

EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: **EFICACIA Y SEGURIDAD** FASCÍCULO 4

INTRODUCCIÓN

Durante la última década el manejo de la leucemia linfocítica crónica ha experimentado una considerable evolución, cuyos componentes más relevantes son, por una parte, la consolidación de la quimioinmunoterapia (CIT), que conjuga esquemas combinados de fármacos quimioterapéuticos convencionales con un anticuerpo monoclonal anti CD-20, como eje central del tratamiento y, por otra, la introducción de novedosos agentes dirigidos, de administración oral, que comprenden entre otros a los inhibidores de tirosinas quinasas Bruton, los antagonistas de la proteína antiapoptótica BCL-2 y los inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (IP3K), los cuales se han integrado en los distintos esquemas terapéuticos de 1^a o 2^a línea, recomendados por las guías de manejo actualizadas en años recientes.¹⁻¹⁰

Debido al comportamiento altamente heterogéneo de la leucemia linfocítica crónica y a su curso predominantemente indolente, no todos los pacientes ameritan tratamiento farmacológico; en este sentido, las pautas establecidas por las guías vigentes coinciden en señalar que en la actualidad solo está indicada la farmacoterapia para los pacientes con enfermedad activa (sintomática o con evidencia clínica de progresión).^{1,2,4-10}

En los pacientes con indicación de tratamiento, la selección del régimen inicial depende de varios factores, incluyendo la edad del paciente y su estado funcional, el estadio clínico de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y, sobre todo, el grado de riesgo genético; este último está determinado principalmente por la presencia o ausencia de mutación del gen *TP53* y la delección 17p, así como

por el estado mutacional de los genes *IGHV*, tal como enfatiza la más reciente versión de la guía de manejo de la leucemia linfocítica crónica emitida por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN-3.2023).^{1,2,5-11}

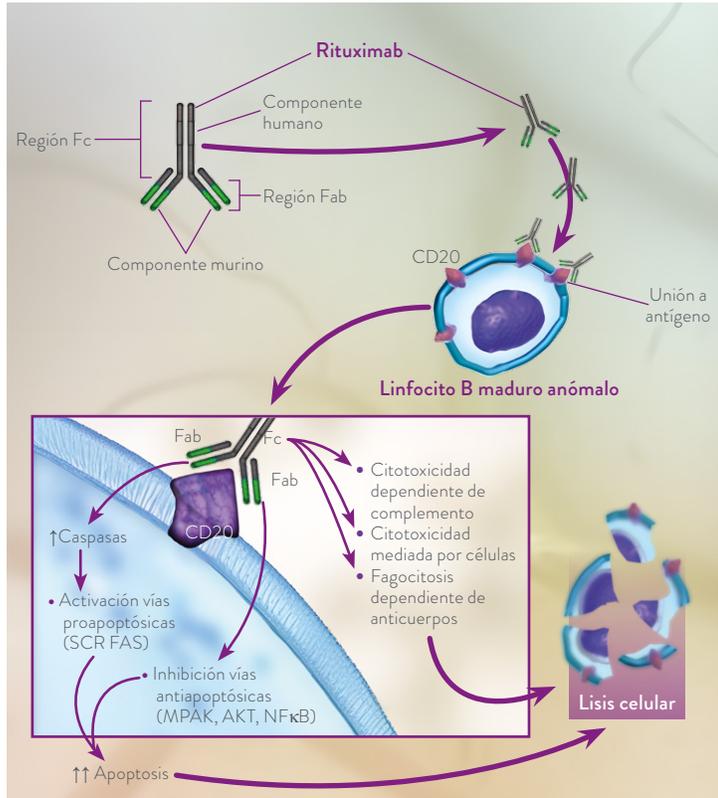
Ahora bien, la mayoría de pacientes experimentan recaída de la enfermedad en algún momento, ya que hasta la fecha la única estrategia terapéutica potencialmente curativa de la leucemia linfocítica crónica es el trasplante alogénico de células madre. Al momento en que ocurre la recaída no todos los pacientes necesitan tratamiento o cambio inmediato de la terapia que vienen recibiendo; de hecho, las pautas actuales establecen que sólo se justifica el tratamiento de la recaída cuando esta se acompaña de síntomas o rápida progresión, (es decir, activación de la enfermedad).^{1,3,5,7,9-11}

PAPEL DE RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, cuya región variable (Fab), de origen murino, reconoce específicamente a la proteína CD20 expresada en la superficie de los linfocitos B maduros anómalos de la leucemia linfocítica crónica. Una vez que rituximab se une a dicha proteína, provoca la lisis celular por varios mecanismos, que comprenden: citotoxicidad dependien-

te del complemento (CDC), citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC), fagocitosis dependiente de anticuerpos (ADP) e inducción de la apoptosis. Mientras que los tres primeros involucran a la región Fc (humana) de rituximab, el último mecanismo está mediado por la región Fab del anticuerpo (**Figura 1**).^{5,12-14,16-20}

Figura 1. Mecanismos de acción de rituximab, que inducen la lisis de los linfocitos B anómalos en la leucemia linfocítica crónica.¹⁶⁻²⁰



En los pacientes con leucemia linfocítica crónica, las estrategias de primera línea recomendadas para la terapia inicial comprenden a los regímenes basados en los nuevos agentes dirigidos, principalmente un inhibidor de la tirosina quinasa Bruton (en particular, ibrutinib) o un antagonista de BCL-2 (venetoclax), y a la quimioinmunoterapia sistémica, para la cual están aprobados diversos esquemas que combinan agentes quimioterapéuticos convencionales y un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (ya sea rituximab u obinutuzumab).^{1,2,4-11}

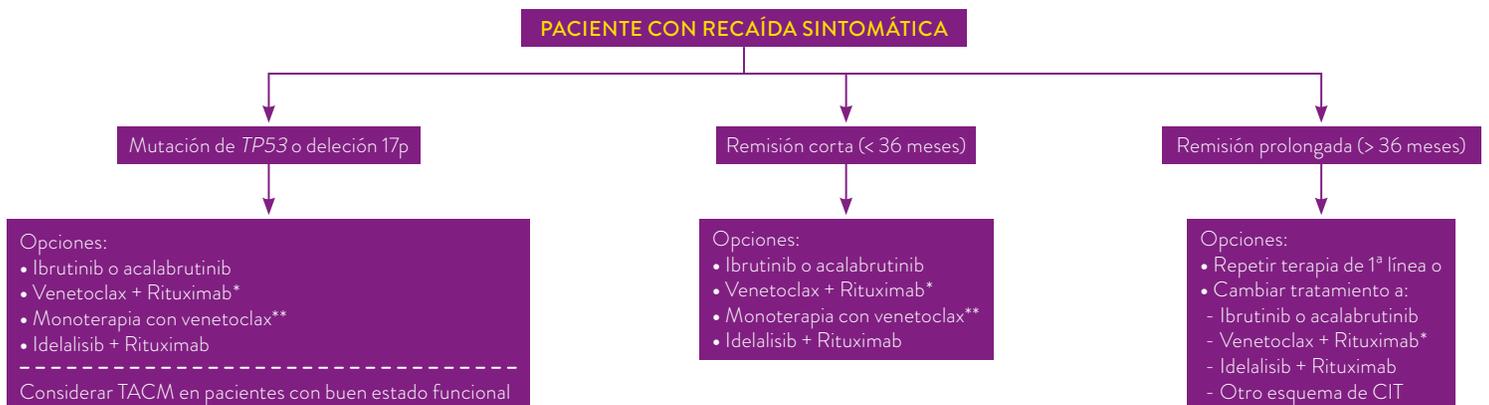
El esquema de quimioinmunoterapia que combina a rituximab con fludarabina y ciclofosfamida (esquema R-FC) continúa siendo el estándar de referencia y actualmente se considera una opción apropiada de 1ª línea para el tratamiento de los pacientes menores de 65 años, con

un buen estado funcional, mutación de los genes *IGHV* y citogenética de bajo riesgo. Ahora bien, para la terapia de 1ª línea en los pacientes sin delección 17p o mutación de *TP53* la guía NCCN-3.2023 sugiere el uso preferencial de esquemas con inhibidores de tirosinas quinasas Bruton o venetoclax, en monoterapia o combinados con un anticuerpo monoclonal anti-CD20, y recomienda otros regímenes, entre ellos el esquema de quimioinmunoterapia R-B (Rituximab + bendamustina), la combinación de rituximab y metilprednisolona a altas dosis y la terapia combinada de ibrutinib + rituximab, a la vez que considera útil en ciertas circunstancias al régimen R-FC (Rituximab + fludarabina + ciclofosfamida); respecto a este último, la guía enfatiza que sigue siendo la terapia de 1ª línea preferida en los pacientes < 65 años y sin comorbilidades significativas. De otra parte, para los pacientes con mutación de *TP53* o delección 17p, dicha guía incluye en la categoría de otros esquemas recomendados de 1ª línea a la combinación de rituximab con alemtuzumab o metilprednisolona a altas dosis.^{1,2,4,5,10,11,16,21,22}

En cuanto al manejo de la enfermedad recurrente o refractaria, las alternativas disponibles incluyen, en primera instancia, a ciertos inhibidores de tirosinas quinasas Bruton (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib), algunos inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (como idelalisib o duvelisib) y venetoclax (solo o combinado con rituximab), así como a los esquemas de quimioinmunoterapia R-FC o R-B, los cuales son considerados como opciones apropiadas en determinadas circunstancias, siempre y cuando los pacientes no presenten delección 17p o mutación de *TP53*. Para seleccionar la estrategia terapéutica más apropiada para cada paciente en recaída hay que considerar factores tales como el tiempo de esta (recaída temprana o tardía), la respuesta y tolerabilidad a la(s) terapia(s) previa(s), la resistencia adquirida al tratamiento recibido, las características del paciente y su estado funcional, entre otros.^{1,4-10,22}

Como regla general, si la recaída ocurre tardíamente (luego de 36 meses o más) puede repetirse el tratamiento inicial de 1ª línea, pero si el periodo en remisión es menor de 3 años y, sobre todo, si la recaída ocurre de manera temprana (en los 6 meses siguientes a la última terapia), es imprescindible cambiar el tratamiento a un régimen alternativo. En este sentido, la guía vigente de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-2021) plantea un algoritmo basado en la duración de la remisión y el riesgo citogenético (Figura 2); por su parte, la guía NCCN-3.2023 recomienda varios esquemas de 2ª o 3ª línea y distintas alternativas para los pacientes con enfermedad recurrente/refractaria luego de la terapia inicial con regímenes basados en un inhibidor de tirosinas quinasas Bruton o venetoclax, dependiendo de la presencia o ausencia de delección 17p/mutación de *TP53* (Tablas 1 y 2).^{1,4,5,8-11}

Figura 2. Algoritmo de la guía EMO-2021 para el tratamiento de la recaída sintomática de la leucemia linfocítica crónica.⁹



*Luego de terapia previa con ibrutinib. **Luego de terapia previa con inhibidor de tirosina quinasa Bruton o inhibidor de fosfatidilinositol 3-quinasa. CIT= Quimioinmunoterapia; TACM= Trasplante alogénico de células madre.

Tabla 1. Esquemas de 2ª o 3ª línea recomendados por la guía NCCN-3.2023 para el tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica.¹⁰

Pacientes sin delección 17p o mutación de TP53		
Esquemas preferidos	Otros esquemas recomendados	Útiles en ciertas circunstancias
<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib • Zanubrutinib • Venetoclax + rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib • Venetoclax 	<ul style="list-style-type: none"> • Retratamiento con venetoclax + obinutuzumab* • Pirtobrutinib**
Pacientes con delección 17p o mutación de TP53		
Esquemas preferidos	Otros esquemas recomendados	Útiles en ciertas circunstancias
<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib • Venetoclax + rituximab • Venetoclax • Zanubrutinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib • Alemtuzumab ± rituximab • Duvelisib • Rituximab + metilprednisolona a altas dosis • Idelalisib ± rituximab • Lenalidomida ± rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> • Pirtobrutinib**

*Para recaída luego de un periodo de remisión.

**En caso de resistencia/intolerancia a un inhibidor covalente de tirosina quinasa Bruton.

Tabla 2. Alternativas recomendadas por la guía NCCN-3.2023 para el tratamiento de la enfermedad recurrente/refractaria luego del tratamiento con esquemas basados en inhibidor de tirosina quinasa Bruton o venetoclax.¹⁰

Pacientes sin delección 17p o mutación TP53	<ul style="list-style-type: none"> • Pirtobrutinib • Duvelisib • Idelalisib ± rituximab • Rituximab + bendamustina (R-B)* • Rituximab + fludarabina + ciclofosfamida (R-FC) • Lenalidomida ± rituximab • Obinutuzumab • Rituximab u obinutuzumab + Metilprednisolona a altas dosis
Pacientes con delección 17p o mutación TP53	<ul style="list-style-type: none"> • Pirtobrutinib**

*Recomendación de categoría 2B para pacientes ≥ 65 años o < 65 años con comorbilidades significativas.

**Si no se ha utilizado previamente.

EVIDENCIA CLÍNICA CON RITUXIMAB

Varios estudios clínicos de fase III (Keating y colaboradores-2005, Tam y colaboradores-2008, Hallek y colaboradores-2010, Robak y colaboradores-2010), demostraron los beneficios de la adición de rituximab a la quimioterapia convencional en pacientes con leucemia linfocítica crónica; en tales estudios clínicos de referencia fueron incluidos pacientes que no habían recibido tratamiento y de manera consistente, la terapia combinada evaluada estuvo asociada a un incremento significativo de la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión. Al respecto, en el ensayo de Hallek y colaboradores (estudio CLL8), el esquema combinado de rituximab + fludarabina + ciclofosfamida (R-FC) brindó una tasa de sobrevida global significativamente superior a la registrada con fludarabina + ciclofosfamida (87% versus 83%, $p < 0,01$) y luego de tres años de seguimiento la tasa de sobrevida libre de progresión también fue significativamente más elevada en el grupo que recibió el régimen R-FC (65% versus 45%; $p < 0,0001$). Los datos de seguimiento a largo plazo de estos estudios confirmaron tales beneficios y demostraron, además, que los pacientes con mutación de *IGHV* y sin delección 17p/mutación de *TP53* exhibían una sobrevida libre de progresión más prolongada que aquellos sin mutación de *IGHV* o con delección 17p/mutación de *TP53*. Así, una actualización de los resultados del estudio de Keating (Tam y colaboradores, 2008) reportó una tasa de sobrevida global a 6 años de 77% y una tasa de sobrevida libre de falla (FFS) de 51%, con un tiempo medio de progresión de 80 meses, entre los pacientes tratados con el régimen R-FC. De manera similar, un análisis posterior que actualizó los datos del estudio CLL8 (Fisher y colaboradores, 2016), reportó que la media de la sobrevida libre de progresión obtenida con el esquema R-FC fue casi el doble que la correspondiente a la terapia con fludarabina + ciclofosfamida (FC): 56,8 meses versus 32,9 meses, para una cociente de riesgo (HR) de 0,59 y una $p < 0,001$, a la vez que la media de sobrevida global fue significativamente más prolongada (HR: 0,68, $p = 0,001$) y en el subgrupo de pacientes con *IGHV* mutado la tasa de sobrevida global a 5 años fue de 86,3% para el grupo de R-FC versus 79,8% para el de FC.^{3,10-12,14-16,22-27}

Por otra parte, diversos estudios clínicos realizados en años recientes han demostrado que el uso combinado de rituximab con ciertos agentes para la terapia dirigida, como ibrutinib o venetoclax, también brinda sustanciales beneficios clínicos y tal combinación constituye una alternativa particularmente valiosa para el tratamiento de los pacientes que no son candidatos para la quimioterapia estándar o que responden insatisfactoriamente tanto a esta última como a la monoterapia continua con agentes dirigidos; en este sentido, tienen especial interés los resultados de los estudios E912 y MURANO.^{1,3,5,8,10,19-22,28-32}

El estudio MURANO es un ensayo clínico de fase III que comparó a venetoclax + rituximab con el régimen R-B de quimioterapia en pacientes con enfermedad recurrente/refractaria; en este estudio, la combinación de venetoclax + rituximab estuvo asociada a tasas significativamente superiores de sobrevida global y sobrevida libre de progresión que el régimen R-B, ya que la tasa de sobrevida libre de progresión a 2 años fue de 84,9% en los pacientes que recibieron venetoclax + rituximab versus 36,3% para aquellos tratados con el régimen R-B y tales beneficios se mantuvieron al cabo de 36 meses de seguimiento, con tasas de sobrevida libre de progresión de 71,4% y 15,2%, respectivamente (**Figura 3**); además, los pacientes que recibieron venetoclax + rituximab alcanzaron tasas más altas de enfermedad residual mínima indetectable (uMRD) en sangre periférica, en comparación con quienes fueron tratados con el régimen R-B (62% versus 13%) y una actualización de dicho estudio, confirmo la sostenibilidad de los beneficios clínicos obtenidos, pues la tasa de sobrevida global a 5 años fue de 82,1% para venetoclax + rituximab versus 62,2% con R-B ($p < 0,0001$), mientras que las respectivas medianas de sobrevida libre de progresión fueron de 53,6 meses y 17 meses ($p < 0,0001$).^{2,5,6,8,10,28-30}

En el estudio de fase III E191 participaron pacientes ≤ 70 años con leucemia linfocítica crónica (sin delección 17p) que no habían recibido tratamiento previo y quienes fueron asignados a dos grupos de intervención: ibrutinib + rituximab (n= 354) o quimioterapia R-FC (n= 175). De acuerdo con los resultados obtenidos al cabo de 33,6 meses de seguimiento, en promedio, la tasa de supervivencia libre de progresión en el grupo de ibrutinib + rituximab fue de 89,4% y de 72,9% con R-FC, para una $p < 0,001$ y un HR de 0,35 (IC95%: 0,22-0,56), en tanto que las tasas respectivas de supervivencia global fueron de 98,8% versus 91,5% (HR: 0,17, IC95%: 0,05-0,54, $p < 0,001$) y el análisis por subgrupos de

pacientes mostró que en aquellos sin mutación de *IGHV*, la combinación ibrutinib + rituximab brindó mayores beneficios clínicos, con una tasa de supervivencia libre de progresión a tres años de 90,7% versus 62,5% para R-FC (HR: 0,26%, IC95%: 0,14-0,50) mientras que tales tasas fueron muy similares entre los pacientes con *IGHV* mutado (87,7% con ibrutinib + rituximab y 88% para R-FC); adicionalmente, luego de un seguimiento promedio de 5,8 años, la tasa de supervivencia libre de progresión fue significativamente superior en el grupo de ibrutinib + rituximab que en el de R-FC: 78% versus 51%, $p < 0,0001$, al igual que la tasa de supervivencia global: 95% versus 89%, $p = 0,018$ (Figura 4).^{1-3,8,10,31,32}

Figura 3. Curvas Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (A) y la supervivencia global (B), según el esquema de tratamiento administrado, en el estudio MURANO.²⁸

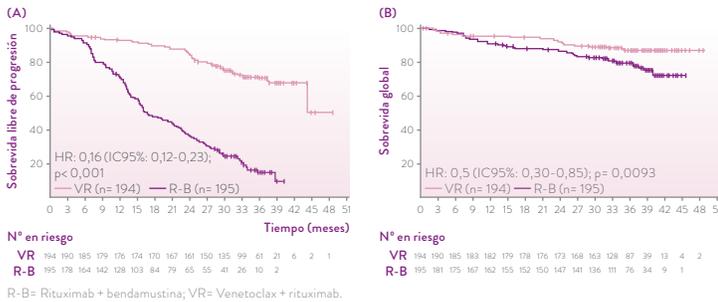
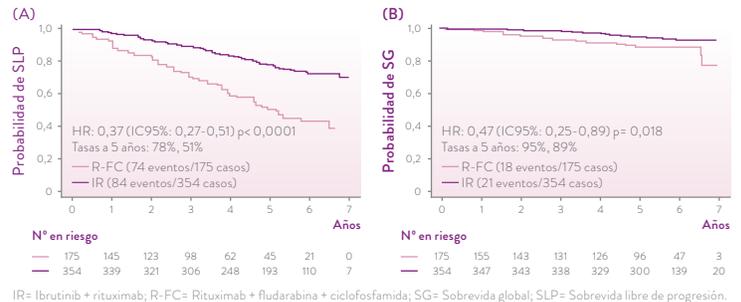


Figura 4. Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) con el régimen R-FC o la combinación ibrutinib + rituximab, en el seguimiento largo plazo del estudio E1912.³²



CONCLUSIÓN

Rituximab ocupa un papel relevante en el manejo de la leucemia linfocítica crónica, ya que actualmente hace parte de distintos esquemas combinados para la terapia de 1ª, 2ª y 3ª línea; de hecho, la combinación de rituximab + fludarabina + ciclofosfamida (régimen R-FC) continúa siendo el estándar de referencia para el tratamiento de los pacientes con esta neoplasia, principalmente en aquellos que no han recibido tratamiento previo, con enfermedad de bajo riesgo citogenético y un buen estado funcional.^{1,2,4,5,9-12,14,16,21,22}

Referencias: 1. Hampel PJ, Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022. *Blood Cancer J* 2022; 12: 161-70. 2. Brander D, Islam P, Barrientos JC. Tailored treatment strategies for chronic lymphocytic leukemia in a rapidly changing era. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019; 39: 487-98. 3. Griggio V, Perutelli F, Salvetti C, et al. Immune dysfunctions and immune-based therapeutic interventions in chronic lymphocytic leukemia. *Front Immunol* 2020; 11: 594556. 4. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica* 2020; 105: 2205-17. 5. Sharma S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment: so many choices, such great options. *Cancer* 2019; 125: 1432-40. 6. Patel K, Pagel JM. Current and future treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 69-88. 7. Mukkamalla SK, Taneja A, Malipedi D, Master SR. Chronic lymphocytic leukemia. *StatPearls* (Internet); Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023; 29261864. 8. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol* 2021; 96: 1679-705. 9. Eichhorst B, Robak T, Monteserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32: 23-33. 10. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, version 3.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ll.pdf. 11. Chiorazzi N, Chen SS, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2021; 11: a035220. 12. Perutelli F, Jones R, Griggio V, et al. Immunotherapeutic strategies in chronic lymphocytic leukemia: advances and challenges. *Front Oncol* 2022; 12: 837531. 13. Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, present, and future of rituximab - The world's first oncology monoclonal antibody therapy. *Front Oncol* 2018; 8: 163-85. 14. Brown JR, Cymbalista F, Sharmar J, et al. The role of rituximab in chronic lymphocytic leukemia treatment and the potential utility of biosimilars. *Oncologist* 2018; 23: 288-96. 15. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. Chronic lymphocytic leukemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 16096. 16. Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv Ther* 2017; 34: 2232-73. 17. Pescovitz MD. Rituximab an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006; 6: 859-66. 18. Amoroso A, Hafsá S, Miltello L, et al. Understanding rituximab function and resistance: implications for tailored therapy. *Front Biosci* 2011; 16: 770-82. 19. Oflazoglu E, Audoli LP. Evolution of anti-CD20 monoclonal antibody therapeutics in oncology. *Mabs* 2020; 2: 14-9. 20. Hanif N, Anwer F. Rituximab. *StatPearls* (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022; 33232044. 21. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *J Clin Exp Hematol* 2020; 60: 146-58. 22. Uhm J. Recent advances in chronic lymphocytic leukemia therapy. *Blood Res* 2020; 55 (Suppl 1): S72-82. 23. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975-80. 24. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomized, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164-74. 25. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127: 208-15. 26. Skarbnik AP, Faderl S. The role of combined fludarabine, cyclophosphamide and rituximab chemoimmunotherapy in chronic lymphocytic leukemia: current evidence and controversies. *Ther Adv Hematol* 2017; 8: 99-105. 27. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 1107-20. 28. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 269-77. 29. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood* 2022; 140: 839-50. 30. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019; 381: 432-43. 31. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood* 2022; 140: 112-20.

El laboratorio titular del registro sanitario ha revisado la totalidad del contenido y verificado su contundencia con el registro sanitario aprobado.
 ISSN 2011-5210



ESCANEA EL CÓDIGO QR
 O VISITA EL SIGUIENTE LINK

WWW.EPDSERVICIOS.COM/PDFLEGALESCO/ONCOLOGY/LEGALES RYTUZEQ.PDF

PARA VER LA INFORMACIÓN COMPLETA DEL REGISTRO SANITARIO Y LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR DE RYTUZEQ®

COLXXXXXXXX. MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO

