



Sociedad
Chilena de
Hematología

Inhibidores de tirosina quinasa en Leucemia linfática crónica y Linfoma del Manto: hacia un nuevo paradigma

Dra.Carmen Cao Pochintesta

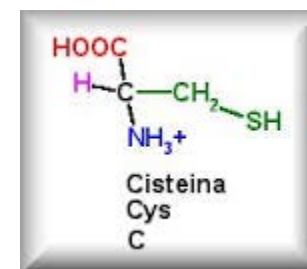
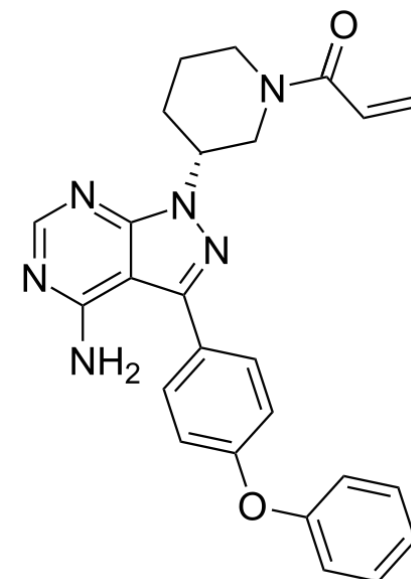
14 de agosto de 2015

Jornada Chilena de Hematología y Medicina Transfusional

Ibrutinib



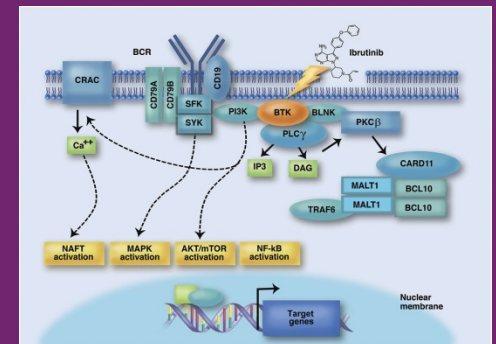
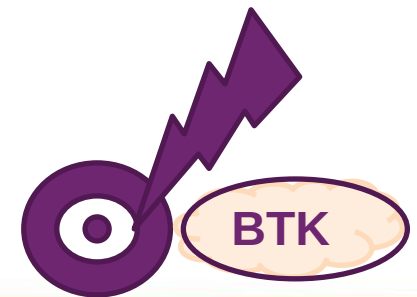
- Ibrutinib es un tratamiento oral, una vez al día, dirigido a vías importantes en la proliferación de neoplasias de células B.
- Ibrutinib se une covalentemente a la cisteína 481^{1,2} cerca del sitio activo BTK con una vida media de 2-3-horas³
- Estructuralmente, hay 10 quinasas * que tienen una cisteína en la misma posición que hacen que ibrutinib sea un inhibidor⁴ altamente selectivo.
- Pruebas de marcado fluorescente de ibrutinib han demostrado que se une en forma selectiva a BTK sugiriendo un alto grado de especificidad para las células B.



1. Honigberg L, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:13075-13080.
2. Pan Z, et al. ChemMedChem 2007; 2:58-61.
3. Advani R, et al. J Clin Oncol. 2013; 31:88-94.
4. Pan Z, et al. ChemMedChem 2007; 2, 58-61.

*Análisis de 491 quinasas

Dando en el blanco con Ibrutinib en Leucemia linfocítica crónica en recaída



Diseño del estudio

Enrolados May 2010→Aug 2011

- Fase 1b/2, abierto, estudio multicéntrico.
- Pacientes en recaída ó Refractarios LLC / LCP (N = 85).
- Recibieron una dosis diaria fija de ibrutinib hasta progresión de la enfermedad / toxicidad inaceptable.
- Sobre la base de los primeros datos de la Cohorte 1, se añadió una 3ª Cohorte para adquirir experiencia adicional en pacientes con enfermedad de alto riesgo *

Cohorte 1

420 mg/día ibrutinib[†]
(n = 27)

Cohorte 2

840 mg/día ibrutinib[†]
(n = 34)

Cohorte 3 (alto riesgo*)

420 mg/día ibrutinib[†]
(n = 24)

Estudio incluyó una cohorte de tratamiento adicional para los pacientes sin tratamiento previo de más de 65 años de edad (n = 31) que recibieron 420 mg /día ó 840 mg/día de ibrutinib.

[†] Esquema continuo hasta la progresión o toxicidad

* Se define como la progresión de la enfermedad a los 24 meses del inicio de un régimen que contiene al menos un análogo de nucleósido o bendamustina en combinación con un anticuerpo monoclonal, o falta de respuesta a dicho régimen.

Evaluación¹

End point primario

- ❖ Seguridad
 - ❖ Evaluado por la frecuencia y gravedad de los eventos adversos (EA)

End points secundarios

- ❖ La tasa global de respuesta (TRG))*
 - ❖ Porcentaje de pacientes con una respuesta completa (RC), un RC con recuperación en hemograma incompleta (RCi), una respuesta parcial (RP), o un RP nodular (RPn)
 - ❖ También se evaluó el porcentaje de pacientes con RP con linfocitosis (RP + L)
- ❖ La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG)
- ❖ Los parámetros farmacocinéticos
- ❖ Parámetros farmacodinámicos

En Points Exploratorios

- ❖ Biomarcadores putativos de respuesta y SG

* Respuesta en pacientes con LLC según IWCLL, con la excepción de que la linfocitosis no fue un criterio único para la progresión. Respuesta en pacientes con SLL se evaluó según el IWGNHL2007³

1. Byrd JC, et al. *N Engl J Med*. Published 19 June 2013
2. Hallek M, et al. *Blood* 2008;111:5446-56
3. Cheson BD, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86

Características de los pacientes (I)

	420 mg (n = 51)	840 mg (n = 34)	Todos (N = 85)
Edad, años			
Media (rango)	68 (37-82)	64 (44-80)	66 (37-82)
≥ 70, n (%)	20 (39)	10 (29)	30 (35)
Sexo, n (%)			
Masculino	37 (73)	28 (82)	65 (76)
Femenino	14 (27)	6 (18)	20 (24)
Diagnóstico, n (%)			
CLL	49 (96)	33 (97)	82 (96)
SLL	2 (4)	1 (3)	3 (4)
Tiempo promedio desde la más reciente terapia sistémica relacionada con el cáncer (rango), meses	4 (1-98)	2 (1-60)	3 (1-98)
Estadío Rai al tratamiento, n (%)			
0/I/II (riesgo bajo/intermedio)	21 (41)	8 (24)	29 (34)
III/IV (riesgo alto)	30 (59)	25 (74)	55 (65)
Sin datos	0 (0)	1 (3)	1 (1)
Enfermedad refractaria a análogos de purina, n (%)*	22 (43)	19 (56)	41 (48)

* La resistencia a los análogos de purina se definió como el fracaso del tratamiento (enfermedad estable o progresión de enfermedad) o progresión en los 12 meses siguientes a la recepción de un régimen con análogos de purina.

Características de los pacientes (II)

	420 mg (n = 51)	840 mg (n = 34)	Overall Population (N = 85)
Terapias previas, n (%)	3 (1- 11)	5 (1- 12)	4 (1-12)
Análogos de nucléosidos	47 (92)	34 (100)	81 (95)
Rituximab	50 (98)	33 (97)	83 (98)
Alquilantes	44 (86)	32 (94)	76 (89)
Alemtuzumab	11 (22)	7 (21)	18 (21)
Bendamustine	20 (39)	13 (38)	33 (39)
Ofatumumab	10 (20)	12 (35)	22 (26)
IgV _H gen no mutado, n (%)			
Si	41 (80)	28 (82)	69 (81)
Sin datos	2 (4)	2 (6)	4 (5)
Citogenética+ interfase, n (%)*			
Del(17p13.1)	17 (33)	11 (32)	28 (33)
Del(11q22.3)	16 (31)	15 (44)	31 (36)
β_2 M, # (%)			
> 3 mg/L	18 (35)	21 (62)	39 (46)
Sin datos	3 (6)	2 (6)	5 (6)
Linfonodos Bulky, n(%)			
≥ 5 cm	24 (47)	20 (59)	44 (52)
≥ 10 cm	4(8)	9 (26)	13 (15)

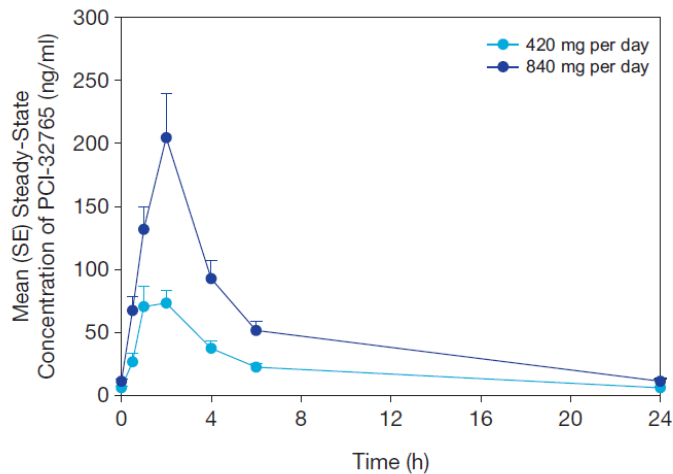
* Los puntos de corte (Cut Off) fueron definidos por las especificaciones de ensayo como se realizó en el laboratorio central.

Disposición de los pacientes

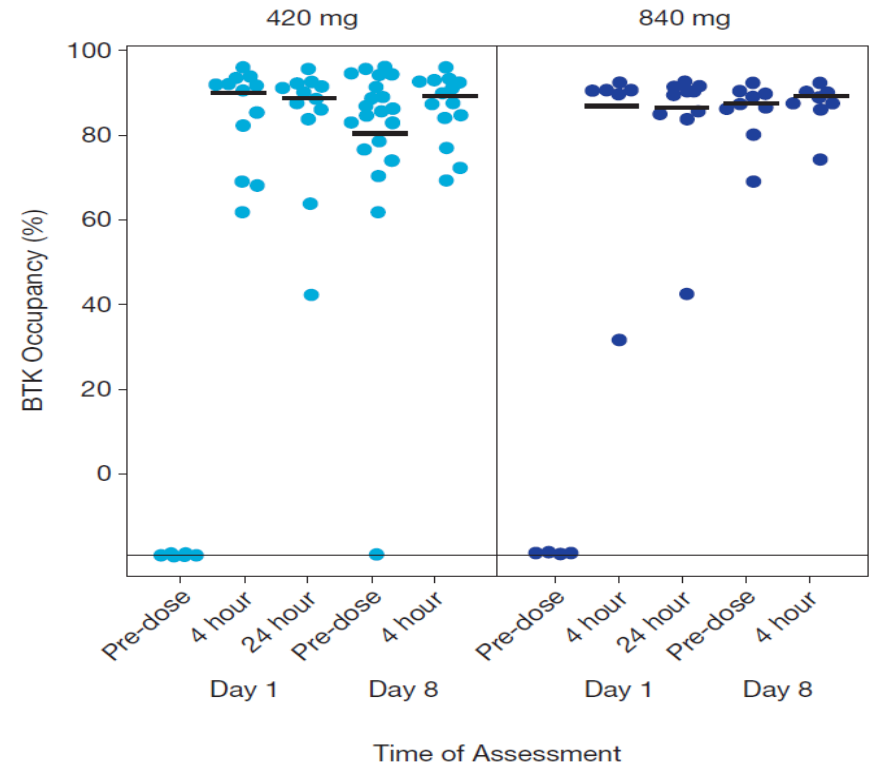
Todos (N = 85)	
Seguimiento Media (rango), meses	20.9 (0.7-26.7)
Tiempo medio en tratamiento	21.0 R/R (0.3-26.7)
Pacientes en Tto, n (%)	54 (64)
Pacientes discontinuados, n (%)	31 (36)
Discontinuados por progresión de enfermedad, n (%)	11 (13)
Discontinuados por otras causas, n (%)	20 (24)
EAs (incluso muerte)	7 (8)
Trasplante CTH (durante la respuesta)	5 (6)
Decisión del paciente ²	5 (6)
Decisión del investigador (no Trasplante) ²	3 (4)

Farmacocinética y Farmacodinámica

Mean plasma concentration-time profile of ibrutinib after once-daily oral administration on Day 8 of Cycle 1



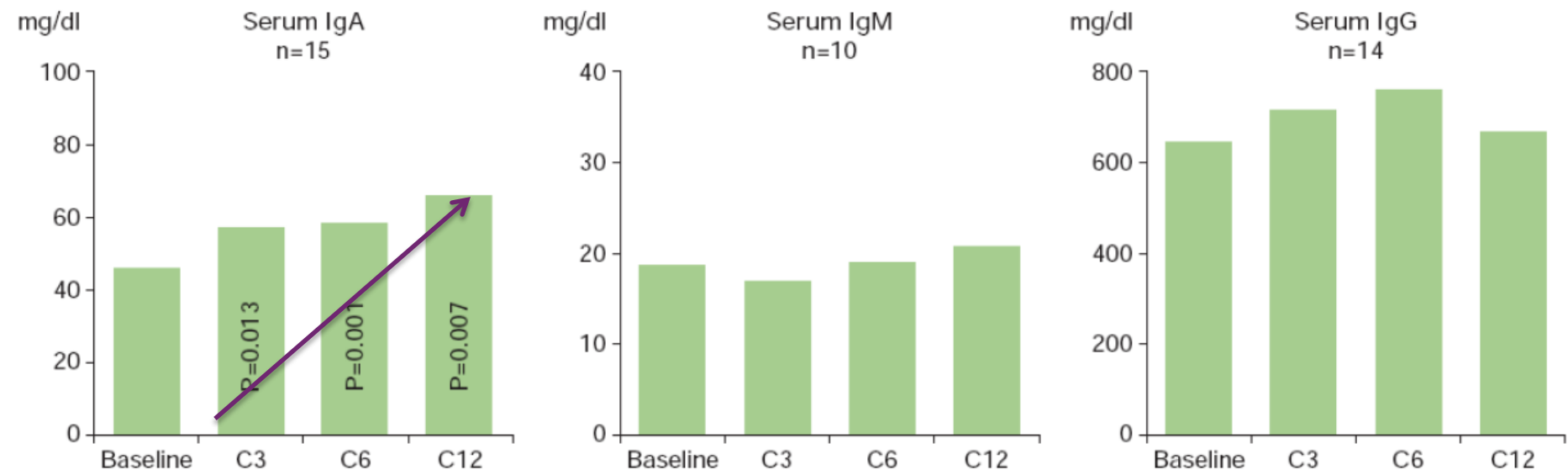
- La exposición a ibrutinib aumenta proporcionalmente con el aumento de dosis.
- No se observaron diferencias entre las dosis en relación a la mediana de tiempo hasta la concentración plasmática máxima (2 horas [rango 0,5-6 horas])
- Vida media terminal (420 mg: $7,76 \pm 3,55$ horas; 840 mg: $8,13 \pm 3,40$ horas)



- Evaluaciones posteriores al tratamiento indican una ocupación completa de BTK para ambos niveles de dosis.
- La mediana de ocupación de BTK era 96-99%, se observó a las 4 horas después de la dosis, y se mantuvo durante 24 horas con las dos dosis.

Niveles de Igs. séricas*

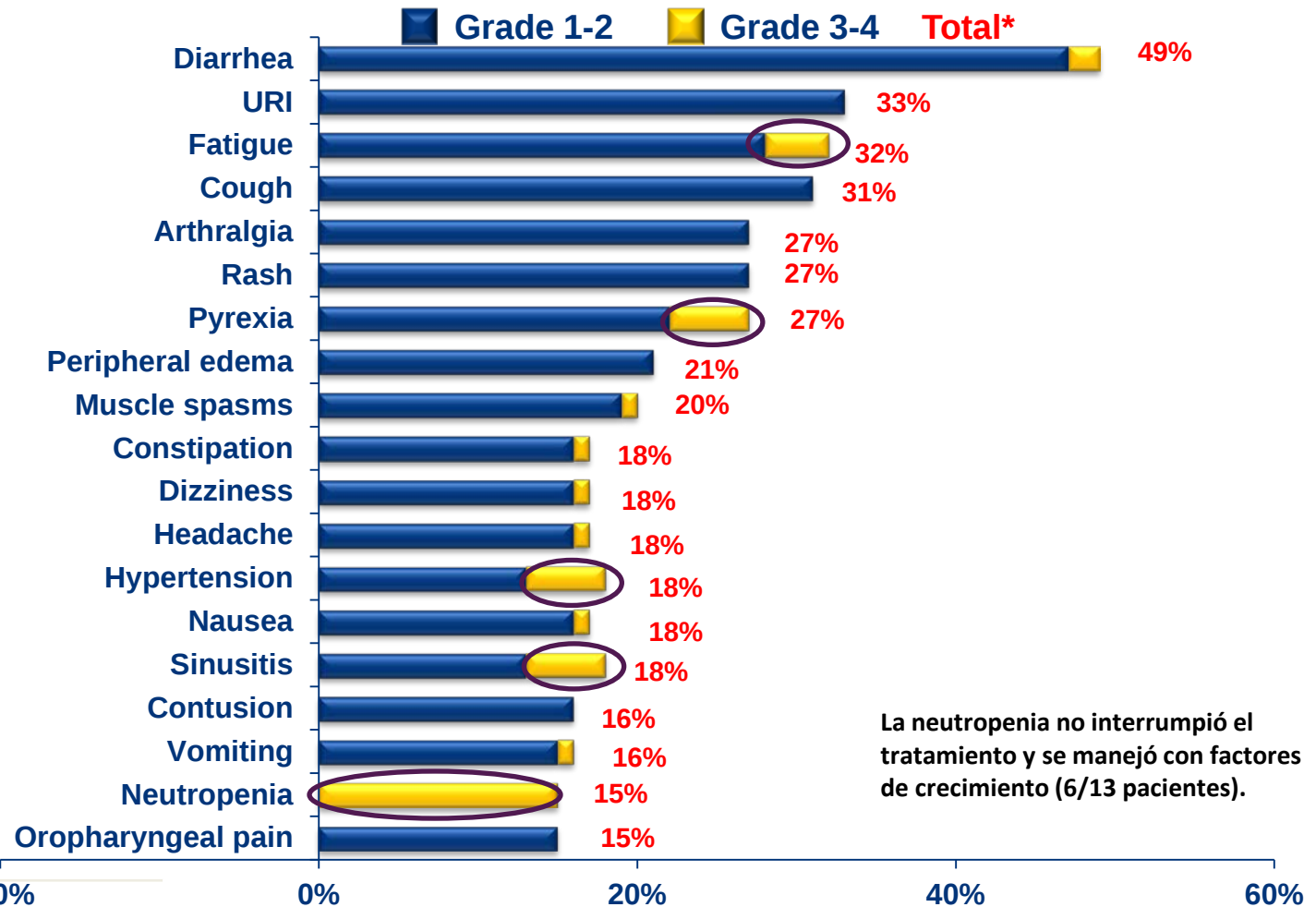
- Niveles de IgG e IgM se mantuvieron estables durante todo el tratamiento, mientras que los niveles de IgA aumentaron significativamente a los 3, 6, y 12 meses después del tratamiento.



* Los valores de p son de Wilcoxon signed rank test. La multiplicidad no se ajustó. Se excluyeron los pacientes que recibieron Ig intravenosa (IGIV) y aquellos no evaluados en los puntos de seguimiento. El análisis se limitó a los pacientes que no recibieron gammaglobulina intravenosa (n = 41) durante el estudio de seguimiento. 13 pacientes interrumpieron IVIG durante el curso de seguimiento.

Seguridad: EAs más frecuentes en todos los pacientes.

(presentes en $\geq 15\%$ de los pacientes, independientemente de la causalidad)



* El porcentaje total puede no coincidir con la suma de grados 1-2 y 3-4 debido al redondeo.
URI, infección respiratoria superior.

Seguridad: Tasa de infecciones severas ($\geq$ Grade 3)

- $\geq$ Grado 3 infecciones fueron más frecuentes al inicio del tratamiento.
- La tasa de eventos de exposición, ajustada, dentro de los primeros 6 meses fue de 7,1, pero se redujo en más del 50% (2,6) después de estar en tratamiento durante **más de 6 meses**.

Tasa ajustada de Infecciones $\geq$ Grade 3 (por 100 paciente-mes)		
	A los 6 meses	$\geq$ 7 meses
Todos los pacientes (N = 85)	7.1	2.6
Subgrupo por la duración de la exposición		
$\leq$ 6 meses (n = 15)	23.3	-
$\geq$ 6 meses (n = 70)	5.5	2.6
$\leq$ 12 meses (n = 22)	17.7	4.1
$\geq$ 12 meses (n = 63)	4.8	2.6
$\geq$ 18 meses (n = 38)	4.8	2.0

Seguridad: EAS en todos los pacientes

(presentes en $\geq 2\%$ de los pacientes, independientemente de la causalidad)

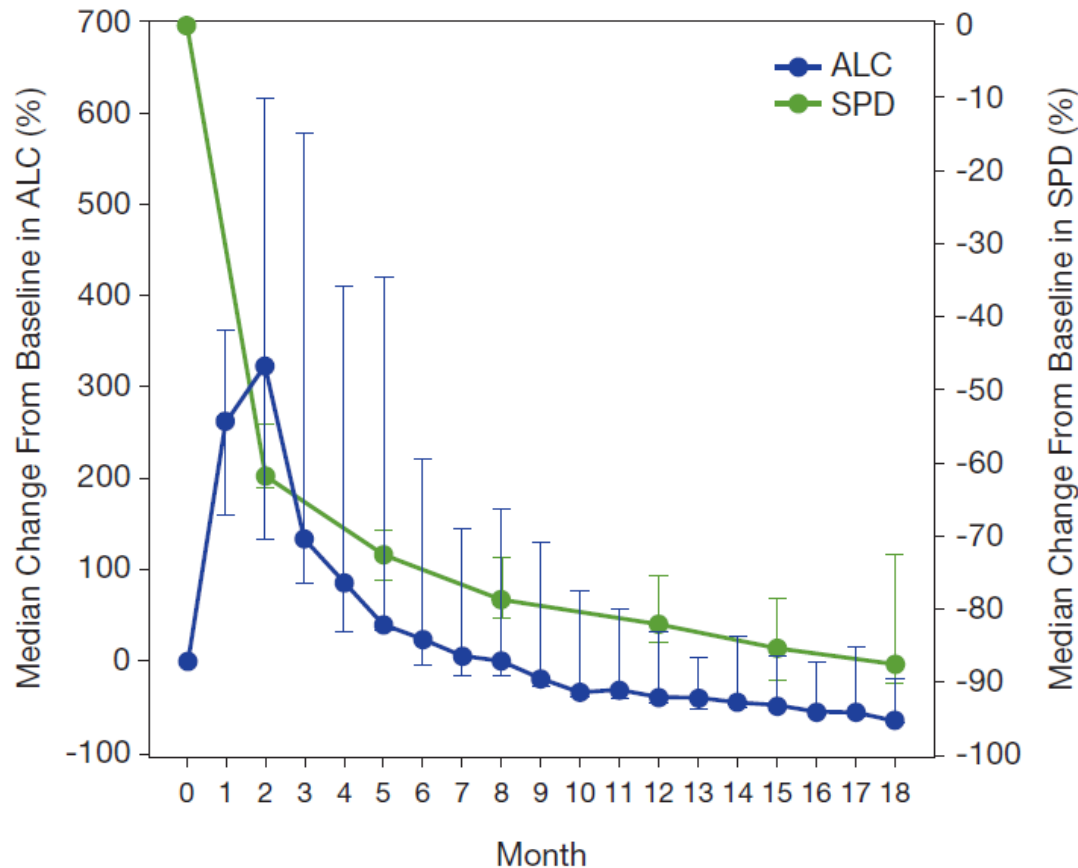
Pacientes, n (%)	$\leq$ Grade 3	$\geq$ Grade 4	Total
Neumonía	9 (10)	1 (1)	10 (12)
Bacteremia	3 (4)	1 (1)	4 (5)
Celulitis	4 (5)	0 (0)	4 (5)
Sinusitis	4 (5)	0 (0)	4 (5)
Fibrilación auricular	3 (4)	0 (0)	3 (4)
Neutropenia febril	2 (2)	1 (1)	3 (4)
Dolor Abdominal	2 (2)	0 (0)	2 (2)
Infección por Clostridium	2 (2)	0 (0)	2 (2)
Deshidratación	2 (2)	0 (0)	2 (2)
Sepsis	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Hematoma Subdural	2 (2)	0 (0)	2 (2)

Seguridad: datos adicionales

- Toxicidad hematológica infrecuente:
 - ❖ Anemia - 5 pacientes (6%)
 - ❖ Neutropenia - 13 pacientes (15%)
 - ❖ Trombocitopenia - 5 pacientes (6%)
 - Hemorragia $\geq$ Grado 3 4 pacientes (5%)
 - 8 pacientes murieron dentro de los 30 días de la última dosis de ibrutinib incluyendo:
 - ❖ 3 neumonías
 - ❖ 3 progresión relacionada con CLL-
 - ❖ 1 sarcoma
 - ❖ 1 síndrome de respuesta inflamatoria sistémica - posiblemente relacionadas con el tratamiento
- } No relacionadas a Tto.

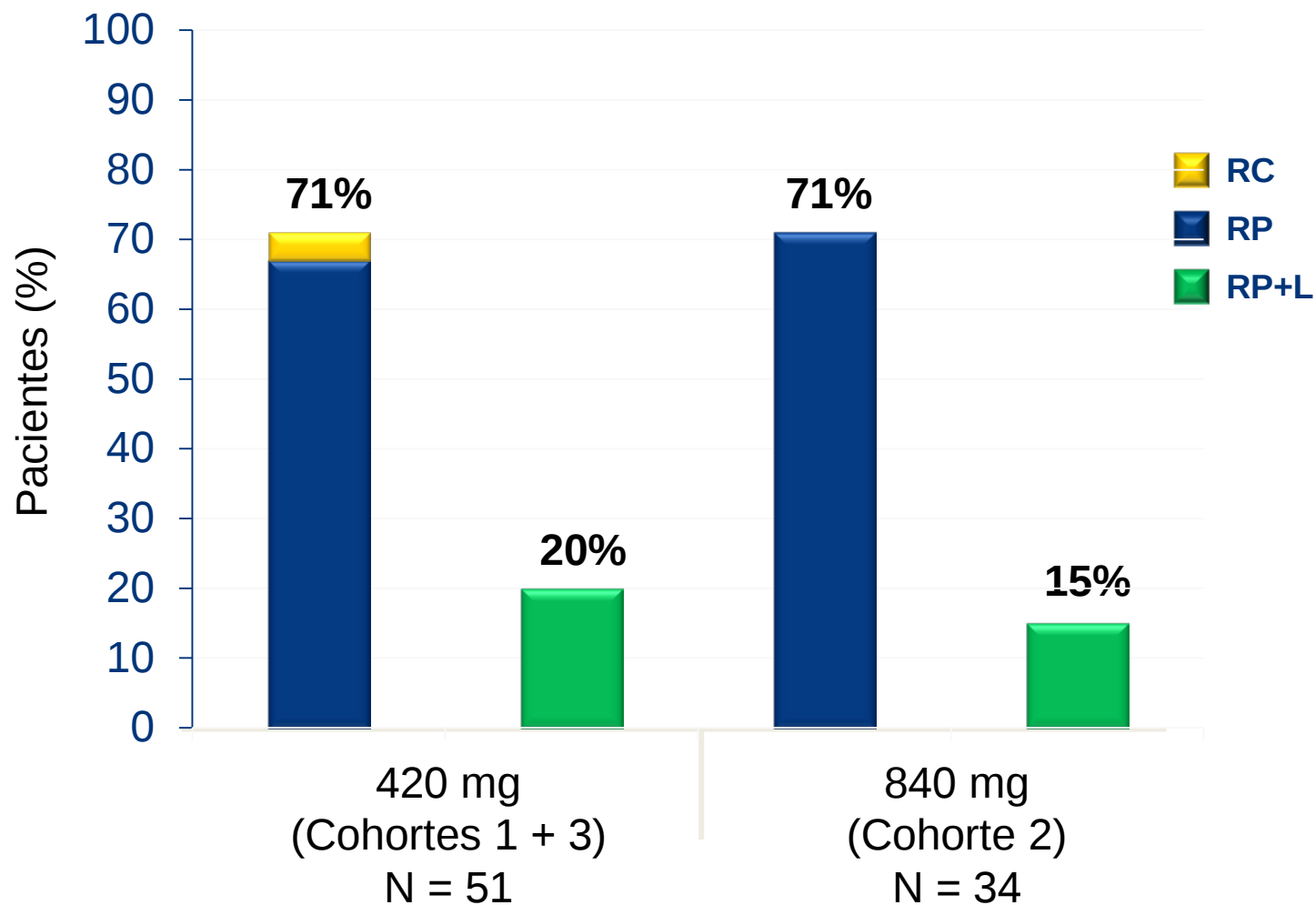
Linfocitosis

Recuento absoluto de linfocitos (RAL) y la suma de los diámetros de los ganglios linfáticos (SPD) en todos los pacientes



- Linfocitosis por Ibrutinib en el 78% de los pacientes al día 7º (hasta la 4ª semana postdosis).
- Linfocitosis ocurrió concomitante con la reducción del tamaño de los linfonodos, del bazo, y recuperación de las citopenias.
- La mayoría de los pacientes (79%), a posteriori normalizaron o lograron una reducción del 50% desde el inicio en sus recuentos de linfocitos.
- Los pacientes con genes mutados o no mutados IGHV desarrollaron linfocitosis con una frecuencia similar (77% vs 83%).
- Sin embargo, los pacientes con linfocitos genes IGHV no mutados normalizaron RAL más rápidamente y con mayor frecuencia.

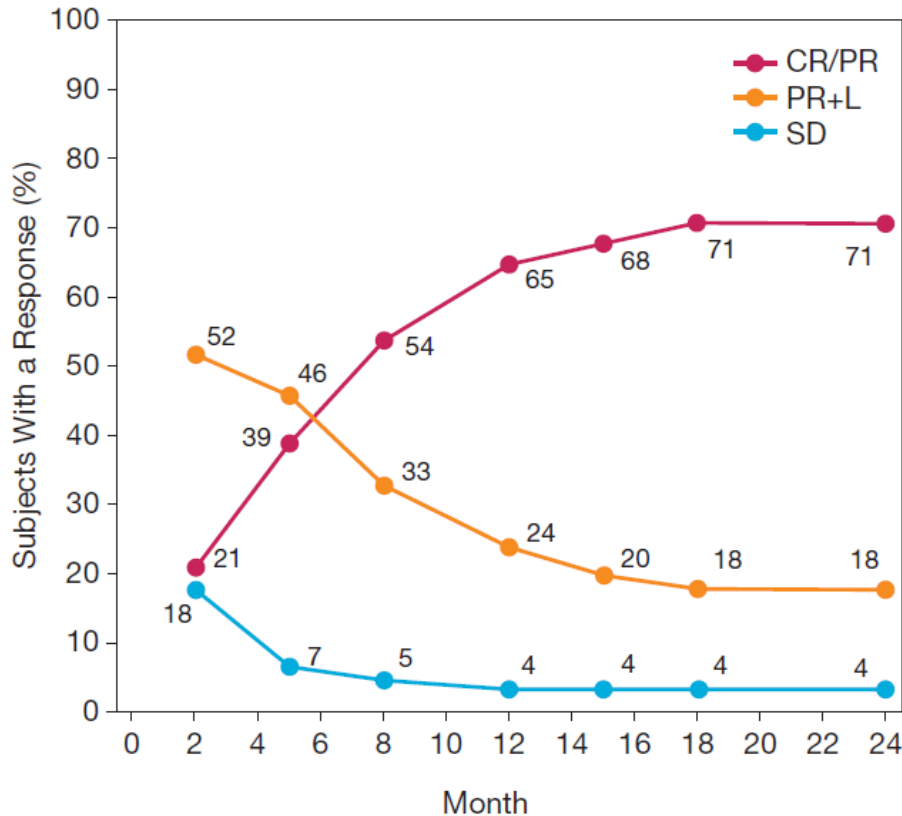
Eficacia: TGR



RP+L = resposta parcial con linfocitosis persistente

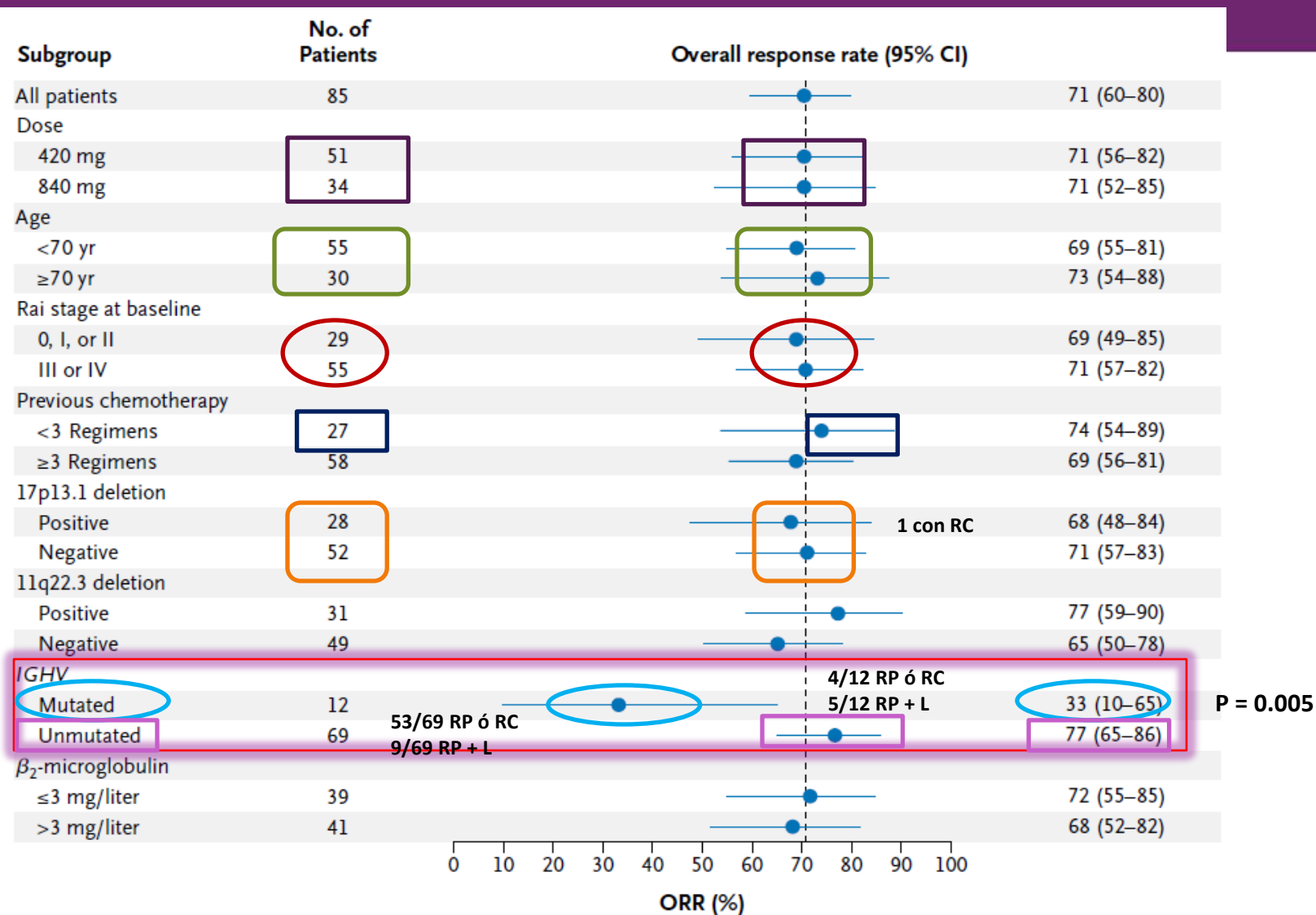
Eficacia: TGR acumulada

Mejor respuesta a tratamiento acumulada

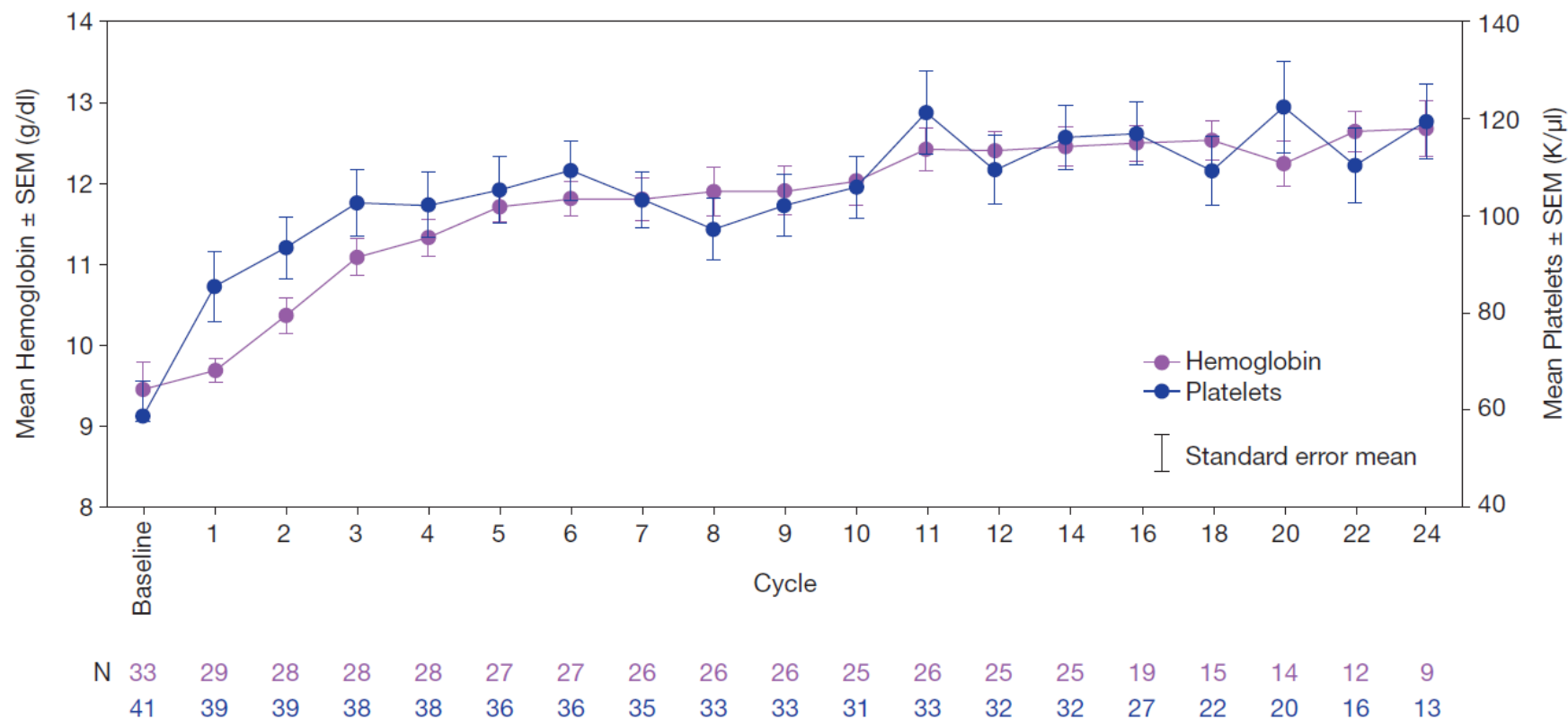


- La mejor respuesta fue dependiente del tiempo de tratamiento.
- Porcentaje de RC/RP aumentó durante el seguimiento.
- Porcentaje con RP + L disminuyó a medida que RAL disminuyó en el tiempo.

Eficacia: TGR Análisis por Subgrupos



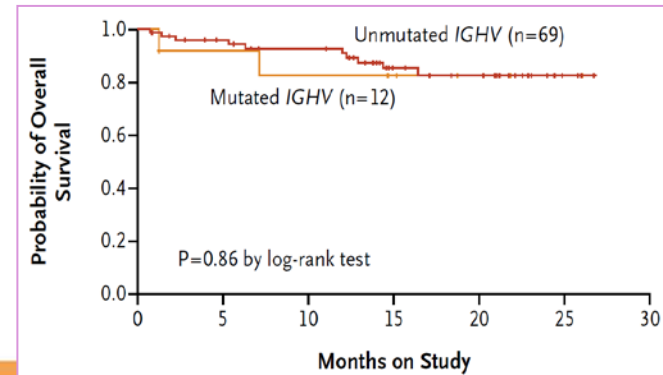
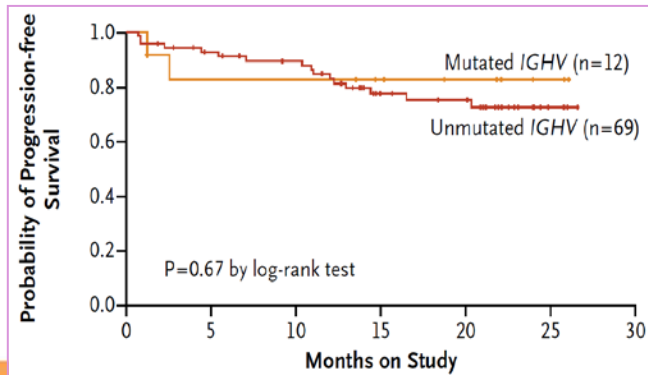
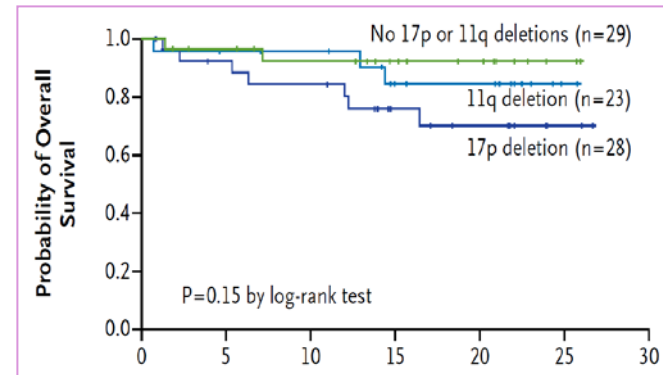
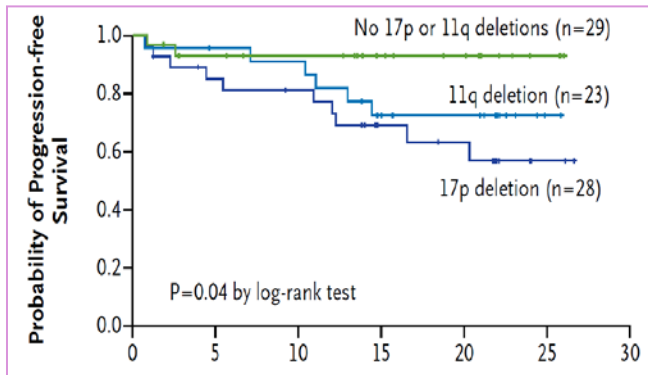
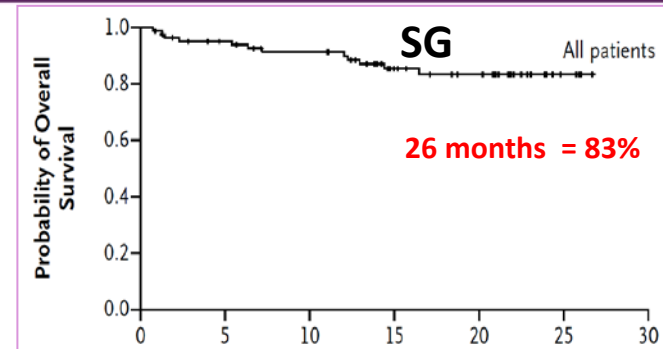
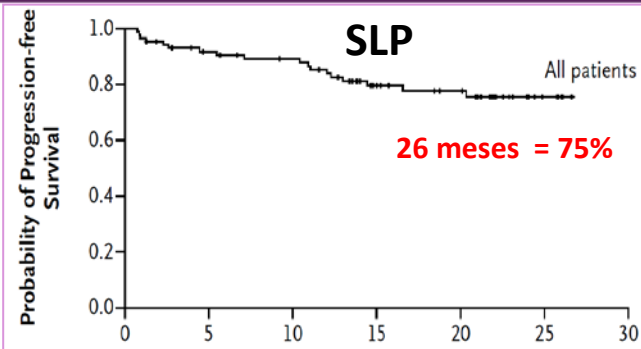
Eficacia: Mejoría en las citopenias



- 78% de los pacientes con trombocitopenia al inicio experimentó un aumento sostenido de los recuentos de plaquetas.
- 82% de los pacientes con anemia al inicio experimentó un aumento sostenido de la hemoglobina.
- 77% de los pacientes con neutropenia basal experimentó un aumento sostenido del recuento de neutrófilos.

Eficacia: SLP y SG

Estado de las deleciones 17p13.1 or 11q22.3 y mutación de IgV_H



Conclusiones

- **Ibrutinib produjo una alta tasa de remisiones duraderas para la LLC en recaída o refractaria /SLL, incluso en aquellos pacientes con deleciones genéticas de alto riesgo.**
 - Los resultados en pacientes de alto riesgo, con del17p, parecen ser superiores a las terapias actuales disponibles.
- **El tratamiento con Ibrutinib no dio lugar a una mayor incidencia de infecciones graves, a pesar de la condición de ser pacientes inmunocomprometidos con varias líneas intensivas de quimioterapia previas.**
 - Los EAs fueron moderados, lo que permitió el uso de dosis diaria continua durante un período prolongado de tiempo.
- **Evaluaciones posteriores al tratamiento indicaron una ocupación completa de BTK para ambos niveles de dosis, con respuestas similares. En ambos grupos se justificó el uso de ibrutinib a 420 mg/día.**

Ibrutinib vs. Ofatumumab en LLC previamente tratada

Estudio Fase 3 RESONATE

JC Byrd, JR Brown, S O'Brien, JC Barrientos, NE Kay, NM Reddy, S Coutre, CS Tam, SP Mulligan, U Jaeger, S Devereux, PM Barr, RR Furman, TJ Kipps, F Cymbalista, C Pocock, P Thornton, F Caligaris-Cappio, T Robak, J Delgado, SJ Schuster, M Montillo, A Schuh, S de Vos, D Gill, A Bloor, C Dearden, C Moreno, JJ Jones, AD Chu, M Fardis, J McGreiv, F Clow, DF James, P Hillmen, for the RESONATE Investigators

N Engl J Med. (May 31, 2014)10.1056/NEJMoa1400376

Antecedentes y objetivos

- El tratamiento para la leucemia linfocítica crónica(LLC) se basa actualmente en regímenes de quimioinmunoterapia, pero en pacientes que han recibido en general quimioterapia previa con bendamustina y rituximab¹, ofatumumab², u otros agentes de investigación.³⁻⁵
- Ofatumumab fue aprobado por la FDA y la EMA sobre la base de un estudio de un solo grupo con pacientes que tenían resistencia a QT con fludarabina y alemtuzumab.²
- Se recomienda en las guías internacionales de consenso como una opción terapéutica para este tipo de pacientes.^{6,7}
- Pacientes que recibieron la terapia convencional se han asociado con una respuesta de corta duración a la terapia inicial, específicamente con alteraciones citogenéticas adversas, destacando una necesidad de innovar en terapias eficaces.^{6,8,9}
- Ibrutinib es el primero en su clase, altamente potente, oral , inhibidor covalente de la tirosinquinasa de Bruton, BTK, con una acción basada en el bloqueo de la señalización^{10,11}, que perpetúa la proliferación de los LB clonales, demostrando una tasa de respuestas (TR) del 71 % y una TLP del 75% a 2 años.¹²
- Los objetivos fueron comparar la eficacia y la seguridad de ibrutinib vs. ofatumumab, en pacientes con LLC/SLL, en recaída o refractarios a QT previas, fase 3, abierto, multicéntrico.

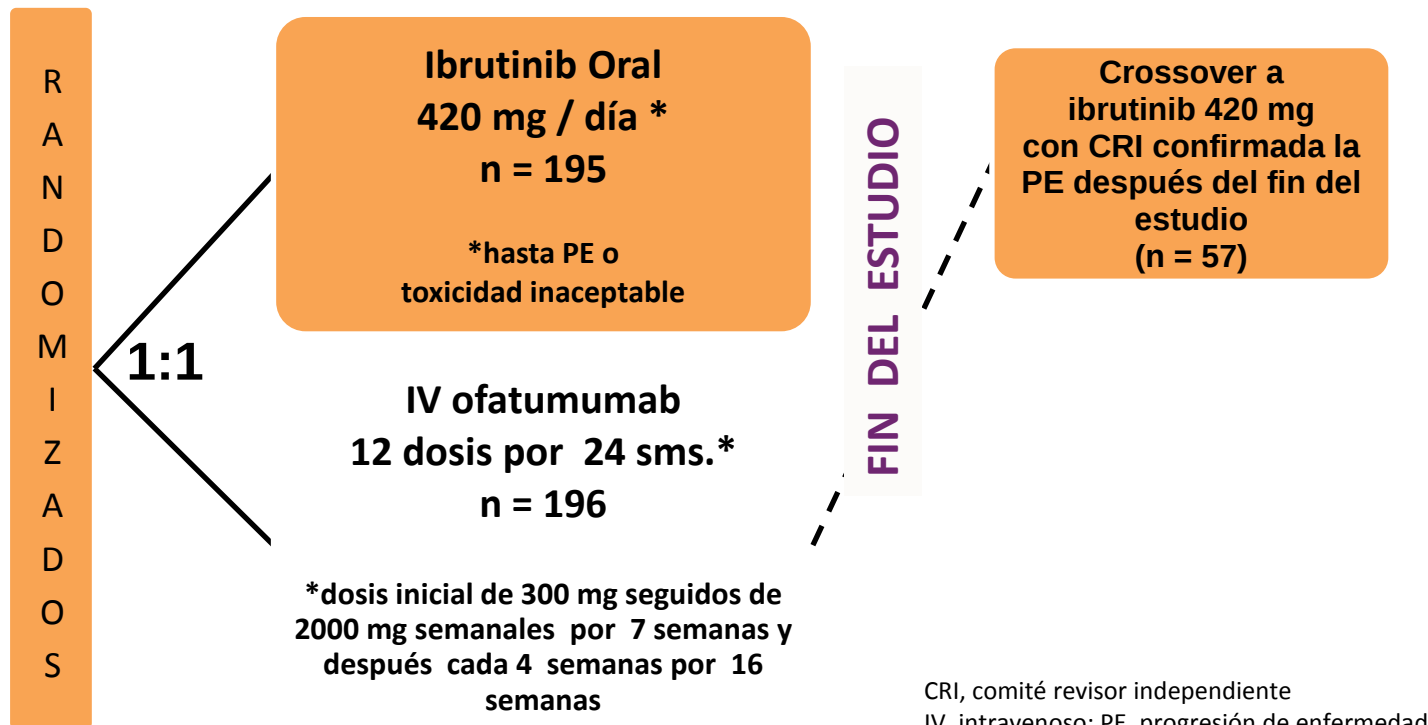
1. Fischer K, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:3559-66; 2. Wierda WG, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28:1749-55; 3. Badoux XC, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31:584-91; 4. Chen CI, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:1175-81; 5. Ferrajoli A, et al. *Blood*. 2008;111:5291-97; 6. Eichhorst B, et al. *Ann Oncol*. 2011;22(suppl 6):vi50-4; 7. Zelenetz AD, et al. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2013;11:257-72; 8. Hallek M, et al. *Blood*. 2012 June 4; 9. Zelenetz AD, et al. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2010;8:288-334; 10. Honigberg LA, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:13075-80; 11. Ponader S, et al. *Blood*. 2012;119:1182-9; 12. Byrd JC, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:32-42.

RESONATE (PCYC-1112) : Diseño del estudio

Enrolados : Junio 2012 → Abril 2013

N=391

- Fase 3, abierto, randomizado, multicéntrico
- Pacientes con Tto. previo (LLC or LCP); no apropiados para tto.con análogos de purinas.



CRI, comité revisor independiente
IV, intravenoso; PE, progresión de enfermedad

- Estratificación de acuerdo a:
 - Enfermedad refractaria a quimioinmunoterapia con análogos de purina (sin respuesta o recaída dentro de los 12 meses)
 - Presencia o ausencia de la delección 17p13.1 (del17p)

Eligibilidad: Criterios

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres con CLL o SLL que requirieran terapia.
- Al menos 1 QT previa y no candidatos a análogos de purinas, definidos por al menos 1 de los siguientes:
 - La falta de respuesta (enfermedad estable [EE] o PE durante tratamiento), o
 - un intervalo libre de progresión de < 3 años de haber recibido análogos de purina
 - y Ac.Mo anti-CD20 más QT después de al menos 2 ciclos.
- Edad ≥ 70 años, o ≥ 65 años con presencia de comorbilidades.
- Anemia autoinmune o trombocitopenia autoinmune por análogos de purinas.
- del17p sola o en combinación con otras anormalidades citogenéticas.
- ECOG ó estado funcional : 0-1
- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 750/\text{ul}$. l, plaquetas $\geq 30.000/\text{ul}$.
- Función hepática y función renal adecuadas.

Criterios de exclusión

Tratamiento requerido con warfarina o inhibidores del CYP3A4 / 5

Objetivos

Objetivo primario:

- Sobrevida libre de progresión (SLP)

Objetivos secundarios

- Sobrevida Global (SG)
- Tasas de respuesta global (TRG)
 - Tasa de respuesta evaluada por criterios del IWCLL y por el CRI, (comité revisor independiente) (basada en RC + RP + RP+L)
- Tasa de respuesta evaluada por el investigador. IWCLL criteria*
- Seguridad y tolerabilidad.

*IWCLL criteria requiere uso de tomografía axial computarizada (TAC) para demostrar mejoría persistente por ≥ 2 meses para confirmar respuesta.

NOTA: En el análisis interino, ibrutinib mostró una mejoría estadísticamente significativa en SLP (el límite de eficacia fue cruzado[two-sided $P < 0,028$]) y el estudio fue detenido precozmente.

1. Byrd JC, et al. *N Engl J Med*. 2014; ePub 31May2014.
2. Hallek M, et al. *Blood*. 2008;111:5446-5456.
3. Hallek M, et al. *Blood*. 2012; e-letter, June 04, 2012.
(<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/111/12/5446/reply>).
4. Pharmacyclics Press Release. January 7, 2014.
Available at: <http://ir.pharmacyclics.com/releasedetail.cfm?releaseid=817545>

Características de los pacientes (I)*

Características	Ibrutinib (N = 195)	Ofatumumab (N = 196)
Pacientes con LCP, n (%)	10 (5)	8 (4)
Edad media (rango) años	67 (30-86)	67 (37-88)
Masculino, n (%)	129 (66)	137 (70)
Escala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) score > 6, n (%)	38 (32)	39 (32)
Clearance Creatinina < 60 mL/min, n (%)	62 (32)	61 (31)
Hemoglobina Media (rango), g/dL	11 (7-16)	11 (6-16)
Recuento plaquetario medio (rango), por mm ³	116,500 (20,000-441,000)	122,000 (23,000-345,000)
Recuento medio de linfocitos (rango), por mm ³	29,470 (90-467,700)	29,930 (290-551,030)
ECOG , score, n (%)		
0	79 (41)	80 (41)
1	116 (59)	116 (59)
Enfermedad Bulky ≥ 5 cm, n (%)	124 (64)	101 (52)
Anomalías Citogenéticas , n (%)		
del11q	63 (32)	59 (30)
del17p	63 (32)	64 (33)
β ₂ -microglobulina > 3.5 mg/L, n (%)	153 (78)	145 (74)

*No hubieron diferencias significativas entre los 2 grupos al inicio, excepto por la proporción de enfermedad Bulky (p = 0.04).

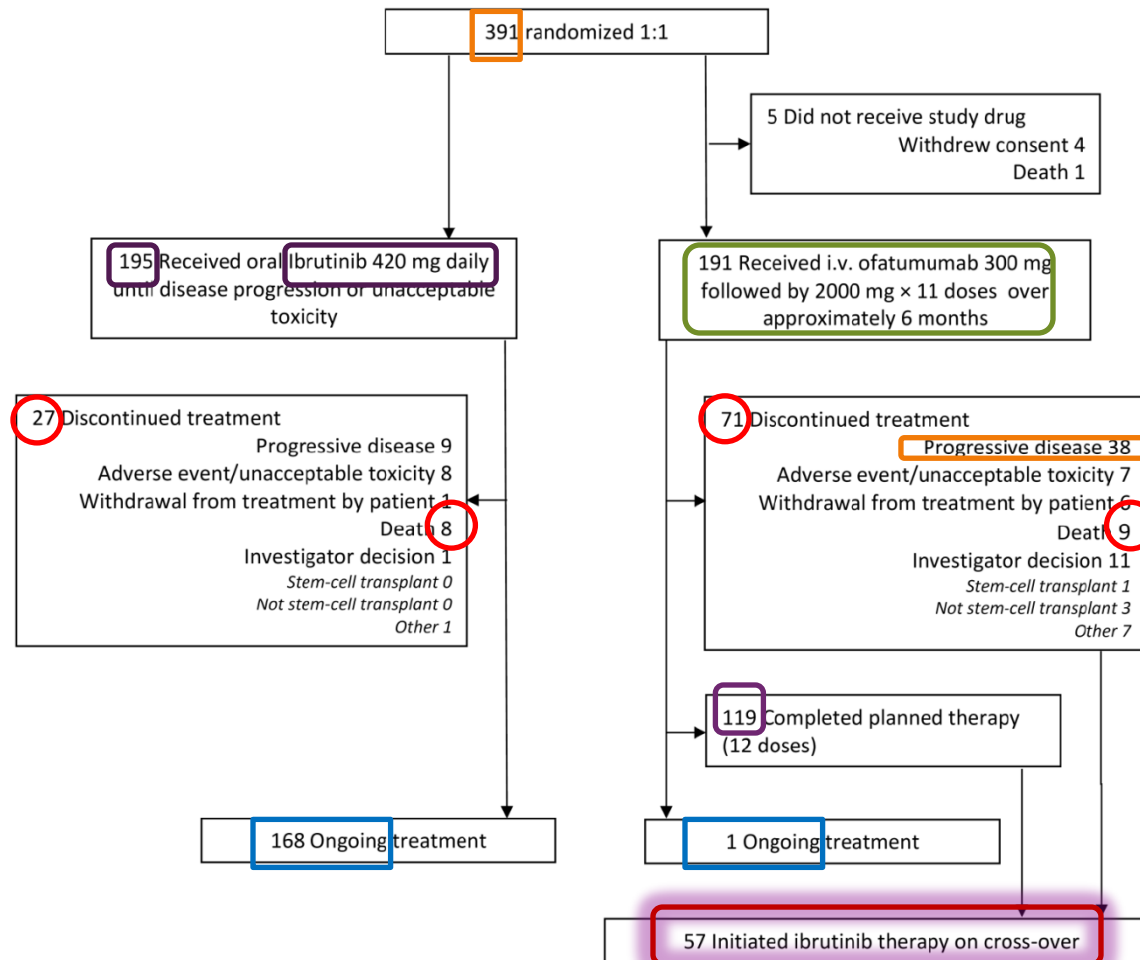
QT previa al inicio*

Características	Ibrutinib (N = 195)	Ofatumumab (N = 196)
Terapias previas		
Media (rango)	3 (1-12)	2 (1-13)
≥ 3, n (%)	103 (53)	90 (46)
Tipo de terapia previa , n (%)		
Alquilantes	181(93)	173 (88)
Bendamustina	84 (43)	73 (37)
Análogos de Purinas	166 (85)	151 (77)
Anti-CD20	183 (94)	176 (90)
Alemtuzumab	40 (21)	33 (17)
Transplante alogénico	3 (2)	1 (1)
Tiempo medio desde la última terapia (rango), meses	8 (1-140)	12 (0-184)
Resistencia a análogos de purina , n (%) [†]	87 (45)	88 (45)

*Sin diferencias significativas entre ambos grupos al inicio , excepto por el tiempo medio desde la última terapia (p = 0.02).

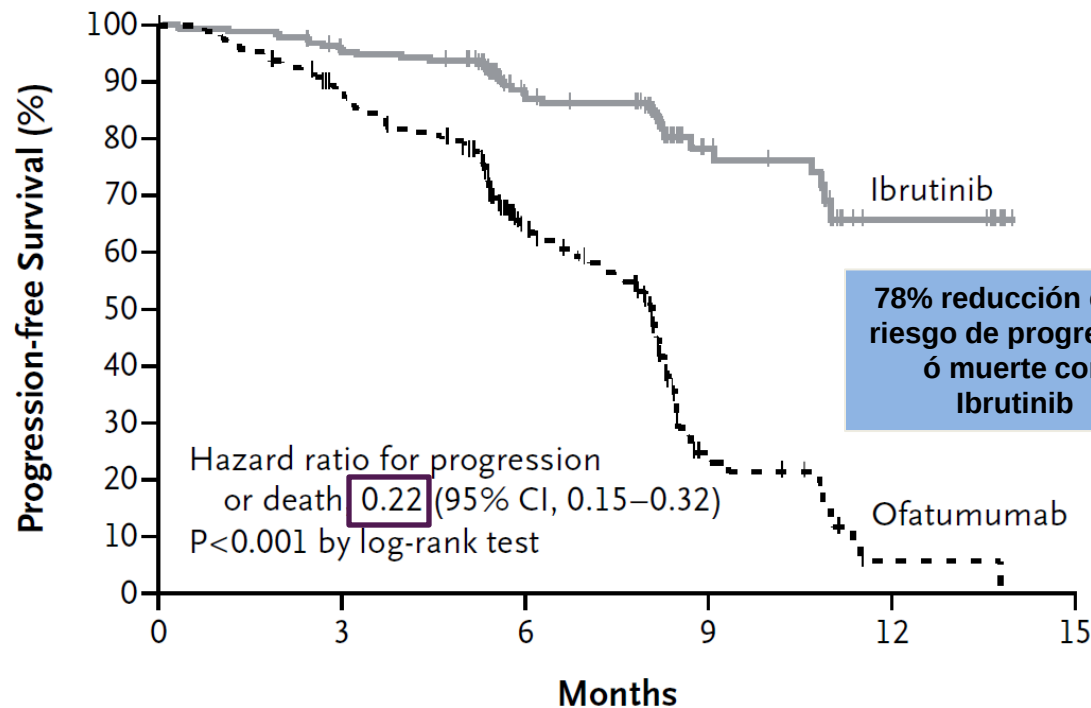
[†]Resistencia definida como no respuesta o recaída dentro de los 12 meses después de la última dosis de un régimen con anti CD20 + QT que incluyera un análogo de purinas.

Disposición de pacientes



**Mediana de seguimiento :
9.4 meses
(rango, 0.1-16.6)**

SLP : Objetivo primario



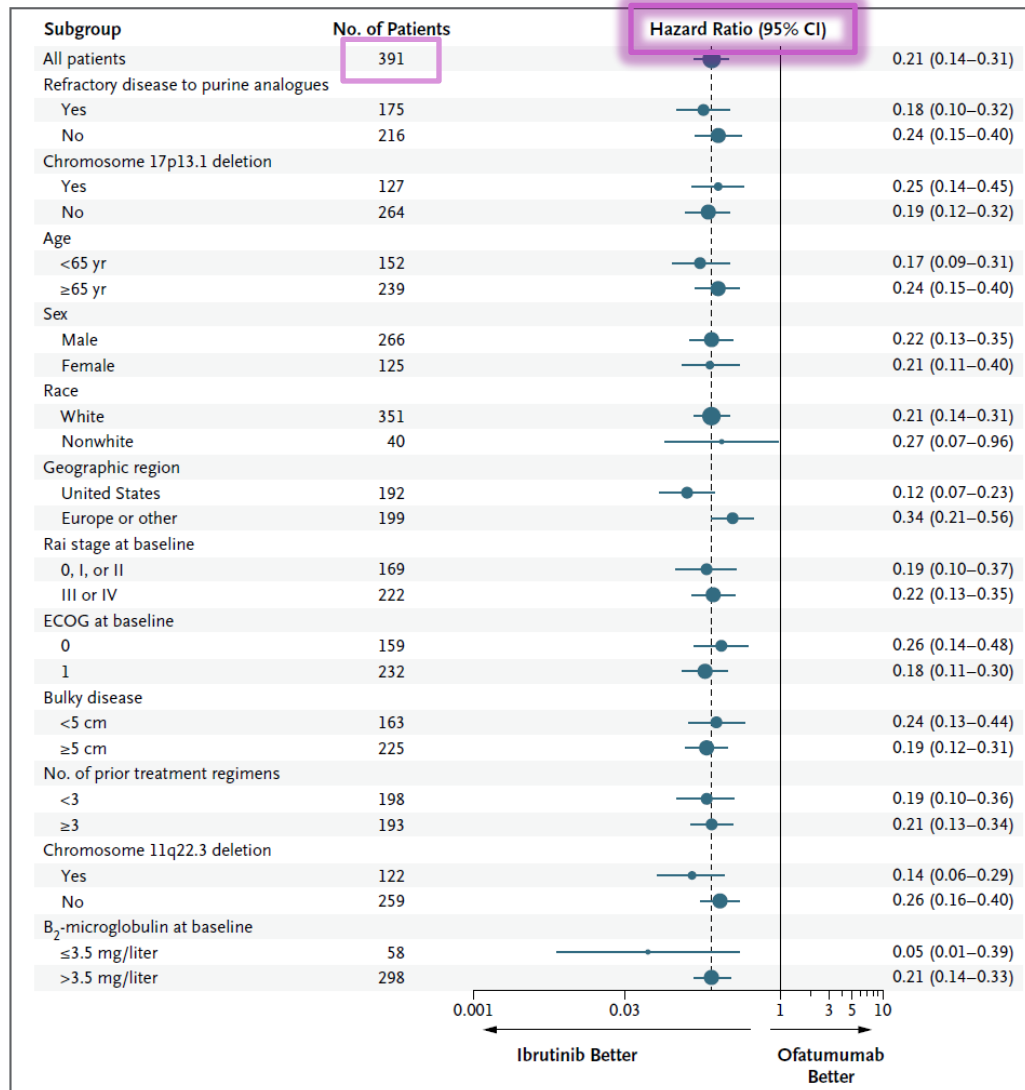
SLP media no lograda
(Tasa SLP : **88%** a 6 m.)

SLP media de 8.1 m.
(Tasa SLP : **65%** a 6 m.)

No. at Risk

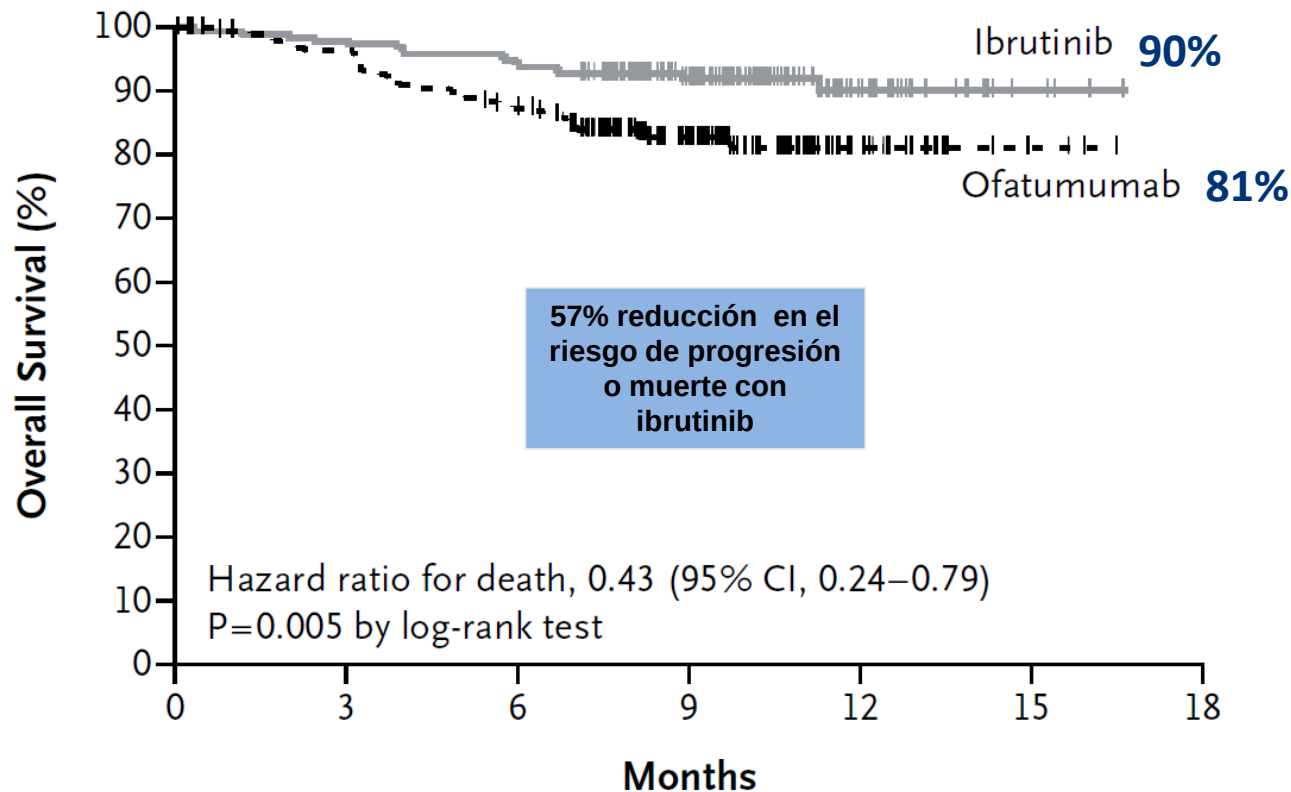
Ibrutinib	195	183	116	38	7	
Ofatumumab	196	161	83	15	1	0

Análisis de SLP por subgrupos



- Se observó el efecto de ibrutinib en la SLP en todos los subgrupos evaluados, independiente de las características clínicas y moleculares.
- Entre los subgrupos con del17p, la mediana de SLP no se alcanzó en los pacientes tratados con ibrutinib vs. una SLP mediana de **5,8 meses** en los pacientes tratados con ofatumumab.
- A los 6 meses, **el 83%** de los pacientes con del17p en el grupo de ibrutinib no tuvieron progresión de enfermedad, comparados con el **49%** de los del grupo con ofatumumab con del17p.

Sobrevida global (SG)*

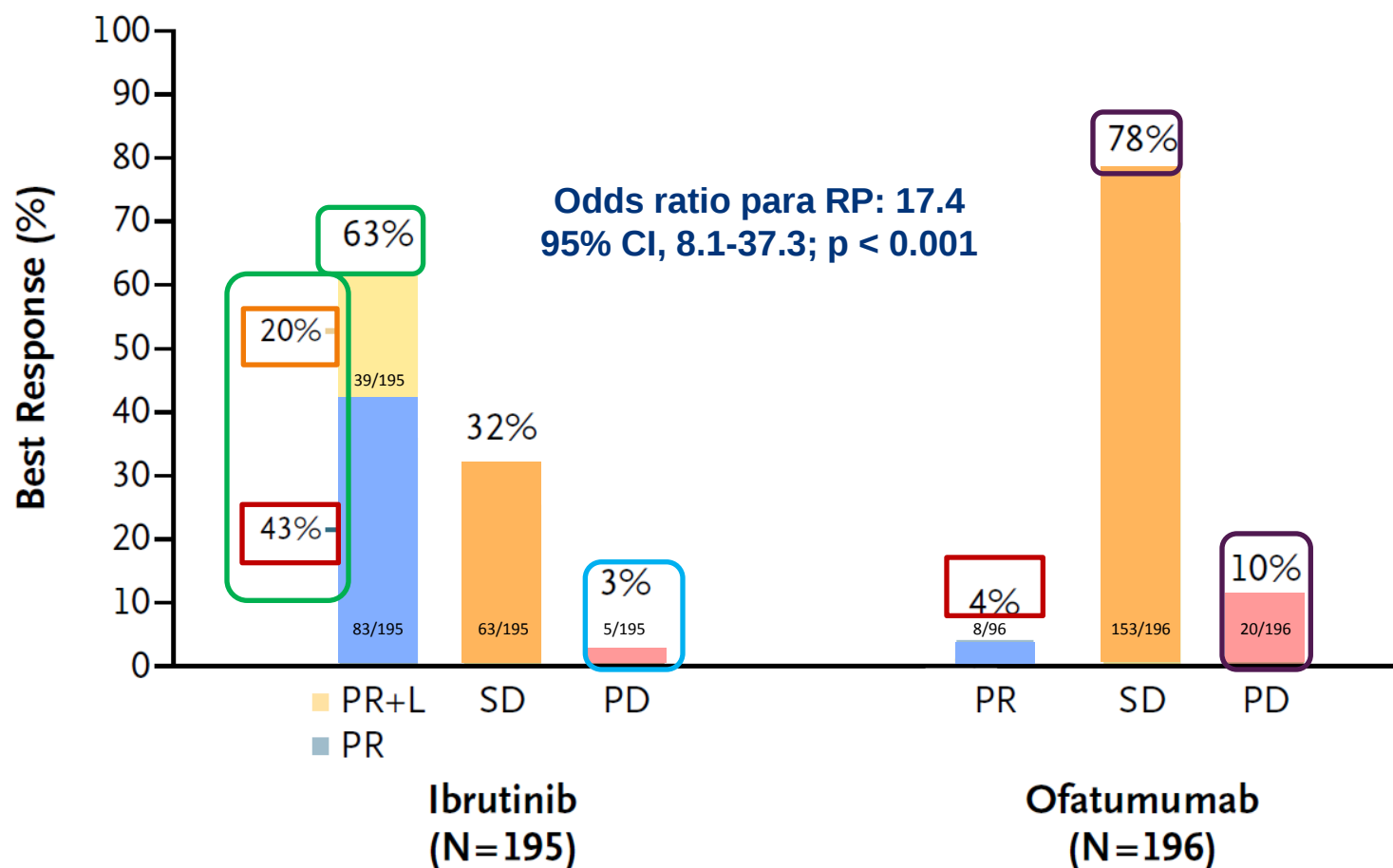


No. at Risk

Ibrutinib	195	191	184	115	32	5
Ofatumumab	196	183	164	88	21	3

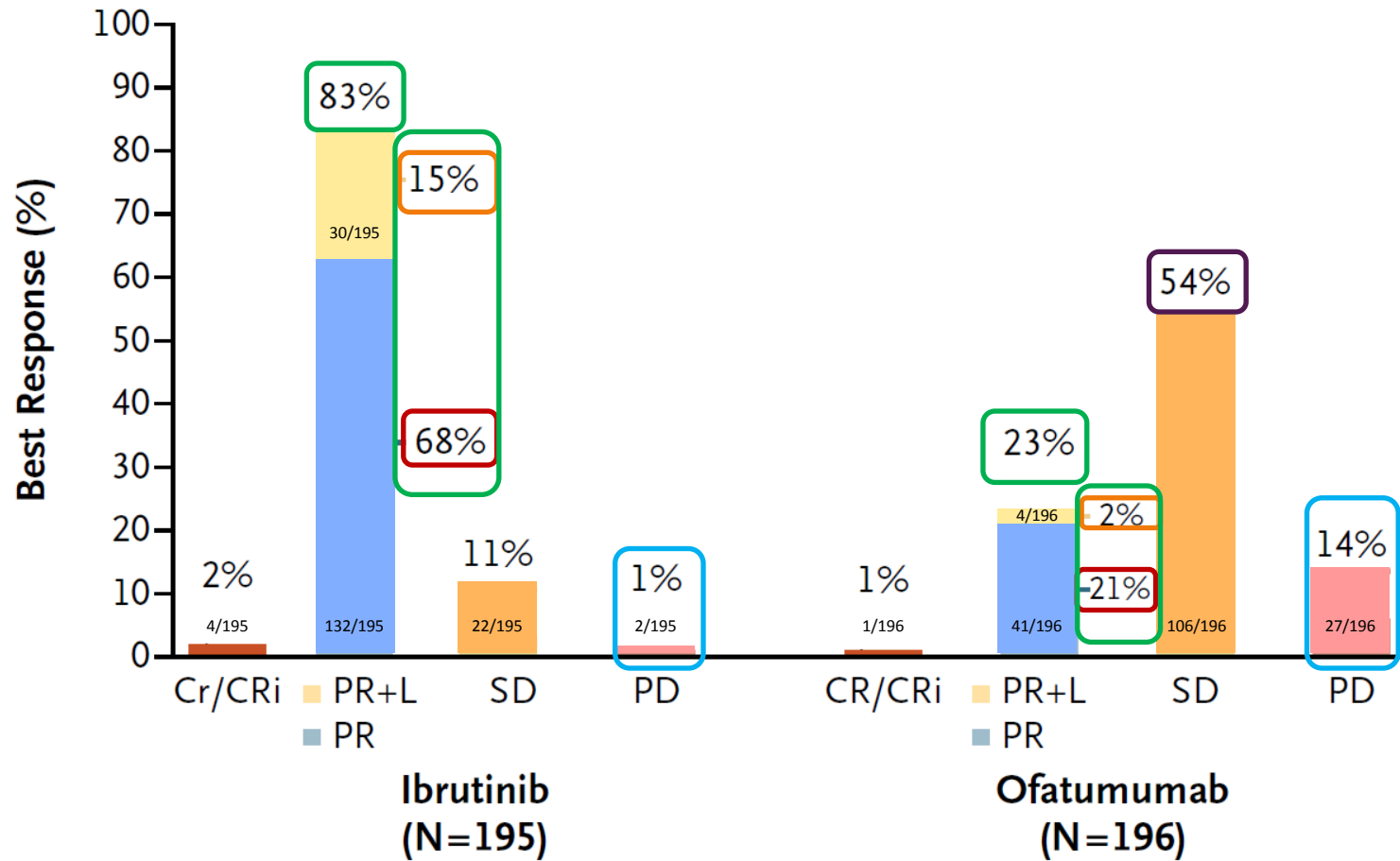
*El efecto de la SG se basó en un análisis de los datos al momento del crossover.

CRI-Evaluación de la tasa de respuesta*



*Basada en criterios del IWCLL , que requiere el uso de TAC para demostrar mejoría persistente por ≥ 2 meses para confirmar respuesta .

Investigador – Evaluación de la tasa de respuesta*



RCi: RC con recuperación hematológica incompleta ; EE : enfermedad estable.

EAs (presentes en $\geq 15\%$ de pacientes en cada grupo)

	Ibrutinib (N = 195)		Ofatumumab (N = 196)	
	Cualquier Grado	Grado 3 or 4	Cualquier Grado	Grado 3 or 4
Cualquier EA durante Tto.	194 (99)	99 (51)	187 (98)	74 (39)
Diarrea	93 (48)	8 (4)	34 (18)	3 (2)
Fatiga	54 (28)	4 (2)	57 (30)	3 (2)
Nausea	51 (26)	3 (2)	35 (18)	0 (0)
Fiebre	46 (24)	3 (2)	28 (15)	2 (1)
Anemia	44 (23)	9 (5)	33 (17)	15 (8)
Neutropenia	42 (22)	32 (16)	28 (15)	26 (14)
Tos	38 (19)	0 (0)	44 (23)	2 (1)
Trombocitopenia	33 (17)	11 (6)	22 (12)	8 (4)
Artralgia	34 (17)	2 (1)	13 (7)	0 (0)
ITRS	31 (16)	1 (1)	20 (10)	3 (2)
Constipación	30 (15)	0 (0)	18 (9)	0 (0)

EA, evento adverso; ITRS, infección del tracto respiratorio superior

Fibrilación auricular

- Cualquier grado de fibrilación auricular (FA) se produjo en 10 pacientes tratados con Ibrutinib vs. 1 paciente tratado con ofatumumab.
 - En 4 de los pacientes tratados con Ibrutinib el evento fue considerado no serio.
- FA Grado 3 o superior se produjo en un 3% de los pacientes con ibrutinib frente al 0% en el grupo con ofatumumab.
- FA obligó a discontinuar el uso de ibrutinib en sólo 1 paciente.
- Se investigan las razones potenciales de la alta tasa de FA en pacientes con ibrutinib.
- En los estudios clínicos previos , en los que se han realizado estudios electrocardiográficos en serie, no se observó evidencia de arritmias entre los pacientes que recibieron ibrutinib ^{2,3}

1. Byrd JC, et al. *N Engl J Med*. 2014; ePub 31May2014.

2. Byrd JC, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:32-42.

3. Advani RH, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31:88-94.

Hemorragias¹

- Cualquier grado de sangrado (petequias más común, incluyendo equimosis) : más frecuentes con ibrutinib frente ofatumumab (44% vs 12%).
- Hemorragia mayor (cualquier hemorragia de grado 3 o superior, o que requirió transfusión de glóbulos rojos u hospitalización) : sólo 2 pacientes tratados con Ibrutinib (1%), incluyendo 1 paciente con un hematoma subdural, frente a 3 pacientes tratados con ofatumumab (2%).
- Aunque los episodios hemorrágicos leves fueron más frecuentes en el grupo con ibrutinib, la adherencia a las guías perioperatorias y precauciones sobre el uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes no dio lugar a importantes complicaciones hemorrágicas inesperados con ibrutinib.
- Se están evaluando otros estudios sobre el mecanismo de sangrado, incluyendo hematomas, observado en los pacientes que reciben ibrutinib.²

1. Byrd JC, et al. *N Engl J Med*. 2014; ePub 31May2014.

2. Farooqui M, et al. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012 ;120: Abstract 1789

Infecciones

- Infecciones de cualquier grado fueron más frecuentes con ibrutinib (70% vs 54%)
La frecuencia de infecciones de grado 3 o superior fue similar (24% vs 22%)

Infecciones ≥ Grado 3	Ibrutinib (N = 195) n (%)	Ofatumumab (N = 191) N (%)
Cualquier ≥ grado 3 infección	47 (24)	42 (22)
ITRS	1 (1)	4 (2)
Neumonía*	16 (8)	14 (7)
ITU	7 (4)	1 (1)
Celulitis	4 (2)	1 (1)
ITRB	2 (1)	2 (1)
Aspergilosis Broncopulmonar	2 (1)	0 (0)
Herpes zoster	1 (1)	3 (2)
Sepsis	2 (1)	2 (1)
ITR	0 (0)	4 (2)
Infección por estenotrofomonas	0 (0)	2 (1)
Grado 5	6 (3)	9 (5)

*Incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*

Conclusiones

- Como agente único ibrutinib es superior a ofatumumab.
- La superioridad de ibrutinib sobre ofatumumab es consistente , observada en todos los subgrupos evaluados, incluidos los pacientes refractarios a QT y con del17p.
- Como agente único ibrutinib demostró un perfil de seguridad aceptable en pacientes intensamente pretratados y ancianos con LLC / LCP, considerando las comorbilidades al inicio.
- La toxicidad con ibrutinib fue manejable y no se redujo la dosis o se interrumpió en tratamiento.
- Aunque ciertos EA fueron más frecuentes con ibrutinib, hay que destacar que los pacientes de este grupo tuvieron un período de reportes de EA > 3 meses más que los del grupo de ofatumumab (mediana de 8,6 meses frente a 5,3 meses)
- Y no se ha realizado ningún análisis de no exposición ajustado a los EA .

Dando en el blanco con Ibrutinib en Linfoma de células del manto recidivante o refractario

ML Wang, S Rule, P Martin, A Goy, R Auer, BS Kahl, W Jurczak, RH Advani, JE Romaguera, ME Williams, JC Barrientos, E Chmielowska, J Radford, S Stilgenbauer, M Dreyling, WW Jodrzejcak, P Johnson, SE Spurgeon, L Li, L Zhang, K Newberry, Z Ou, N Cheng, B Fang, J McGreivy, F Clow, JJ Buggy, BY Chang, DM Beaupre, LA Kunkel, KA Blum



Wang ML, et al. *N Engl J Med*. Epub Ahead of Print 19 June 2013
Wang ML, et al. *N Engl J Med*. Aug 8, 2013 Vol.369 No. 6
Wang ML, ASH, 2014, Abstract 4453

Antecedentes y Objetivos

- Linfoma de células del manto (MCL) es un subtipo diferente y agresivo de linfoma no Hodgkin (LNH) que se asocia con un pobre pronóstico²
- Aunque la quimioterapia combinada en primera línea y la quimioinmunoterapia intensivas seguidas de trasplante de CTPH han mejorado los resultados³⁻⁵, la mayoría de los pacientes finalmente recaen y mueren por el MCL.
- Como tal, se necesitan nuevos tratamientos y enfoques para los pacientes con MCL.
- Ibrutinib (PCI-32765) es un inhibidor covalente oral de la tirosinaquinasa de Bruton, que ha mostrado actividad antitumoral en diversas neoplasias malignas de células B, incluyendo el Linfoma del Manto.⁶⁻⁸
- Sobre la base de estos resultados prometedores, se evaluó ibrutinib a 560 mg/día en un ensayo fase 2, abierto, multicéntrico, internacional, para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes con LCM (MCL) recidivante o refractario al tratamiento.

1. Wang ML, et al. *N Engl J Med*. Epub Ahead of Print 19 June 2013
2. The NHL Classification Project. *Blood* 1997;89:3909-18
3. Romaguera JE, et al. *Br J Haematol* 2010;150:200-8;
4. Wiestner A. *J Clin Oncol* 2013;31:128-30;
5. Davis RE, et al. *Nature* 2010;463:88-92;
6. Herman SE, et al. *Blood* 2011;117:6287-96;
7. Advani RH, et al. *J Clin Oncol* 2013;31:88-94.
8. Byrd JC, et al. *N Engl J Med* 2013. In Press.

Diseño del estudio

Enrolados desde Feb2011→Mar 2012

- Fase 2, abierto, multicéntrico (18 sitios)
- Pacientes en recaída o refractarios (LCM) (N = 115)
- Pacientes recibieron dosis diaria de ibrutinib hasta PE o toxicidad inaceptable (EAs)

Cohort e 1

560 mg/d ibrutinib

Sin Tto. Previo con bortezomib*

(n = 65)

*o menos de 2 ciclos completos con bortezomib

Cohorte 2

560 mg/d ibrutinib

Con Tto.previo con bortezomib †

(n = 50)

† al menos 2 ciclos con bortezomib

Eligibilidad

- Diagnóstico confirmado de LCM con ciclina D1 (sobrexpresión) o translocación $t(11;14)$ y enfermedad medible (diámetro linfonodos ≥ 2 cm).
- Terapia previa incluyendo al menos 1 régimen de QT, pero no más de 5 líneas sin RP o mejor respuesta, o progresión de enfermedad después del régimen más reciente.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2 .
- Adecuada función renal y hepática.
- Un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 0,75 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ a menos que la médula ósea estuviera infiltrada por el linfoma.

Evaluaciones¹

Objetivo primario

- Tasa de respuesta global (TRG)*
 - Porcentaje de pacientes con RC o RP (de acuerdo al Revised International Working Group Criteria for NHL).²

Objetivos secundarios

- Duración de la respuesta.
- SLP (PFS) y SG (OS).
- Seguridad
 - Evaluada por la frecuencia y severidad de los EAs.
 - Basada en los reportes de EAs , exámenes de laboratorio clínico (hematológico, perfil bioquímico y análisis de orina), peso, signos vitales, examen físico y ECOG performance status.

1. Wang ML, et al. *N Engl J Med*. Epub Ahead of Print 19 June 2013

2. Cheson BD, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.

Características (I)

	Sin Tto. previo con Bortezomib (n = 63)	Con Tto. previo con Bortezomib (n = 48)	Todos (N = 111)*
Edad, años			
Media (rango)	66 (46-83)	69 (40-84)	68 (40-84)
Sexo, n (%)			
Masculino	46 (73)	39 (81)	85 (77)
Femenino	17 (27)	9 (19)	26 (23)
ECOG performance status, n (%)			
0-1	53 (84)	46 (96)	99 (89)
2	9 (14)	2 (4)	11 (10)
>2	1 (2)	0	1 (1)
Regímenes previos			
Media (rango)	2 (1-5)	3 (1-5)	3 (1-5)
≥ 3 regímenes, n (%)	31 (49)	30 (62)	61 (55)
Enfermedad refractaria, n (%) [†]	27 (43)	23 (48)	50 (45)

*Excluye 4 pacientes que no recibieron ibrutinib por decisión del investigador.

[†]Enfermedad refractaria definida como pérdida de la RP a la última terapia previa al ingreso al estudio.

Características (II)

	Sin Tto. previo con Bortezomib (n = 63)	Con Tto. previo con Bortezomib (n = 48)	Todos (N = 111)*
Tto.previo: tipo, n (%)			
Hyper-CVAD	18 (29)	15 (31)	33 (30)
TCTH	8 (13)	4 (8)	12 (11)
Lenalidomide	9 (14)	18 (38)	27 (24)
Rituximab [†]	56 (89)	43 (90)	99 (89)
MIPI, Simplificado n (%)			
Bajo riesgo	9 (14)	6 (12)	15 (14)
Riesgo intermedio	24 (38)	18 (38)	42 (38)
Alto	30 (48)	24 (50)	54 (49)
Masa Bulky (diámetro ≥ 10 cm), n (%)	6 (10)	3 (6)	9 (8)
Mínimo 1 nodo ≥ 5 cm, n (%)	26 (41)	17 (35)	43 (39)
Enfermedad avanzada, n (%) [‡]	49 (78)	31 (65)	80 (72)

*Excluye 4 pacientes que no recibieron tratamiento con ibrutinib debido a la decisión del investigador.

[†] Incluye rituximab solo o regímenes con rituximab.

La enfermedad avanzada [‡] se definió como la infiltración de la médula ósea, sitios extraganglionares, o ambos.

Pacientes : Disposición

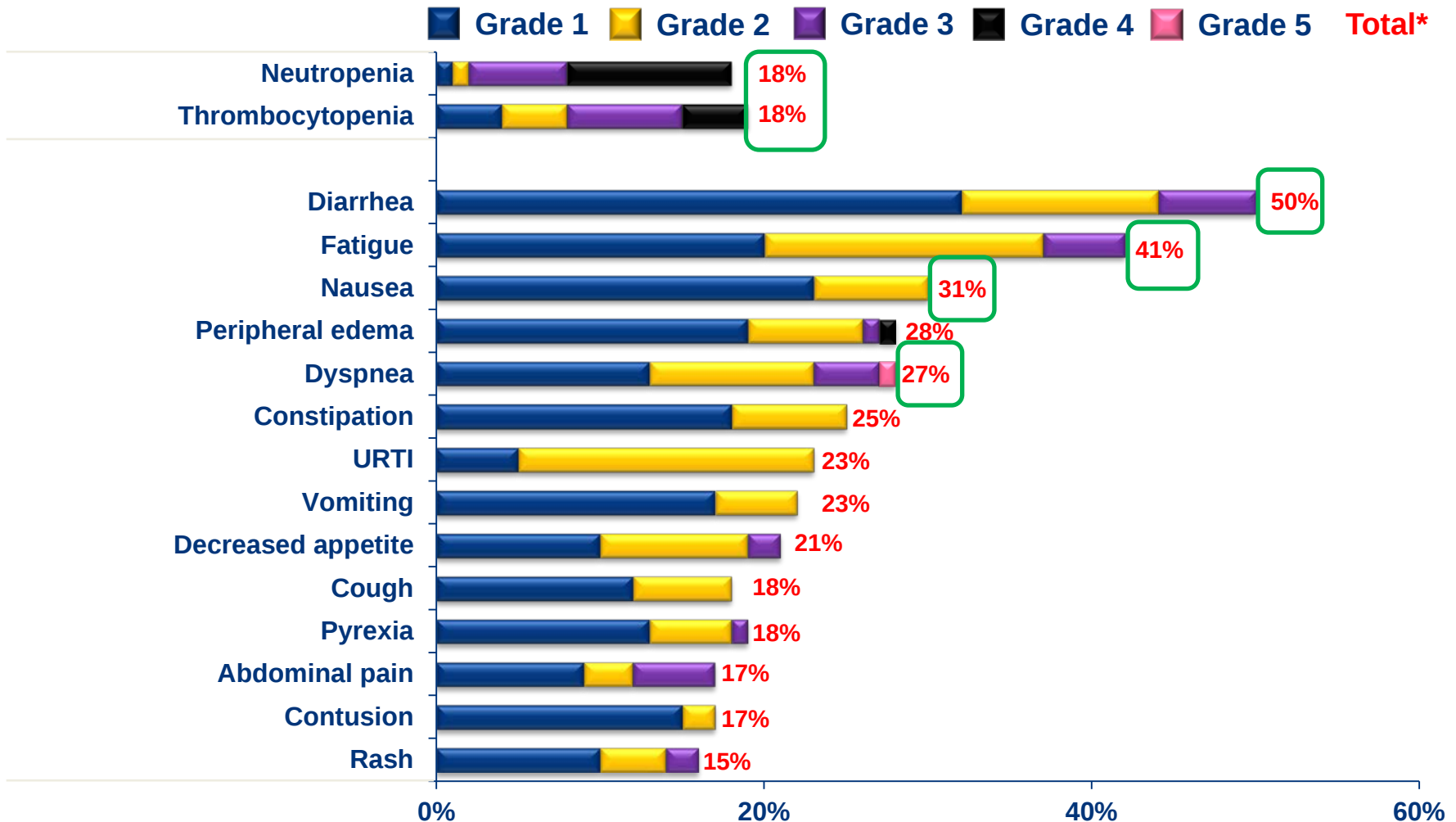
Todos (N = 111)	
Seguimiento Media (rango), meses	15.3 (1.9-22.3)
Pacientes en tratamiento, n (%)	46 (41)
Pacientes discontinuados, n (%)	65 (59)
Discontinuación debido a PE (progresión), n (%)	50 (45)*
Discontinuación no por PE, n (%)	15 (14)
EAs	8 (7) [†]
Decisión del investigador	7 (6) [‡]

* Incluye 2 pacientes que discontinuaron en el plazo de 30 días de la primera dosis y 1 progresión de enfermedad sin confirmar.

† 2 hematomas subdurales y 1 con neumonía, aumento de la bilirrubina, sepsis, adenocarcinoma metastásico, insuficiencia respiratoria y paro cardíaco.

‡ Incluye 1 paciente para trasplante de células madre.

Seguridad : EAs en todos los pacientes (presentes $\geq 15\%$, independiente de la causa)



*Total percentage may not equal sum of Grade 1-5 percentages due to rounding.
URTI, upper respiratory tract infection.

Seguridad: Hemorragia e Infección (≥ Grade 3)*

n (%)	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Todos
Hemorragia	5 (5)	0 (0)	0 (0)	5 (5)
Subdural hematoma [†]	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Hematuria	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Infección	24 (22)	1 (1)	3 (3)	28 (25)
Pneumonia	6 (5)	0 (0)	1 (1)	7 (6)
Celulitis	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
ITU	3 (3)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Bronquitis	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Clostridium difficile colitis	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
ITRB	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Sepsis	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)

*Events in at least 2% of patients overall (table truncated from article).

[†]Four patients had subdural hematomas: 1 x grade 1, 1 x grade 2, and 2 x grade 3. All were associated with falls or head trauma, or both; all four patients were on either aspirin or warfarin within 2 days before or on the date of the event.

UTI, urinary tract infection; LRTI, lower respiratory tract infection.

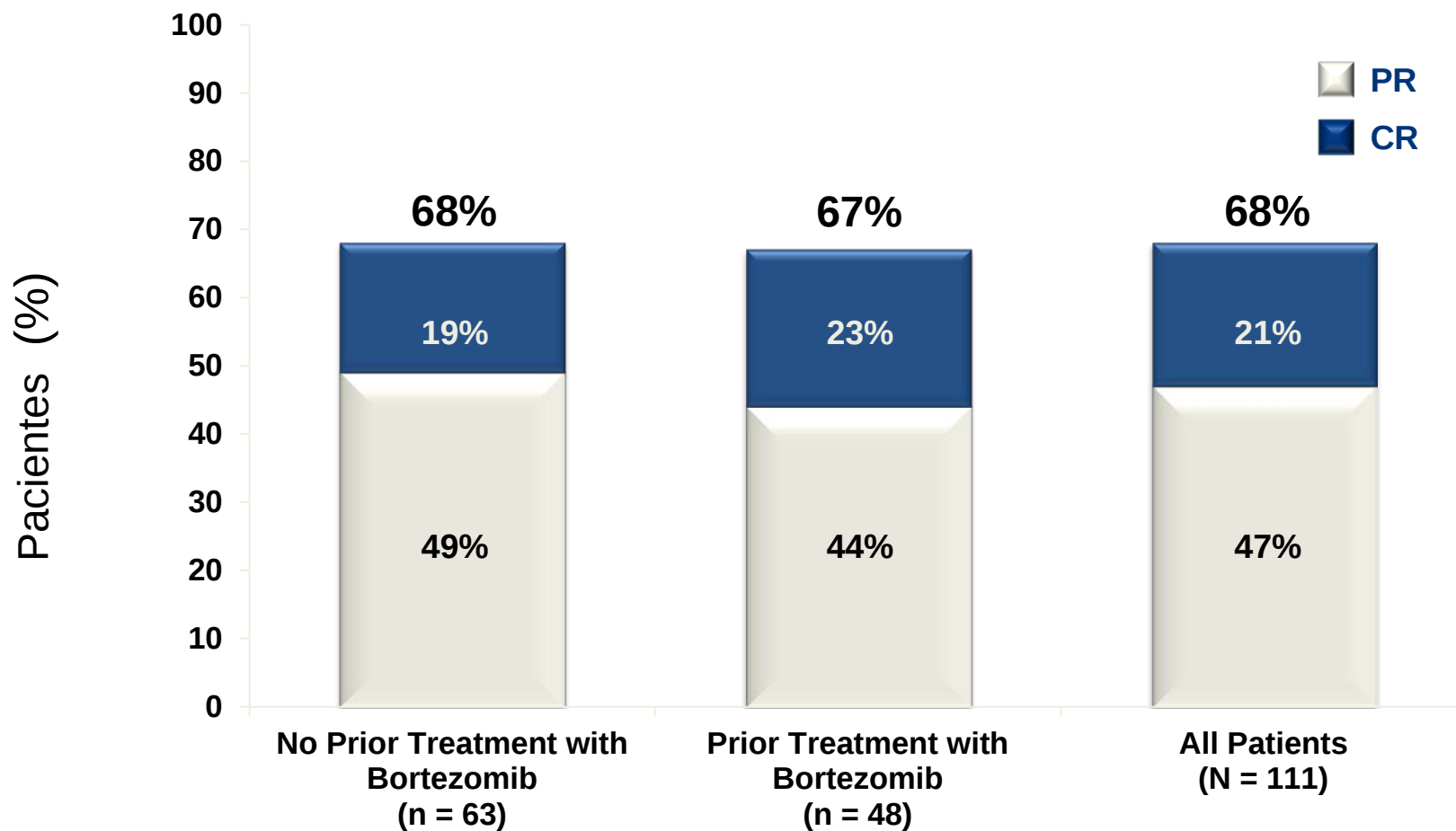
Seguridad: EAS (SAEs)*

n (%)	Todos (N = 111)
Pacientes con SAE por Tto.	62 (56)
Infecciones e infestaciones	22 (20)
Pneumonia	6 (5)
ITU	4 (4)
Desórdenes Generales	11 (10)
Edema periférico	3 (3)
Fiebre	3 (3)
Neoplasia	10 (9)
LCM	8 (7)
Sangre/linfa	9 (8)
Neutropenia febril	3 (3)
Cardiaco	8 (7)
Fibrilación auricular	5 (5)
GI	8 (7)
Dolor abdominal	3 (3)
Renal/urinario	6 (5)
Falla renal aguda	3 (3)
Injuria/envenenamiento/procedimiento	5 (5)
Hematoma Subdural	3 (3)

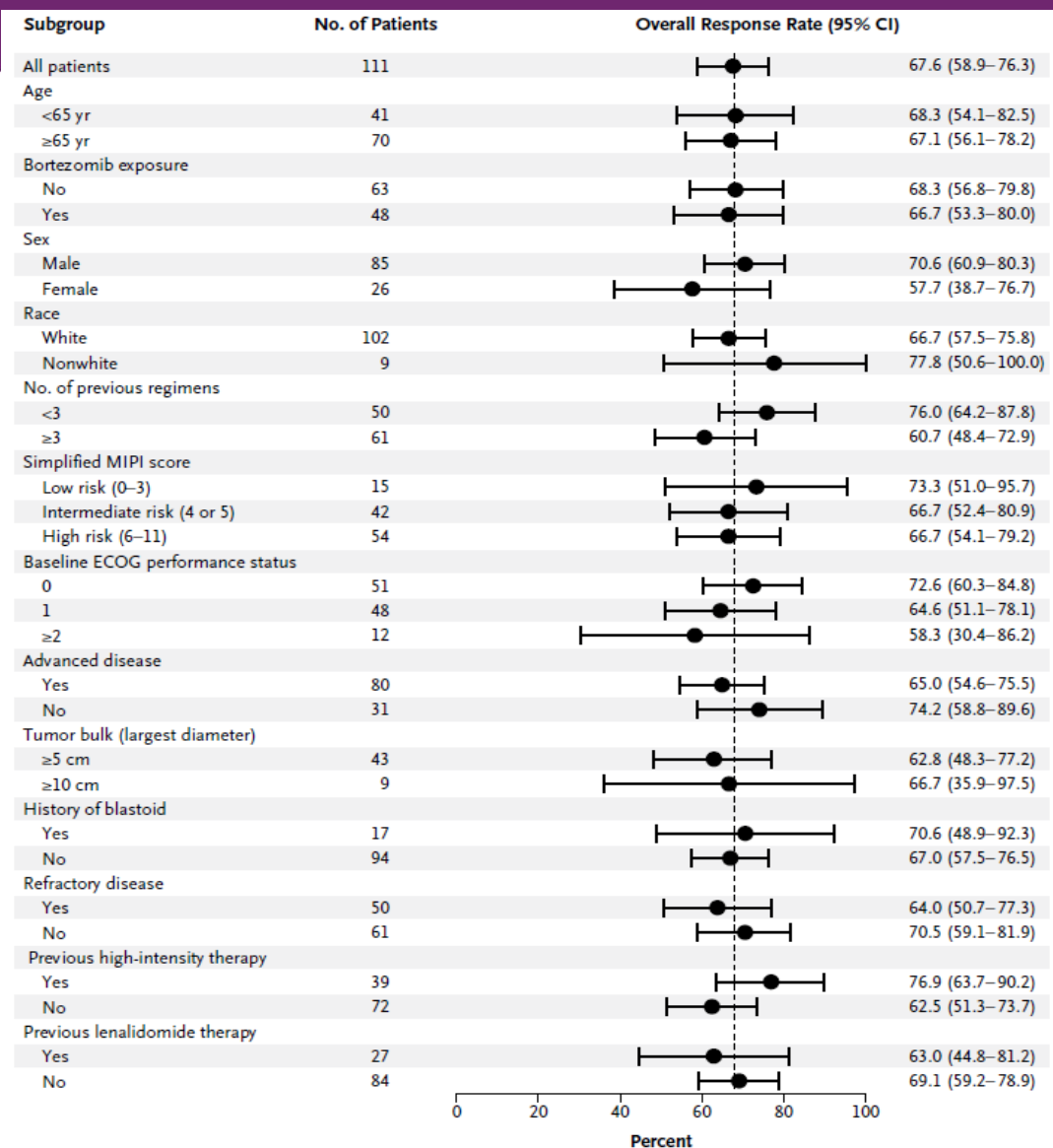
*Events in at least 2% of patients overall.

UTI, urinary tract infection.

Eficacia: TGR

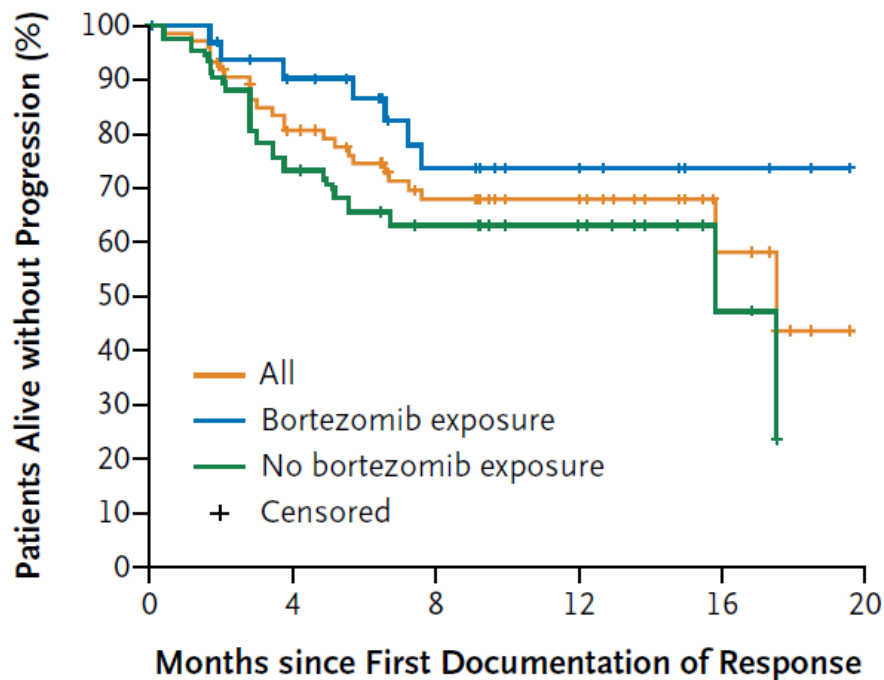


Eficacia: TGR Subgrupos



La respuesta a ibrutinib no varió en función de las características basales o la presencia de factores de riesgo asociados con el fracaso del tratamiento por la quimioterapia.

Eficacia: Duración de la respuesta



Median Duración de respuesta en meses (95% CI)		
No Bortezomib	Si Bortezomib	Todos
15.8 (5.6-NR)	NR (NR-NR)	17.5 (15.8-NR)

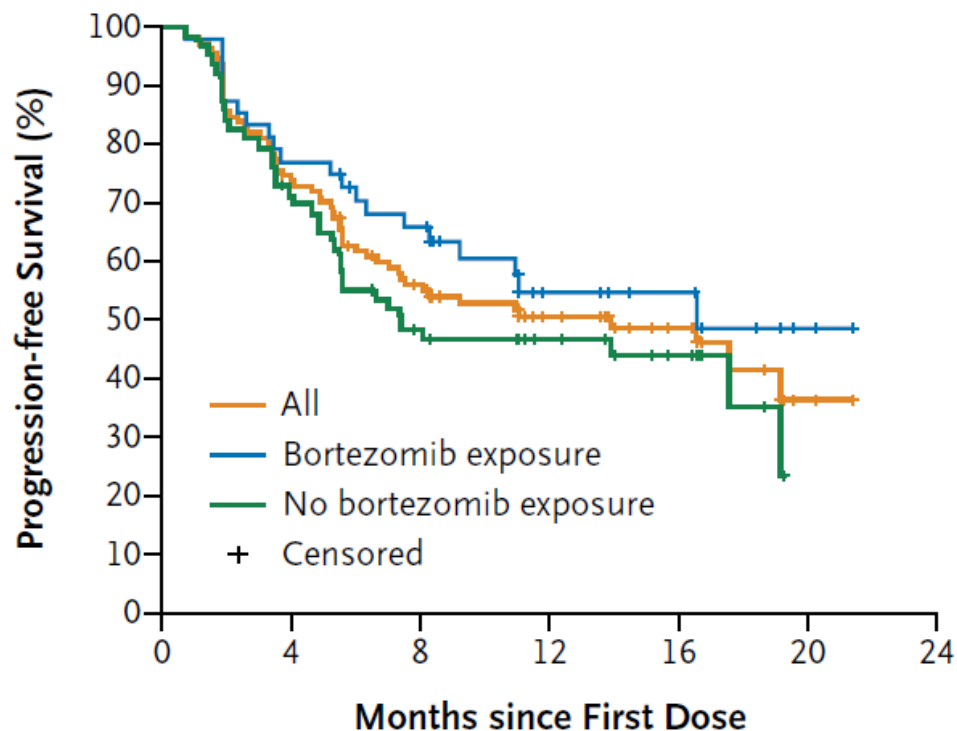
No. at Risk

No bortezomib exposure	43	30	23	15	3	0
Bortezomib exposure	32	26	17	9	3	0
All	75	56	40	24	6	0

Eficacia: Tiempo hasta respuesta

	Todos (N = 111)
Media (time to response) en meses (rango)	1.9 (1.4-13.7)
Media hasta la RC en meses (rango)	5.5 (1.7-11.5)

Eficacia: SLP



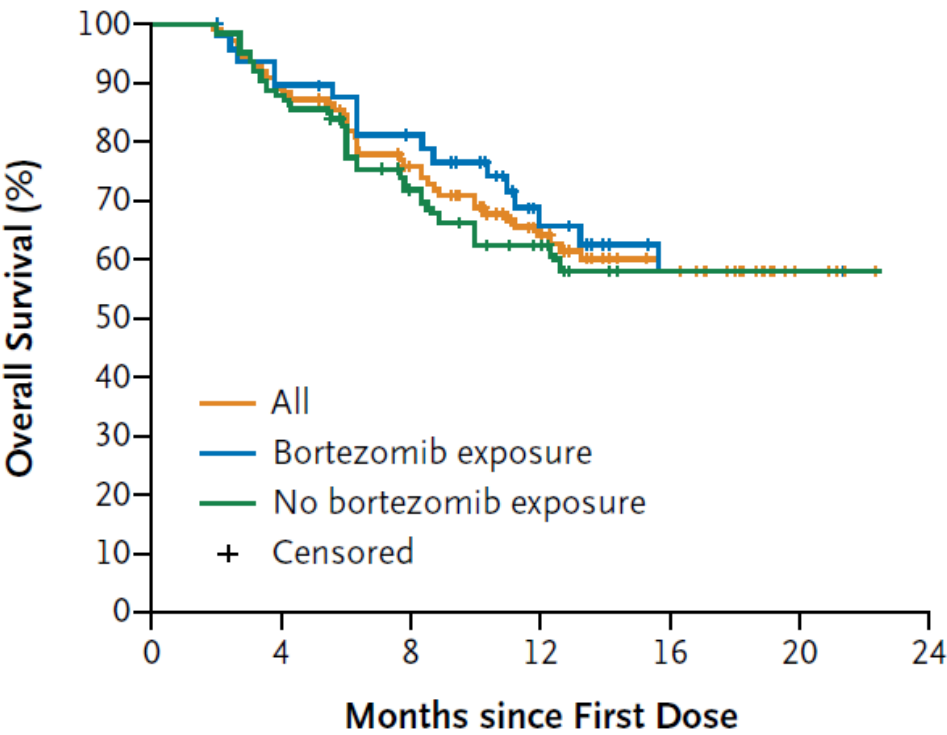
Media SLP en meses (95% CI)		
Sin Bortezomib	Con Bortezomib	Todos
7.4 (5.3-19.2)	16.6 (8.3-NR)	13.9 (7.0-NR)

- Entre los pacientes que lograron una RP, la mediana de SLP fue de 17,5 meses.
- Aún no se alcanzaba la mediana de SLP entre los pacientes con RC.

No. at Risk

No bortezomib exposure	63	44	28	19	12	0	0
Bortezomib exposure	48	37	29	14	10	2	0
All	111	81	57	33	22	2	0

Eficacia: SG



No. at Risk

No bortezomib exposure	63	55	39	30	19	1	0
Bortezomib exposure	48	43	37	21	13	4	0
All	111	98	76	51	32	5	0

Media SG en meses (95% CI)		
Sin Bortezomib	Con Bortezomib	Todos
NR (10.0-NR)	NR (11.9-NR)	NR (13.2-NR)

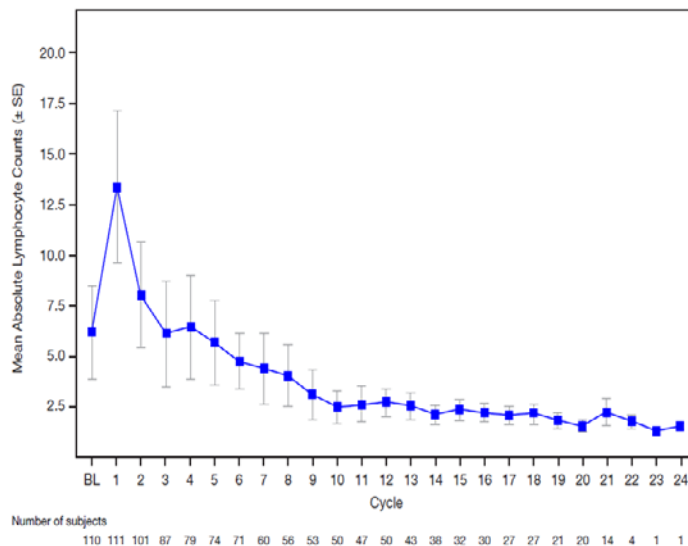
- La mediana de SG para este estudio aún no se alcanzaba.

(estimada en 58% a 18 meses)

NR, not reached.

Eficacia: CRI Evaluación

- Los datos de eficacia fueron evaluados por un comité de revisión independiente (IRC)
 - TRG = 69%
 - 21% con RC, 48% con RP
- La mediana de duración de la respuesta = 19,6 meses



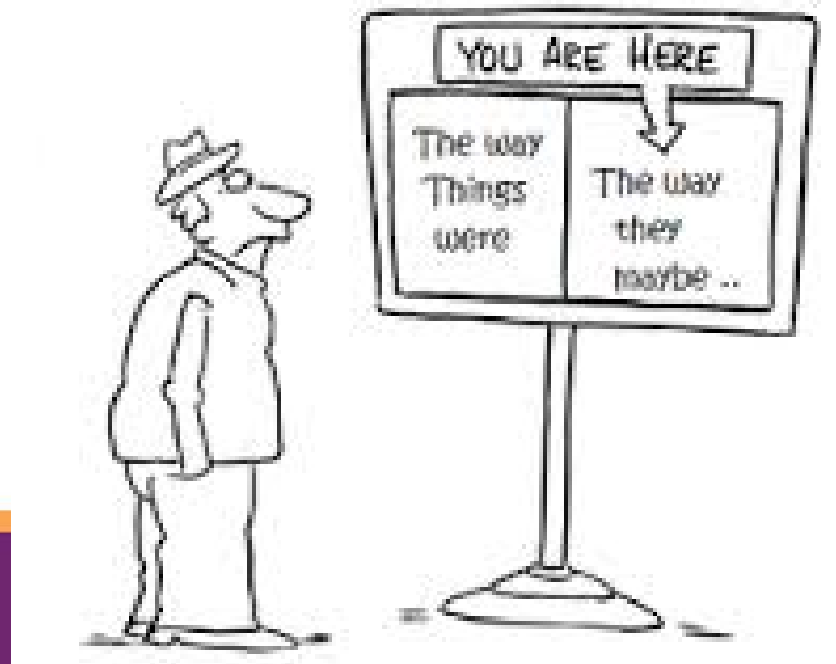
El 34% de los pacientes presentó un aumento transitorio en el RAL ($\geq 50\%$ de incremento respecto al valor basal y > 5.000 células/mm)

Conclusiones

- Ibrutinib es altamente activo como nuevo solo agente demostrando una respuesta durable en LCM en recaída o refractario.
 - Ibrutinib como monoterapia induce altas tasas de respuesta y respuesta durable dado el corto tiempo de evaluación (follow up).
 - Estas respuestas fueron objetivadas en pacientes con factores de peor pronóstico.
 - Toxicidades grados 3 y 4 : Fueron infrecuentes con ibrutinib.
- El perfil de toxicidad favorable sugiere que ibrutinib ofrece una oportunidad un tratamiento con regímenes menos intensivos y más eficaces que los actualmente disponibles para los pacientes con LCM.



Dando en el blanco con Ibrutinib



Gracias