

INFORME MARCO PARA INCLUSIÓN EN GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA Y PROTOCOLIZACIÓN EN ANDALUCÍA:

IBRUTINIB EN PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES SIN DELECIÓN 17P EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA y LINFOMA LINFOCÍTICO PEQUEÑO

Basado en el Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS y el informe de evaluación de GHEMA⁽¹⁾

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfática crónica (LLC) es una enfermedad hematológica progresiva que se caracteriza por una acumulación de células B maduras monoclonales (CD5 + CD23 +) en la sangre, la médula ósea y los órganos linfáticos secundarios. Entre sus manifestaciones clínicas destaca la presencia de síntomas "B", así conocidos en Hematología: pérdida de peso en los últimos 6 meses $\geq 10\%$, fatiga que interfiere en actividad de la vida diaria, fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ durante ≥ 2 semanas o sudores nocturnos durante más de un mes. En la LLC avanzada es frecuente encontrar anemia y trombocitopenia.

La LLC muestra un comportamiento clínico muy heterogéneo oscilando desde una mayoría de pacientes que viven muchos años sin síntomas a otros pacientes que requieren tratamiento precozmente, con breves respuestas, que fallecen a causa de su enfermedad en pocos años.

La delección 17p y la mutación TP53 son factores tanto pronósticos como predictivos de la respuesta a los tratamientos.

El estado mutacional del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGHV) también se ha demostrado que es factor pronóstico y predictivo, de forma que aquellos pacientes con patrón de IGHV no mutado presentan tanto peor pronóstico como peor respuesta a los tratamientos habituales, y si bien aún no se considera un factor decisivo en las guías actuales para decidir un tratamiento, habrá que estar atento al seguimiento de los estudios en marcha para ver si ese factor afecta a la selección del mismo.

La no mutación de las IGHV se asocia con mal pronóstico



Prevalencia de la enfermedad

La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en Occidente, con una incidencia de 5,7 casos por 100.000 habitantes y año. La incidencia en España es de 2,16 casos/100.000 hab./año y aumenta con la edad, hasta llegar a 30/100.000 habitantes/año en mayores de 70 años.

La media de edad se encuentra en torno a los 70 años. 30% son menores de 65 años y $<10\%$ menores de 50 años. Afecta principalmente a adultos varones (relación varón/mujer 2:1) de mayor edad.

SITUACION ACTUAL

En pacientes con buen estado general, (físicamente activos sin otros problemas de salud importantes y con función renal normal) sin del(17p) ni mutación TP53, el estándar de tratamiento es la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR), tal como se deduce de los resultados del ensayo clínico CLL-10 (FCR versus BR en pacientes fit con LLC naive sin 17p/TP53). En mayores de 65 años la ventaja en PFS de FCR se redujo sensiblemente en este ensayo perdiéndose la significación estadística, debido a la mayor toxicidad en este subgrupo de pacientes, que obligó a retrasos y reducciones de dosis, con la consiguiente pérdida de eficacia, por lo que en pacientes mayores de 65 años, sin del(17p) ni mutación TP53, con función renal alterada o tendencia a infecciones de repetición, se puede plantear como opción de tratamiento la combinación de Bendamustina Rituximab.

En pacientes con comorbilidades moderadas donde los esquemas basados en fludarabina no han demostrado mejorar la supervivencia y existe una mayor incidencia de efectos adversos, es preferible un régimen inicial de clorambucilo combinado con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab u ofatumumab), pues estas combinaciones han demostrado prolongar la SLP cuando son comparadas con clorambucilo en monoterapia. En este contexto, obinutuzumab en combinación con clorambucilo ha obtenido mejores respuestas y una mayor SLP que la combinación de rituximab y clorambucilo.

Consideración como medicamento de alto impacto

EFICACIA

Variable de mayor relevancia clínica en la patología estudiada

El empleo de ibrutinib en LLC en pacientes previamente no tratados se basa en el ensayo fase III (RESONATE-2) y en un estudio de apoyo fase Ib/II (PCYC-1102-CA).

El RESONATE-2 es un ensayo fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado, donde se estudia la eficacia y seguridad de Ibrutinib en comparación con clorambucilo en pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo, en el que se incluyeron 269 pacientes.

La variable final Supervivencia Global (SG), fue evaluada como variable secundaria. La tasa de SG a los 24 meses fue 98% con ibrutinib y 85% con clorambucilo; siendo el riesgo relativo de muerte un 84% más bajo en el grupo de ibrutinib (HR, 0.16; IC 95%, 0.05-0.56).

Los datos actualizados de este ensayo con una mediana de seguimiento de 29 meses, continúan demostrando un beneficio estadísticamente significativo en SG del brazo de ibrutinib frente al de clorambucilo, pese al crossover del 41% de los pacientes del brazo de clorambucilo al de ibrutinib por progresión siendo el riesgo relativo de muerte un 58% más bajo en el grupo de ibrutinib (HR, 0.42; IC 95%, 0.21-0.86).

Hay que señalar que en pacientes con comorbilidades y/o no candidatos a fludarabina, clorambucil y rituximab (FCR), el grupo comparador ideal debería haber recibido clorambucilo junto a obinutuzumab (categoría I en las guías de la NCCN) y no clorambucilo sólo. No obstante, en marzo de 2013, fecha en la que comienza el ensayo, clorambucilo era considerado el tratamiento estándar. Sin embargo, los resultados clínicos se vieron mejorados cuando se añadía un anti CD-20 a la terapia con clorambucilo.

Otras variables del ECA pivotal

En cuanto a la **respuesta hematológica**, se comprobó que entre los pacientes con anemia en un principio, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de ibrutinib lograron una mejora sostenida en los valores de hemoglobina (84% vs 45%, $p < 0.001$). Algo similar ocurrió en aquellos pacientes con plaquetopenia, un mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con ibrutinib logró una mejora sostenida en el recuento de plaquetas (77% vs 43%, $p = 0.005$).

En relación a la **tasa de respuesta**, las diferencias fueron estadísticamente significativas, 86% en el grupo de ibrutinib frente a un 35% en el grupo de clorambucilo. Un 4% lograron RC en el grupo de ibrutinib frente a un 2% en el grupo con clorambucilo.

En relación a la variable principal, la **supervivencia libre de progresión** obtuvo una mediana de 18.9 meses en el grupo de clorambucilo, mientras que en el grupo de ibrutinib ésta no fue alcanzada; siendo el riesgo relativo de progresión/muerte un 84% más bajo en el grupo de ibrutinib (HR, 0.16; IC 95%, 0.09-0.28). Estos resultados también se mantuvieron en pacientes de mal pronóstico (Rai III, Rai IV, delección 11q, IGHV no mutada).

Relevancia clínica

Los resultados del estudio Resonate-2 demuestran que ibrutinib prolonga significativamente la supervivencia global (SG) (HR=0,16, IC del 95 por ciento de 0,05 a 0,56; $P=0,001$), ya que el 98 por ciento de los pacientes seguían con vida después de dos años, en comparación con el 85 por ciento de los asignados al grupo del clorambucilo.

En cuanto a la SG, la magnitud de la diferencia frente a clorambucilo (HR, 0.16) es mayor a la que presentó la adición de fármacos antiCD20 a clorambucilo: HR, 0.41 en el caso de obinutuzumab-clorambucilo y HR, 0.91 en el caso de ofatumumab-clorambucilo.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) no se ha alcanzado en los pacientes tratados con ibrutinib y es de 18,9 meses en los del grupo de clorambucilo (diferencias estadísticamente significativas) lo que representa una reducción del 84%, del riesgo de muerte o de progresión en el grupo de ibrutinib (HR, 0.16; IC 95%, 0.09-0.28). En la última actualización de datos del RESONATE-2 con una mediana de seguimiento de 35,7 meses, la mediana de PFS del brazo de ibrutinib, no se ha alcanzado. **La PFS estimada a los 30 meses es del 85%**, frente a una mediana de PFS del brazo de clorambucilo de 15 meses, con un HR 0.13. Este dato es superior a los 29,2 meses de Obinutuzumab-Clb y a los 22,4 meses de ofatumumab-Clb. Siendo este un dato muy favorable hacia Ibrutinib y aunque en poblaciones no comparables, las diferencias de esta comparación indirecta no ajustada son muy llamativas.

En la siguiente tabla se pueden apreciar algunas diferencias que existían en las poblaciones de los distintos ensayos:

Características diferenciales de las poblaciones incluidas en los distintos ensayos				
	Obinutuzumab-Clb	Ofatumumab-Clb	Benda-R	Ibrutinib
Edad media	74	69	64	73
CIRS medio	8	9	Se desconoce	5
IGHV no mutado (%)	62	57	61.8	43
del17 (%)	7	5	7.3	0
del11q (%)	16	19	19.1	21
SLP con clorambucilo (meses)	11.1	13.1	No se comparó	15

Atendiendo a la SLP del brazo de clorambucilo, en el ensayo de ibrutinib fue 15 meses, superior a la observada en el ensayo de obinutuzumab, 11.1 meses y a la del ensayo de ofatumumab, 13.1 meses, si bien esto también puede estar relacionado con la exposición al fármaco (el número de ciclos y las dosis de clorambucilo fueron diferentes en los tres ensayos)

DOSIS DE CLORAMBUCILO

- **RESONATE 2:**
 - ✓ 0,5 mg/kg días 1 y 15 de cada 28 días. 12 ciclos. (se podía aumentar a un máximo de 0,8 mg/kg si había buena tolerancia).
 - ✓ 40% completaron la dosis máxima de 12 ciclos (dosis media por administración: 0,6 mg/kg (rango de 0,3 a 0,8)).
- **CLL-11:**
 - ✓ 0,5 mg/kg días 1 y 15 de cada 28 días. 6 ciclos.
 - ✓ Mediana de ciclos recibidos: 6 (rango 1-6). 67 de 116 pacientes recibieron 6 ciclos
 - ✓ Mediana de dosis acumulada de clorambucilo: 348 mg
- **COMPLEMENT:**
 - ✓ 10 mg/m²/día. 7 días cada 8 días. Mínimo de 3 ciclos y hasta 12 ciclos.
 - ✓ Mediana de ciclos recibidos: 6 (rango 1-12). 2/3 de pacientes pararon tratamiento a los 6 ciclos.
 - ✓ Mediana de dosis acumulada de clorambucilo: 728 mg.

En un abstract publicado en ASH 2016 se recogen datos SLP a 5 años del ensayo Fase Ib/II. Los resultados son superiores frente a las otras alternativas. La SLP no se ha alcanzado en pacientes con ibrutinib como tratamiento de primera línea (n=31). En el caso de pacientes en recaída o refractarios (n=101), la mediana de SLP fue 52 meses. Se trataba de pacientes con una media de 4 tratamientos previos (con 1-2 tratamientos previos la mediana de SLP fue 63 meses, con 3 tratamientos previos mediana de 59 meses y ≥ 4 líneas previas, mediana de 39 meses). Entre dichos pacientes, un 34% presentaba del 17p, 35% con del11q y 78% con IGHV no mutado. Esto pone de manifiesto que la mediana de SLP alcanzada con ibrutinib es superior a la de las combinaciones de clorambucilo con anti CD20 incluso en pacientes con peor pronóstico.

Aplicabilidad

Los resultados se pueden aplicar a la práctica clínica ya que los pacientes por edad, factores de mal pronóstico y comorbilidades son representativos de la población.

La incidencia de la LLC aumenta con la edad, siendo la edad media en EEUU de 72 años. Aproximadamente un 70% de los paciente son diagnosticados con una edad a partir de los 65 años (14). En el ensayo los pacientes en tratamiento con ibrutinib tienen una edad media de 73 años.

Los pacientes incluidos en el ensayo son representativos de la población de pacientes con LLC que requieren tratamiento. Se excluyeron pacientes con del17p, donde ibrutinib ya ha demostrado su eficacia, pero se incluyeron pacientes con otros factores de mal pronóstico, 21% con del 11q y 43% con IGHV no mutado.

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Se compara el fármaco frente a clorambucilo, existiendo otras líneas terapéuticas más eficaces como por ejemplo obinutuzumab-clorambucilo (categoría 1 en las guías de la NCCN). Otras alternativas terapéuticas como ofatumumab-clorambucilo también han demostrado mayor eficacia que clorambucilo. Se compara el fármaco frente a clorambucilo, porque se consideraba el tratamiento de elección según las guías clínicas en el momento en el que se diseñó el protocolo del estudio. Hay pacientes que podrían haber recibido FCR y no Clb por considerarse FIT, una paciente de 65 años con un ECOG 1 o 90.000 plaquetas podría ser candidato a FCR o un paciente de hasta de 70 años con ECOG 0 y se incluyeron en este estudio.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	El riesgo relativo de progresión o muerte fue un 84% más bajo en el grupo de ibrutinib. (HR, 0.16; IC 95%, 0.09-0.28).
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La supervivencia libre de progresión es una variable intermedia. Sin embargo, la variable secundaria, supervivencia global, es una variable final relevante.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	NO	Hay pacientes que podrían haberse beneficiado de FCR por considerarse FIT, una paciente de 65 años con ECOG 1 podría ser candidatos o de 70 años con ECOG 0

¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	Los resultados se pueden aplicar a la práctica clínica ya que los pacientes por edad, factores de mal pronóstico y comorbilidades son representativos de la población. Teniendo en cuenta que en el ensayo sólo se incluyeron pacientes con buena función renal y hepática.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	NO	

SEGURIDAD

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes ($\geq 15\%$) son **hematológicos** (trombocitopenia, anemia y neutropenia) y **no hematológicos** (diarrea, infección tracto respiratorio superior, fatiga, dolor musculoesquelético, rash, fiebre, estreñimiento, edema periférico, artralgia, náuseas, sangrado de encías, estomatitis, sinusitis y mareo). Las reacciones de grado 3-4 más comunes ($\geq 5\%$) son infecciones (la más frecuente, neumonía), hipertensión, fibrilación atrial, sinusitis, deshidratación y dolor musculoesquelético.

La media de exposición en el caso de ibrutinib fue 17.4 meses frente a 7.1 meses en el caso de clorambucilo. El evento adverso más frecuente en el grupo de ibrutinib fue la diarrea (42%). Otras reacciones adversas a tener en cuenta y que aparecieron en más del 20% de los pacientes: fatiga, náusea, neutropenia, anemia, vómitos. No obstante, estos últimos eventos mencionados ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de clorambucilo.

La discontinuación de tratamiento por eventos adversos ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de clorambucilo que en el de ibrutinib, 23% y 9% respectivamente.

Cuando se compara con el brazo clorambucil, ibrutinib se asoció con mayores tasas de eventos de grado ≥ 3 (66% vs 52%) y reacciones adversas graves (41% vs 25%), pero un menor número de eventos adversos que provocaron la interrupción o reducción de la dosis.

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, como contusión, epistaxis y petequias, y acontecimientos hemorrágicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal, y hematuria.

Otro de los efectos adversos a vigilar es la aparición de fibrilación auricular y flutter auricular, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular.

En otras alternativas, como obinutuzumab clorambucilo, los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la perfusión, que se produjeron en la mayoría de pacientes durante el primer ciclo. Estas reacciones se redujeron sustancialmente en las siguientes dosis: del 65% con la primera infusión a menos del 3% en las perfusiones siguientes. En el estudio pivotal se produjeron casos de neutropenia y trombocitopenia en el 41% y el 15% de los pacientes, respectivamente, y la incidencia de infecciones de grado 3-5 fue del 16% en el grupo tratado con obinutuzumab + clorambucil. Las reacciones adversas hematológicas grado ≥ 3 : 33% neutropenia, 10,4% plaquetopenia, 4,5% leucopenia y 4,2% anemia.

ADECUACIÓN

El ibrutinib tiene la ventaja de ser un medicamento que se administra vía oral frente al resto de alternativas que son de administración intravenosa, sin embargo, nos encontramos con el problema de que ibrutinib se administra de forma continua, mientras que el resto de pautas mostradas tienen una duración finita en el tiempo, con lo que el coste de ibrutinib aumenta en el tiempo, mientras que el resto, existe un periodo (TTNT: tiempo hasta nuevo tratamiento) en el que el paciente se encuentra libre de tratamiento, y por tanto de efectos adversos y costes.

En el caso de obinutuzumab el tiempo hasta nuevo tratamiento es de 51.1 meses (median TTNT 51.1 vs 38.2 meses, HR 0.57, CI 0.44-0.74), lo que implica que a los 4.25 años (51.1 meses) la mitad de los pacientes estaban sin tratamiento, por lo que desde el fin del ciclo 6 (5,5 meses) hasta ese tiempo la mitad de los pacientes pasan 45 meses sin tratamiento alguno.

Esta variable es menos robusta que la SLP ya que presenta ciertos sesgos estadísticos, ya que la Kaplan-Meier construida en base al TTNT no está eliminando a los pacientes que fallecen sin haber necesitado nuevo tratamiento, porque solo censura a los pacientes en función de la necesidad de nuevo tratamiento. Además en la LLC existe un intervalo de tiempo desde que se produce la recaída biológica hasta que el paciente reúne criterios de LLC activa y por tanto precisa tratamiento, que no depende del tratamiento administrado previamente, sino de la biología de la propia enfermedad y por tanto, el TTNT es una variable menos útil para valorar la eficacia de un tratamiento determinado.

COSTE

Nos encontramos con la dificultad de comparar un fármaco, ibrutinib, que se administra de forma continua, mientras que el resto de pautas mostradas tienen una duración finita en el tiempo, con lo que el coste directo de ibrutinib aumenta en el tiempo, mientras que para el resto, existe un periodo (TTNT: tiempo hasta nuevo tratamiento) en el que el paciente se encuentra libre de tratamiento, y por tanto de costes directos. Esto supone un coste entre 5 veces más en los pacientes que no progresen (considerando la SLP) y 8 veces más (considerando el TTNT) frente a lo que hubiese costado el ibrutinib.

Parece presentar un coste que supera los umbrales habitualmente aceptados por agencias reguladoras que lo marcan.

CONCLUSIÓN IPT de Ibrutinib en primera línea en leucemia linfocítica crónica

Dados los buenos resultados del tratamiento con ibrutinib en pacientes refractarios a otras líneas de tratamiento previas, y considerando la ausencia de datos actual en pacientes fit, parece razonable considerar el uso de ibrutinib en primera línea en pacientes no aptos para recibir tratamiento con inmunoterapia.

En los pacientes con LLC con buen estado general y jóvenes, sin delección 17p o mutación TP53, el tratamiento estándar actual sigue siendo la inmunoterapia con FCR.

En el tratamiento de primera línea de LLC en pacientes no "fit", que por tanto no son candidatos a regímenes basados en fludarabina, ibrutinib constituye una alternativa terapéutica a la combinación de clorambucilo con un anti-CD20, en particular con obinutuzumab, asociándose ambas opciones a SLP y SG más prolongadas, mejores respuestas y mejorías en los parámetros hematológicos, con una toxicidad aceptable y manejable.

Ibrutinib en monoterapia e idelalisib asociado a ofatumumab o rituximab han mostrado ser eficaces en aquellos casos de LLC con del 17p o mutación TP53 similares a las obtenidas en pacientes sin esta alteración genética en segundas y posteriores líneas de tratamiento. No obstante y a raíz de los recientes informes de seguridad que alertan de un mayor riesgo de muerte de la asociación de idelalisib con bendamustina y rituximab en primera línea de LLC, el uso de idelalisib como tratamiento de primera línea en pacientes de LLC portadores de delección en 17p o mutación de TP53 se limita a aquellos en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez estimado el posible impacto presupuestario que supone la comercialización de ibrutinib en primera línea de LLC, y dado que no es posible establecer la superioridad de ibrutinib respecto a otras opciones en primera línea, la selección del tratamiento en pacientes no "fit" se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

Fecha de publicación: 19 de octubre de 2017

DECISIÓN CCOAFT SOBRE INCLUSIÓN EN LA GFT DE REFERENCIA

D-1

SE INCLUYE EN LA GFT <u>con</u> recomendaciones específicas

- **En el caso de pacientes jóvenes y FIT se considerará como tratamiento de primera línea FCR (considerar BR en pacientes con insuficiencia renal o mayores de 65-70 años y tendencia a infecciones)**
- **En el caso de pacientes UNFIT se considerará como tratamiento de primera línea Obinutuzumab-clorambucilo.**
- **En el caso de pacientes que no se consideren aptos para la inmunoterapia que les correspondería según su grupo de edad y sus comorbilidades, se valorará el empleo de Ibrutinib en primera línea.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Nieto Guindo P, Sierra García F. IBRUTINIB en Leucemia Linfática Crónica (en primera línea pacientes no fit). Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Marzo 2017 (revisado junio 2017).
2. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012 Dec 1;159(5):541–64.
3. Rossi et al. *Leukemia & Lymphoma*. 2016
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975 Aug;46(2):219–34.
5. 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; 111:5446-56.
6. Keating MJ. Early Results of a Chemoimmunotherapy Regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab As Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4079–88.
7. Wierda WG. Making Advances in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3162–4.
8. Eichhorst B, Fink A-M, Busch R, et al. Frontline chemoimmunotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab shows superior efficacy in comparison to Bendamustine and Rituximab in previously untreated and physically fit patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an international, randomized study of the German CLL study group (GCLLSG) (CLL10 Study).
9. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, et al. Alemtuzumab in Combination With Methylprednisolone Is a Highly Effective Induction Regimen for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Deletion of TP53: Final Results of the National Cancer Research Institute CLL206 Trial. *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1647–55.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Idelalisib (Zydelig): Restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo [Internet]. [cited 2016 jul 18].
11. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26: Suppl 5: 78-84.
12. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014; 370(12): 1101-10.
13. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (complement 1): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385(9980): 1873-83.
14. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase ii trial of the german chronic lymphocytic leukemia study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(26): 3209-16.
15. Burger JA, Tedeschi PM, Barr T et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *N Eng J Med* 2015; 373: 2425-37.

16. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American journal of hematology*. 2015; 90(5): 446-60.
17. Byrd J, Furman R, Coutre S et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015; 125: 2497-2506.
18. Maddocks K and Jones J. Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia. *Seminars in Oncology* 43 (2016) 251–259.
19. Routledge DJM y Bloor A. Recent advances in therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2016, 174, 351–367.
20. O'Brien et al. ASH 2016. Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia.
21. Barr et al. ASH 2016, Updated Efficacy/Safety RESONATE-2.
22. Voorhies BN, Stephens DM. What Is Optimal Front-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia in 2017?. *Current Treatments Options in Oncology* (2017) 18: 12.
23. Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, Bozic I, Zhang H, Sarosiek K, et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. *Nature communications*. 2016;7:11589
24. Sandoval-Sus JD, Chavez JC, Dalia S, Bello CM, Shah BD, Ho VQ, et al. Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia after Ibrutinib Discontinuation Outside Clinical Trials: A Single Institution Experience. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2015;126(23):Abstract 2945.
25. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125(13):2062-2067.
26. Valentin Goede et al.. "Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia." *Blood* 126, no. 23 (2015): 1733. Accessed March 27, 2017. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1733>
27. Mato AR, Lamanna N, Ujjani CS, et al. Toxicities and outcomes of ibrutinib-treated patients in the united states: Large retrospective analysis of 621 real world patients *Blood* 2016 128:3222
28. Evaluación económica de la agencia francesa https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/imbruvica_14062016_avis_efficience.pdf
29. Delgado J et al, Survival analysis in hematologic malignancies: recommendations for clinicians, *haematologia* 2014 99 (9) doi:10.3324/haematol.2013.100784
30. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu, CJ, et al. Chronic Lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews*, 2017: volume 3.
31. Voorhies BN, Stephens DM. What Is Optimal Front-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia in 2017?. *Current Treatments Options in Oncology* (2017) 18: 12.

Aprobado permanente CCOAFT: 20 marzo 2018