

IBRUTINIB

IMBRUVICA® caps. 140 mg c/90 y 120

PVL: 4.929 € y 6.583 €

Laboratorio: Janssen

Solicitado por:----- (Hematología)

Fecha solicitud: 03/03/2016

para: Leucemia linfática crónica, leucemia de células de manto y macroglobulinemia de Waldenström según ficha técnica.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 31/05/2016

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- Uso restringido (ver comentario)
- Se desestima para su uso en el HURH
- A valorar por Director Gerente

Comentario: Se incluye condicionado a la elaboración de un protocolo de tratamiento de la LLC en el que se tengan en cuenta las distintas alternativas terapéuticas. La eficacia es superior a ofatumumab, pero se carece de ensayos clínicos comparativos frente a alternativas más adecuadas y de uso habitual, como inmunoterapia con bendamustina y rituximab, de coste muy inferior a ibrutinib (unos 43.000 € al año). Debido a que la diferencia de coste de ibrutinib frente a otras alternativas es muy elevado, su inclusión puede suponer un elevado impacto presupuestario en el HURH. Su uso en linfoma de células de manto o en macroglobulinemia de Waldenström, patologías menos prevalentes que la LLC, se considerará en pacientes en recaída o refractarios en los que no se consideren adecuadas otras alternativas terapéuticas.

GENERALIDADES

Ibrutinib es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). La BTK es una molécula de señalización de las vías del receptor de antígenos del linfocito B. Esta vía está implicada en la patogenia de varias neoplasias malignas de linfocitos B. Su inhibición impide la proliferación y la supervivencia de los linfocitos B neoplásicos.

Ibrutinib está indicado en:

1. Leucemia linfática crónica (LLC) tras al menos un tratamiento previo, o en primera línea en presencia de delección del 17p o mutación de TP53 en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada.
2. Linfoma de células de manto (LCM) en recaída o refractario.
3. Macroglobulinemia de Waldenström (MW) tras al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada.

Actualmente, está pendiente de autorizar a nivel europeo la extensión de indicación en monoterapia de LLC a adultos sin tratamiento previo, indicación ya informada favorablemente por la EMA.

La dosis recomendada para el tratamiento del LCM es de 560 mg (cuatro cápsulas) una vez al día. La dosis recomendada para LLC y MW es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.

Como precauciones especiales destaca el incremento de riesgo de hemorragias (6% graves) y fibrilación auricular (6-9%) y no se debe administrar junto a antagonistas de la vitamina K. Puede incrementar el riesgo de infecciones, leucoestasis, citopenias, síndrome de lisis tumoral, hipertensión o aparición de otros tumores.

La biodisponibilidad oral de ibrutinib es muy baja (2,9% en ayunas, se duplica con comida) y se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Si se usa junto a un inhibidor moderado del CYP3A4, la dosis se debe reducir a 140 mg una vez al día (una cápsula) y junto a inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis se debe reducir a 140 mg una vez al día o puede ser necesario interrumpir su administración hasta 7 días. Se debe evitar su uso junto a zumo de pomelo ya que incrementa la exposición (Cmax y AUC) a ibrutinib 4 y 2 veces respectivamente o junto a inductores moderados o potentes del CYP3A4, que pueden reducir sus concentraciones plasmáticas (rifampicina redujo la Cmax y AUC de ibrutinib en un 92% y un 90%, respectivamente).

Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, pero no en insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min) y no hay estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal grave.

EFICACIA

Leucemia linfática crónica

La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en España, con una incidencia de 3,2-4,2 casos/100.000 habitantes/año y con una edad media al diagnóstico de 70 años. Es una neoplasia de linfocitos B maduros, que cursa con una acumulación > 5.000 células B clonales en sangre periférica, médula ósea y tejido linfóide. Esta linfocitosis asintomática no requiere tratamiento. El tratamiento está indicado en pacientes con enfermedad avanzada o sintomática, con alta carga tumoral, presencia de síntomas B o infecciones de repetición. Actualmente es una enfermedad incurable fuera del trasplante alogénico. Los pacientes con citogenética desfavorable son los que presentan delección del 17p (7% pacientes) o mutación TP53 (15 % pacientes) y presentan un mal pronóstico con una supervivencia de 2-3 años.

El tratamiento de inicio se basa en regímenes que contienen fludarabina, generalmente en combinación con ciclofosfamida y rituximab (FCR). Para pacientes mayores y/o con comorbilidad se prefieren regímenes mejor tolerados, como bendamustina o clorambucilo (con menor eficacia) con o sin rituximab, excepto en pacientes con delección 17p o mutación TP53, en los que ibrutinib aparece como tratamiento alternativo a FCR.

El tratamiento de las recaídas depende de la duración de la respuesta terapéutica, si son tardías se recomienda repetir el tratamiento previo y si son tempranas se recomienda tratamientos dirigidos, como ibrutinib o idelalisib + rituximab u otros esquemas de inmunoterapia como bendamustina + rituximab, clorambucilo + rituximab. Alemtuzumab (mal tolerado) se ha utilizado en pacientes con del 17 p o mutación TP53.

El Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS de ibrutinib para el tratamiento de la LLC, considera que la elección entre las alternativas terapéuticas se debe basar fundamentalmente en criterios de eficiencia y diferencia de acuerdo con el tipo de paciente, las siguientes situaciones:

- Con delección 17p o mutación TP53 y tratamiento previo: ibrutinib o idelalisib+rituximab son tratamientos de elección.
- Con delección 17p o mutación TP53 sin tratamiento previo: Reservar ibrutinib para pacientes en los que no sea adecuada la inmunoterapia.
- Sin del 17p o mutación TP53 y tratamiento previo: Ibrutinib es una alternativa más de las disponibles.

Las agencias de evaluación británicas (NICE) y canadiense (CADTH) coinciden en que el tratamiento con ibrutinib para la LLC no es coste efectivo. CADTH condiciona su financiación a una disminución del coste. NICE establece como alternativas financiadas: Idelalisib + Rituximab (si han progresado en menos de 24 meses y en primera línea en pacientes con del 17p/TP53) o Bendamustina + Rituximab (si la progresión es posterior a 24 meses).

La indicación autorizada de tratamiento en pacientes con LLC en recaída o refractarios, se evalúa en el EC fase III, aleatorizado y abierto (RESONATE) que compara Ibrutinib 420 mg/día PO hasta progresión o toxicidad inaceptable vs ofatumumab 2.000 mg IV (12 dosis en 24 semanas según pauta específica). Se aleatorizaron 391 pacientes que habían recibido al menos un tratamiento previo y la variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité independiente. La mediana de edad fue 67 años. Tras una mediana de seguimiento de 9,4 meses, los pacientes con ibrutinib presentaron una SLP más larga (mediana no alcanzada vs. 8,1 meses, HR= 0,2; IC95%: 0,15-0,32); SLP a los 6 meses (88% vs. 65%), una mayor Supervivencia Global (SG) estimada a los 12 meses (90% vs. 81%; HR= 0,34; IC95%: 0,24-0,79) y Tasa de respuesta global mayor (43% vs. 4%, OR= 17,4; IC95%: 8,1-37,3). La discontinuación de tratamiento por toxicidad fue similar en ambos brazos: 4,1% vs. 3,6%. Una importante limitación de este ensayo es que el comparador no se considera adecuado, ya que el tratamiento actualmente utilizado en recaídas es inmunoterapia con rituximab junto a bendamustina o clorambucilo.

La indicación de ibrutinib en pacientes con delección 17p o mutación TP53 sin tratamiento previo se basó en la extrapolación de los resultados del subgrupo de 127 pacientes con del 17p del EC RESONATE, en los que se mantuvo el beneficio en SLP (mediana no alcanzada vs 5,8 meses; HR= 0,25; IC95%: 0,14-0,45) y una SLP a los 6 meses de 83% vs. 49%.

Otra indicación, aún pendiente de autorizar es el tratamiento en primera línea, evaluada en el ensayo clínico RESONATE-2 en el que se compara ibrutinib frente a clorambucilo en pacientes con LLC mayores de 65 años sin tratamiento previo. Se aleatorizan a 269 pacientes con una mediana de edad de 73 años a tratamiento con 420 mg al día de ibrutinib hasta progresión o toxicidad inaceptable o a clorambucilo (dosis inicial 0,5 mg/Kg días 1 y 15 de un ciclo de 28 días) con un máximo de 12 ciclos e incremento de dosis hasta 0,8 mg/Kg según tolerancia. Tras una mediana de seguimiento de 18,4 meses, la SLP (variable principal) fue superior con ibrutinib (mediana no alcanzada vs. 18,9 meses, HR= 0,16; IC95%: 0,09-0,28). La

respuesta global (completas+parciales) fue superior con ibrutinib (82,4% vs 35,3%) y se estimó una tasa de supervivencia a los 24 meses del 98% con ibrutinib frente al 85% con clorambucilo. Al igual que en el ensayo anterior, la mayor limitación de este ensayo está en el grupo control, ya que el tratamiento utilizado en este tipo de pacientes es inmunoterapia con bendamustina+rituximab en lugar de monoterapia con clorambucilo.

Además, se han publicado dos ensayos abiertos no controlados de tratamiento combinado de ibrutinib con inmunoterapia (rituximab o ofatumumab) y en la ficha técnica de la FDA aparecen los resultados de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que compara ibrutinib junto a bendamustina+rituximab frente a placebo + bendamustina+rituximab en 578 pacientes con LLC previamente tratados. La SLP fue más larga en el grupo con tres fármacos (mediana no alcanzada vs 13,3 meses, HR=0,20; IC95%: 0,15-0,28), con una respuesta global del 82,7% vs 67,8%.

Linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia de proliferación de linfocitos B maduros, de mediano y pequeño tamaño, núcleo irregular, CD5+, CD23- y que sobreexpresan ciclina D1. Constituyen el 3-10% de los Linfomas no Hodgkin. Afecta a adultos de alrededor de 60 años. La mayoría de los linfomas del manto se diagnostican en estadios avanzados (III-IV). Clínicamente se manifiesta con adenopatías, hepatoesplenomegalia y afectación de la médula ósea. En la actualidad se considera una entidad incurable que cursa con frecuentes recidivas debido a la imposibilidad de eliminar la enfermedad mínima residual, con una mediana de supervivencia de 5 a 10 años.

El tratamiento de las recaídas del LCM, indicación autorizada de ibrutinib, se basa en inmunoterapia (bendamustina-rituximab, bortezomib-rituximab-dexametasona, bendamustina-rituximab-bortezomib o lenalidomida-rituximab) o en quimioterapia sin combinar (temsirolimus, bortezomib, lenalidomida).

El IPT de la AEMPS de ibrutinib para el tratamiento de los pacientes con LCM refractarios/recidivantes, considera que ibrutinib es una opción de eficacia y toxicidad aceptable. Matiza que a pesar de que no hay datos comparativos (excepto para temsirolimus), ibrutinib alcanza respuestas comparables a la inmunoterapia y mejores que los tratamientos en monoterapia.

Las guías de la NCCN consideran ibrutinib, bendamustina-rituximab, bortezomib-rituximab, cladribina-rituximab, fludarabina-ciclofosfamida-rituximab o lenalidomida-rituximab, con evidencia 2A, como opciones de tratamiento del LCM en recaída o refractario.

Ibrutinib obtuvo la indicación para el tratamiento de LCM en recaída o refractario en base a los resultados de un ensayo abierto de fase II (PCYC-1104-CA) que incluye 111 pacientes con ECOG \leq 2 y una mediana de 3 tratamientos previos. La dosis de ibrutinib fue de 560 mg/día PO hasta progresión o toxicidad inaceptable. El porcentaje de respuestas globales obtenido fue del 67,6% (IC del 95%: 58,0; 76,1), con un 20,7% de respuestas completas y un 46,8% de respuestas parciales. La duración de la respuesta fue de 17,5 meses (15,8; NA) y el tiempo hasta respuesta inicial de 1,9 meses (1,4-13,7). El inicio de respuesta después del sexto mes de tratamiento fue raro. Tras una mediana de seguimiento de 26,7 meses, la SLP fue de 13 meses (IC 95%: 7,0; 17,5), y la SG de 22,5 meses (IC95%:13,7; NA). La SLP y SG estimadas a los 2 años fueron del 31% (IC95%:22,3; 40,4) y del 47% (IC95%:37,1; 56,9) respectivamente.

Ibrutinib ha sido comparado frente a temsirolimus en un ensayo fase III con pacientes con LCM refractario/recidivante: 139 en el brazo de ibrutinib y 141 en el brazo de temsirolimus. La variable primaria de eficacia fue SLP. Los resultados fueron favorables para ibrutinib con una media de SLP de 14,6 meses (IC 95% 10,4-NA) frente a 6,2 meses (IC 95% 4,2-7,9). Ibrutinib fue mejor tolerado con un 68% de pacientes con efectos adversos grado \geq 3 frente al 87% en el brazo de temsirolimus. Discontinuaron tratamiento en el brazo de ibrutinib 9 pacientes frente a 36 en el brazo de temsirolimus. Temsirolimus no es tratamiento de elección del LCM refractario/recidivante. Bendamustina-rituximab hubiera sido un control más adecuado para este estudio.

Macroglobulinemia de Waldenström

La Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una proliferación monoclonal de linfocitos B que infiltran médula y órganos linfoides, con capacidad de sintetizar y segregar cantidades elevadas de inmunoglobulina M monoclonal (IgM). Clásicamente se cataloga como una gammapatía monoclonal, aunque clínicamente es parecida a un linfoma no Hodgkin de células B indolente (linfoma linfoplasmocítico). Su incidencia se sitúa en 3 casos por cada millón de habitantes y año. Afecta predominantemente a varones (70%) de edad avanzada (mediana de 71 años). Tiene curso crónico y evolución lenta, pudiendo permanecer asintomática durante años. La presencia de grandes cantidades de IgM puede originar un síndrome de hiperviscosidad con alteraciones neurológicas, oculares y cardíacas. También puede aparecer plaquetopenia, adenopatías,

esplenomegalia o hepatomegalia. En caso de requerir tratamiento, se recomienda plasmaféresis y quimioterapia +/- rituximab. El pronóstico de la enfermedad depende de la edad, velocidad de progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento. El 60% de los pacientes siguen vivos a los 10 años del diagnóstico mientras que el 10-15% progresan a linfomas no-hodgkinianos agresivos. En la actualidad es una enfermedad incurable.

Se han definido tres grupos genómicos de MW: MYD88^{L265P}/CXCR4^{WT}, MYD88^{L265P}/CXCR4^{WHIM} y MYD88^{WT}/CXCR4^{WT}. La mutación MYD88^{L265P} es un factor pronóstico positivo de respuesta al tratamiento con ibrutinib.

Para el tratamiento de la MW en recaída se utilizan numerosos regímenes de inmunquimioterapia, todos ellos sin indicación autorizada: fludarabina, cladribina, everolimus, alemtuzumab, rituximab, bendamustina-rituximab, bortezomib-rituximab, fludarabina-rituximab o fludarabina-ciclofosfamida-rituximab.

El IPT de la AEMPS de ibrutinib para el tratamiento de la MW en recaída o refractaria, considera que ibrutinib es una nueva opción a emplear en pacientes con MW recidivante o refractaria y que la extensión de la indicación a primera línea, para pacientes no adecuados para inmuno-quimioterapia, no está avalada por datos de ensayos clínicos.

Las guías de la NCCN recomiendan repetir esquema de primera línea si la respuesta obtenida fue igual o mayor a 12 meses. Para respuestas de menor duración o enfermedad refractaria considerar (evidencia 2A): ibrutinib, alemtuzumab, everolimus, bendamustina-rituximab+/-dexametasona, bortezomib-rituximab, ciclofosfamida-rituximab, fludarabina-rituximab u ofatumumab, si resistencia a rituximab.

No hay ensayos clínicos comparativos de ibrutinib frente a otras alternativas en MW. La indicación de ibrutinib en MW se obtuvo en un ensayo abierto no comparativo con 63 pacientes con mediana de edad de 63 años (44-86), ECOG basal ≤ 1 y una mediana de 2 tratamientos previos (1-11). La dosis de ibrutinib fue de 420 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La tasa de respuestas globales fue del 90,5% (IC 95%: 80,4-96,4), con un 73% de respuestas mayores (IC 95%: 60,3-83,4) y sin respuestas completas. La mediana de tiempo hasta respuesta menor fue de 4 semanas y de 8 hasta respuesta mayor. La tasa de respuesta fue superior en pacientes con mutación MYD88^{L265P} y CXCR4 nativo (RG del 100% y respuestas mayores del 91,2%) e inferior en pacientes MYD88 y CXCR4 nativos (RG del 71,4% y respuestas mayores del 28,6%). La SLP y SG estimada a los 2 años fue del 69,1% (IC 95%: 53,2-80,5) y 95,2% (IC 95%: 86,0-98,4) respectivamente.

SEGURIDAD

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 20\%$) fueron neutropenia, anemia, diarrea, dolor musculoesquelético, infecciones de las vías respiratorias altas, hematomas, exantema, náuseas y pirexia. Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes de grado 3 / 4 ($\geq 5\%$) fueron anemia, neutropenia, neumonía y trombocitopenia. Se debe interrumpir el tratamiento en el caso de toxicidad grado ≥ 3 . Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado ≤ 1 se puede reanudar el tratamiento a la dosis inicial. Si reaparece la toxicidad, la dosis diaria se debe reducir en una cápsula.

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos graves en pacientes tratados con ibrutinib ($\leq 6\%$), algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal, y hematuria. Los acontecimientos hemorrágicos de cualquier grado (incluido petequias) aparecen en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados. No se debe administrar warfarina, acenocumarol ni otros antagonistas de la vitamina K conjuntamente con ibrutinib y se debe evitar el uso de suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina E. El uso de ibrutinib en pacientes que requieren otros anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios puede aumentar el riesgo de hemorragia. ibrutinib se debe suspender entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

Se ha notificado fibrilación auricular ($\leq 9\%$) y flutter auricular ($\leq 9\%$) especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave. En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieran anticoagulantes orales se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a ibrutinib.

Se ha observado hasta un 26% de infecciones grado ≥ 3 (septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia (incidencia grado 3-4 hasta en un 29% de los pacientes). Se debe vigilar la aparición de fiebre, neutropenia e infecciones e instaurar un tratamiento antiinfeccioso adecuado.

Después de iniciar tratamiento con ibrutinib, en el 70% de los pacientes con LLC y en un tercio de los pacientes con LCM se produce un aumento reversible del recuento de linfocitos en sangre periférica, asociado a una disminución de la linfadenopatía. Aparece durante las primeras semanas de tratamiento y generalmente remite en una mediana de 8,0 semanas en LCM y 18,7 semanas en LLC. Este hecho no se debe considerar como progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos.

En el ensayo RESONATE en pacientes con LLC, que compara ibrutinib frente a ofatumumab, la discontinuación de tratamiento por efectos adversos fue similar en ambos grupos (4%). Los efectos adversos de grado 3 ó 4 fueron más frecuentes con ibrutinib (51% vs 39% respectivamente), entre los que se destacan diarrea (4% vs 2%) y fibrilación auricular (3% vs 0%). Los acontecimientos hemorrágicos de cualquier grado (el más frecuente, petequias) fueron del 44% frente al 12%. Otros efectos más frecuentemente con ibrutinib son infecciones (70% vs 54%), diarrea (48% vs 18%), fiebre (24% vs 15%), visión borrosa (10% vs 3%) o rash (8% vs 4%). Los efectos relacionados con la infusión sólo se produjeron en el grupo de ofatumumab (28%), ya que el tratamiento con ibrutinib es oral.

En el estudio PCY-1112-CA en pacientes con LCM, la toxicidad hematológica grado 3-4 más frecuente fue: neutropenia 16%, anemia 10%, trombocitopenia 11%. La toxicidad no hematológica más frecuente: diarrea 50%, cansancio 41%, edemas 28% y sangrado grado \geq 3 del 4,5%. El 7% de los pacientes discontinuaron tratamiento por efectos adversos.

En el ensayo de autorización de ibrutinib en pacientes con MW, la toxicidad hematológica grado \geq 2 más frecuente fue: neutropenia 22%, trombocitopenia 14%. La toxicidad no hematológica grado \geq 2 más frecuente: neumonía 8%, infecciones de la piel 5%, fibrilación auricular 5% e hipertensión 5%. El 12% de los pacientes discontinuaron tratamiento por efectos adversos.

COSTE

El coste del tratamiento anual con ibrutinib es de ----- € al año para el tratamiento de la LLC o MW y de 78.992 € para el tratamiento del LCM.

El coste comparativo de ibrutinib frente al resto de alternativas es difícil de establecer ya que el único ensayo comparativo es en pacientes con LLC en recaída frente a ofatumumab y además el tratamiento con ibrutinib se mantiene hasta progresión o toxicidad (SLP no alcanza en los ensayos de ibrutinib y de idelalisib para LLC) mientras que el resto de alternativas son ciclos de duración limitada (excepto idelalisib en LLC, lenalidomida en LCM y everolimus en MW). Por ello se ha estimado el coste de ibrutinib, idelalisib, lenalidomida y everolimus a 1 año, y del resto de las alternativas como tratamiento completo.

En las tablas siguientes se presenta el coste de las alternativas de uso habitual más activas para las distintas indicaciones autorizadas para ibrutinib. El coste de ibrutinib es muy superior al resto de las alternativas en cada una de las indicaciones (entre -----€ y ----- € superior).

Leucemia linfática crónica

		Ibrutinib	Idelalisib + Rituximab	Bendamustina + Rituximab	Ofatumumab	Alemtuzumab + metilprednisolona
Coste		Anual	Anual	24 semanas	16 semanas	12 semanas
		----- €	-----	-----	-----	-----
Diferencia	Absoluta	---	-----	-----	-----	-----
	%	---	-----	-----	-----	-----

De acuerdo a la prevalencia de la LLC, en el área Oeste de Valladolid se estima que habría unos --- pacientes, de los que aproximadamente la mitad (---) serían susceptibles de tratamiento con las distintas opciones. En 2015 en el HURH se han tratado -- pacientes con LLC (-- con bendamustina+rituximab), por lo que los -- restantes se podrían haber tratado con otras opciones menos agresivas (clorambucilo, corticoides). Estos -- pacientes podrían ser candidatos a ibrutinib, lo que supondría un coste anual máximo de ---- millones de €.

Linfoma de células del manto

		Ibrutinib	Bendamustina + Rituximab	Bortezomib +rituximab +dexametasona	Bendamustina +rituximab +bortezomib	Lenalidomida +rituximab
Coste		Anual	24 semanas	12 semanas (puede repetirse tras 12 semanas de descanso)	24 semanas	Anual
		----- €	-----	-----	-----	-----
Diferencia	Absoluta	---	-----	-----	-----	-----
	%	---	-----	-----	-----	-----

El LCM representa el 3-10% de los LNH diagnosticados, enfermedad con una incidencia en España de 12 casos/100.000 varones año y de 11 casos/100.000 mujeres año. En nuestra área, esto supondría una incidencia de --- pacientes/año. Es de esperar que todos los pacientes progresen al tratamiento inicial, por lo que todos serían a largo plazo subsidiarios de recibir ibrutinib, según indicación de ficha técnica, con un incremento del gasto anual entre ----- y ----- €.

Macroglobulinemia de Waldenstrom

		Ibrutinib	Everolimus	Fludarabina +rituximab	Fludarabina +ciclofosfamida +rituximab
Coste		Anual	Anual	26 semanas	12 semanas
		----- €	-----	-----	-----
Diferencia	Absoluta	---	-----	-----	-----
	%	---	-----	-----	-----

La MW es una enfermedad rara con una incidencia baja (3/millón de habitantes-año), no obstante, actualmente hay --- pacientes en el HURH con MW y tratamiento con ibrutinib. El coste anual de estos dos pacientes sería de ----- € (si se mantiene el tratamiento).

CONCLUSIONES

- Ibrutinib es un fármaco de administración oral con un nuevo mecanismo de acción que ha demostrado su eficacia en las indicaciones autorizadas en ficha técnica. Aunque se carece de ensayos comparativos frente a las alternativas terapéuticas óptimas (inmunoquimioterapia), en ensayos frente a ofatumumab o clorambucilo en pacientes con LLC y frente a temsirolimus en LCM, su eficacia ha sido superior.
- La principal limitación de los estudios en LLC es que no se comparan con el tratamiento de referencia en nuestro hospital (rituximab-bendamustina o clorambucilo ± rituximab), por lo que se hace complicado evaluar la validez externa de los resultados.
- En el ensayo comparativo frente a ofatumumab en pacientes con LLC tratados previamente, los efectos adversos de grado 3-4 fueron más frecuentes con ibrutinib (51% vs 39% respectivamente). Entre otros, destacan el riesgo de infecciones, hemorragia o fibrilación auricular.
- El coste del tratamiento con ibrutinib es superior al resto de alternativas terapéuticas (al menos entre ---- € y ----- €). Su uso podría suponer un coste anual máximo de unos --- millones de euros.
- El IPT en LCM y MW lo posiciona como una opción más de tratamiento frente a otras alternativas, aunque con datos de eficacia más robustos. El IPT en LLC lo posiciona de acuerdo al tipo de paciente, así para pacientes con peor pronóstico (del 17p/ mutación TP53) lo reserva para el caso de que no sea adecuada la inmunoquimioterapia (tanto tratamiento de inicio como en recaída), mientras que para el resto de los pacientes lo considera sólo en recaída y como una alternativa más.
- El escenario de la LLC está cambiando radicalmente, la inminente nueva indicación de ibrutinib en primera línea, la aparición de nuevos datos en combinación con inmunoquimioterapia y la comercialización de nuevos fármacos para la LLC (idelalisib, obinutuzumab...) hacen necesaria la protocolización del tratamiento de la LLC y el posicionamiento de ibrutinib frente al resto de alternativas terapéuticas disponibles.
- Del mismo modo, dado que en la LCM y MW también se dispone de diversas alternativas, es preciso definir los criterios de uso de ibrutinib en ambas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. EPAR y ficha técnica Imbruvica® 140 mg cápsulas duras.
2. FDA Imbruvica® Ficha técnica.
3. Cory M. Vela. Ibrutinib for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Health Syst. Pharm.* 2016; 73:367-75
4. NICE: Ibrutinib for treating chronic lymphocytic leukemia. February 2016
5. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ibrutinib (Imbruvica®) para Leucemia Linfocítica Crónica de 14 de abril de 2016.
7. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McGreivy J, Clow F, James DF, Hillmen P, RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213.
8. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ; RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015 Dec 17;373(25):2425-37.
9. Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, Flynn JM, Andritsos LA, Maddocks KJ, Woyach JA, Blum KA, Grever MR, Smucker K, Ruppert AS, Heerema NA, Lozanski G, Stefanos M, Munneke B, West JS, Neuenburg JK, James DF, Hall N, Johnson AJ, Byrd JC. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. *Blood.* 2015 Aug 13;126(7):842-50.
10. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hartmann E, Hoellenriegel J, Rosin NY, de Weerd I, Jeyakumar G, Ferrajoli A, Cardenas-Turanzas M, Lerner S, Jorgensen JL, Nogueras-González GM, Zacharian G, Huang X, Kantarjian H, Garg N, Rosenwald A, O'Brien S. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1090-9.
11. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho SG, Bothos J, Goldberg JD, Enny C, Traina S, Balasubramanian S, Bandyopadhyay N, Sun S, Vermeulen J, Rizo A, Rule S. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2016 Feb 20;387(10020):770-8.
12. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jedrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Zhang L, Baher L, Cheng M, Lee D, Beaupre DM, Rule S. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood.* 2015 Aug 6;126(6):739-45.
13. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jedrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreivy J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, Blum KA. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 8;369(6):507-16.
14. NCCN Guidelines Version 2.2016 Mantle Cell Lymphoma
15. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ibrutinib (Imbruvica®) para el linfoma de células del manto de 14 de abril de 2016.
16. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, Argyropoulos KV, Yang G, Cao Y, Xu L, Patterson CJ, Rodig S, Zehnder JL, Aster JC, Harris NL, Kanan S, Ghobrial I, Castillo JJ, Laubach JP, Hunter ZR, Salman Z, Li J, Cheng M, Clow F, Graef T, Palomba ML, Advani RH. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015 Apr 9;372(15):1430-40.