

**Calidad baja** | Es probable que nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.

**Calidad muy baja** | Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Finalmente se confeccionó un perfil de evidencia utilizando la herramienta GRADEpro®<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [grade.pro](http://grade.pro).

## Tecnología

El ibrutinib es un potente e irreversible inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (TKB). Se une covalentemente al sitio activo de la enzima, produciendo la pérdida de su actividad quinasa. La TKB es miembro de la familia de quinasas Tec y forma parte esencial de la vía de señalización molecular del receptor celular de la célula B (RCB) y de vías relacionadas de diversos oncogenes como el factor nuclear kappa-beta (NF-kB), la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la proteína quinasa B (AKT). De esta forma, la TKB es esencial en la transmisión de señales del RCB que resultan en la activación de rutas necesarias para el "homing", quimiotaxis y adhesión de las células B. La administración oral de ibrutinib da lugar a la inhibición sostenida de su diana. Esta molécula se metaboliza a nivel hepático, por lo tanto, hay una importante variabilidad interindividual en la farmacocinética debida fundamentalmente al metabolismo distinto producido por la CYP3A4 a nivel intestinal y hepático.

El ibrutinib se designó y aprobó como medicamento huérfano a dosis de 560 mg por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por la FDA (US Food and Drug Administration) para el tratamiento de linfoma del manto (LCM) refractario o recaído (al menos a una línea de tratamiento previo) y de leucemia linfocítica crónica (LLC) que también hayan recibido al menos un tratamiento previamente, o en primera línea para los casos que presenten delección 17p (del 17p) o mutación TP53, y para aquellos en los que la inmunoterapia (FCR) no se considera apropiada.

En nuestro país, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) permite la indicación de ibrutinib como monoterapia únicamente en pacientes con diagnóstico de LCM recaídos o refractarios que hayan recibido un tratamiento previo o LLC (incluyendo delección 17p) según prospecto vigente (disposición 2018-1057).

## Resumen de evidencia disponible de ibrutinib en LCM

### No se encontró nueva evidencia de la eficacia de ibrutinib en LCM.

El ensayo (MCL 3001) llevado adelante por Dreyling et al<sup>5</sup>. fue un estudio fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico y comparativo que incluyó 280 pacientes con diagnóstico de LCM recaído o refractario a una o más líneas de tratamiento que contenían rituximab. La mediana de edad de la población fue de 68 años y 2/3 tenían un índice simplificado de MIPI intermedio o alto. Las y los pacientes fueron aleatorizados sistemáticamente en dos ramas. Rama A: recibieron ibrutinib 560 mg una vez al día vía oral y Rama B: recibieron temsirolimus 175 mg EV día 1, 8 y 15 ciclos 1, luego 75 mg EV día 1, 8, 15 los 15 ciclos restantes cada 21 días. El objetivo primario fue Sobrevida Libre de Progresión (SLP) y seguridad, mientras que los objetivos secundarios fueron TRO (Tasa Respuesta Objetivo), duración de respuesta y Sobrevida Global (SG).

<sup>5</sup> Dreyling M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2016; 387:770-778. [PubMed: 26673811]

La mediana de SLP para ibrutinib fue de 14.6 meses vs. 6.2 meses para temsirolimus, con una TRO del 72% vs. 40% respectivamente. La SG se midió como una variable secundaria y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, hay que tener en cuenta que 32 pacientes (23%) del grupo de temsirolimus pasaron a recibir ibrutinib tras confirmarse progresión de la enfermedad por un comité independiente de investigadores. La tasa de SG estimada a un año fue del 68% para las y los pacientes de la Rama A frente a un 61% en las y los que fueron aleatorizados en Rama B. Considerar que el entrecruzamiento constituye una limitación para el análisis de SG.

La mediana de duración de la respuesta se midió en 7 meses en las y los pacientes que recibieron temsirolimus y no se llegó a alcanzar en los que se trataron con ibrutinib. Al final del periodo de seguimiento clínico, un 59% de las y los pacientes con ibrutinib continuaban con respuesta al tratamiento.

Los efectos adversos más reportados en la Rama A fueron diarrea (29%), tos (22%), fatiga (22%), fibrilación auricular grado 3 (FA) (4%) y sangrados (10%), Para la Rama B fueron trombocitopenia (56%), anemia (43%), diarrea (31%), fatiga (29%) neutropenia (26%), epistaxis (24%), edema periférico (22%), náuseas (22%), estomatitis (21%), FA (1%) y sangrados (6%).

## Tabla Resumen de Hallazgos 1

**Pregunta:** Ibrutinib comparado con Tamsirolimus para LCM recaído o refractario.

**Bibliografía:** MCL 3001 (Dreyling y col 2016).

| Certeza en la evidencia |                   |                 |                |                     |             |                       | Nº de pacientes |              | Efecto            |                   | Calidad | Importancia |
|-------------------------|-------------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------------|-----------------|--------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº de estudios          | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Ibrutinib       | Tamsirolimus | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) |         |             |

### Sobrevida libre de progresión

|   |                    |             |             |             |             |         |                |                 |                              |   |              |            |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|----------------|-----------------|------------------------------|---|--------------|------------|
| 1 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 73/139 (52.5%) | 111/141 (78.7%) | <b>HR 0.43</b> (0.32 a 0.58) | <b>301 menos por 1.000</b> (de 397 menos a 195 menos) | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA | IMPORTANTE |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|----------------|-----------------|------------------------------|---|--------------|------------|

### Sobrevida global

|   |                    |                    |             |             |                    |         |                |                |                              |   |              |         |
|---|--------------------|--------------------|-------------|-------------|--------------------|---------|----------------|----------------|------------------------------|---|--------------|---------|
| 1 | ensayos aleatorios | serio <sup>a</sup> | no es serio | no es serio | serio <sup>b</sup> | ninguno | 59/139 (42.4%) | 63/141 (44.7%) | <b>HR 0.76</b> (0.53 a 1.09) | <b>84 menos por 1.000</b> (de 177 menos a 29 más) | ⊕⊕○○<br>BAJA | CRÍTICO |
|---|--------------------|--------------------|-------------|-------------|--------------------|---------|----------------|----------------|------------------------------|---|--------------|---------|

### Tasa de respuesta objetiva

|   |                    |             |             |             |             |         |                 |                |              |  |              |            |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|-----------------|----------------|--------------|--|--------------|------------|
| 1 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 100/139 (71.9%) | 57/141 (40.4%) | No estimable |  | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA | IMPORTANTE |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|-----------------|----------------|--------------|--|--------------|------------|

### Eventos adversos serios

|   |                    |             |             |             |             |         |                |                |              |  |              |            |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|----------------|----------------|--------------|--|--------------|------------|
| 1 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 79/139 (56.8%) | 83/141 (58.9%) | No estimable |  | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA | IMPORTANTE |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|----------------|----------------|--------------|--|--------------|------------|

**CI:** Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos.

## Explicaciones

- Se permitió el entrecruzamiento a la rama experimental, por lo cual se introduce sesgo en el análisis de este desenlace.
- Intervalo de confianza rango hasta 1.09.

## Resumen de evidencia disponible de Ibrutinib en LLC

### Pacientes recaídos o refractarios a terapias previas (segunda línea o posteriores)

- En la presente actualización no se encontraron nuevos ECA que evaluaran la eficacia de ibrutinib.
- Se encontró una actualización del ECA pivotal RESONATE y seguimiento a largo plazo.

El ECA **PCYC-1112-CA RESONATE**<sup>6</sup> multicéntrico, fase III, aleatorizado y abierto comparó el ibrutinib con ofatumumab en pacientes con LLC en recaída o refractaria. 391 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 420 mg diarios de ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o recibir ofatumumab con dosis inicial de 300 mg seguido de una dosis semanal de 2000 mg por 7 semanas y luego cada 4 semanas por 4 dosis. 57 pacientes aleatorizados a ofatumumab cambiaron de grupo de tratamiento para recibir ibrutinib tras presentar progresión de la enfermedad. La mediana de edad era de 67 años. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1. La mediana del número de tratamientos previos era 2. El 58% de pacientes presentaban al menos un tumor  $\geq 5$  cm. El 32% de pacientes tenían una delección del 17p y el 31% una delección del 11q.

El objetivo primario fue SLP y secundarios la SG y la TRO. Ibrutinib mejoró en forma significativa la SLP, SG y TRO frente al ofatumumab. Con una mediana de seguimiento de 65,6 meses, la mediana de SLP fue de 44,1 meses para el grupo tratado con ibrutinib y de 8,1 meses para el grupo control. El tratamiento con ibrutinib disminuyó el riesgo de progresión o muerte en un 85% (HR 0,15; IC 95% 0,11-0,19). En

<sup>6</sup> Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(3):213-23.

Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019 Dec; 94(12):1353-1363. doi: 10.1002/ajh.25638. Epub 2019 Oct 13.

Coutre SE, Byrd JC, Hillmen P, Barrientos JC, Barr PM, Devereux S, et al. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. *Blood Adv*. 2019 Jun 25;3(12):1799-1807. doi: 10.1182/bloodadvances.2018028761.

Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019 May 9;133(19):2031-2042. doi: 10.1182/blood-2018-08-870238. Epub 2019 Mar 6.

Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10):1796-1805. doi: 10.3324/haematol.2017.171041. Epub 2017 Jul 27.

Barr PM, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, et al. Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. *Blood*. 2017 May 11;129(19):2612-2615. doi: 10.1182/blood-2016-12-737346. Epub 2017 Apr 3.

Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015 Apr;1(1):80-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.218.

el subgrupo del (17p) (n = 63), la mediana de SLP fue de 40,6 meses (IC del 95%: 25,4-44,6) y de 60,7 meses (IC del 95%: 36,4 - NE) en el subgrupo del (11q) (n = 50). La mediana de la SLP fue de 42,5 meses (IC del 95%: 31,7 a 56,2) en pacientes sin del (11q) ni del (17p) (n = 81).

En el seguimiento prolongado, la TRO acumulada fue del 91% para ibrutinib. La proporción de pacientes con una mejor respuesta de RC/RCi (RC: remisión completa/RC1: primera remisión completa) aumentó con el tiempo al 11% con el seguimiento actual.

La mediana de SG fue de 67,7 meses (IC del 95%: 61,0 - NE) en el brazo de ibrutinib y de 65,1 meses (IC del 95%: 50,6 - NE) en el brazo de ofatumumab, independientemente del entrecruzamiento (68%) a ibrutinib (HR: 0,810; IC del 95%: 0,60-1,09). Para comparar los resultados de SG entre los brazos de tratamiento, la SG se analizó con censura en el momento del cruce y fue mejor entre las y los pacientes inicialmente asignadas/os a ibrutinib que a ofatumumab (HR: 0,639; IC del 95%: 0,42- 0,97). Un análisis de sensibilidad ajustado para el cruzamiento también mostró un beneficio con ibrutinib en comparación con ofatumumab (HR: 0,24; IC del 95%: 0,11 a 0,55). En pacientes con del (17p), la mediana de SG fue de 61,8 meses (IC del 95%: 38,7 - NE) en el brazo de ibrutinib.

La calidad de vida fue evaluada mediante FACIT-F y EQ-5D-5L. 16% más de pacientes tratados con ibrutinib alcanzaron una mejoría clínicamente significativa en comparación con ofatumumab (65% vs. 49%) en el cuestionario FACIT-F. 11% más de pacientes tratados con ibrutinib alcanzaron una mejoría clínicamente significativa en comparación con ofatumumab (66% vs. 45%) en el cuestionario EQ-5D-5L.

Los EA (efectos adversos) hematológicos de grado  $\geq 3$  más frecuentes fueron neutropenia (25%), trombocitopenia (10%) y anemia (9%) y los EA no hematológicos fueron neumonía (21%), hipertensión (9%), infección del tracto urinario (7%), diarrea (7%) y fibrilación auricular (6%). 10% en el grupo de ibrutinib experimentaron una hemorragia importante. La prevalencia de cualquier EA grado  $\geq 3$  con ibrutinib disminuyó después del primer año y permaneció estable a partir de entonces, con tasas del 62%, 48%, 46%, 46%, 48% y 32% durante los años 0 a 1, 1 a 2, 2 a 3, 3 a 4, 4 a 5 y 5 a 6, respectivamente. 16% de pacientes suspendieron ibrutinib por EA.

## Tabla Resumen de Hallazgos 2

**Pregunta:** Ibrutinib comparado con Ofatumumab en pacientes con LLC en recaída o refractaria.

**Bibliografía:** RESONATE.

| Evaluación de certeza |                   |                 |                |                     |             |                       | Nº de pacientes |            | Efecto            |                   | Calidad | Importancia |
|-----------------------|-------------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------------|-----------------|------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº de estudios        | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Ibrutinib       | Ofatumumab | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) |         |             |

### Mortalidad (seguimiento: mediana 65.3 meses)

|   |                    |             |             |             |                          |         |                   |                   |   |   |              |         |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------|---------|-------------------|-------------------|---|---|--------------|---------|
| 1 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio <sup>a</sup> | ninguno | 195 participantes | 196 participantes | <b>HR 0.64</b><br>(0.42 a 0.97)<br>[Mortalidad] | <b>109 menos por 1000</b><br>(de 184 menos a 8 menos) | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA | CRÍTICO |
|   |                    |             |             |             |                          |         | -                 | 35.0%             |   |   |              |         |

### Progresión o muerte (seguimiento: mediana 65.3 meses)

|   |                    |             |             |             |             |         |                   |                   |  |   |              |            |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|-------------------|-------------------|--|---|--------------|------------|
| 1 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 195 participantes | 196 participantes | <b>HR 0.15</b><br>(0.11 a 0.20)<br>[Progresión o muerte] | <b>561 menos por 1000</b><br>(de 650 menos a 466 menos) | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA | IMPORTANTE |
|   |                    |             |             |             |             |         | -                 | 97.0%             |  |   |              |            |

### Calidad de vida

|   |                    |                    |             |             |             |         |  |  |  |                  |            |
|---|--------------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|---------|--|--|--|------------------|------------|
| 1 | ensayos aleatorios | serio <sup>b</sup> | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 16% más de pacientes tratados con ibrutinib alcanzaron una mejoría clínicamente significativa en comparación con ofatumumab (65% vs. 49%) en el cuestionario FACIT-F. 11% más de pacientes tratados con ibrutinib alcanzaron una mejoría clínicamente significativa en comparación con ofatumumab (66% vs. 45%) en el cuestionario EQ-5D-5L. |  |  | ⊕⊕⊕○<br>MODERADO | IMPORTANTE |
|---|--------------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|---------|--|--|--|------------------|------------|

### Efectos adversos serios

|   |                    |             |             |             |             |         |                   |                   |                                 |  |              |         |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------------|--|--------------|---------|
| 1 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 81/195<br>(41.5%) | 58/191<br>(30.4%) | <b>RR 1.37</b><br>(1.04 a 1.79) | <b>112 más por 1000</b><br>(de 12 más a 240 más) | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA | CRÍTICO |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|-------------------|-------------------|---------------------------------|--|--------------|---------|

## Sangrado mayor

|    |                    |             |             |       |             |         |                |                |                       |                                     |               |         |
|----|--------------------|-------------|-------------|-------|-------------|---------|----------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------|---------|
| 11 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | serio | no es serio | ninguno | 44/1727 (2.5%) | 14/1299 (1.1%) | RR 2.46 (1.37 a 4.41) | 16 más por 1000 (de 4 más a 37 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
|----|--------------------|-------------|-------------|-------|-------------|---------|----------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------|---------|

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

## Explicaciones

- Amplio entrecruzamiento entre ramas. 68% de los y las pacientes en la rama control recibieron ibrutinib luego de la progresión.
- Estudio abierto.

## Pacientes sin terapias previas (primera línea)

Estudio pivotal fase III **RESONATE-2 (PCYC-1115CA)**<sup>7</sup>, aleatorizado, multicéntrico, abierto, comparando ibrutinib vs. clorambucilo. Se incluyeron un total de 269 pacientes (136 en la rama de ibrutinib y 133 en la de clorambucilo) de 65 años o más con LLC o linfoma linfocítico no tratados previamente y que debían tener un ECOG de 2 o menos. Las y los pacientes entre 65-70 años debían tener una o más comorbilidades que impidiese el tratamiento con inmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. Las y los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir ibrutinib oral a la dosis de 420 mg una vez al día hasta que la enfermedad progresara o apareciera toxicidad inaceptable, o para recibir 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. Después de la confirmación de progresión de la enfermedad, a las y los pacientes con clorambucilo se les permitió cambiar a ibrutinib.

El objetivo primario era la SLP evaluada por un comité independiente. Los objetivos secundarios fueron la SG, la tasa de respuesta completa y seguridad al tratamiento.

Respecto al objetivo primario del estudio, el ibrutinib obtuvo una SLP significativamente superior al clorambucilo (mediana no alcanzada vs. 15 meses respectivamente), con una reducción del 85% del riesgo de progresión o muerte (HR 0,15; IC 95% 0,10-0,22). El riesgo de muerte se disminuyó un 55% con el tratamiento con ibrutinib (HR 0,45; IC 95% 0,27-0,76). La tasa de SG a 6,5 años fue de 78% en el grupo que recibió ibrutinib. La TRO fue del 92% con ibrutinib y del 37% con clorambucilo.

Los EA más frecuentes de cualquier grado que ocurrieron con ibrutinib fueron diarrea (50%), tos (36%) y fatiga (36%), con una tendencia a disminuir a lo largo del tiempo

<sup>7</sup> Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, Bairey O, Hillmen P, Coutre SE, Devereux S, Grosicki S, McCarthy H, Simpson D, Offner F, Moreno C, Dai S, Lal I, Dean JP, Kipps TJ. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020 Mar;34(3):787-798. doi: 10.1038/s41375-019-0602-x. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31628428; PMCID: PMC7214263.



con el tratamiento. Los EA de particular interés con el tratamiento con ibrutinib fueron HTA de cualquier grado (26%), con un 9% de grado 3 o mayor; fibrilación auricular de cualquier grado (16%), con un 5% de grado 3 o mayor; hemorragias mayores (11%), con un 7% de grado 3 o mayor. De las y los pacientes con hemorragia de grado 3 o mayor, un 67% se encontraba con tratamiento anticoagulante. Como advertencia, no se debe administrar anticoagulantes anti-vitamina K en las y los pacientes que reciban ibrutinib. Y por el aumento de riesgo hemorrágico el tratamiento con ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia. En la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante también con inhibidores/inductores potentes o moderados del CYP3A4.

La calidad de vida fue evaluada mediante el cuestionario EQ-5D-5L y el FACT-F. Se evidenció una mejoría clínica y estadísticamente significativa en las y los pacientes tratados con ibrutinib.

El seguimiento a largo plazo del estudio RESONATE-2<sup>8</sup> fase 3 del inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, ibrutinib, una vez al día, que es la única terapia dirigida con un beneficio significativo de supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia general (OS) en múltiples estudios aleatorizados de LLC. Los pacientes ( $\geq 65$  años) con LLC no tratada previamente, sin del (17p), fueron asignados al azar 1:1 a un día de 420 mg de ibrutinib, una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad/toxicidad inaceptable ( $n = 136$ ) o clorambucilo 0,5-0.8 mg/kg  $\leq 12$  ciclos ( $n = 133$ ).

Con hasta 8 años de seguimiento<sup>9</sup> (rango 0,1-6-9,6 meses; mediana de 82,7 meses), se mantuvo un beneficio significativo de PFS para ibrutinib frente a clorambucilo (cociente de riesgo [HR] de 0,154; intervalo de confianza del 95% [IC], 0,108-0,220).

La prevalencia de los eventos adversos (EA) fue consistente con el seguimiento anterior de 5 años. La dosificación de ibrutinib se mantuvo ( $\geq 7$  días) para 79 pacientes y se redujo para 31 pacientes debido a los EA. Estos EA se resolvieron o mejoraron en el 85% (67 de 79) y el 90% (28 de 31) de los pacientes, respectivamente. Con hasta 8 años de seguimiento, el 42 % de pacientes siguen con ibrutinib.

Los datos a largo plazo de RESONATE-2 demuestran un beneficio sostenido con el tratamiento de primera línea con ibrutinib para la LLC, incluso para pacientes con características genómicas de alto riesgo.

---

<sup>8</sup> Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, Hillmen P, Coutre SE, Dearden C, Grosicki S, McCarthy H, Li JY, Offner F, Moreno C, Zhou C, Hsu E, Szoke A, Kipps TJ, Ghia P. Seguimiento de hasta 8 años de RESONATE-2: tratamiento de primera línea con ibrutinib para pacientes con leucemia linfocítica crónica. *Blood Adv.* 2022 Jun 14;6(11):3440-3450. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434. PMID: 35377947; PMCID: PMC9198904.

<sup>9</sup> Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, Hillmen P, Coutre SE, Dearden C, Grosicki S, McCarthy H, Li JY, Offner F, Moreno C, Zhou C, Hsu E, Szoke A, Kipps TJ, Ghia P. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2022 Jun 14;6(11):3440-3450. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434. PMID: 35377947; PMCID: PMC9198904.

Estos ensayos se registraron en [Clinical Trials](#) como #NCT01722487 y #NCT01724346.

### Efectos Adversos (EA)

Sangrado<sup>10</sup>: un metanálisis que incluyó 11 ECA (4288 pacientes) evidenció un riesgo de sangrado incrementado de ibrutinib en linfomas de células B (RR 2,56; IC del 95% 1,68-3,90). La tasa de sangrado entre estudios fue de 32,8% en las y los pacientes tratados con ibrutinib y de 14,1% en el control en pacientes con linfomas B. En LLC la tasa de sangrado fue de 30,1% y 10,3%, respectivamente. La tasa de sangrado mayor entre estudios fue de 3,0% en las y los pacientes tratados con ibrutinib y de 1,6% en el grupo control de pacientes con linfomas B. En pacientes con LLC, la tasa de sangrado mayor fue de 2,5% y 1,1%, respectivamente.

Para los EA de interés clínico, las tasas de prevalencia de hipertensión para el seguimiento actual (grados 1-3 ya que no se produjeron eventos de grado 4 o 5) fueron del 25%, 23% y 25% de pacientes en los años 5-6, 6-7 y 7-8, respectivamente (Figura 6). En general, se produjo hipertensión de grado 3 en 17 (12%) pacientes. Las tasas de prevalencia de fibrilación auricular (grados 1-3 ya que no se produjeron eventos de grado 4 o 5) a lo largo del tiempo fueron del 9 %, 7 % y 7 % de pacientes en los años 5-6, 6-7 y 7-8, respectivamente. En general, se produjo fibrilación auricular de grado 3 en 8 (6%) pacientes. Ningún paciente tuvo eventos de hemorragia mayor de ningún grado en los años 5-6 y 6-7; el 3 % de pacientes tuvo eventos de hemorragia mayor de cualquier grado en los años 7-8.

Con hasta 8 años de seguimiento, se produjeron eventos cardíacos mortales en 4 (3%) pacientes: insuficiencia cardíaca (n=2), infarto de miocardio (n=1) e insuficiencia cardiopulmonar (n=1).

---

<sup>10</sup> Wang, J., Zhao, A., Zhou, H., Zhu, J., & Niu, T. (2020). Risk of Bleeding Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in pharmacology*, 11, 580622. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580622>

### Tabla Resumen de Hallazgos 3

**Pregunta:** Ibrutinib comparado con Clorambucilo en LLC 1ra. Línea.

**Bibliografía:** RESONATE-2 (PCYC-1115CA).

| Certeza en la evidencia |                   |                 |                |                     |             |                       | Nº de pacientes |              | Efecto            |                   | Calidad | Importancia |
|-------------------------|-------------------|-----------------|----------------|---------------------|-------------|-----------------------|-----------------|--------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº de estudios          | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Ibrutinib       | Clorambucilo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) |         |             |

#### Sobrevida Libre de Progresión

|   |                    |             |             |             |             |         |                |                |                       |  |           |            |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|----------------|----------------|-----------------------|--|-----------|------------|
| 1 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 15/136 (11.0%) | 64/133 (48.1%) | HR 0.16 (0.09 a 0.28) | 382 menos por 1.000 (de 424 menos a 313 menos) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|----------------|----------------|-----------------------|--|-----------|------------|

#### Sobrevida Global

|   |                    |             |             |             |             |         |              |                |                       |   |           |         |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|--------------|----------------|-----------------------|---|-----------|---------|
| 1 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 3/136 (2.2%) | 17/133 (12.8%) | HR 0.16 (0.05 a 0.56) | 106 menos por 1.000 (de 121 menos a 54 menos) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | CRÍTICO |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|--------------|----------------|-----------------------|---|-----------|---------|

#### Tasa de Respuesta Objetiva

|   |                    |             |             |             |             |         |                 |                |                       |   |           |            |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|-----------------|----------------|-----------------------|---|-----------|------------|
| 1 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | no es serio | ninguno | 112/136 (82.4%) | 47/133 (35.3%) | RR 2.33 (1.83 a 2.97) | 470 más por 1000 (de 293 más a 696 más) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|-----------------|----------------|-----------------------|---|-----------|------------|

#### Eventos Adversos Serios Grado 3 o más

|   |                    |             |             |             |                    |         |                |                |                       |  |               |         |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|---------|----------------|----------------|-----------------------|--|---------------|---------|
| 1 | ensayos aleatorios | no es serio | no es serio | no es serio | serio <sup>a</sup> | ninguno | 14/136 (10.3%) | 24/133 (18.0%) | RR 0.57 (0.31 a 1.05) | 78 menos por 1000 (de 125 menos a 9 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
|---|--------------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|---------|----------------|----------------|-----------------------|--|---------------|---------|

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos.

#### Explicaciones

- a) El IC de confianza pasa por el 1.

### Valores y preferencias

#### Calidad de vida y preferencias de pacientes con LCM

Datos del estudio MCL 3001 (Dreyling y col 2016) demostraron que las valoraciones realizadas por las y los pacientes respaldan los datos favorables sobre el beneficio del ibrutinib, ya que se asoció con mejoras significativas y más rápidas de los síntomas del linfoma, medida por la subescala del linfoma de FACT-Lym. Estos resultados sugieren que la superioridad en eficacia y la tolerabilidad preferible del ibrutinib van acompañados de mejores respuestas a los síntomas del linfoma y de beneficio en la calidad de vida, notificados por la o el paciente, cuando realizan este tratamiento.

## Calidad de vida y preferencias de pacientes con LLC

En los diferentes estudios se plantea la necesidad de mejorar la calidad de vida de las y los pacientes, siendo la fatiga el síntoma que más limita, según las y los pacientes, este resulta en mejoría al realizar tratamiento con ibrutinib y creemos que esto se debe al aumento del valor de Hb (hemoglobina) al realizar dicho tratamiento. Además, esto se ve apoyado por una publicación reciente de estudio multicéntrico que, utilizando escala FACIT-fatigue, demuestra un claro beneficio sintomático en el corto plazo del tratamiento<sup>11</sup>.

## Uso de recursos

### No se han identificado evaluaciones económicas locales.

Informes publicados por Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), mencionan al ibrutinib como:

- Tratamiento de linfoma del manto (LCM) refractario o en recaída al menos a una línea de tratamiento previa, condicional a un costo efectividad aceptable (droga de alto costo con un impacto presupuestario sustancial y considerando la incertidumbre de la magnitud del beneficio comparado a otras opciones estándar de cuidado en Canadá)<sup>12</sup>.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) que hayan recibido al menos un tratamiento previamente y que no puedan ser re inducidos con inmunoterapia, de igual manera condicional a un costo efectividad aceptable y teniendo en cuenta acuerdo de precios entre las jurisdicciones<sup>13</sup>.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) sin tratamiento previo, en los que el esquema que contenga fludarabina no sea apropiado para la o el paciente, condicional al costo y de efectividad aceptable. El beneficio es incierto ya que no se cuenta con comparación directa o indirecta robusta con estándares de cuidado actuales<sup>14</sup>.

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) emite las siguientes recomendaciones, en caso de que el fabricante acceda al descuento acordado con el NHS (National HealthCare Corporation):

- Ibrutinib es recomendado como una opción para el tratamiento de linfoma de manto refractario o en recaída en adultos, solo si han tenido 1 línea previa de terapia<sup>15</sup>

<sup>11</sup> Osorio MJ, y col. impact of Ibrutinib in Quality of Life (QoL) in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Preliminary Results of Real-World Experience. - BLOOD. 2018

<sup>12</sup> Disponible en:

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ibrutinib\\_imbruvica\\_mcl\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_mcl_fn_rec.pdf)

<sup>13</sup> Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-ibrutinib-lll-sll-fn-rec.pdf>

<sup>14</sup> Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ibrutinib\\_imbruvica\\_lll-sll\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_lll-sll_fn_rec.pdf)

<sup>15</sup> Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/chapter/1-Recommendations>

- Ibrutinib solo se recomienda como una opción para el tratamiento de la LLC en adultos que han tenido al menos 1 tratamiento previo o que tienen delección de 17p o mutación de TP53, y en el cual la quimio-inmunoterapia es inadecuada<sup>16</sup>.
- NICE es incapaz de realizar una recomendación sobre el uso de ibrutinib con rituximab para el tratamiento de LLC en primera línea porque la o el fabricante no considera que sea costo efectivo para el uso en el NHS.<sup>17</sup>

## Aceptabilidad

Como resultado de la búsqueda se incluyen 2 guías internacionales y una nacional que orientan sobre la indicación de esta terapia:

- **NCCN** | Estas guías americanas recomiendan (categoría 1) el uso de ibrutinib, en primera línea, para todos los pacientes con diagnóstico de LLC que no califican para tratamiento con inmuoquimioterapia o que tienen del 17p. En segunda línea lo recomiendan para todos los pacientes pre-tratados (categoría 1), mientras que solo lo recomienda para aquellos con LCM como una segunda línea cuando fracasaron terapias previas (categoría 2 A)<sup>18,19</sup>.
- **ESMO**<sup>20</sup> | En la LLC en primera línea se recomienda (IA) el tratamiento continuo con ibrutinib hasta la progresión. En la LLC en recaída sintomática, dentro de los 3 años posteriores a la terapia de duración fija, o sin respuesta a la terapia, se recomienda (IA) ibrutinib si no fue recibido previamente.
- Guía de diagnóstico y tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) de la Sociedad Argentina de Hematología en LCM (IIIB) refractario o recaído al menos a una línea de tratamiento previa<sup>21</sup>.

## Conclusiones

### Tratamiento en LCM

Ibrutinib constituye una alternativa de tratamiento para pacientes con LCM recaído o refractario. De la evidencia analizada se puede concluir que confiere un beneficio en tasa de respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión proveniente de un ensayo fase III comparado con Temsirolimus.

<sup>16</sup> Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/chapter/1-Recommendations>

<sup>17</sup> Ibrutinib with rituximab for untreated chronic lymphocytic leukaemia (terminated appraisal). Technology appraisal [TA703] Published: 26 May 2021.

<sup>18</sup> Disponible en : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf)

<sup>19</sup> Disponible en : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)

<sup>20</sup> B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat, P. Ghia, C. U. Niemann, A. P. Kater, M. Gregor, F. Cymbalista, C. Buske, P. Hillmen, M. Hallek, U. Mey. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. October 19, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>

Disponible en : <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Mantle-Cell-Lymphoma>

<sup>21</sup> Guía de diagnóstico y tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) de la Sociedad Argentina de Hematología, publicada en 2023. <http://www.sah.org.ar/docs/guias/2021/guia-2021-libro.pdf>

En cuanto a la supervivencia global, existe incertidumbre sobre el beneficio en este desenlace ya que en el ensayo aleatorizado se permitió entrecruzamiento de ramas. Aun así, no hubo diferencias significativas.

La calidad global de la evidencia para apoyar esta indicación es moderada (un ensayo fase III con limitación en el análisis de SG por entrecruzamiento de ramas).

### Tratamiento en LLC

En pacientes refractarios a líneas previas de tratamiento (incluyendo pacientes con deleción 17p) comparado con la terapia con ofatumumab, se demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG, SLP y TRO con una toxicidad aceptable e impacto positivo en la calidad de vida.

Los datos a largo plazo de RESONATE-2 demuestran un beneficio sostenido con el tratamiento de primera línea con ibrutinib para la LLC, incluso para pacientes con características genómicas de alto riesgo.

Ibrutinib se constituye una opción aceptable para estos pacientes, quienes no son aptos para recibir inmunoterapia.

En pacientes sin tratamientos previos, la evidencia proviene de un único ensayo clínico aleatorizado fase III, que posiciona el tratamiento de primera línea con ibrutinib en pacientes con LLC de edad avanzada ( $\geq 65$  años) como no aptos para recibir tratamiento con inmunoterapia. Esto debido a que es superior al clorambucilo en cuanto a la SLP -el objetivo principal del estudio-, a la SG y porque tuvo respuestas con un adecuado perfil de toxicidad, lo cual supone un beneficio de clara relevancia clínica.

La calidad de la evidencia para ambas indicaciones es alta, proveniente de ensayo aleatorizado fase III sin riesgo de sesgo.

Es importante remarcar que se trata de una molécula de alto costo. Numerosas evaluaciones de agencias regulatorias mencionan en sus informes el beneficio clínico aportado, haciendo hincapié en que su indicación es condicional a un costo efectividad aceptable, implicando un acuerdo de precios entre fabricante y pagador.

## Anexo

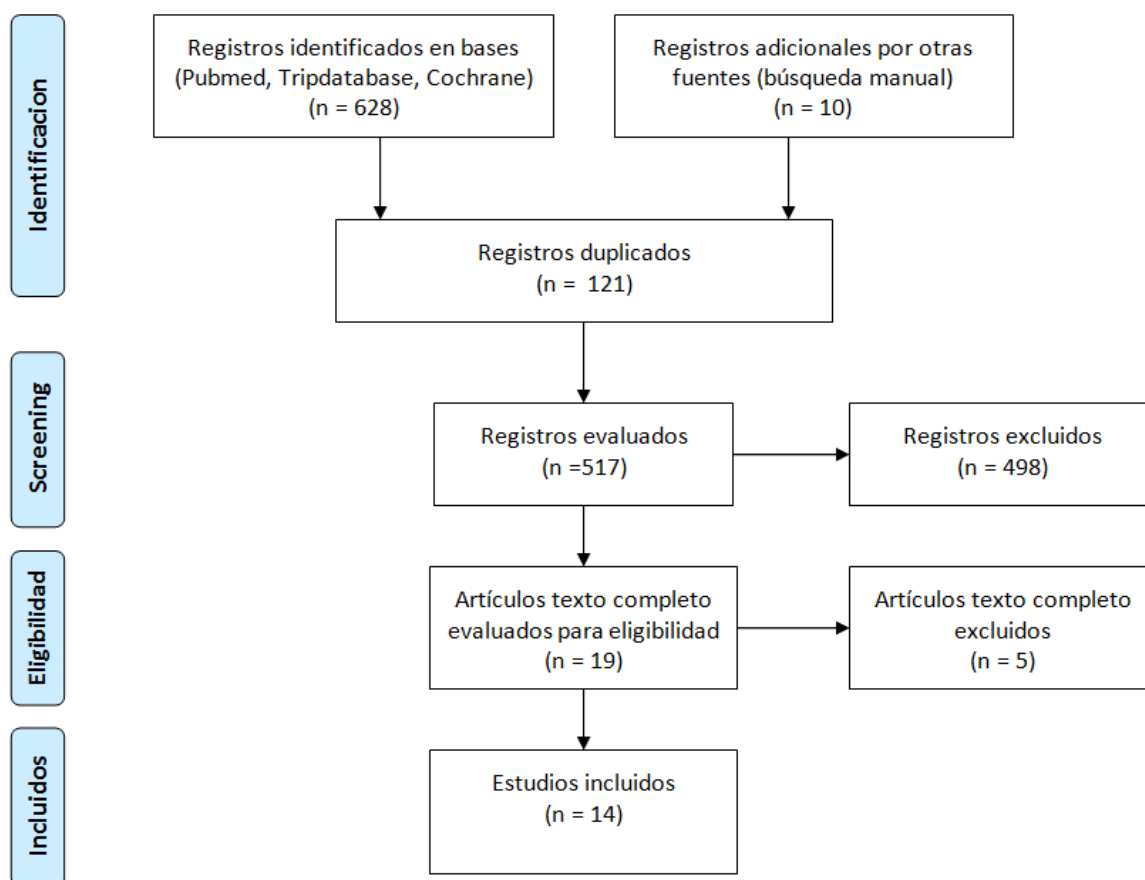
### Resumen de búsqueda

#### Términos MESH:

("ibrutinib"[All Fields]) AND ("leukemia, lymphoid"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "lymphoid"[All Fields]) OR "lymphoid leukemia"[All Fields] OR ("leukemia"[All Fields] AND "lymphocytic"[All Fields]) OR "leukemia lymphocytic"[All Fields])

("ibrutinib"[All Fields]) AND ("lymphoma, mantle-cell"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "mantle-cell"[All Fields]) OR "mantle-cell lymphoma"[All Fields] OR ("mantle"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "mantle cell lymphoma"[All Fields])

### Gráfico de PRISMA



Riesgo de sesgo

|                             | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Ibrutinib LCM Wang 2012     | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |            |
| Ibrutinib LCM Dreyling 2016 | +   | +                                       | +   | +   | ?  | ?                                    |            |

|                        | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|------------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| IBRUTINIB LLC 1102     | +   | ?                                       | +   | ?   | +  | +                                    |            |
| IBRUTINIB LLC 1112     | +   | +                                       | +   | ?   | +  | +                                    |            |
| IBRUTINIB RESONATE LLC | +   | +                                       | ?   | ?   | +  | +                                    |            |



## Características de los estudios incluidos

### PCYC-1104-CA

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>Métodos</b>       | Fase II - No comparativo - No controlado.  |
| <b>Participantes</b> | 111 pacientes con LCM refractario o en recidiva con un ECOG igual o menor de 2.  |
| <b>Intervención</b>  | Ibrutinib 560 mg una vez al día vía oral hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.  |
| <b>Resultados</b>    | La TRO fue del 68% (RC 21%, RP 47%). La duración mediana de las respuestas fue de 17,5 meses. La SG a 18 meses fue del 58% y la mediana de SLP fue de 13,9 meses. La toxicidad hematológica grado 3-4 fue de neutropenia (16%), anemia (10%) y trombocitopenia (11%). La toxicidad no-hematológica más frecuente consistió en diarrea (50%) y astenia (41%). |

| Sesgo   | Juicio      | Causal   |
|---|-------------|--|
| Secuencia aleatorización (sesgo selección)                | Alto riesgo | No aleatorizado  |
| Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección) | Alto riesgo | Misma intervención para ambos grupos                       |
| Ciego de participantes y personal                         | Alto riesgo | Estudio abierto  |
| Ciego evaluación<br>Desenlace (sesgo detección)           | Bajo riesgo | Comité evaluador independiente no ciego                    |
| Datos incompletos<br>Desenlaces (sesgo atrición)          | Bajo riesgo | Resultados de objetivos primarios y secundarios alcanzados |
| Reporte selectivo   | Bajo riesgo | No detectado   |

## MCL 3001

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>Métodos</b>       | Fase III - Randomizado, abierto, multicéntrico, comparativo.  |
| <b>Participantes</b> | 280 pacientes con diagnóstico de LCM recaído o refractario a una o más líneas de tratamiento que contengan rituximab  |
| <b>Intervención</b>  | Rama A: ibrutinib 560 mg una vez al día vía oral. Rama B: temsirolimus 175 mg EV día 1,8 y 15 (ciclo 1), luego 75 mg EV día 1,8 y 15 los 15 ciclos restantes cada 21 días.  |
| <b>Resultados</b>    | <p>La SLP media para ibrutinib vs. temsirolimus fue de 14.6 meses vs 6.2 respectivamente. Con efectos adversos grado 3-4 en el 68% de Rama A y en el 87% de la Rama B. La SG estimada a un año fue del 68% vs. 61%, respectivamente. La mediana de duración de la respuesta fue 7 meses en las y los pacientes que recibieron temsirolimus. No se llegó a alcanzar en los que se trataron con ibrutinib.</p> <p>Se permitió entrecruzamiento (23%), lo cual limita el análisis de SG.</p> |

| Sesgo   | Juicio        | Causal   |
|---|---------------|--|
| Secuencia aleatorización (sesgo selección)                | Bajo riesgo   | Aleatorizado, comparativo                                  |
| Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección) | Bajo riesgo   | Asignación informatizada                                   |
| Ciego de participantes y personal                         | Alto riesgo   | Estudio abierto  |
| Ciego evaluación Desenlace (sesgo detección)              | Bajo riesgo   | Comité evaluador independiente                             |
| Datos incompletos Desenlaces (sesgo atrición).            | Bajo riesgo   | Resultados de objetivos primarios y secundarios alcanzados |
| Reporte selectivo   | Bajo incierto | No detectado   |

## PCYC-1102- CA

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>Métodos</b>       | Ensayo clínico fase II - Multicéntrico.   |
| <b>Participantes</b> | 85 pacientes con diagnóstico de LLC en recaída o refractaria a terapias previas.  |
| <b>Intervención</b>  | 51 pacientes recibieron ibrutinib (420 mg, vía oral, una vez al día) y 34 pacientes recibieron 840 mg, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. |
| <b>Resultados</b>    | La TRO fue de 64,7% (RC 3,9%), la SG a los 24 meses fue del 89,6%. Ef. Adversos grado 1-2 diarrea, fatiga y CVAS.   |

| <b>Sesgo</b>  | <b>Juicio</b>   | <b>Causal</b>                              |
|---|-----------------|--|
| Secuencia aleatorización<br>(sesgo selección)                   | Alto riesgo     | Estudio no aleatorizado                    |
| Ocultamiento de secuencia de<br>asignación<br>(sesgo selección) | Riesgo incierto | No describe método de asignación           |
| Ciego de participantes y<br>personal                            | Alto riesgo     | Estudio abierto                            |
| Ciego evaluación<br>Desenlace (sesgo detección)                 | Riesgo incierto | Comité evaluador independiente<br>no ciego |
| Datos incompletos<br>Desenlaces (sesgo atrición)                | Riesgo incierto | Datos maduros publicados                   |
| Reporte selectivo   | Bajo riesgo     | No detectado                               |

## PCYC-1112-CA

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>Métodos</b>       | Estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado y abierto.   |
| <b>Participantes</b> | 391 pacientes con diagnóstico de LLC en recaída o refractaria a terapias previas.  |
| <b>Intervención</b>  | 420 mg diarios de ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. U ofatumumab con dosis inicial de 300 mg, seguido de una dosis semanal de 2000 mg por 12 ciclos.  |
| <b>Resultados</b>    | SLP de 8 meses sin del 17p y con del 17p. 5,8 meses con ofatumumab vs. mediana no alcanzada con el ibrutinib. La TRO fue del 42,6% en ibrutinib vs. 4,1% con ofatumumab. La estimación de SG a los 12 meses fue de 90,2% con ibrutinib y 81,3% con ofatumumab. |

| Sesgo   | Juicio          | Causal                                  |
|---|-----------------|---|
| Secuencia aleatorización (sesgo selección)                | Bajo riesgo     | Estudio aleatorizado                    |
| Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección) | Bajo riesgo     | Aleatorización informática 1:1          |
| Ciego de participantes y personal                         | Alto riesgo     | Estudio abierto                         |
| Ciego evaluación<br>Desenlace (sesgo detección)           | Riesgo incierto | Comité evaluador independiente no ciego |
| Datos incompletos<br>Desenlaces (sesgo atrición)          | Bajo riesgo     | Datos maduros publicados                |
| Reporte selectivo   | Bajo riesgo     | No detectado                            |

**RESONATE-2 (PCYC-1115CA)**

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>Métodos</b>       | Estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado y comparativo.   |
| <b>Participantes</b> | 269 pacientes de 65 años o más con LLC o linfoma linfocítico no tratados previamente.  |
| <b>Intervención</b>  | Ibrutinib oral a dosis de 420 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. O 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.                                      |
| <b>Resultados</b>    | SLP de 18,9 meses con clorambucilo vs. mediana no alcanzada con ibrutinib. La RC fue del 4% con ibrutinib vs. 2% con clorambucilo. La SG a los 24 meses fue del 98% en el grupo de ibrutinib y del 85% en el grupo de clorambucilo. Los EA más frecuentes fueron diarrea, fatiga, hemorragia, entre otros. |

| <b>Sesgo</b>  | <b>Juicio</b>   | <b>Causal</b>                           |
|---|-----------------|---|
| Secuencia aleatorización (sesgo selección)                | Bajo riesgo     | Estudio aleatorizado                    |
| Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección) | Bajo riesgo     | Aleatorización informática 1:1          |
| Ciego de participantes y personal                         | Alto riesgo     | Estudio abierto                         |
| Ciego evaluación<br>Desenlace (sesgo detección)           | Riesgo incierto | Comité evaluador independiente no ciego |
| Datos incompletos<br>Desenlaces (sesgo atrición)          | Bajo riesgo     | Datos maduros publicados                |
| Reporte selectivo   | Bajo riesgo     | No detectado                            |

**Tabla MIPI (Índice pronóstico internacional para LCM)**

| Puntos | Edad (años) | ECOG | LDH/LSN   | Leucocitos/mm <sup>3</sup> |
|--------|-------------|------|-----------|----------------------------|
| 0      | <50         | 0-1  | <0.67     | <6.700                     |
| 1      | 50-59       | -    | 0.67-0.99 | 6.700-9.900                |
| 2      | 60-69       | 2-4  | 1-1.49    | 10.000-14.999              |
| 3      | ≥70 R       | -    | >1.5      | ≥15.000                    |

**Tabla 3. Grupos pronóstico**

| Grupo de riesgo | Puntos | % de pacientes | Mediana de SG                     |
|-----------------|--------|----------------|-----------------------------------|
| Bajo            | 0-3    | 44             | No alcanzada (60% vivos a 5 años) |
| Intermedio      | 4-5    | 35             | 51 meses                          |
| Alto            | >5     | 21             | 29 meses                          |

[Ref. Guías de Diagnóstico y Tratamiento Linfomas. Sociedad Argentina de Hematología (2021)].

RS



**Instituto Nacional del Cáncer**

[www.argentina.gob.ar/salud/inc](http://www.argentina.gob.ar/salud/inc)

**INC responde:  
0800 333 3586**

ISBN 978-931-90318-1-2



**Instituto Nacional  
del Cáncer**



**Ministerio de Salud  
Argentina**