



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Medicina de precisión en leucemia linfática crónica: Análisis de coste-efectividad de nuevas combinaciones dirigidas

Precision medicine in chronic lymphatic leukemia: Cost-effectiveness analysis of the new targeted therapies

Javier Briones

Servicio de Hematología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Javier Briones Meijide
Calle Mas Casanovas, 90
08041 Barcelona. España.

Correo electrónico:
JBriones@santpau.cat

Recibido el 26 de abril de 2022;
aceptado el 3 de mayo de 2022.
Early Access date (05/07/2022).
DOI: 10.7399/fh.13280

Cómo citar este trabajo

- Briones J. Medicina de precisión en leucemia linfática crónica: Análisis de coste-efectividad de nuevas combinaciones dirigidas.
- Farm Hosp. 2022;46(3):103-4.

La leucemia linfática crónica (LLC) es el tipo de leucemia crónica más frecuente en el mundo occidental, con una prevalencia de 5 casos por 100.000 habitantes¹. La LLC es una neoplasia diagnosticada en gente mayor, mediana de edad de 70 años; más del 70% de los pacientes tienen más de 65 años en el momento del diagnóstico. Se caracteriza por presentar un curso clínico extraordinariamente heterogéneo; algunos pacientes no presentan síntomas ni requieren tratamiento durante décadas, mientras que en otros la enfermedad muestra un curso rápido y, en ocasiones, un comportamiento clínico agresivo.

La LLC es una de las neoplasias hematológicas que más se ha beneficiado de las terapias dirigidas frente a moléculas selectivamente expresadas en las células tumorales ("medicina de precisión"). En los últimos años se han desarrollado una serie de fármacos que han cambiado el panorama de esta enfermedad en cuanto a respuestas y supervivencia. Entre ellos destacan los inhibidores de la tirosina-cinasa de Bruton (BTK), como ibrutinib, inhibidores de bcl-2 (venetoclax) y varios anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la molécula CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab)². Por otra parte, numerosos estudios biológicos han puesto de manifiesto una serie de alteraciones citogenéticas y moleculares que confieren muy mal pronóstico, y en los últimos años se ha hecho hincapié en estudios clínicos dirigidos a este grupo de pacientes (por ejemplo, LLC con delección del cromosoma 17p, mutaciones de p53). Es de destacar el hecho de que la existencia de dichas alteraciones condiciona la elección del tratamiento de primera línea. Con los nuevos fármacos descritos, el uso de la inmunoterapia ha quedado cada vez más restringido a pacientes *fit* con unas características biológicas de la LLC específicas (ausencia de alteraciones de p53 y patrón mutado en los genes de la región variable de las inmunoglobulinas, IGVH).

Hasta muy recientemente, el tratamiento de primera línea en pacientes mayores de 70 años o aquellos no *fit* para recibir inmunoterapia consistía en el uso de inhibidores de BTK (ibrutinib) o una combinación de anti-CD20 más clorambucilo en aquellos pacientes con contraindicación para recibir inhibidor de BTK. En el resto de los pacientes, el tratamiento recomendado es inhibidor de BTK, excepto en aquellos pacientes *fit* que muestren una LLC con patrón mutado de IGVH, que podrían recibir quimioinmunoterapia (por ejemplo, FCR). Por lo tanto, los inhibidores de BTK se posicionan actualmente como un pilar fundamental en el tratamiento de la LLC. En estudios a largo plazo en primera línea, ibrutinib, administrado hasta progresión o toxicidad, consigue un incremento significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) en todos los grupos de riesgo³. A diferencia de lo que ocurre en pacientes que reciben el fármaco en fases avanzadas (segunda o tercera línea de tratamiento), los pacientes en primera línea tienen una mayor tolerancia, de forma que más del 70% de los pacientes en respuesta continúan recibiendo ibrutinib más allá de los 4 años. Si bien existen estudios preliminares que sugieren que un grupo seleccionado de pacientes con estas características podrían mantener la respuesta una vez suspendido el fármaco⁴, la discontinuación de ibrutinib en pacientes con buena respuesta no está bien establecida en la práctica clínica, lo que hace que el tratamiento se mantenga hasta progresión o toxicidad. En pacientes que reciben el fármaco en primera línea, la mediana de duración del mismo es de 5 años, lo que supone un elevado coste económico para el sistema de salud⁵.

La introducción de nuevos fármacos ha permitido aumentar las opciones terapéuticas en pacientes en primera línea. Venetoclax es un inhibidor oral selectivo de BCL-2 que consigue altas tasas de respuestas en pacientes con LLC en recidiva, incluyendo respuestas con enfermedad mínima residual (EMR) negativa⁶. Estos datos han llevado a estudiar dicho fármaco en pacientes con LLC en primera línea. Venetoclax en combinación con obinutuzumab (O) mostró resultados superiores en tasa de respuestas completas y SLP comparado con la combinación O-clorambucilo⁷. Además,

La introducción de nuevos fármacos ha permitido aumentar las opciones terapéuticas en pacientes en primera línea. Venetoclax es un inhibidor oral selectivo de BCL-2 que consigue altas tasas de respuestas en pacientes con LLC en recidiva, incluyendo respuestas con enfermedad mínima residual (EMR) negativa⁶. Estos datos han llevado a estudiar dicho fármaco en pacientes con LLC en primera línea. Venetoclax en combinación con obinutuzumab (O) mostró resultados superiores en tasa de respuestas completas y SLP comparado con la combinación O-clorambucilo⁷. Además,



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

la combinación venetoclax-O dio lugar a una alta tasa de respuestas con EMR negativa, hecho que se asocia a una mayor SLP. Estos datos han llevado al posicionamiento de la combinación venetoclax-O como una de las opciones de tratamiento de primera línea en pacientes con LLC, con ibrutinib como otra de las alternativas⁸.

Dado el panorama actual de tratamiento de primera línea en pacientes con LLC, en el que la utilización de quimioinmunoterapia, por ejemplo, FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab) tiene una indicación cada vez más reducida, es imprescindible realizar análisis farmacoeconómicos y de coste-eficacia con las nuevas combinaciones de terapias dirigidas.

El estudio de Moreno *et al.*⁹ es extraordinariamente oportuno, por cuanto realiza un análisis de coste-eficacia de las principales combinaciones estudiadas en diversos ensayos clínicos en pacientes con LLC. El estudio concluye que la combinación de venetoclax-O presenta un menor coste comparado con otros fármacos, especialmente ibrutinib. El resultado es de gran relevancia para la selección de la terapia, pues ambas opciones están disponibles como tratamiento de primera línea actualmente. Aunque no existen estudios comparativos entre venetoclax-O e ibrutinib, los datos del estudio CLL-14 (en primera línea) y MURANO (en pacientes en recidiva)¹⁰ muestran la alta efectividad de la combinación venetoclax-O, incluyendo respuestas profundas (con EMR negativa). Sin duda, una de las razones del menor coste de la combinación venetoclax-O resulta del esquema de administración, con una duración fija (12 o 24 meses), en contraste con

la administración indefinida en la práctica habitual con ibrutinib. Algunos inconvenientes de esta combinación que han de ser igualmente evaluados son la necesidad de administración endovenosa de obinutuzumab, así como de ingreso en situaciones de alto riesgo de lisis tumoral y, muy relevante el momento actual, el posible impacto negativo que la administración de un anticuerpo anti-CD20 pueda tener en el desarrollo de COVID-19. En cualquier caso, sería deseable incluir en el diseño de los ensayos clínicos esquemas terapéuticos que contemplen la administración de fármacos por un período de tiempo fijo o, alternativamente, la interrupción del fármaco en aquellos pacientes que alcancen una respuesta completa mantenida, con el objetivo de conseguir esquemas terapéuticos con mayor coste-eficacia.

Por último, conviene tener en cuenta el potencial papel de la terapia con células T modificadas genéticamente con receptores quiméricos antígeno-específicos (CAR-T). Estudios recientes con CART19 en pacientes con LLC en recidiva tras múltiples tratamientos (100% ibrutinib y 60% venetoclax) mostraron una alta tasa de respuestas, con un 45% de respuestas completas¹¹. Dado el posicionamiento de las terapias CART19 en líneas más precoces en pacientes con linfoma B agresivo (actualmente en evaluación en segunda línea), no es descartable un futuro próximo en el que se contemple la terapia CART en pacientes con LLC en fases iniciales. Los estudios de eficacia y toxicidad contribuirán a fijar el posicionamiento terapéutico de la terapia CART en LLC, si bien el hecho de que se administra en dosis única constituye una primera ventaja.

Bibliografía

1. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia [internet]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
2. Wiedmeier-Nutor J, Leis J. Chronic lymphocytic leukemia: Chemotherapy Free and Other Novel Therapies Including CAR T. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;6:904-19.
3. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, *et al.* Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood.* 2018;131:1910-9.
4. Lengerke Díaz P, Choi M, Moreno-Cortés EF, Forero JV, Vélez-Luján J, Amaya-Chanaga C, *et al.* Long-Term Sustained Responses Following Ibrutinib Discontinuation after Frontline Therapy with Obinutuzumab Plus Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 2020;136 [Suppl 1]: 33-4.
5. Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, *et al.* Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J Clin Oncol.* 2017;35:166-74.
6. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, *et al.* Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374:311-22.
7. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1188-200.
8. Informe de posicionamiento terapéutico de venetoclax en combinación con obinutuzumab en leucemia linfática crónica. Ministerio de Sanidad; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. IPT, 10/2022.
9. Moreno-Martínez E, De la Serna-Torroba J, Escudero-Vilaplana V, Hernández-Rivas JA, Sánchez-Cuervo M, Sánchez-Hernández R. Análisis coste-utilidad de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica en España. *Farm Hosp.* 2022;46(3):103-4.
10. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, *et al.* Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020;38:4042-54.
11. Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, Stephens DM, Riedell PA, Arnason J, *et al.* Phase 1 TRANSCEND CLL 004 study of isocabtagene maraleucel in patients with relapsed/refractory CLL or SLL. *Blood.* 2022;139:1794-806.