



DRA. ANA MUNTAÑOLA,
MÉDICO ADJUNTO DEL HOSPITAL UNIVERSITARI
MÚTUA DE TERRASSA Y VOCAL DEL GRUPO ESPAÑOL
DE LLC (GELLC)

“ES FUNDAMENTAL QUE LOS TRATAMIENTOS QUE SE OFREZCAN NO MERMEN LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON LLC”

EL DISPONER DE TRATAMIENTOS ÚNICAMENTE ORALES ES DE ESPECIAL IMPORTANCIA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA Y CON FRECUENTES ENFERMEDADES AÑADIDAS COMO SON LOS ENFERMOS CON LLC. LA COMBINACIÓN DE IBRUTINIB + VENETOCLAX DURANTE 13,8 MESES PERMITE OFRECER AL PACIENTE UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO EXCLUSIVAMENTE ORAL, DE UNA SOLA TOMA AL DÍA Y DE DURACIÓN FIJA.

La **leucemia linfocítica crónica (LLC)** es la **leucemia más frecuente en nuestro medio**, afectando habitualmente a pacientes de edad avanzada, con una mediana de edad al diagnóstico en torno a los 70-72 años. La **Dra. Ana Muntañola**, médico adjunto del Hospital Universitari Mútua de Terrassa y vocal del Grupo Español de LLC (GELLC), con número de colegiado 35.029, en Barcelona, explica que presenta un curso clínico indolente, por lo que, normalmente, **el paciente se encuentra asintomático en el momento del diagnóstico**. “Éste suele ser causal, al realizar una analítica por otro motivo”, revela. Consiste en un **aumento progresivo**

del número de linfocitos B (un subtipo de glóbulo blanco) en la sangre.

“Los pacientes pueden estar muchos años asintomáticos y sin requerir tratamiento”, avisa. Describe que, en los casos en los que la enfermedad se activa, lo más frecuente es que aparezcan **adenopatías palpables** (es decir, ganglios linfáticos

que aumentan de tamaño), **anemia** (descenso de glóbulos rojos), **plaquetopenia** (descenso de plaquetas) o síntomas como **cansancio** o **pérdida de peso**. Entonces, se considera que el paciente ya debería iniciar un tratamiento con el fin de frenar la enfermedad y revertir estos síntomas. *“Dado que hoy en día no se dispone todavía de tratamientos curativos definitivos, a excepción del trasplante alogénico; la enfermedad no se debe tratar si está asintomática”,* remarca. De hecho, *“iniciar un tratamiento de forma precoz no mejora la supervivencia global y se expone al paciente a posibles efectos secundarios”.*

Un cambio de paradigma

En la última década se ha producido *“un importantísimo cambio de paradigma”* en la forma de abordar el tratamiento de los pacientes con LLC. *“La aparición de las llamadas **terapias dirigidas**, o fármacos dirigidos a pequeñas moléculas implicadas en las vías de supervivencia y proliferación de los linfocitos B malignos, ha desplazado casi completamente a los antiguos tratamientos con inmunoterapia, que han quedado en un lugar muy marginal en el manejo de estos pacientes”,* detalla la Dra. Muntañola. Este cambio se ha debido a los datos de los diferentes ensayos clínicos que han demostrado una elevada eficacia de estos fármacos, incluso en los pacientes de más riesgo, junto con un buen perfil de toxicidad (factor muy relevante precisamente en estos pacientes mayores y habitualmente con enfermedades crónicas asociadas). Apunta que existen dos tipos de tratamientos dirigidos en función de la vía de señalización que bloquean: **inhibidores de la tirosin-quinasa de Bruton (iBTK)**, de 1ª y 2ª generación; e **inhibidores de BCL-2 (iBCL-2)**. Aclara que, de forma general, los iBTK se administran por vía oral diariamente y se mantienen de forma indefinida hasta progresión de la enfermedad o toxicidad debida al fármaco. Por el contrario, los iBCL-2, se administran durante un tiempo limitado (también por vía oral) y en combinación con un anti-CD20 que es de administración intravenosa (en 1ª línea con obinutuzumab durante un año y en 2ª línea combinado con rituximab durante dos años).

Recuerda que, hasta la llegada de las terapias dirigidas, el tratamiento de primera línea se basaba en la inmunoterapia (iQMT). De éstas, la combinación más eficaz era FCR, que permitía alcanzar una mejor tasa de respuestas y una supervivencia más alargada, aunque de uso limitado a pacientes jóvenes (menores de 65 años) y con pocas enfermedades concomitantes. Por ello, en la mayoría de los casos (la LLC es típica de pacientes mayores y con comorbilidades) debían ofrecerse alternativas menos eficaces, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad que raramente alcanzaba los cuatro años.

Además, *“todos estos esquemas de iQMT presentaban muy malos resultados en los pacientes con enfermedad de alto riesgo biológico”;* en aquéllos con IGHV no mutado, del(11q), del(17p) o mutación de TP53. *“Con las terapias dirigidas, se consigue vencer en parte el mal pronóstico de estos factores genéticos, equiparando en algunos casos la respuesta y la supervivencia a la de los pacientes con bajo riesgo, por lo que se mejora en gran medida la eficacia y el control de la enfermedad respecto a los esquemas clásicos de iQMT”,* declara.

Con las terapias dirigidas, ¿por qué la edad deja de ser un factor primordial en la elección del tratamiento? Contesta que, además del excelente control de la enfermedad, **una de las ventajas más importantes de estos nuevos fármacos radica en su perfil de toxicidad, mucho más manejable que el de la iQMT.** Los ensayos clínicos con estas nuevas terapias han incluido pacientes mayores y no se han observado diferencias significativas en cuanto a la toxicidad, únicamente en base a la edad. *“Es por ello por lo que la edad ha dejado de ser un factor determinante a la hora de elegir un tratamiento frente a otro”,* manifiesta. Se basará la elección en otros factores como las comorbilidades concretas de cada paciente que se ajusten mejor a uno u otro de los fármacos (los iBTK presentan un perfil de toxicidad de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y sangrados, mientras que los iBCL2 pueden ocasionar síndrome de lisis tumoral, neutropenia y debe manejarse con cautela si

“CON LOS IBTK, SE DISPONE DE UNA ALTERNATIVA EXCLUSIVAMENTE ORAL, PERO CON EL INCONVENIENTE DE TENER QUE ADMINISTRARSE DE FORMA INDEFINIDA”.

hay insuficiencia renal), interacciones farmacológicas, logística del paciente y/o preferencia por un tratamiento finito o indefinido.

Resume que, *“con los iBTK, se dispone de una alternativa exclusivamente oral, pero con el inconveniente de tener que administrarse de forma indefinida”.* Por otro lado, *“con venetoclax (iBCL-2), aunque oral y de duración fija, presenta el inconveniente de que se debe combinar con un anticuerpo monoclonal de administración intravenosa”.* En este escenario, *“la aprobación de la combinación de Ibrutinib + Venetoclax durante 15 ciclos permite ofrecer al paciente una **alternativa de tratamiento exclusivamente oral, de una sola toma al día y de duración fija**”.*

Esta combinación evita los desplazamientos frecuentes al hospital (especialmente necesarios en los primeros ciclos de tratamiento con venetoclax y anticuerpos monoclonales), el riesgo de reacciones infusionales y la dependencia de la ayuda familiar para coordinar la logística de las visitas. Además, al ser de duración finita, reduce el tiempo de exposición al fármaco con la consiguiente reducción de efectos secundarios y de la probabilidad de aparición de mutaciones de resistencia.

Concretamente, los ensayos que han comparado directamente las nuevas terapias frente a los esquemas de iQMT que han demostrado ventajas en supervivencia global han sido:

- El **estudio ECOG1912**, con cinco años de seguimiento, que comparaba la combinación de Ibrutinib-Rituximab frente a FCR en pacientes jóvenes sin enfermedades añadidas relevantes.
- El **estudio GLOW**, con cuatro años de seguimiento, en que se comparaba Ibrutinib-Venetoclax frente a Obinutuzumab-Clorambucil en pacientes mayores con comorbilidades.

La Dra. Muntañola esclarece que, en ambos estudios, se ha objetivado una ventaja de supervivencia global del brazo de las nuevas terapias frente al brazo control de la iQMT.

Resalta que, en la reciente **conferencia internacional de Lugano de 2023**, se han presentado fundamentalmente actualizaciones de los estudios más importantes, ya con datos más maduros por el mayor seguimiento:

- **CLL14** a seis años (Fase III, 1ª línea, Venetoclax-Obinutuzumab vs. Obinutuzumab-clorambucil).
- **Sequoia** a 40 meses (fase III, 1ª línea, Zanubrutinib vs bendamustina-rituximab).
- **CAPTIVATE** a cuatro años, cohorte de duración fija (fase II, 1ª línea ibrutinib-venetoclax).
- **MURANO** a 7 años (Fase III, LLC en recaída, Rituximab-Venetoclax vs Bendamustina-Rituximab).

“Todos ellos han consolidado los datos que ya aparecían en cortes de datos previas con un menor seguimiento”, afirma. Sintetiza que se confirma el buen control de la enfermedad de alto riesgo (IGHV no mutado y del(17p) o mutación TP53) con iBTK; no se observan nuevas toxicidades a largo plazo y alcanzan respuestas profundas que se mantienen en el tiempo, también en los pacientes con TP53 mutado. Por el momento, “seguimos pendientes de datos de comparaciones directas ‘head to head’ (estudio CLL17) entre cada una de las opciones para determinar la superioridad de unas frente a otras”.

Los pacientes con LLC en muchas ocasiones toman medicaciones para otras patologías crónicas. Dado que las nuevas terapias pueden interaccionar con otros fármacos, porque utilizan vías de metabolización comunes, es fundamental comentar estos pacientes con el Servicio de Farmacia Hospitalaria de cada centro y hacer un **manejo conjunto** para identificar posibles interacciones y modificar las dosis de los fármacos implicados o bien sustituirlos por otros con el mismo efecto pero que no presenten esa interacción. Confirma que los tratamientos de iQMT, dada su elevada toxicidad hematológica, conllevaban en muchas ocasiones el descenso de los glóbulos blancos encargados de la vigilancia frente a infecciones, de los glóbulos rojos y también de las plaquetas con el consiguiente riesgo de infecciones graves y sangrados. En ocasiones, *“esto motivaba que no se pudiera empezar el siguiente ciclo de tratamiento o que hubiera que retrasarlo y/o reducir dosis, todo ello con el consiguiente riesgo de perder eficacia frente a la leucemia”.* En caso de infecciones oportunistas, los pacientes requerían ingresos, a veces prolongados con un deterioro del estado general que dificultaba aún más la tolerancia a los ciclos siguientes.

“Hoy en día tampoco se recomienda el uso de la iQMT en la recaída”, refuta la Dra. Muntañola. Puntualiza que, para decidir el mejor tratamiento de rescate, hay que valorar cuál ha sido el tratamiento recibido en primera línea, el motivo de haberlo suspendido (progresión o toxicidad), la duración de la respuesta y la presencia o no de factores biológicos de mal pronóstico. En función de eso, en los pacientes que progresan bajo tratamiento con un iBTK en monoterapia no está indicado el retratamiento con otro iBTK covalente porque es probable que existan resistencias cruzadas. En los casos de tratamiento finito con venetoclax + obinutuzumab, si la respuesta ha sido duradera (más de 24 meses) se puede retratar de nuevo con venetoclax. En los pacientes que recaigan tras la combinación de Ibrutinib + Venetoclax, aunque hay un seguimiento menor y los datos son más inmaduros, se podría tratar con cualquiera de las dos familias de fármacos, iBTK o iBCL2. En la actualización del estudio CAPTIVATE, 19 pacientes que recayeron y se trataron después con ibrutinib en monoterapia fueron evaluables para la respuesta. De éstos, todos respondieron excepto uno. Por último, tampoco queda descartado el poder retratar de nuevo con la combinación, especialmente en respuestas prolongadas a la primera línea en pacientes jóvenes sin excesivas comorbilidades.

Con todo, *“dado que la LLC afecta mayoritariamente a pacientes de edad avanzada con enfermedades concomitantes y que se trata de una enfermedad crónica, eventualmente incurable, es fundamental que los tratamientos que se ofrezcan no mermen aún más la calidad de vida del paciente”.* En ese sentido, disponer de fármacos orales, que reducen el número de visitas al hospital y que tienen un perfil de efectos adversos manejable, permite al paciente mantener sus actividades de la vida diaria y no interfieren en su día a día de forma que se **disminuye la percepción de enfermedad.** *“Si a todo esto le sumamos la opción de poder suspender el tratamiento, sabiendo que el control de la enfermedad va a ser profundo y duradero, supone un gran avance en el cuidado de estos pacientes”, concluye. Con estas nuevas terapias finitas exclusivamente orales se consigue una supervivencia libre de progresión y un tiempo hasta el siguiente tratamiento prolongados, “ambos objetivos de suma importancia en esta población de pacientes tan vulnerable”.* +

“LA EDAD HA DEJADO DE SER UN FACTOR DETERMINANTE A LA HORA DE ELEGIR UN TRATAMIENTO FRENTE A OTRO”