

Efectividad y seguridad de ibrutinib en leucemia linfocítica crónica. Experiencia en la práctica clínica real.

ORTEGA-ARMIÑANA, A. VALCUENDE-ROSIQUE, A. SOCORÓ-YUSTE, B. SÁNCHEZ-ALCARAZ, A

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Ribera, Carretera de Corbera s/n, Alzira, Valencia (España).

Fecha de recepción: 01/04/2023 - Fecha de aceptación: 27/04/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400007>

RESUMEN

Objetivo: Evaluación en práctica clínica real de la efectividad y la seguridad de ibrutinib en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC).

Método: Estudio observacional y retrospectivo realizado en un hospital terciario. Se incluyeron pacientes diagnosticados de LLC que iniciaron tratamiento con ibrutinib desde marzo del 2015 hasta diciembre del 2022. Las variables clínicas estudiadas fueron la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de efectos adversos (EA). Se obtuvo la información de los pacientes a través de la historia clínica electrónica. Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS v22.0. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y desviación estándar en el caso de cumplirse el supuesto de normalidad y con la mediana y rango intercuartílico si existieron desvia-

ciones importantes respecto a la distribución normal.

Resultados: Se analizaron un total de 26 pacientes tratados con ibrutinib, con una mediana de edad de 76 años (RIQ: 53-88), la mayoría hombres (53,9%). Se produjeron EA en el 46,15% de los pacientes siendo artralgias y alteraciones gastrointestinales las toxicidades más comunes. El 19,23% de los pacientes requirieron una disminución de dosis como consecuencia de EA y un 3,85% de los pacientes suspendieron definitivamente ibrutinib por toxicidad inaceptable. La SG fue de 61,04 meses (IC95%: 49,2-72,9) y la SLP fue de 56,25 meses (IC95%: 44,54-87,21).

Conclusión: El perfil de efectividad obtenido en la práctica clínica en nuestro centro se muestra inferior al obtenido en los estudios controlados que argumentan la utilización de ibrutinib en monoterapia en el tratamiento de la LLC

Palabras clave: Ibrutinib, Leucemia linfática crónica, práctica clínica real.

Effectiveness and safety of ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Experience in real clinical practice.

SUMMARY:

Objective: Evaluation in real clinical practice of the effectiveness and safety of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL).

Method: Observational and retrospective study carried out in a tertiary hospital. Patients diagnosed with CLL who began treatment with ibrutinib from March 2015 to December 2022 were included. The clinical variables studied were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and

rate of adverse effects (AE). Patient information was obtained through the electronic medical record. Data were analyzed using the statistical program SPSS v22.0. Quantitative variables were described using the mean and standard deviation if the assumption of normality was met, and with the median and interquartile range if there were significant deviations from the normal distribution.

Results: A total of 26 patients treated with ibrutinib were analyzed, with a

median age of 76 years (IQR: 53-88), the majority men (53.9%). AEs occurred in 46.15% of the patients, with arthralgia and gastrointestinal disturbances being the most common toxicities. 19.23% of patients required a dose reduction as a consequence of AEs and 3.85% of patients definitively discontinued ibrutinib due to unacceptable toxicity. OS was 61.04 months (95%CI: 49.2-72.9) and PFS was 56.25 months (95%CI: 44.54-87.21). **Conclusion:** The effectiveness profile obtained in clinical practice at our center is shown to be lower than that obtained in controlled studies that support the use of ibrutinib in monotherapy in the treatment of CLL.

Keywords: Ibrutinib, Chronic lymphatic leukemia, real clinical practice.

✉ Alejandro Valcuende-Rosique · Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Ribera, Carretera de Corbera s/n, Alzira, Valencia, España.

✉ E-mail: valcuende_ale@gva.es

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad oncohematológica caracterizada por una proliferación incontrolada de linfocitos B inmunocompetentes detenidos en una etapa temprana de su diferenciación. La acumulación de los linfocitos B maduros da lugar a un infiltrado en la médula ósea y órganos linfoides que provoca trastornos inmunitarios que acompañan a la enfermedad^{1,2}.

Se trata de la neoplasia hematológica más frecuente en adultos en los países occidentales. Su incidencia es de 5 casos por cada 100.000 habitantes/año incrementándose hasta llegar a los 30 casos por 100.000 habitantes/año en personas mayores de 70 años³. La edad media en el momento del diagnóstico es de 68-70 años, siendo más frecuente en varones que en mujeres (ratio varones/mujeres de 2:1)⁴.

El 80% de los casos se presenta de manera asintomática, sin embargo, existen múltiples genotipos de LLC que justifican una amplia variabilidad en su pronóstico e importantes diferencias en la presentación clínica, velocidad de progresión, respuesta a terapias y SG.

En lo que respecta al curso clínico, el 50% de los pacientes no presentan progresión de su enfermedad y mantienen una expectativa de vida similar a la población general. Por otro lado, la otra mitad de los pacientes va a precisar tratamiento a lo largo del curso de su enfermedad y su expectativa de vida se verá acortada⁵.

En referencia al tratamiento, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) continúa siendo la única opción curativa conocida, pero se reserva a un grupo muy limitado de pacientes. El tratamiento de la LLC ha variado en los últimos años y recientemente se ha modificado el paradigma terapéutico con la aparición de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab) y más recientemente con el uso de agentes más específicos. 5 Entre estas nuevas moléculas destacan los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) como ibrutinib⁶, acalabutinib y zanubrutinib, los antagonistas del bcl-2 como venetoclax, los inhibidores de fosfoinositol-3-quinasas (PI3K) como idelalisib, y las terapias celulares (CAR-T)⁷.

El estudio del genoma de la LLC tiene un impacto considerable en los resultados clínicos de la enfermedad y ha revelado importantes biomarcadores. En la práctica clínica, deberemos analizar los biomarcadores pronósticos y predictivos al tener importancia en la toma de decisiones clínicas⁸.

Los biomarcadores pronósticos reflejan la biología y la historia natural de la LLC, por lo tanto, definen el pronóstico en ausencia de tratamiento. En la práctica clínica, el uso de los biomarcadores pronósticos es limitado pero su implantación podría permitir la identificación de aquellos pacientes apropiados para estudios de intervención temprana⁹. Por otro lado, los biomarcadores predictivos son aquellos que aportan información sobre el posible beneficio de un tratamiento específico y por ende su determinación resulta imprescindible¹⁰⁻¹¹.

Antes de iniciar tratamiento se considera imprescindible determinar mediante técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) y citogenética convencional las alteraciones genéticas más frecuentes. En concreto, aquellas que se asocian con un mal pronóstico como son la delección 11q, 17p y cariotipos complejos, así como el estudio mutacional TP53 y la comprobación del estado mutacional de los genes de IGHV¹².

Se iniciará tratamiento en aquellos pacientes con enfermedad activa en base a los criterios establecidos por la International Workshop on CLL. Cabe destacar que no son por sí mismos criterios para iniciar tratamiento la presencia de la delección 17p o la mutación TP53¹³. En lo que respecta a nuestro hospital, el tratamiento farmacológico estará basado en las guías de práctica clínica de la sociedad española de hematología¹³ y se individualizará en función de la situación clínica del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo que incluye todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados LLC que iniciaron tratamiento con ibrutinib desde marzo de 2015 hasta enero de 2022 en un hospital terciario. Las variables analizadas se agrupan en:

Variables relacionadas con el paciente: fecha de nacimiento, sexo, registro del estadio funcional en el momento del diagnóstico según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)¹⁴, antecedentes hematológicos, antecedentes extra hematológicos, factores de riesgo cardiovascular y tratamiento concomitante.

Variables relacionadas con la enfermedad: fecha del diagnóstico, estadio Rai y Binet, estadiaje CLL-IPI, mutación TP53, reordenamiento IGHV, delección 13q, trisomía cr.12, enfermedad voluminosa (>5cm) y motivos de inicio de tratamiento¹⁵.

Variables relacionadas con el tratamiento: tratamientos previos (nº líneas), tipo de tratamiento previo, trasplante previo, fecha inicio de tratamiento, posología, duración, fecha fin de tratamiento y motivo finalización.

Variables de efectividad: tipo de respuesta (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP], enfermedad estable [EE] o progresión de enfermedad [PE]), duración de la respuesta, SLP y SG.

Variables de seguridad: tipo de toxicidad, grado de toxicidad, fecha aparición de la toxicidad, necesidad de ajuste de dosis y número de suspensiones del tratamiento por toxicidad.

Como fuente de datos se utilizó la historia clínica electrónica de los pacientes (NouSIS®) y el programa de ABU-CASIS (módulo de dispensación).

La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y la desviación estándar en el caso de cumplirse el supuesto de normalidad y con la mediana y el rango intercuartílico si existieron desviaciones importantes respecto a la distribución normal. La normalidad de las variables cuantitativas se verificó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. El análisis univariante de las variables asociadas con la SG y la SLP se evaluó utilizando el método de Kaplan-Meier, comparando las curvas mediante el test log-rank. Se consideró como nivel de significación estadística $p < 0,05$. El análisis estadístico de los datos fue realizado mediante el programa SPSS versión 25.

RESULTADOS

Un total de 26 pacientes con diagnóstico de LLC iniciaron tratamiento con ibrutinib desde marzo de 2015 hasta diciembre 2022. El 53,9% de los pacientes fueron hombres y el 92,3% ECOG 0-1, presentando una mediana de edad superior a los 75 años. Las características demográficas y

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de los pacientes

		Nº pacientes	Porcentaje
Sexo masculino		14	53,9
ECOG*	0	16	61,5
	1	8	30,8
	2	2	7,7
Fit		9	34,5
Antecedentes hematológicos		1	3,8
Antecedentes extrahematológicos		17	65,4
Factores de riesgo cardiovascular		15	57,7
Tratamiento concomitante		24	92,3
Edad (años)		Mediana	76
		Rango	53 - 88

*ECOG: Escala Eastern Cooperative Oncology Group.

clínicas se resumen en la tabla 1.

Los pacientes fueron clasificados en función del estadio RAI, estadio BINET, LLC-IPI y presencia o ausencia de mutaciones TP53 e IGHV. El estadio RAI 0 (38,5%), estadio BENET A (53,8%) y LLC-IPI alto (30,8%) fueron los más frecuentes en nuestro estudio (tabla 2).

La mediana de duración de la respuesta hasta la fecha de corte fue de 20,3 meses, la mediana de SG de 61,04 meses (IC95%: 49,2-72,9) y la SLP de 56,25 meses (IC95%: 44,54-87,21). Los tipos de respuesta al tratamiento en función del número de línea se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Tipos de respuesta según la línea de tratamiento

Tipo de respuesta	1ª Línea	2ª Línea	3ª Línea	4ª Línea
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
RC	1 (6,25%)	2 (25%)	1(100%)	-
RP	9 (56,25%)	6 (75%)	-	1 (50%)
EE	2 (12,5%)	-	-	-
No evaluados	4 (25%)	-	-	-

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable

Al analizar la correlación del estado mutacional IGHV y la mutación TP53 con la SG mediante el log-rank test, los resultados mostraron la no existencia de una mayor SG en aquellos pacientes con mutaciones TP53 y ausencia de mutación IGHV.

Respecto al perfil de seguridad, un total de 12 pacientes presentaron efectos adversos (46,15%), 11 de ellos de causa extra-hematológica (91,67%) de grado 1-2 y solamente un paciente presentó una reacción adversa de grado 3 tras el tratamiento con ibrutinib que obligó a la retirada del mismo. Los EA más frecuentes fueron artralgias (41,67%), molestias gástricas (25%), linfocitosis transitoria al inicio del tratamiento (19,23%), vértigos (8,33%), toxicidad cutánea (8,33%), toxicidad cardiovascular (8,33%) y neutropenia (8,33%).

Con respecto a las modificaciones en la posología, un 19,23% de los pacientes requirieron una disminución de dosis a 280mg/24h como consecuencia de EA y un 3,85% de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento con ibrutinib por toxicidad inaceptable.

Tabla 2: Estadía y mutaciones de LLC

Mutaciones		Nº pacientes	Porcentaje
Estadio RAI	0	10	38,5
	1	3	11,5
	2	4	15,4
	3	3	11,5
	4	4	15,4
Estadio BINET	A	14	53,8
	B	8	30,8
	C	2	2,7
LLC-IPI	Muy alto	1	3,8
	Alto	8	30,8
	Intermedio	4	15,4
	Bajo	4	15,4
TP53	Mutado	4	15,4
	No mutado	20	76,9
IGHV	Mutado	13	59,0
	No mutado	12	46,2
Trisomía 12	Sí	6	23,1
	No	16	61,5
Delección 13q	Sí	8	30,8
	No	9	34,6

DISCUSIÓN

Los resultados de ibrutinib en LLC obtenidos en nuestro estudio muestran una efectividad en la práctica clínica real al obtener SG que superan los 5 años, sin embargo, estos resultados difieren de los obtenidos en los estudios RESONATE-2¹⁶ e iLLUMINATE¹⁷.

El estudio RESONATE-2 comparó ibrutinib vs clorambucilo en primera línea de LLC durante un periodo de estudio de 8 años mostrando una tasa de supervivencia a los 7 años del 78% con una mediana de SG y SLP no alcanzada a fecha fin del estudio. El estudio iLLUMINATE comparó la combinación de ibrutinib más obinutuzumab vs clorambucilo más obinutuzumab en primera línea de LLC durante un periodo de estudio de 45 meses. La mediana de SG y SLP no ha sido alcanzada a fecha fin de estudio, siendo la tasa de supervivencia a los 24 meses del 88%.

En los resultados obtenidos en nuestro centro, la SG se sitúa en 61 meses y la SLP en 56 meses, siendo resultados inferiores en comparación con los ensayos clínicos controlados. Es necesario destacar que en el estudio RESONATE-2 se excluyeron los pacientes pretatados y sin mutación del 17p, considerado factor de mal pronóstico y el estudio iLLUMINATE el tratamiento fue una combinación de ibrutinib junto con obintuzumab por lo que los resultados no son completamente extrapolables.

En referencia a las inestabilidades genómicas en nuestro estudio, no se aprecian diferencias significativas de la SLP en pacientes en función del estado mutacional IGHV. Sin embargo, si se encuentran diferencias significativas de la SLP en pacientes con TP53 mutado, los cuales obtuvieron medianas de SLP inferiores, contraponiendo los resultados obtenidos de los estudios RESONATE-2 e iLLUMINATE. En ambos ensayos, la presencia de mutación TP53 y la ausencia de mutación IGHV se consideraron factores

de buen pronóstico, obteniendo medianas de respuesta superiores. Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan la utilización de ibrutinib en primera línea si están presentes estas alteraciones genéticas^{12,13}.

Estos resultados pueden deberse a las limitaciones presentes del estudio (pequeño tamaño muestral, corto tiempo de seguimiento y un único centro de reclutamiento de datos). Es necesario mencionar que casi el 50% de los pacientes recibieron ibrutinib en segunda línea o posteriores, por lo que se estiman peores resultados de eficacia en relación a los ensayos clínicos de referencia. Este hecho puede haber contribuido a la obtención de peores medianas de SG y SLP presentes en nuestro estudio.

En relación a la toxicidad, el 46,15% de los pacientes experimentaron algún tipo de EA relacionado con el tratamiento. Los EA más frecuentes: artralgias y molestias gástricas difieren de las observadas en los ensayos controlados: diarrea y tos. Estas diferencias podrían estar debidas al conocimiento del fármaco y la administración de premedicación de forma protocolizada en nuestro centro para evitar las toxicidades descritas en los ensayos.

Con respecto a las modificaciones en la posología, un 19,23% de los pacientes requirieron una disminución de dosis a 280mg/24h como consecuencia de EA, porcentajes que se encuentran en línea respecto con los ensayos controlados (23% y 15%).

Haciendo referencia a la última actualización de las guías del tratamiento de LLC del Grupo español de leucemia linfocítica crónica¹³, el algoritmo terapéutico estará condicionado por las mutaciones IGHV, TP53, del (11q) y del (17p).

En el caso de pacientes con ausencia de mutación TP53, el tratamiento de elección está basado en inhibidores de tirosin quinasa (acalabrutinib, ibrutinib) o la combinación de venetoclax junto con obinutuzumab al no existir grandes diferencias entre ambas alternativas terapéuticas. Por otro lado, en aquellos pacientes con presencia de mutación TP53, el tratamiento de elección se constituye por una primera línea terapéutica basada en acalabrutinib o ibrutinib al demostrar mejores tasas de SG y SLP, empleando en segunda línea la combinación de venetoclax junto con obinutuzumab^{13,18}.

En nuestro hospital se ha utilizado ibrutinib en monoterapia mostrando una buena efectividad y un buen cumplimiento por parte de los pacientes ya que el régimen de dosificación es sencillo y por ello se asocia a una mejor adherencia al tratamiento. Con respecto a ibrutinib a largo plazo, no es posible extraer conclusiones dado el limitado número de pacientes y la alta heterogeneidad de los mismos. Son necesarios más estudios con un mayor tiempo de seguimiento para establecer el impacto del tratamiento en la LLC.

CONCLUSIÓN

El perfil de efectividad obtenido en la práctica clínica en nuestro centro se muestra inferior al obtenido en los estudios controlados que argumentan la utilización de ibrutinib en monoterapia en el tratamiento de la LLC.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Galton DAG. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. Can Med Assoc 1966; 94:1005-10.
- Dameshek W. Chronic lymphocytic leukemia - an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. Blood 1967; 29: 566-84.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. Mar 2010.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. Bethesda, MD:National Cancer Institute; 2015.
- Montserrat E, Rozman C. Chronic lymphocytic leukemia: present status. Ann Oncol. 1995; 6(3):219-35.
- Ficha técnica EMA de Ibrutinib (Imbruvica®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008; 111 (12): 5446-5456.
- Ballman KV. Biomarker: predictive or prognostic? J Clin Oncol. 2015; 33(33):3968-3971. 9.
- Minden M. Is it time to redefine prognostic and predictive in oncology? J Clin Oncol. 2016;34(14):1702-1703.
- Vardi A, Agathangelidis A, Sutton LA, Ghia P, Rosenquist R, Stamatopoulos K. Estudios inmunogenéticos de la leucemia linfocítica crónica: revelaciones y especulaciones sobre la ontogenia y la evolución clínica. Cáncer Res. 2014;74(16):4211-4216. Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. 2015;100(12):1495-507.
- Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2017;2017(1):329-37.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111:5446-56.
- Guías de tratamiento de la LLC. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLCC). Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones> Último acceso: Enero 2022.
- Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2011;365:2497-506.
- Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(26): 1910-1916.
- Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. 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.
- Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):43-56.
- García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer Á, Loscertales-Pueyo J, Jarque I, et al. Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica. Med Clin (Barc) [Internet]. 2017;148(8):381.e1-381.e9.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.