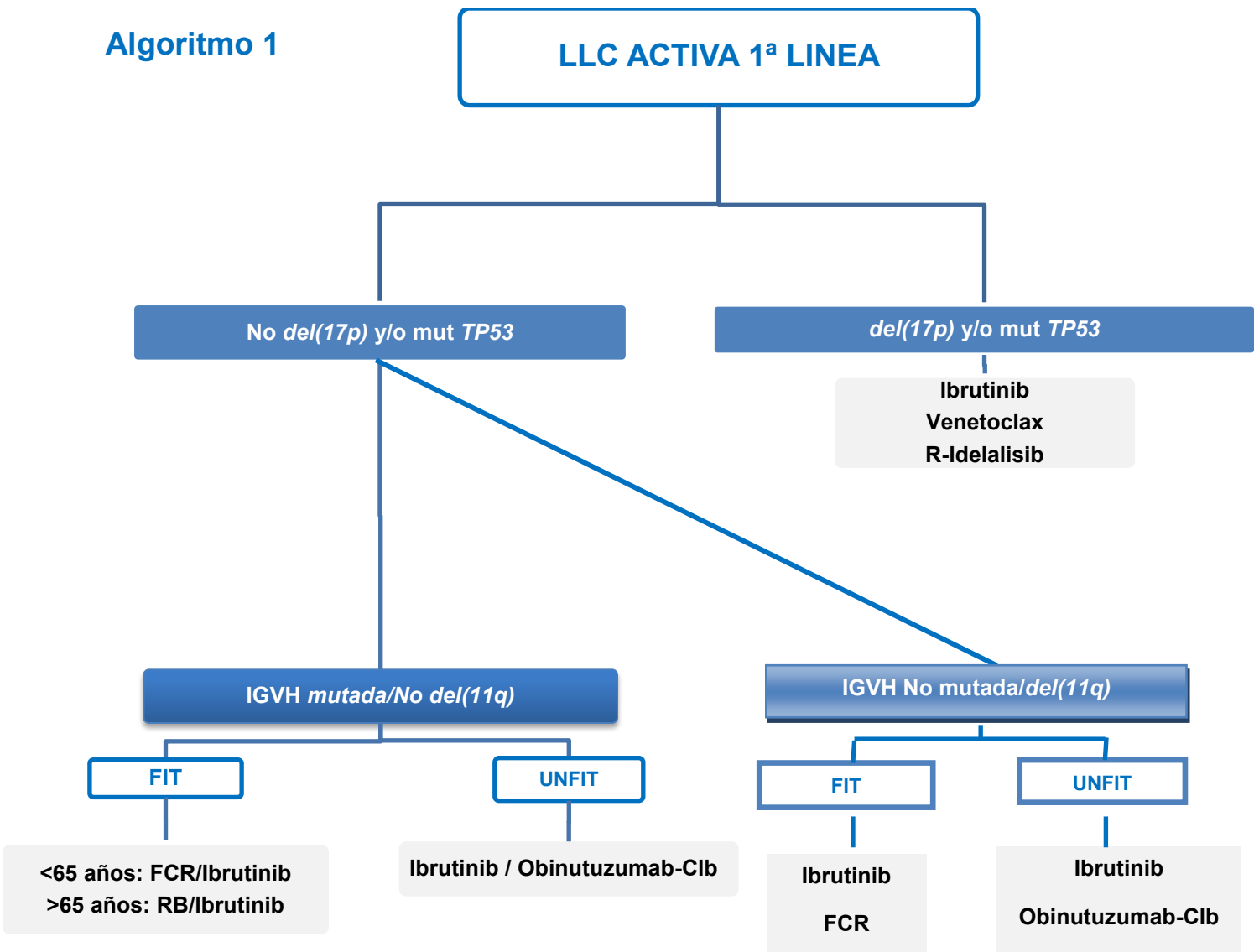


Algoritmo 1



Algoritmo 2

LLC ACTIVA/TRATAMIENTO RESCATE

R/R IQT

Intolerancia Ibrutinib

R/R Ibrutinib

Ibrutinib
Venetoclax (si *del(17p)**)
R-Idelalisib*

Venetoclax
R-Idelalisib

Venetoclax
R-Idelalisib

* Si no es adecuado para Ibrutinib

Alo-TPH
CAR-T
ENSAYO CLINICO

Bibliografía

- 1.-Jain N. The Future of CLL. Therapy Selecting Frontline Therapy for CLL in 2018 Hematology 2018 , 2018:242-247.
- 2.- Brown JR: The Future of CLL. Therapy Relapsed CLL: sequencing, combinations, and novel agents Hematology 2018, 2018:248-255.
- 3.- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018 131:2745-2760.
- 4.- Moreno C, Greil R, Demirkan F 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;20:43-56.
- 5.- Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018, 379:2517-2528
6. Shanafelt T, Wang V, Kay N et al. LBA-4 A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). ASH 2018.
- 7.- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018;378:1107-20.
- 8.- Medina MA, Ramirez A, Hernández-Rivas, JA et al. Guía nacional de Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico. Grupo Español de LLC (GELL). 3ª Edición. Febrero 2019.
- 9.- JG Gribben, Bosch F, Cymbalista F et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. British Journal of Haematology, 2018, 180:666–679
10. S Coutré, Barrientos JC, Brown JR et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinión. Leukemia & Lymphoma, 2015. 56:2779-86
11. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2016; 374: 311–22.

12.- Barr P, Robak T, Owen CJ, et al. Updated efficacy and safety from the phase 3 RESONATE-2 study: ibrutinib as first-line treatment option in patients 65 years and older with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 128:234.

13.- Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. 2016; 127(2):208–16.

14.- Jones JA, Mato AR, Wierda WG et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2018; 19:65–75.

15.- Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood*. ;131:1704-1711.

16.- JG Gribben. How and when I do allogeneic transplant in CLL. *Blood*. 2018;132:31-39.

17.- Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29:1602-1604.

Título: Nuevos fármacos en LLC: ¿cuál es su papel y cuándo su momento?

Autor: Marcos González Díaz

Filiación: Catedrático de Universidad. Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario-IBSAL. Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC). IP de CIBERONC. Paseo San Vicente 58-182, 37007-Salamanca Tele: 34- 923 29 11 00 Extensiones: 55 384 y 55 942. FAX: 34- 923- 269066. E-mail: margondi@usal.es

El tratamiento de la LLC ha cambiado de forma drástica desde la introducción hace 4-5 años de los fármacos dianas dirigidos (inhibidores del Receptor de célula B (RCB) y de BCL-2) lo que ha hecho que el papel de la terapia clásica convencional con agentes alquilantes como clorambucilo y/o análogos de purinas (*Fludarabina*) haya quedado relegada a situaciones clínicas muy limitadas o a enfermos paliativos. **(1, 2,3)**

En la actualidad se disponen de estudios clínicos fase III que demuestran la superioridad de los tratamientos dianas específicos en prácticamente todas las situaciones clínicas (Ej. LLC de “novo” y recaída/refractaria) y subtipos biológicos de LLC de alto riesgo (pacientes con alteración de TP53 tanto delección de 17p como mutación). Además, dado que estos pacientes tienen una toxicidad aceptable se pueden administrar a pacientes de edad avanzada (>70 años) y/o comorbilidades, con la ventaja adicional que son de administración oral. **(4, 5, 6,7).**

En esta revisión describiremos los fármacos dianas específicos empleados en LLC (Indicaciones en primera línea y recaída/refractarios (R/R), efectos Adversos, personalización en grupos de riesgo...) así como el papel de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento actual y la importancia de erradicar la enfermedad mínima residual (EMR). Por último, de acuerdo a los estudios fase III disponibles, se describirán los algoritmos terapéuticos en pacientes de novo y en recaída/refractarios propuestos por el grupo español de LLC (GELLC). **(8)**

Fármacos dianas dirigidos: Efectos adversos

Entre los fármacos dianas dirigidos, los que han demostrado mayor actividad y de los que se disponen de ensayos clínicos en fase III suficientemente robustos son, entre los inhibidores de RCB, el Ibrutinib (inhibidor irreversible de la tirosina de Bruton- BTK) y el Idelalisib (inhibidor de PI3K-delta) y entre los inhibidores de BCL-2, el venetoclax. ^(1,2) Dada la importancia del microambiente tumoral en la LLC, especialmente en las formas de LLC con IGHV no mutada, y su respuesta a través del receptor de célula B (RCB, molécula de inmunoglobulina), los fármacos que bloquean estas señales de proliferación y supervivencia tienen una alta eficacia ⁽⁴⁻⁶⁾. Igualmente el Venetoclax que tiene una alta eficacia tanto en LLC de novo como recaída/refractarias incluidas las formas de alto riesgo genético (alteración de TP53). ⁽⁷⁾

Sin embargo estos fármacos no están exentos de toxicidad y efectos secundarios que hay que conocer. Así los principales efectos adversos (EA) hematológicos del Ibrutinib son las citopenias, principalmente la neutropenia-15-20% , y entre los EA no hematológicos (< 30% de los pacientes) destaca el sangrado, la hipertensión arterial, la fibrilación auricular, síntomas digestivos leves-moderados, dolores articulares y neutropenias febriles y debe emplearse con precaución en los enfermos con anticoagulantes especialmente con antidiacumarínicos, recomendándose en su lugar el uso de anticoagulantes directos. ⁽⁹⁾ Los principales EA del Idelalisib además de las citopenias son los síntomas digestivos (colitis ulcerosa-like), la transaminitis y síntomas respiratorios (neumonitis) siendo estos síntomas especialmente tóxicos en los pacientes

tratados en primera línea por lo que su uso está restringido a pacientes en recaída/refractarios. (1,2,10) En la actualidad se están desarrollando fármacos inhibidores de BCR de segunda generación que tienen menos efectos secundarios como el acalabrutinib que es un inhibidor específico de BTK o el umbralisib otro inhibidor de PI3K-delta que tiene menor toxicidad digestiva y que mantienen una similar eficacia terapéutica. Otro inconveniente de estos tratamientos es que su indicación es indefinida, hasta progresión, ya que estos fármacos controlan la enfermedad pero rara vez la erradican la enfermedad residual mínima lo que dificulta además la adherencia al fármaco.

En relación a los inhibidores de BCL-2 (Venetoclax) además de las citopenias el principal EA es el síndrome de lisis tumoral (SLT) por lo que es obligatorio una rampa de ascenso de dosis de 5 semanas hasta alcanzar la dosis terapéutica (400 mg/día), siendo el riesgo de SLT especialmente mayor en los pacientes con leucocitosis $>25 \times 10^9/l$, masas adenopáticas voluminosas ($> 5 \text{ cm}$) e insuficiencia renal (aclaramiento $<80 \text{ ml/min}$). Este fármaco a diferencia de los inhibidores de RCB consigue erradicar la enfermedad mínima residual (EMR) en un alto porcentaje de pacientes (50-60%) lo que hace que la duración aconsejada del fármaco es de 2 años, ya que los estudios demostraron que a partir de ese periodo no se incrementaban de forma significativa las respuestas. (7,11).

Otro problema añadido al uso de los fármacos dianas específicos al igual que la mayoría de los nuevos fármacos en otras neoplasias hematológicas y tumores sólidos, es su coste elevado por lo que su uso plantea cuestiones importantes de sostenibilidad del sistema sanitario. Hay que tener en consideración que no todo fármaco aprobado está indicado en todas las situaciones y por tanto hay que individualizar los tratamientos. Ej: LLC activa en paciente de edad avanzada con comorbilidades importantes, el

tratamiento específico de su LLC no consigue mejorar su calidad ni esperanza de vida por lo que el tratamiento a instaurar para su LLC será paliativo, para controlar sus síntomas y no estaría indicado terapia diana específica. ^(1,2,3)

Indicaciones según características genéticas, estado de la enfermedad (de novo, y R/R) y situación clínica del paciente (edad, comorbilidades...)

En los pacientes **de alto riesgo biológico**, con alteración de TP53 (deleción y/o mutación) y con menor grado de evidencia, en las LLC no mutadas, en cualquier fase de la enfermedad (1ª línea, recaída/refractario....) el tratamiento de elección son los fármacos dianas específicos ya que los alquilantes y análogos de purinas son menos eficaces en estos pacientes. ^(1,2)

El tratamiento **de elección de primera línea** en los pacientes mayores (>65 años) y/o comorbilidades (insuficiencia renal....) es Ibrutinib ya que es superior a clorambucilo (estudio Resonate II ¹²) y/o Bendamustina/Rituximab (estudio Alliance ⁵) quedando el esquema Clorambucilo+Obinotuzumab para los pacientes que no pueden recibir Ibrutinib. Igualmente otras dos combinaciones: Ibrutinib+obinotuzumab, (estudio Illuminate ⁴) y Venetoclax+Obinotuzumab (estudio CLL-14) son superiores a Clorambucilo+Obinotuzumab. En los pacientes jóvenes con buen estado general, el tratamiento de elección hasta ahora era el esquema Fludarabina+Ciclofosfamida+Rituximab (FCR). ⁽¹³⁾ Sin embargo un reciente estudio (estudio ECOG-ACRIN, 2018: FCR vs Ibrutinib-R -IR- ⁶) ha mostrado que el IR es superior en todos los subgrupos clínicos excepto en la LLC mutadas, en la que presentó resultados similares.

Dado que FCR en estudios previos ha demostrado que consigue larga supervivencia e incluso posible curación, en los pacientes con LLC mutadas que consigue erradicar la enfermedad mínima residual, tal vez sea ésta, la única indicación para el esquema FCR. Sin embargo, dado la toxicidad del esquema FCR (inmunosupresión severa, segundas neoplasias, especialmente mielodisplasias y no poder usarlo en pacientes con insuficiencia renal) habrá que valorar la posible superioridad del esquema IR a más largo plazo.

En los pacientes **en recaída/refractarios** independiente de la edad y/o comorbilidades el tratamiento de elección son los fármacos dianas específicos siendo en la actualidad el orden de preferencia habitual Ibrutinib (estudio Resonate I) , Venetoclax-Rituximab (estudio Murano) e Idelalisib-Rituximab (Idelalisib-R vs Placebo-Rituximab, BendaR+/-Idelalisib). ⁽²⁾

En los pacientes que recaen tras tratamiento diana dirigido, el tratamiento de elección sería cambiar de inhibidor, específicamente si el paciente recae tras Ibrutinib o Idelalisib el esquema de elección sería Venetoclax + Rituximab ^(14, 15) aunque en los pacientes que son intolerantes a estos fármacos se puede administrar quimioinmunoterapia (FCR, Clorambucilo-R...) si no lo ha recibido previamente.

Otra opción terapéutica es el trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH). El TPH autólogo no tiene indicación hoy día ya que no es curativo y sus resultados son similares a la fármacos dianas específicos-quimioinmunoterapia. Por el contrario, el TPH alogénico es una opción curativa, pero dado que presenta una mortalidad asociada elevada, queda reservado a pacientes jóvenes con índice de riesgo al Alotrasplante asumible y con datos de mal pronóstico (refractariedad a Ibrutinib alteración de TP53). Los trasplantes alogénicos con acondicionamiento no

mieloablato pueden ser una opción alternativa, ya que su mortalidad relacionada con el TPH es claramente inferior a los TPH mieloablato. ¹⁶

Por último, otras alternativas terapéuticas todavía en fase de estudio son la terapia CAR-T, los inhibidores del check-point - anti-PD1- (nivolumab, pembrolizumab) y los inhibidores de BTK e de PI3K-cadena delta segunda y tercera generación. ^(1,2)

Anticuerpos monoclonales en el tratamiento actual con fármacos dianas específicos de la LLC

Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab y otros), aunque no son útiles en monoterapia (probablemente porque el linfocito de la LLC no exprese intensamente el antígeno CD20), tienen acción sinérgica con la *fludarabina* y con otros fármacos como bendamustina y clorambucilo. Además del rituximab, actualmente existen otros Ac anti-CD20 humanizados y/o modificados genéticamente (p. ej., ofatumumab, obinotuzumab) que presentan mayor actividad. Así en pacientes mayores y/o con comorbilidades la asociación clorambucilo + obinotuzumab fue superior a clorambucilo solo y/o asociado a Rituximab (estudio alemán, CLL-11) por lo que fue considerado, antes del uso del Ibrutinib, como estándar para este grupo de pacientes. ^(4,17)

En cuanto al posible efecto sinérgico de los AcMo con los inhibidores de RCB y/o BCL-2, diferentes estudios demuestran que su asociación con Idelalisib y Venetoclax incrementa la eficacia, y por el contrario, no parece aumentarla su asociación a Ibrutinib (estudio Alliance). ⁽⁵⁾

Erradicación de la EMR como un objetivo a conseguir en la terapia de la LLC

De forma asimilar a otras hemopatías malignas, numerosos estudios (CLL-8, Murano etc...) avalan que conseguir la erradicación de la EMR (menos de 1 célula tumoral en 10^4 células normales) tiene impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) e incluso supervivencia global y de hecho, la Agencia Europea del Medicamento considera que la EMR al final del tratamiento podría emplearse como objetivo primario en los ensayos clínicos como subrogado de la SLP. (1, 2, 3). Sin embargo, todavía faltan estudios que apoyen prolongar o intensificar el tratamiento para alcanzarla en la práctica clínica habitual.

Como hemos comentado previamente y a diferencia del Venetoclax, ni el Ibrutinib ni el Idelalisib, consiguen erradicar de forma significativa la EMR por lo que una alternativa que en la actualidad se encuentra en estudio, es asociar fármacos para conseguir tal fin (Ibrutinib+Venetoclax, Ibrutinib+Obinotuzumab etc...).

Algoritmos Terapéuticos en LLC: Recomendaciones del grupo Español de LLC (8)

Los Algoritmos 1 y 2 recogen las recomendaciones del GELL están basadas en la evidencia científica disponible, así como en la opinión consensuada de los miembros del GELLC.

Conclusiones y Perspectivas.

La figura 1, recoge las principales conclusiones y perspectivas del presente trabajo.

Conclusiones y Perspectivas

- Superioridad de los fármacos dianas dirigidos (Inhibidores de BCR y Bcl-2) sobre la InmunoQuimioTerapia en prácticamente todas las fases de la enfermedad y grupos genéticos de riesgo
- Búsqueda de nuevas combinaciones que permitan la discontinuación del Tratamiento (conseguir EMR indetectable?)
- Nuevos fármacos dianas específicos: Más selectivos y menos tóxicos
- Terapias Inmunes: Alotrasplante, CAR-T cells, Pembrolizumab...
- Sostenibilidad y equidad del Sistema Nacional de Salud