

Vilanon Comprimidos

Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **VILANON comprimidos** contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, dióxido de silico coloidal, magnesio estearato, opadry II blanco. Cada comprimido recubierto de **VILANON comprimidos** contiene: Ibrutinib 280 mg. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, dióxido de silico coloidal, magnesio estearato, opadry II blanco. Cada comprimido recubierto de **VILANON comprimidos** contiene: Ibrutinib 420 mg. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, dióxido de silico coloidal, magnesio estearato, opadry II blanco. Cada comprimido recubierto de **VILANON comprimidos** contiene: Ibrutinib 560 mg. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, dióxido de silico coloidal, magnesio estearato, opadry II blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínquinasa. Código ATC: L01EL01

INDICACIONES

Linfoma de Células del Manto

VILANON comprimidos en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Células del Manto (LCM) en recaída o refractario.

Leucemia Linfocítica Crónica

VILANON comprimidos en monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab o con venetoclax está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) que no han sido tratados previamente.

VILANON comprimidos en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.

Macroglobulinemia de Waldenström

VILANON comprimidos en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmunoterapia no se considera apropiada.

VILANON comprimidos en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Ibrutinib es una molécula pequeña que actúa como un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un complejo covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) ubicado en el lugar activo de BTK, lo que produce inhibición sostenida de la actividad enzimática de la BTK. La BTK, a su vez, es un miembro de la familia de quinasas Tec, es una importante molécula de señalización de las vías del receptor de antígenos del linfocito B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. La vía del BCR está implicada en la patogénia de varias neoplasias malignas de los linfocitos B, incluido el LCM, el Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), el Linfoma folicular y la LLC. El papel fundamental de la BTK en la transmisión de señales a través de los receptores de superficie de los linfocitos B resulta en la activación de las vías que son necesarias para el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B. Los estudios preclínicos han demostrado que Ibrutinib es un inhibidor eficaz de la proliferación y la supervivencia de los linfocitos B neoplásicos *in vivo*, así como de la migración celular y la adhesión a sustratos *in vitro*.

En modelos tumorales preclínicos, la combinación de Ibrutinib y venetoclax produjo un aumento de la apoptosis celular y de la actividad antitumoral en comparación con cualquiera de los dos fármacos por separado. La inhibición de la BTK por Ibrutinib incrementa la dependencia de las células de la BCL-2, una vía de supervivencia celular, mientras que venetoclax inhibe el BCL-2, conduciendo a la apoptosis.

Propiedades farmacodinámicas

Linfocitos

Después de iniciar el tratamiento, se ha observado en casi tres cuartos de los pacientes con LLC tratados con Ibrutinib un aumento reversible del recuento de linfocitos (es decir, aumento >50% con respecto al valor basal) y recuento absoluto >5000/ μ L, a menudo asociado a una disminución de la linfadenopatía. Este efecto se ha observado también en casi un tercio de los pacientes con LCM en recaída o refractarios tratados con Ibrutinib. Esta linfocitosis es un efecto farmacodinámico y no debe considerarse como un signo de mejoría en ausencia de otros hallazgos clínicos. En ambos tipos de enfermedad, la linfocitosis se manifestó típicamente durante el primer mes de tratamiento con Ibrutinib y generalmente remite en una media de 8 semanas en pacientes con LCM y 14 semanas en pacientes con LCM. En algunos pacientes se ha observado un aumento importante del número de linfocitos en circulación (p. ej., >40000/ μ L).

No se observó linfocitosis en pacientes con MW tratados con Ibrutinib.

Agregación plaquetaria *in vitro*

En un estudio *in vitro*, Ibrutinib demostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Ibrutinib no mostró inhibición significativa de la agregación plaquetaria utilizando otros agonistas de la agregación plaquetaria.

Efecto sobre el intervalo QT/QTc y electrofisiología cardíaca

El efecto de Ibrutinib en el intervalo QTc fue evaluado en 20 hombres y mujeres sanos en un estudio QT completo, aleatorizado, doble ciego con placebo y con controles positivos. A la dosis supratéutica de 1680 mg, Ibrutinib no prolongó el intervalo QTc de manera clínicamente significativa. El límite superior mayor del IC bilateral del 90% para las diferencias de la media ajustada basal entre Ibrutinib y placebo fueron inferiores a 10 ms. En el mismo estudio, se observó una reducción dependiente de la concentración en el intervalo QTc (<5,3 ms [IC del 90%: -9,4, -1,1] a una C_{max} de 719 ng/ml seguida de una dosis supratéutica de 1680 mg).

Eficacia clínica y seguridad

Linfoma Células del Manto

La seguridad y la eficacia de Ibrutinib en pacientes con LCM en recaída o refractario se evaluó en un único estudio abierto y multicéntrico de fase II (Estudio 1) realizado en 111 pacientes. La mediana de la edad era de 68 años (intervalo: de 40 a 84 años), el 77% eran varones y el 92% caucásicos. Se excluyó del estudio a los pacientes con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) $\geq$ 3. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 42 meses, y la mediana del número de tratamientos previos fue de 3 (intervalo: de 1 a 5 tratamientos), incluyendo quimioterapia previa a altas dosis en el 35%, bortezomib previo en el 43%, lenalidomida previa en el 24% y trasplante autólogo o alogénico de células madre previo en el 11%. En el momento basal, el 39% de los pacientes presentaban enfermedad voluminosa ($\geq$ 5 cm), el 49% tenía una puntuación de alto riesgo según el Índice Internacional de Pronóstico en el LCM simplificado (MIP) y el 73% presentaba enfermedad avanzada (afectación extraganglionar y/o de la médula ósea) en la selección. Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 560 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo con los criterios de la Comisión del Grupo de Evaluación de la Eficacia en el Linfoma (GEEEL). La SG evaluada por el CRI para el estudio fue la Tasa de Respuesta Global (TRG) evaluada por el investigador. Las respuestas a Ibrutinib se muestran en la Tabla 1.

	Ibrutinib N= 111	Total N= 111
TRG (%)	67,6	
IC 95 %	(58,0-76,1)	
RC (%)	20,7	
RP (%)	46,8	
Mediana de la DR (RC+RP) (meses)	17,5 (15,8- NA)	
Mediana del tiempo hasta la respuesta inicial, meses (intervalo)	1,9 (1,4- 13,7)	
Mediana del tiempo hasta RC, meses (intervalo)	5,5 (1,7- 11,5)	

IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; DR=duración de la respuesta; TRG=tasa de respuesta global; RP=respuesta parcial; NA=no alcanzado

Los datos de eficacia fueron también evaluados por un Comité de Revisión Independiente (CRI), demostrándose una TRG del 69%, con una Tasa de Respuesta Completa (RC) del 21% y una Tasa de Respuesta Parcial (RP) del 48%.

El CRI estimó la mediana de la Duración de la Respuesta (DR) en 19,6 meses.

La respuesta global a Ibrutinib fue independiente del tratamiento previo recibido, incluido bortezomib y lenalidomida, y también fue independiente de los factores de riesgo/pronóstico subyacentes, la presencia de enfermedad voluminosa, el género o la edad.

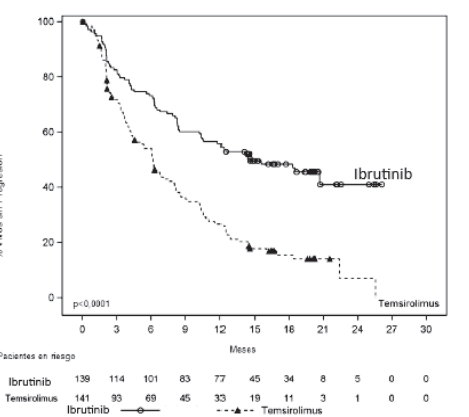
La eficacia y seguridad de Ibrutinib se demostró en un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de fase III, que incluía 280 pacientes con LCM en recaída o refractario a un tratamiento previo (Estudio 2). Los 280 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 560 mg diarios por vía oral durante 21 días de Ibrutinib o 175 mg por vía intravenosa de tamsulosina los días 1, 8, 15 del primer ciclo seguido de 75 mg los días 1, 8, 15 de cada ciclo posterior de 21 días. El tratamiento en ambos brazos continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad era de 68 años (intervalo, de 34 a 88 años), el 74% eran varones y el 67% caucásicos. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era de 43 meses, y la mediana del número de tratamientos previos era 2 (intervalo: de 1 a 9 tratamientos), incluyendo quimioterapia previa a altas dosis en el 51%, bortezomib previo en el 18%, lenalidomida previa en el 5% y trasplante de células madre previo en el 24%. En el momento basal, el 53% de los pacientes presentaban enfermedad voluminosa ($\geq$ 5 cm), el 21% tenía una puntuación de alto riesgo según el MIP simplificado, el 60% presentaba enfermedad extraganglionar y el 54% presentaba afectación de la médula ósea en la selección. La Sobrevida Libre de Progresión (SLP) fue evaluada por el CRI aplicando los criterios revisados del IWG para el LNH. Los resultados de eficacia del Estudio 2 se muestran en la Tabla 2 y la curva de Kaplan-Meier para la SLP en la Figura 1.

Criterios de valoración	Ibrutinib N= 139	Tamsulosin N= 141
SLP*		
Mediana de SLP (IC 95 %), (meses)	14,6 (10,4- NE)	6,2 (4,2- 7,9)
TRG (%)	71,9	40,4
Valor p	p<0,0001	

NE=No estimable; HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; TRG=tasa de respuesta global; SLP=sobrevivencia libre de progresión; * Evaluado por CRI

Una proporción menor de pacientes tratados con Ibrutinib experimentaron un empeoramiento clínicamente significativo de los síntomas del linfoma frente a tamsulosin (77% frente a 52%) y el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas ocurrió de forma más lenta con Ibrutinib frente a tamsulosin (HR 0,27; p<0,0001).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio 2



Leucemia Linfocítica Crónica
Pacientes sin tratamiento previo de LLC
Monoterapia

Se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto fase III (Estudio 3) de Ibrutinib frente a clorambucilo en pacientes con LLC no tratados previamente de 65 años o mayores. Se requirió que los pacientes entre 65 y 70 años tuvieran al menos una comorbilidad que excluyera el uso en primera línea de inmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. Los pacientes (>269) fueron aleatorizados 1:1 para recibir 420 mg diarios de Ibrutinib cada una hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o clorambucilo a la dosis inicial de 0,5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 12 ciclos, con la posibilidad de incrementos de dosis intrapaciente de hasta 0,8 mg/kg en función de la tolerabilidad. Después de la confirmación de progresión de la enfermedad, a los pacientes con clorambucilo se les permitió cambiar a Ibrutinib.

La mediana de edad era de 73 años (intervalo de 65 a 90 años), el 63% eran varones y el 91% caucásicos. El 91% de los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1 y el 9% presentaban un estado funcional basal del ECOG de 2. El estudio incluyó a 269 pacientes con LLC. En el momento basal, el 45% presentaban un estado clínico avanzado (Estadio III o IV de Rai), el 35% de los pacientes presentaban al menos un tumor $\geq$ 5 cm, el 39% con anemia en el momento basal, el 23% con trombocitopenia en el momento basal, el 65% presentaba elevación de la microglobulina β_2 >3500 ng/L, el 47% presentaba clearance de creatinina (CrCl) <60 mL/min, el 20% de los pacientes presentaba del Δ 17 q, el 6% presentaba del Δ 17p/mutación de la proteína tumoral 53 (TP53) y el 44% presentaba el gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) no mutado.

La SLP evaluada por el CRI aplicando los criterios del Grupo de trabajo internacional para la LLC (IWCLL) indicó un 84% de reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte o progresión en el brazo de Ibrutinib. En la Tabla 3 se muestran los resultados de eficacia en el estudio 3 y en las Figuras 2 y 3 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la supervivencia global (SG), respectivamente.

Hubo una mejora sostenida de plaquetas o hemoglobina estadísticamente significativa en la población por intención de tratar (ITT) a favor de Ibrutinib frente a clorambucilo. En los pacientes con citopenias en el momento basal, la mejora hematológica sostenida fue: plaquetas 77,1% frente a 42,9%; hemoglobina 84,3% frente a 45,5% para Ibrutinib y clorambucilo respectivamente.

Tabla 3: Resultados de eficacia en el Estudio 3

Criterios de valoración	Ibrutinib N= 136	Clorambucilo N= 133
SLP*		
Número de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC 95%) meses	No alcanzada	18,9 (14,1-22,0)
HR (IC 95 %)	0,161 (0,091- 0,283)	
TRG (RC + RP)	82,4 %	35,3 %
Valor p	<0,0001	
SG*		
Número de muertes (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IC 95 %)	0,163 (0,048- 0,558)	

IC= intervalo de confianza; HR= hazard ratio; RC= respuesta completa; TRG= tasa de respuesta global; SG= supervivencia global; SLP= supervivencia libre de progresión; RP= respuesta parcial
*Evaluado por CRI, mediana de seguimiento de 18,4 meses
*Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los brazos p<0,005 para SG

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en el Estudio 3

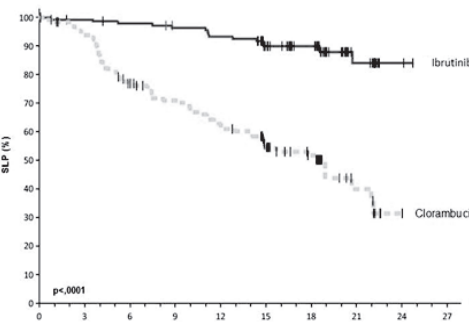
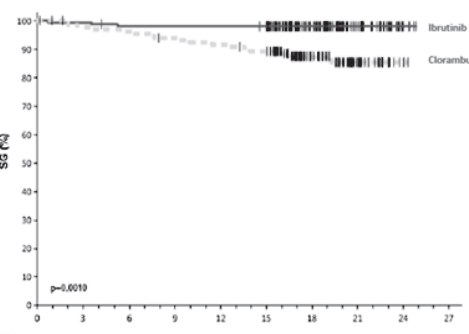


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la SG (población ITT) en el Estudio 3

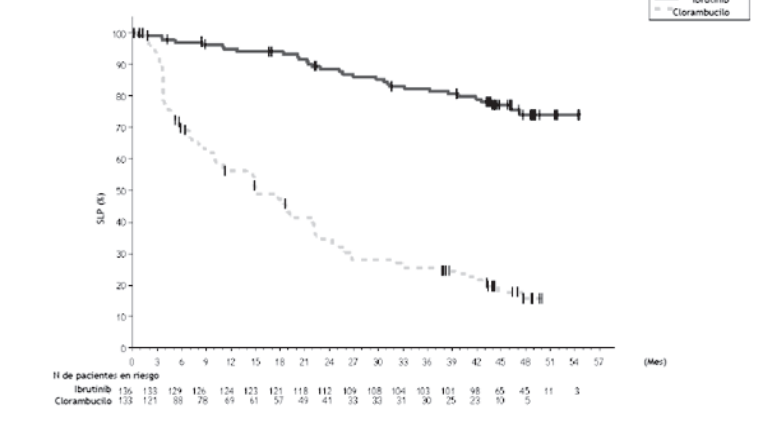


Seguimiento durante 48 meses

Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 48 meses, en el Estudio 3 y su estudio de extensión, se observó una reducción del 86% del riesgo de muerte o progresión según la evaluación del investigador en los pacientes del brazo de Ibrutinib. La mediana de la SLP evaluada por el investigador no se alcanzó en el brazo de Ibrutinib y fue de 15 meses [IC del 95% (10,22; 19,58)] en el brazo de clorambucilo y HR=0,14 [IC del 95% (0,05; 0,21)]. La SLP estimada a los 4 años fue del 73,9% en el brazo de Ibrutinib y del 15,5% en el brazo de clorambucilo, respectivamente. En la figura 4 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP actualizada. La TRG evaluada por el investigador fue del 91,2% en el brazo de Ibrutinib y del 36,8% en el brazo de clorambucilo. La tasa de RC según los criterios del IWCLL fue del 16,2% en el brazo de Ibrutinib y del 3% en el brazo de clorambucilo. En el momento del seguimiento a largo plazo, un total de 73 sujetos (54,9%) que fueron aleatorizados originalmente al brazo de clorambucilo recibieron posteriormente tratamiento tras cambiar de grupo de tratamiento. La estimación de referencia de Kaplan-Meier de la SLP en los 48 meses fue del 85,5% en el brazo de Ibrutinib.

El efecto terapéutico de Ibrutinib en el Estudio 3 fue uniforme en los pacientes de alto riesgo con del17p/mutación TP53, del17q o IGHV no mutado.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio 3 con seguimiento de 48 meses



Tratamiento combinado

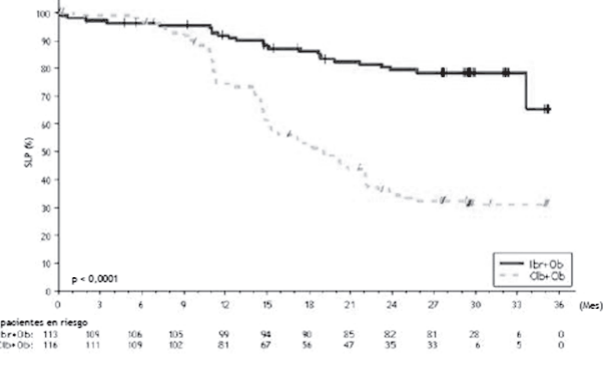
La seguridad y la eficacia de Ibrutinib en pacientes con LLC/LP no tratados previamente se evaluaron más a fondo en un estudio fase II, aleatorizado, multicéntrico y abierto (Estudio 4) de Ibrutinib en combinación con obinutuzumab frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab. En el estudio participaron pacientes con 65 años o más, <65 años con afecciones médicas coexistentes, función renal reducida medida por un CrCl $\geq$ 70 mL/min o presencia de del17p/mutación TP53. Se aleatorizó a los pacientes (n=229) en proporción 1:1 para recibir Ibrutinib 420 mg al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o clorambucilo en una dosis de 0,5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos. En ambos brazos, los pacientes recibieron 1000 mg de obinutuzumab los días 1, 8 y 15 del primer ciclo, y después tratamiento el primer día de los 5 ciclos posteriores (6 ciclos en total, 28 días cada uno). La primera dosis de obinutuzumab se dividió entre el día 1 (100 mg) y el día 2 (800 mg). La mediana de edad era de 71 años (intervalo de 40 a 87 años), el 64% de los pacientes eran varones y el 96% caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 (48%) o de 1-2 (52%). En el momento basal, el 52% presentaban un estado clínico avanzado (Estadio III o IV de Rai), el 32% presentaban enfermedad voluminosa ($\geq$ 5 cm), el 44% tenían anemia basal, el 22% tenían trombocitopenia basal, el 28% presentaban un CrCl <60 mL/min y la mediana de la puntuación de enfermedades acumuladas en geriatría (CIRS-G) era de 4 (intervalo de 0 a 12). En el momento basal, el 65% de los pacientes presentaban LLC/LP con factores de alto riesgo (del17p/mutación TP53 [18%], del17q [15%] o IGHV no mutado [54%]). La SLP evaluada por el CRI conforme a los criterios del IWCLL indicó una reducción estadísticamente significativa del 77% en el riesgo de muerte o progresión en el brazo de Ibrutinib. Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 31 meses, la mediana de la SLP no se alcanzó en el brazo de Ibrutinib + obinutuzumab y fue de 19 meses en el brazo de clorambucilo + obinutuzumab. Los resultados de eficacia del Estudio 4 se presentan en la Tabla 4 y la curva de Kaplan-Meier para la SLP, en la Figura 5.

Tabla 4: Resultados de eficacia en el Estudio 4

Criterios de valoración	Ibrutinib + obinutuzumab N= 113	Clorambucilo + obinutuzumab N= 116
Sobrevivencia libre de progresión*		
Número de eventos (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (IC 95 %) meses	No alcanzada	19,0 (15,1-22,1)
HR (IC 95 %)	0,23 (0,15-0,37)	
Tasa de Respuesta Global (%)*	88,5	73,3
RC (%)	19,5	7,8
RP (%)	69,0	65,5

IC= intervalo de confianza; HR= hazard ratio; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial.
*Evaluado por CRI
* Incluye 1 paciente en el grupo de Ibrutinib + obinutuzumab con una respuesta completa con recuperación incompleta de médula (RC)
* Valor p = RP + RP

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en el Estudio 4



El efecto terapéutico de Ibrutinib fue uniforme en toda la población con LLC/LP de alto riesgo (del17p/mutación TP53, del17q o IGHV no mutado), con un HR para la SLP de 0,15 [IC del 95% (0,0; 0,27)], como se muestra en la Tabla 5. Las estimaciones de la tasa de SLP a los 2 años en la población con LLC/LP de alto riesgo fueron del 78,8% (IC del 95% [67,3; 86,7]), 15,5% [IC del 95% [6,1; 25,2]] en los brazos de Ibrutinib + obinutuzumab y clorambucilo + obinutuzumab, respectivamente.

Tabla 5: Análisis de subgrupos de la SLP (Estudio 4)

	N	Razón de riesgo	IC 95 %
Todos los sujetos	229	0,231	0,145- 0,367
Riesgo alto (del17p/TP53/del17q/IGHV no mutado)			
SI	16	0,154	0,087- 0,270
No	81	0,521	0,221- 1,231
del17p/TP53			
SI	41	0,109	0,031- 0,380
No	188	0,275	0,166- 0,455
FISH			
del17p	32	0,141	0,039- 0,506
del17q	35	0,131	0,030- 0,573
Otras	162	0,302	0,176- 0,520
IGHV no mutado			
SI	123	0,150	0,084- 0,269
No	91	0,300	0,120- 0,749
Edad			
<65	46	0,293	0,122- 0,705
$\geq$ 65	183	0,215	0,125- 0,372
Enfermedad voluminosa			
<5 cm	154	0,289	0,161- 0,521
$\geq$ 5 cm	74	0,184	0,085- 0,398
Estado de Rai			
0/VI	110	0,221	0,115- 0,424
II/IV	119	0,246	0,127- 0,477
ECOG según CRD			
0	110	0,226	0,110- 0,464
1-2	119	0,239	0,130- 0,438

Razón de riesgo basada en análisis no estratificados

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado en el 25% de los pacientes tratados con Ibrutinib + obinutuzumab y en el 58% de los tratados con clorambucilo + obinutuzumab. Se observaron reacciones relacionadas con la infusión grave o de grado 3 o mayor en el 3% de los pacientes tratados con Ibrutinib + obinutuzumab y en el 9% de los tratados con clorambucilo + obinutuzumab. La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con LLC/LP previamente no tratada fueron evaluadas más a fondo en un estudio fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (Estudio 5) de Ibrutinib en combinación con rituximab (R) versus el estándar de inmunoterapia fludarabina, ciclofosfamida, y rituximab (FCR). El estudio incluyó pacientes no tratados previamente con LLC/LP de 70 años o menos. Los pacientes con del17p fueron excluidos del estudio. Los pacientes (n=529) fueron aleatorizados 2:1 para recibir R o FCR. Rituximab se administró a dosis de 420 mg al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Fludarabina fue administrada a dosis de 25 mg/m² y la ciclofosfamida fue administrada a dosis de 250 mg/m², ambas en los días 1, 2 y 3 de los Ciclos 1-6. Rituximab se inició en el Ciclo 2 para el brazo de IR y en el Ciclo 1 para el brazo de FCR y se administró a dosis de 50 mg/m² en el día 1 del primer ciclo, 325 mg/m² en el día 2 del primer ciclo y 500 mg/m² en el día 1 de los 5 ciclos posteriores, para un total de 6 ciclos. Cada ciclo de 28 días. La mediana de edad era de 58 años (intervalo de 28 a 70 años), el 67% eran varones y el 90% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1 (88%) o 2 (12%).

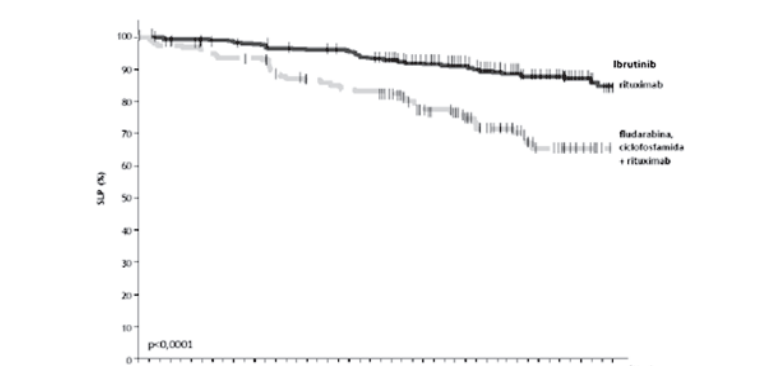
En el estado basal, el 43% de los pacientes presentaban Estadio III o IV de Rai y el 59% de los pacientes presentaban LLC/LP con factores de alto riesgo (mutación TP53 [15%], del17q [22%] o IGHV no mutado [53%]). Con una mediana de seguimiento del estudio de 37 meses, los resultados de eficacia para la SG se muestran en la Tabla 6. La curva de Kaplan-Meier para SLP evaluada de acuerdo con los criterios del IWCLL y la SG se muestran en las Figuras 6 y 7, respectivamente.

Tabla 6: Resultados de eficacia en el Estudio 5

Criterio de valoración	Ibrutinib + rituximab (IR) N=354	Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) N=175
Sobrevivencia libre de progresión		
Número de episodios (%)	41 (12)	44 (25)
Progresión de la enfermedad	39	36
Episodios de muerte	2	8
Mediana (IC 95 %) meses	NE (49,4- NE)	NE (47,1- NE)
HR (IC 95 %)	0,34 (0,22- 0,52)	
Valor p	<0,0001	
Sobrevivencia global		
Número de muertes (%)	4 (1)	10 (6)
HR (IC 95 %)	0,17 (0,05- 0,54)	
Tasa de respuesta global* (%)	96,9	85,7

HR= hazard ratio; NE= no estimable
*Evaluado por el investigador

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de SLP (Población por ITT) en el Estudio 5



El efecto del tratamiento de Ibrutinib fue consistente en la población con LLC/LP de alto riesgo (mutación TP53, del17q o IGHV no mutado), con una HR para la SLP de 0,23 [IC del 95% (0,13; 0,40)], p<0,0001, como se muestra en la Tabla 7. Las estimaciones de la tasa de SLP para la población de LLC/LP de alto riesgo fueron 90,4% (IC 95 % 85,4- 93,7%) 60,3% (IC 95 % 46,2- 71,8) en los brazos de IR y FCR, respectivamente.

Tabla

