

## **Informe de Posición de la SEHH**

# **Venetoclax en combinación con obinutuzumab en el tratamiento de pacientes con LLC no tratados previamente**

### **Introducción**

La leucemia linfática crónica (LLC) se caracteriza por la proliferación monoclonal de un subtipo de células B con características inmunofenotípicas y moleculares propias. Tales células infiltran progresivamente la médula ósea y los tejidos linfáticos debido a su resistencia a la apoptosis. Dicha infiltración desplaza a los elementos normales de la médula ósea, lo que da lugar a anemia y trombopenia, e invade los tejidos linfáticos, lo que ocasiona adenopatías y esplenomegalia. La hipogammaglobulinemia y las citopenias de origen autoinmune, particularmente la anemia hemolítica autoinmune (AHA) no son infrecuentes, lo que contrasta con otros síndromes linfoproliferativos.

En los países occidentales, la LLC es la leucemia más frecuente en adultos. La incidencia global es de 2-6 casos/100.000 habitantes y año, aumentando de forma considerable con la edad. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de unos 70 años y la enfermedad es rara en personas de menos de 40 años. Los hombres contraen la enfermedad más frecuentemente que las mujeres, con una distribución por sexos de 1,5-2/1<sup>1</sup>.

### **Diagnóstico**

La mayoría de pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico, de manera que en más del 50% de los casos la enfermedad se descubre de forma accidental al realizar un hemograma de rutina. En los casos sintomáticos, el cansancio, la aparición de adenopatías o las infecciones de repetición son los síntomas más frecuentes<sup>1</sup>.

### **Características biológicas de la LLC**

Los pacientes afectados de LLC presentan un pronóstico muy variable. Una serie de biomarcadores permite predecir con bastante exactitud el curso clínico de la enfermedad. Existen biomarcadores con valor pronóstico (que anticipan la evolución de la enfermedad en sujetos no tratados) y otros de carácter predictivo (que predicen la respuesta de la enfermedad a un determinado tratamiento), aunque en ocasiones se sobreponen. De especial importancia son las alteraciones citogenéticas y el estado de las mutaciones somáticas del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV) o las alteraciones de *TP53*. Está ampliamente demostrado que los pacientes con características biológicas adversas requieren tratamiento antes y tienen una supervivencia más corta que aquellos sin factores de mal pronóstico<sup>2,3</sup>. A pesar de que existen una gran cantidad de biomarcadores, únicamente las alteraciones de *TP53* y el estado de las mutaciones del gen IGHV deben determinarse antes del inicio de tratamiento, tal como se refleja en la actualización de las guías del iwCLL publicadas en el año 2018<sup>4</sup>.

## Panorama actual del tratamiento de la LLC

Los pacientes con una LLC asintomáticos, diagnosticados en fases precoces de la enfermedad y sin biomarcadores desfavorables, no suelen requerir tratamiento durante años y pueden llevar una vida normal, excepto por los controles periódicos a los que están obligados para controlar la evolución de su enfermedad. Muchos de estos enfermos no requieren tratamiento en ningún momento a lo largo de su vida. En este sentido, hay un acuerdo generalizado en que sólo deben tratarse los pacientes con enfermedad activa. Los criterios para iniciar tratamiento son la existencia de síntomas generales (cansancio, fiebre, sudoración, pérdida de peso), crecimiento progresivo de adenopatías, hepatomegalia o esplenomegalia; existencia de anemia o plaquetopenia debidas a la infiltración medular; infecciones de repetición; tiempo de duplicación de los linfocitos muy rápido (menos de 12 meses) o la afectación de órganos no hematopoyéticos por parte de la enfermedad (piel, riñón, SNC, etc.).

La edad es uno de los principales factores pronósticos en esta enfermedad, de manera que los pacientes de edad avanzada tienen una supervivencia significativamente más corta que los más jóvenes. Además de la edad, el estado general y las comorbilidades (por ejemplo, la alteración de la función renal definida por un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min.) definen a los pacientes frágiles que toleran mal tratamientos convencionales, como la combinación de anticuerpos monoclonales anti-CD20 con análogos de las purinas (por ejemplo, fludarabina o bendamustina)<sup>4,5</sup>.

Debido a todo lo anterior, los objetivos del tratamiento varían en función de la edad y el estado físico de los pacientes. En pacientes jóvenes, sin comorbilidades y buen estado general el tratamiento debería ir encaminado a erradicar la enfermedad, lo cual es una condición necesaria para prolongar la supervivencia de forma substancial e incluso, aunque sea en pocos casos, curar la enfermedad. En cambio, en pacientes con mal estado general y enfermedades asociadas de consideración, el objetivo es mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia con tratamientos poco tóxicos. Esto último es uno de los mayores desafíos que la oncohematología afronta en la actualidad.

## Quimio(inmuno)terapia

El tratamiento de la LLC ha experimentado una notable evolución en los últimos años. Hasta el inicio de esta década, el tratamiento estándar se basaba en la combinación de quimioterapia (fludarabina, ciclofosfamida, bendamustina, clorambucilo) con anticuerpos monoclonales (rituximab, obinutuzumab)<sup>6</sup>. Como comentado anteriormente, debido a la edad relativamente avanzada de los pacientes, la presencia de otras enfermedades y el estado funcional son factores clave para seleccionar el tipo de quimioterapia. En sujetos jóvenes con buen estado general la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) (o la dupla bendamustina más rituximab [BR], en individuos de más de 65 años) se considera el tratamiento de referencia, aunque no está exento de toxicidad. En los pacientes de más edad y con comorbilidades, particularmente si tienen insuficiencia renal, los tratamientos más recomendados son aquellos que combinan el clorambucilo con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (por ejemplo, obinutuzumab). Los esquemas de quimioterapia y quimio-inmunoterapia están diseñados para ser administrados durante un tiempo determinado, por lo general 6 meses a razón de un ciclo de tratamiento mensual.

## Inhibidores de la señalización del receptor de la célula B (BCR): Ibrutinib

Los inhibidores de BCR son pequeñas moléculas que se administran por vía oral y que bloquean vías metabólicas críticas de las células tumorales de la LLC. Son muy eficaces en pacientes con LLC tanto como tratamiento de primera línea como en los pacientes con LLC refractaria o en recaída. Ibrutinib es un inhibidor irreversible de la tirosín-kinasa de Bruton (BTK) que suprime las

señales de supervivencia de las células leucémicas de la LLC y altera sus propiedades de adhesión y migración celular. Se trata de una agente eficaz independientemente de la edad de los enfermos, tratamiento previo y las características genéticas del tumor, incluyendo del(17p)/*TP53* mutado y formas con IGHV no mutadas. Ibrutinib es el inhibidor de BCR más utilizado en la práctica clínica y es administrado como monoterapia. El estudio fase 3 RESONATE-2 demostró la superioridad de ibrutinib frente a clorambucilo en pacientes de edad avanzada con LLC no tratados previamente, estudio que sirvió para autorizar el empleo de ibrutinib en este tipo de pacientes<sup>7</sup>. Es importante señalar que este agente se debe administrar de forma indefinida ya que si bien es un tratamiento que consigue prolongar la supervivencia libre de progresión, la gran mayoría de pacientes alcanzan respuestas parciales sin erradicar la enfermedad.

La toxicidad de ibrutinib es distinta a la que se observa con quimio(inmuno)terapia y se tolera en general mejor. El ibrutinib, sin embargo, tal como mencionado anteriormente, debe administrarse de forma indefinida hasta la progresión de la enfermedad, o toxicidad no manejable, lo que ocurre en una proporción no desdeñable de pacientes. Los efectos tóxicos de mayor importancia son las hemorragias, infecciones, hipertensión arterial y fibrilación auricular. En estudios clínicos la tasa de abandonos por toxicidad es cercana al 20%, pero en la práctica clínica diaria es de alrededor del 30%<sup>8</sup>. Los pacientes que progresan mientras reciben ibrutinib lo hacen prácticamente siempre debido al desarrollo de mutaciones en *BTK* y tienen pronóstico desfavorable<sup>9</sup>.

### **Venetoclax, el primer inhibidor selectivo de BCL-2**

Los mecanismos de la muerte celular programada (apoptosis) son iniciados por las proteínas pro-apoptóticas (BH3) que se hallan en las mitocondrias. BCL-2 es una proteína anti-apoptótica que secuestra las mencionadas proteínas BH3. BCL-2 está sobre expresada en muchas células tumorales incluyendo las células de la LLC. Venetoclax es un inhibidor específico de BCL-2 que se une a su dominio BH3, liberando de su unión a las proteínas pro apoptóticas, que desencadenan la muerte celular<sup>10</sup>. Se trata de una molécula pequeña que se administra por vía oral. En el primer estudio de fase I se observó una rápida y potente actividad antitumoral con la aparición tras las primeras dosis del síndrome de lisis tumoral (SLT). El diseño de un esquema de tratamiento inicial con escalado de dosis, con una dosis diaria inicial baja (20 mg) y un lento aumento semanal de dosis hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg, junto con un programa de medidas de monitorización y prevención, redujeron drásticamente la incidencia de SLT.

Venetoclax es un medicamento eficaz y bien tolerado que induce respuestas profundas y duraderas. Ya desde los primeros estudios de fase 1 se observó que un número importante de pacientes podía alcanzar una RC sin enfermedad mínima residual (EMR) detectable<sup>11</sup>. La respuesta con EMR indetectable es una categoría de respuesta más exigente que la mera respuesta completa (RC) puesto que requiere demostrar en sangre o médula ósea la ausencia de células leucémicas por citometría de flujo o técnicas moleculares (ASO PCR). De acuerdo con la definición del grupo internacional iwCLL, la EMR indetectable se define como la presencia de < 1 célula de LLC en 10.000 leucocitos (nivel EMR < 10<sup>-4</sup>)<sup>4</sup>. La EMR indetectable es un factor predictivo de una supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes tratados con quimio(inmunoterapia) y también se observa en los pacientes tratados con venetoclax<sup>12</sup>. Debido a su capacidad para inducir respuestas se han desarrollado regímenes con venetoclax y anticuerpos anti-CD20 que se administran durante un periodo limitado de tiempo, con toxicidad llevadera y respuestas mantenidas a largo plazo, una vez acabado el tratamiento. Los resultados de venetoclax en ensayos fase 1 y 2 en casos recaídos o resistentes (R/R) al tratamiento y aquellos con del(17p) muestran una tasa de respuestas globales (RG) del 85%, con una mediana de SLP de 25 meses y una tasa de EMR no detectable del 33-40%<sup>12</sup>.

En el estudio MURANO, se comparó la combinación venetoclax con rituximab (VR) en un régimen de duración finita de 2 años frente a 6 ciclos de bendamustina junto a rituximab (BR) en casos R/R tras al menos un tratamiento previo. Con una mediana de seguimiento de 23,8 meses, la SLP a los dos años fue significativamente superior en la rama de VR que en la de BR (84,9 vs.36,3%), con una HR de 0,17 (IC 95%: 0,11-0,25;  $p < 0,001$ ). El beneficio se mantenía en todos los grupos de riesgo (incluyendo la delección 17p), en donde la tasa de SLP a los dos años fue del 81,5% para VR y del 27,8% para BR. Cabe resaltar que el 62% de los pacientes tratados con venetoclax junto con rituximab alcanzó un estatus de EMR indetectable, observándose una clara correlación entre EMR indetectable y SLP prolongada<sup>13</sup>. Los efectos adversos más comunes del venetoclax son síntomas digestivos, neutropenia, anemia e infecciones. Estos efectos son en general leves o moderados y se pueden controlar fácilmente. El análisis de 350 pacientes procedentes de tres estudios clínicos mostró un 10% de abandonos del tratamiento por efectos adversos, y en otro estudio basado en 141 pacientes tratados en la práctica diaria, menos de un 10% abandonaron el tratamiento debido a toxicidad<sup>14</sup>.

### Recomendaciones actuales en el tratamiento de la LLC

Las siguientes recomendaciones se basan en las recomendaciones del International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) del año 2018<sup>4</sup> que han servido como base para distintas guías nacionales, incluyendo la del Grupo Español de LLC (GELLC) en el año 2019<sup>15</sup>.

1. En pacientes con biomarcadores de mal pronóstico (del(17p) y/o mutación *TP53*) la quimioinmunoterapia no está indicada como tratamiento de primera línea ya que depara una supervivencia global muy pobre (inferior a dos años). El tratamiento de elección en esta población de alto riesgo es ibrutinib en monoterapia, con lo que se consiguen respuestas globales del 97% y una supervivencia global del 80%.

En caso de contraindicación a ibrutinib, la elección sería venetoclax y en caso de no tolerancia, una posibilidad podría ser rituximab-idelalisib, aunque su uso no se recomienda como tratamiento de primera línea.

2. En pacientes de mejor pronóstico o bajo riesgo (sin del (17p), mutaciones *TP53*, del (11q) y genes de las IGHV mutados), se debe atender al estado general del paciente y a sus comorbilidades.

En pacientes con buen estado general menores de 65 años la quimioinmunoterapia (FCR) da resultados similares a ibrutinib. El facultativo debe valorar la opción de FCR o ibrutinib en base a varios criterios tales como la idoneidad del tratamiento de duración indefinida vs. limitado, las expectativas del paciente y posibles complicaciones de cada tratamiento.

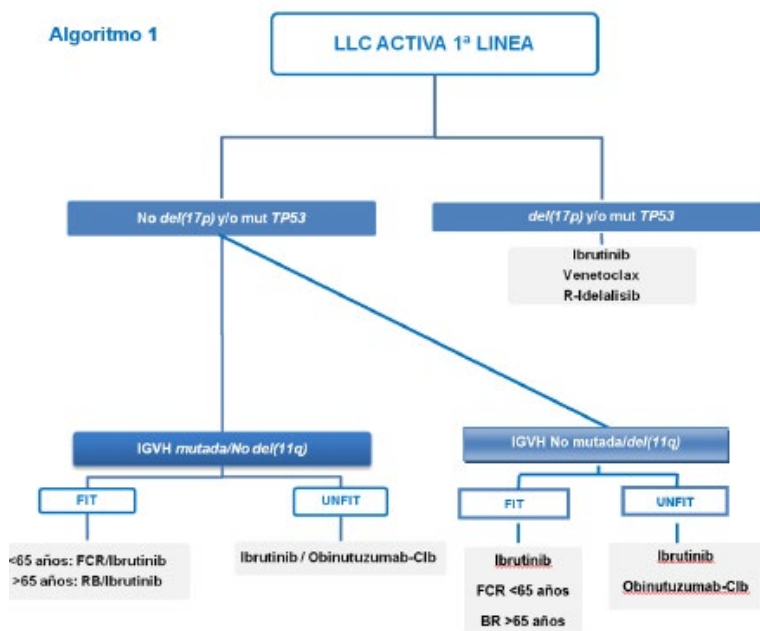
En pacientes sin comorbilidades mayores de 65 años la toxicidad con FCR es considerable. En este grupo de sujetos el tratamiento estándar ha sido durante muchos años BR, especialmente en pacientes con edad entre 65 y 70 años; y clorambucilo en combinación con obinutuzumab en los mayores de 70 años. Recientemente, dos estudios randomizados han demostrado que, en mayores de 65 años, el tratamiento con ibrutinib con o sin anticuerpo anti-CD20 monoclonal es superior a BR y a clorambucilo con obinutuzumab con respecto a SLP, pero no en cuanto a la supervivencia global<sup>17,18</sup>. Por este motivo, en la actualidad la primera opción terapéutica es ibrutinib. Como alternativa, puede considerarse BR.

Los pacientes con biomarcadores de buen pronóstico, pero con comorbilidades no se consideran candidatos a recibir quimioinmunoterapia intensiva como FCR. En estos pacientes se plantean como alternativas ibrutinib o clorambucilo y obinutuzumab,

atendiendo de nuevo al tipo de comorbilidades o a la idoneidad de un tratamiento de duración indefinida, si bien cabe mencionar que un estudio randomizado que comparó clorambucilo y obinutuzumab con ibrutinib y obinutuzumab demostró que tanto en pacientes mayores de 65 años como en sujetos más jóvenes pero que no eran candidatos para recibir FCR, el ibrutinib en combinación ofrecía un beneficio superior a la quimioinmunoterapia en cuanto a SLP<sup>18</sup>.

La presencia de genes de la IGHV no mutados es el principal factor predictivo de respuesta a la quimioinmunoterapia puesto que en distintos ensayos randomizados se ha demostrado que en este subgrupo de pacientes ibrutinib es más eficaz en términos de SLP que la quimioinmunoterapia (BR, clorambucilo-obinutuzumab y FCR), y además ibrutinib es superior a FCR con respecto a la supervivencia global. En consecuencia, en pacientes con genes de la IGHV no mutados, el tratamiento de elección es ibrutinib, tengan o no comorbilidades importantes<sup>16-18</sup>.

**Figura 1. Guía Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC)**



## Fundamentos de la combinación de venetoclax y obinutuzumab como tratamiento de primera línea en pacientes con LLC

En el momento del inicio del estudio (2014) se seleccionó la combinación de clorambucilo más obinutuzumab (ClbO) como brazo control por considerarse esta combinación el tratamiento de referencia para pacientes con LLC y comorbilidades, según los resultados del estudio CLL 11 que demostró la superioridad de ClbO frente a clorambucilo con rituximab<sup>19</sup>, tal y como se reflejaba en las guías ESMO<sup>6</sup>. Datos previos del estudio de fase 1 GP28331 (NCT01685892) confirmaron la idoneidad de la combinación venetoclax junto a obinutuzumab (VenO), administrada durante un año, para este grupo de pacientes. En este estudio un 72% de los pacientes alcanzaron EMR negativa en sangre periférica tras una duración mediana del tratamiento con venetoclax de 371 días<sup>20</sup>. Con el fin de asegurar una duración del tratamiento equiparable en los dos brazos del estudio, el clorambucilo también se administró durante 12 meses, a razón de un ciclo cada mes.

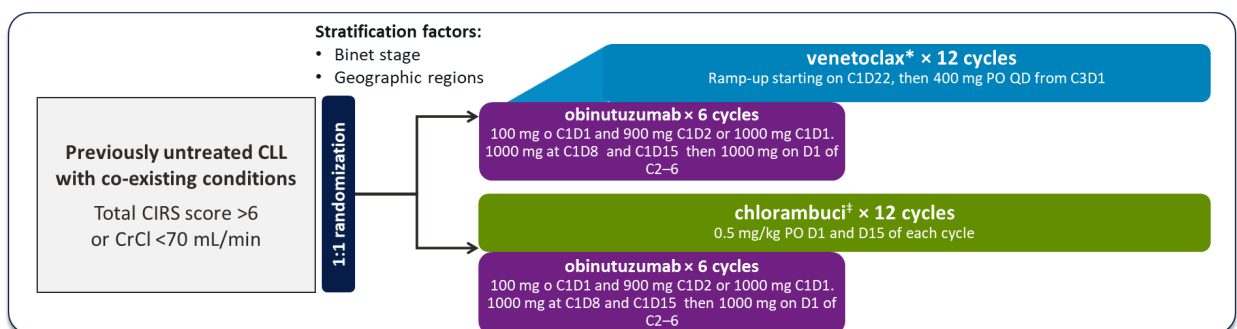
### Diseño, criterios de inclusión y tratamiento en CLL14

El estudio CLL14, diseñado por el grupo alemán de LLC, comparó la seguridad y eficacia de dos tratamientos combinativos de duración finita, con una duración de 12 ciclos de 28 días de duración cada uno de ellos. Se incluyeron pacientes con comorbilidades no tratados previamente. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 en los dos grupos de tratamiento: VenO (brazo experimental) y ClbO (brazo control)<sup>21</sup>.

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban una comorbilidad marcada (*Cumulative Illness Rating Scale* [CIRS] > 6) y/o aclaramiento de creatinina (ACr) inferior a 70 ml/min, pero tenían una función hepática normal y una función normal de la médula ósea. No se incluyeron pacientes con transformación a síndrome de Richter, anemia hemolítica autoinmune incontrolada, trombocitopenia inmune o función renal claramente insuficiente (ACr < 30 ml / min). Los pacientes se estratificaron según el estadio de Binet (A, B o C) y la región geográfica.

Todos los pacientes recibieron obinutuzumab en dosis de 100 mg el día 1 del ciclo 1, seguido de 900 mg que podrían haber sido administrados el día 1 o el día 2 y, en adelante, 1000 mg en los días 8 y 15 del ciclo 1 y en el día 1 de cada ciclo posterior, durante un total de 6 ciclos. El día 22 del ciclo 1, los pacientes del brazo de VenO empezaron el calendario de ajuste de la dosis de venetoclax durante 5 semanas, continuando hasta el día 28 del ciclo 2. Tras finalizar el calendario de ajuste de la dosis, los pacientes siguieron recibiendo 400 mg de venetoclax una vez al día desde el día 1 del ciclo 3 hasta el último día del ciclo 12. Cada ciclo constaba de 28 días. Los pacientes randomizados al brazo de ClbO recibieron 0,5 mg/kg de clorambucilo por vía oral el día 1 y el día 15 de los ciclos 1-12 (Figura 2).

Figura 2. Diseño estudio CLL14



La principal variable para determinar la eficacia del tratamiento fue la SLP evaluada por el investigador, definida como el tiempo desde el tiempo de randomización hasta el primer indicio de progresión, recaída o muerte por cualquier causa. La SLP se correlaciona con SG y es el parámetro que utilizan tanto la FDA (*Food and Drug Administration*) como la EMA (*European Medicines Agency*) para aceptar la inclusión de un medicamento dentro del arsenal terapéutico en oncología. La progresión y la recaída fueron evaluadas por los investigadores utilizando los criterios iwCLL (2008).

Las variables secundarias fueron las siguientes:

- SLP, evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI).
- EMR indetectable en sangre periférica y médula ósea (límite  $10^{-4}$ ), medida mediante ASO-PCR y confirmada por citometría de flujo, 3 meses después de la última dosis de venetoclax.
- Mejor respuesta (RC, RCi y respuesta parcial (RP), evaluada 3 meses después de la última dosis de venetoclax.
- EMR indetectable en sangre periférica y médula ósea en pacientes con RC, evaluada 3 meses después de la última dosis de venetoclax.
- Supervivencia global (SG).
- Duración de la respuesta.
- Supervivencia libre de eventos (SLE).
- Tiempo hasta nuevo tratamiento anti leucémico (TTNT).
- Seguridad.
- Variables estimadas por el paciente (escalas MDASI, EORTC QLQC30 y EQ-5D-3L).
- Farmacocinética.

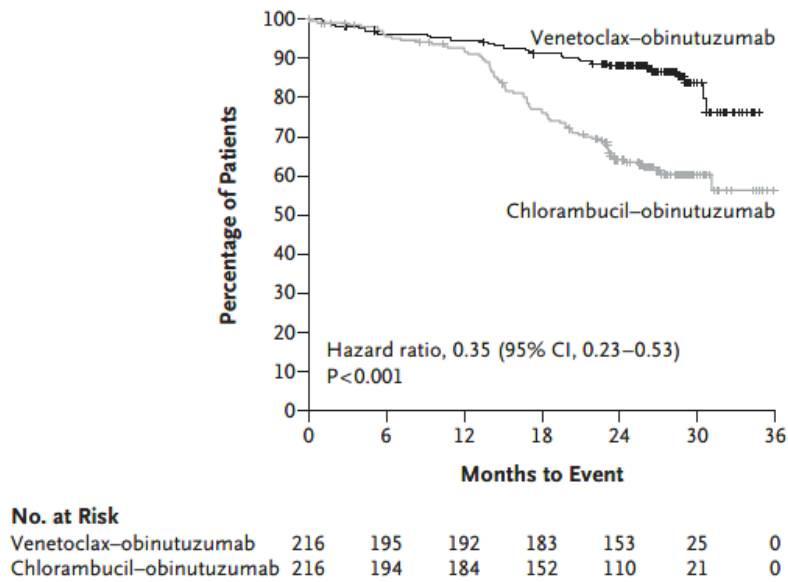
## Resultados del estudio CLL14

De los 432 pacientes incluidos, 216 fueron asignados aleatoriamente al brazo VenO y 216 al ClbO. Finalmente, concluyeron el estudio 186 y 190 pacientes de cada brazo, respectivamente. Las características demográficas basales y de la enfermedad fueron similares en los dos grupos. La mediana de edad fue de 72 años (extremos: 41-89 años), el 89% eran de raza blanca, el 67% eran varones; el 36% y el 43% presentaban un estadio B y C de la clasificación de Binet, respectivamente. La mediana de la puntuación CIRS fue 8,0 (extremos: 0-28) y el 58% de los pacientes tenía un ACr  $<70$  ml/min. Se detectó una delección 17p en el 8% de los pacientes, mutaciones en TP53 en el 10%, delección 11q en el 19% y genes IGHV no mutados en el 57%<sup>21,22</sup>.

## Supervivencia libre de progresión

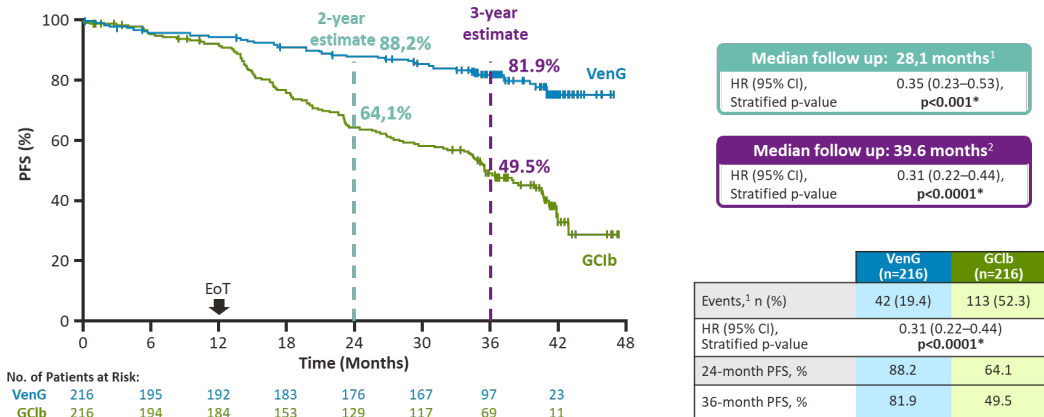
La mediana del tiempo de seguimiento para el análisis principal fue de 28 meses (extremos: 0-36). La SLP fue evaluada por los investigadores y un CRI según las directrices del iwCLL (2018). En el momento del análisis principal, tras una mediana de seguimiento de 28,1 meses, cuando todos los pacientes habían estado al menos un año sin tratamiento después de finalizado el mismo, la SLP fue significativamente más larga (HR= 0,35; IC 95%: 0,23 – 0,53;  $p<0,001$ ) en el grupo VenO que en el grupo ClbO (88,2% [IC 95%: 83,7% - 92,6%] frente a 64,1% [IC 95%: 57,4% - 70,8%]) (Figura 3). Este dato representa una disminución del riesgo de progresión o muerte del 65% para los pacientes tratados con VenO. Las tasas estimadas de SLP a los 24 meses fueron del 88% para los pacientes tratados con VenO y del 64% para los pacientes tratados con ClbO, respectivamente.

**Figura 3. Supervivencia Libre de Progresión evaluada por Investigador (Población ITT)**



En una actualización de la eficacia (fecha límite de los datos 23 de agosto de 2019 y una mediana de seguimiento de 40 meses), la mediana de la SLP no se había alcanzado en el brazo de VenO y fue de 35,6 meses [IC del 95%: 33,7-, 40,7] para ClbO, con un HR de 0,31 [IC del 95%: 0,22-, 0,44]. La SLP estimada a los 36 meses en el brazo VenO fue del 81,9% [IC del 95%: 76,5-, 87,3] y en el brazo de ClbO fue del 49,5 % [IC del 95%: 42,4, 56,6]. La curva de Kaplan Meier actualizada para la SLP se presenta en la figura 4.

**Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (población ITT) en CLL14 con un seguimiento de 40 meses**

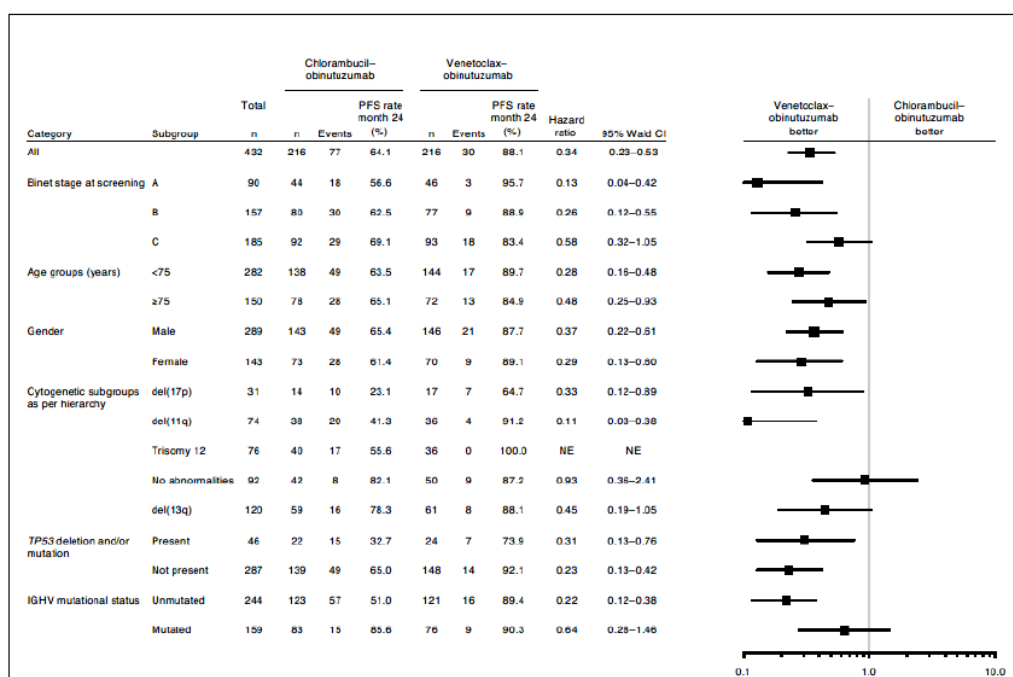




## Análisis de la supervivencia libre de progresión por subgrupos pronósticos

Los datos analizados demostraron un claro beneficio en la SLP para VenO en comparación con ClbO en todos los subgrupos analizados ( $HR < 1,0$ ), incluidos los pacientes con  $del(17p)$ /mutación  $TP53$  y los pacientes con genes IGHV no mutados. El beneficio en la SLP con VenO fue independiente del sexo, edad, estadio de Binet en el momento de inclusión, ACr estimado,  $del(17p)$ /mutación  $TP53$ , y mutaciones de IGHV.

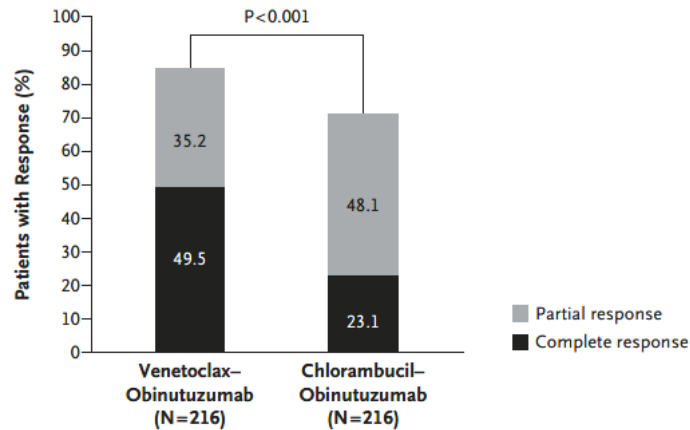
Figura 5. “Forest plot” de la SLP evaluada por los investigadores por subgrupos en el estudio CLL-14



Entre los pacientes tratados con VenO, la SLP estimada a los 24 meses fue del 64,7% en los pacientes con  $del(17p)$ , en comparación con el 23,1% del brazo ClbO ( $HR = 0,33$ , IC 95%: 0,12-0,89). Del mismo modo, VenO también aumentó la SLP estimada a los 24 meses en pacientes con mutaciones y/o deleciones en  $TP53$  (73,9% vs. 32,7%) o con genes IGHV no mutados (89,4% vs. 51,0%). Estos resultados indican que con el tratamiento con VenO todos los subgrupos analizados obtienen una reducción del riesgo de progresión ( $HR < 1,0$ ) en comparación con ClbO.

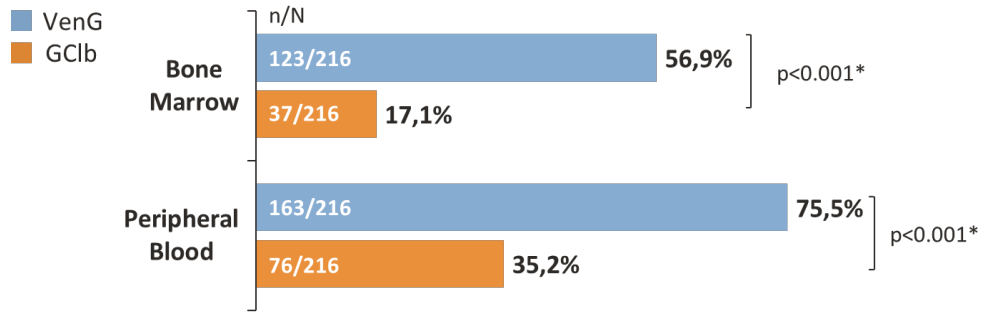
## Tasa de respuesta global

A los 3 meses de finalizado el tratamiento, se observó una diferencia significativa en la TRG (RC+ RP) a favor del brazo VenO. El 84,7% de los pacientes con VenO alcanzaron una respuesta, de las cuales el 49,5% fueron RC y el 35,2% RP (Figura 6).

**Figura 6. Tasas de respuesta al tratamiento****Enfermedad mínima residual (EMR)**

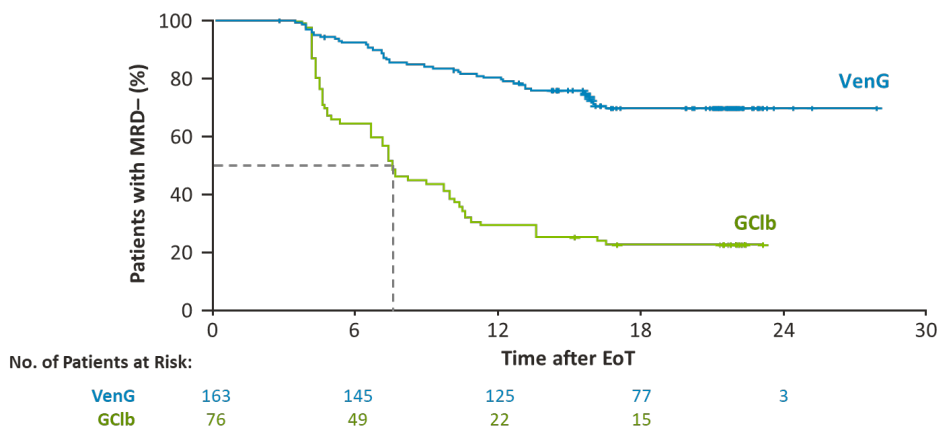
La EMR se midió por ASO-PCR tanto en sangre periférica (al inicio, ciclos 7, 9 y 12, y luego 3 meses después) como en médula ósea de pacientes con RC o RP (ciclo 9 y 3 meses tras finalizar tratamiento). Siguiendo las recomendaciones del iwCLL, se consideró el nivel de EMR no detectable (EMR negativa) como  $10^{-4}$ , es decir inferior a 1 célula LLC/10.000 leucocitos. Al concluir el tratamiento, los pacientes que recibieron VenO alcanzaron valores de EMR indetectables en sangre periférica y médula ósea en el 75,5% y 59,9% de los casos, respectivamente. Por el contrario, 35,2% y 17,1%, respectivamente, alcanzaron una EMR indetectable en el brazo ClbO.

**Figura 7.- Pacientes con EMR-negativa ( $<10^{-4}$ ) en la población ITT**  
EMR por ASO-PCR 3 meses tras completar el tratamiento



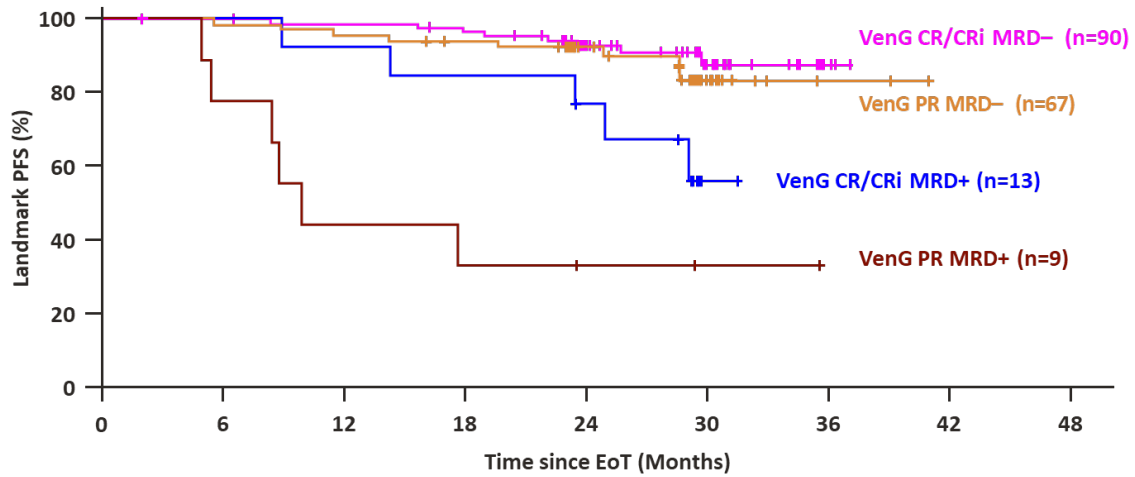
Bone Marrow: Médula Osea; Peripheral Blood: Sangre Periférica; ClbO: clorambucilo más obinutuzumab; ITT: intención de tratar; VenG: venetoclax más obinutuzumab. Umbral para la EMR indetectable =  $10^{-4}$  (<1 célula en 10.000 leucocitos).

**Figura 8. Duración de la EMR negativa**



Un año después de completar el tratamiento, la proporción de pacientes con EMR indetectable en sangre periférica se mantuvo en 58,3% en el brazo de VenO, pero se redujo a 9,3% en el brazo de ClbO (diferencia: 49,07 [IC 95%: 41,20 - 56,95]). Asimismo, se confirmó una buena correlación entre la EMR y la SLP: los pacientes con EMR indetectable en sangre periférica tuvieron una SLP más larga que los pacientes con EMR detectable, independientemente de la respuesta clínica (Figura 9).

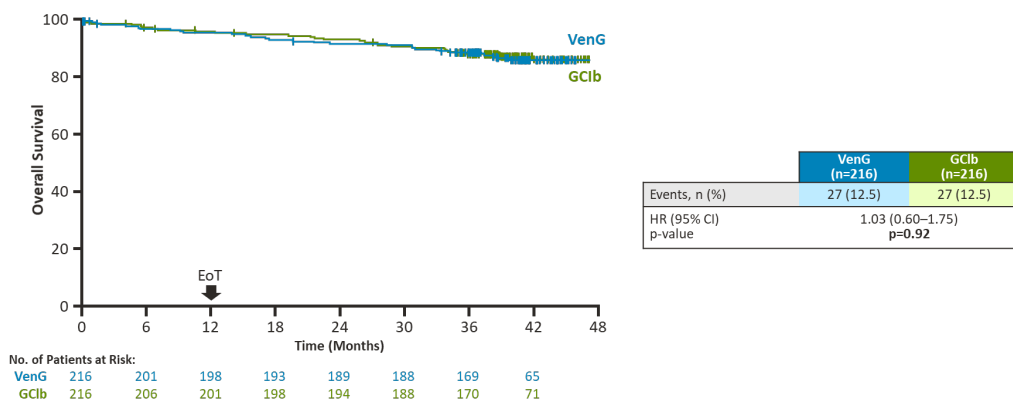
**Figura 9. Análisis land-mark. SLP según estado EMR y respuesta clínica tras finalizar el tratamiento en pacientes tratados con VenO**



**Supervivencia global**

Con una mediana de seguimiento de 39,6 meses (extremos: 0–47,3) y habiendo todos los pacientes acabado el tratamiento por lo menos dos años antes, no hubo diferencias en la SG entre VenO y ClbO (HR= 1,03; IC 95%: 0,60-1,75; p=0,92), hecho que debe atribuirse al corto seguimiento y al escaso número de muertes en cada brazo. Un total de 54 pacientes habían muerto, 27 pacientes (12,5 %) en cada brazo del estudio. La gráfica de Kaplan-Meier estimó una SG a los 36 de 88,9% [95% IC 84.6% a 93.2%] en el brazo de VenO y de 88,0% [95% IC 83,6% a 88,0%] en el brazo ClbO (Figura 10).

**Figura 10. Supervivencia Global**



### Supervivencia libre de eventos

La SLE (definida como muerte, progresión o inicio de un nuevo tratamiento) a los 24 meses fue del 87,18% en el brazo VenO y de 62,97% en el brazo ClbO (HR= 0,36; IC 95%: 0,24 – 0,54; P<0,0001).

### Tiempo hasta nuevo tratamiento anti leucémico

La necesidad de emprender un nuevo tratamiento fue inferior en el brazo de VenO en comparación con ClbO (HR=0,60, IC 95%: 0,37- 0,97, p=0,0340).

### Seguridad

Los aspectos relacionados con la seguridad de ambos tratamientos no se modificaron con un mayor seguimiento, confirmándose una mayor frecuencia de trastornos del metabolismo y gastrointestinales con VenO.

En el grupo VenO, el 77,8% de los pacientes recibió los 12 ciclos planeados de tratamiento. La mediana de la duración de exposición a venetoclax fue de 315 días (10,5 meses). La mediana de la intensidad relativa de dosis fue de 95,1% para venetoclax y 100% para obinutuzumab, con modificaciones de dosis en 43,3% y 38,3% de los pacientes, respectivamente.

Se observó al menos un acontecimiento adverso de cualquier grado en el 94,3% de los pacientes con VenO y en el 99,5% del grupo ClbO, respectivamente. La frecuencia de los acontecimientos adversos que llevaron a la retirada del tratamiento fue similar en ambos grupos (15,4% ClbO y 16,0% VenO). Asimismo, la incidencia de acontecimientos adversos de grado 3-4 fue similar en ambos brazos. El acontecimiento adverso de grado 3-4 más común fue la neutropenia, que ocurrió en el 52,8% y 48,1% de los pacientes con VenO y ClbO, respectivamente. Las tasas de neutropenia y neutropenia febril en ambos grupos fueron comparables. La duración media de la neutropenia fue la misma en los dos brazos (22 días). Se administró G-CSF se administró en el 43,5% y el 45,8% de pacientes en los brazos de VenO y ClbO, respectivamente; pocos pacientes interrumpieron el tratamiento como consecuencia de la neutropenia (2,4% y 2,3%, respectivamente). Se observó síndrome de lisis tumoral en 3 pacientes del brazo VenO (todos durante el tratamiento con obinutuzumab y antes de venetoclax) y en 5 pacientes en el brazo ClbO, respectivamente. Ninguno de estos eventos cumplió los criterios de Howard para SLT clínico.

En la tabla 1 se muestran los resultados de acontecimientos adversos de grado 3-4 que se registraron con una incidencia de  $\geq 3\%$  en ambos grupos.

**Tabla 1. Acontecimientos adversos (AA) de grado 3 o 4 con incidencia de  $\geq 3\%$**

Acontecimientos Adversos de grado 3 o 4	VenO (n=212)	ClbO (n=214)
Cualquier AA de grado 3-4, n (%)	167 (78,8)	164 (76,6)
<b>Trastornos de la sangre y órganos linfáticos</b>	128 (60,4)	118 (55,1)
Neutropenia	112 (52,8)	103 (48,1)
Trombocitopenia	29 (13,7)	32 (15,0)
Anemia	17 (8,0)	14 (6,5)
Leucopenia	5 (2,4)	10 (4,7)
Infecciones e infestaciones	37 (17,5)	32 (15,0)
Neumonía	9 (4,2)	8 (3,7)
<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento</b>	26 (12,3)	30 (14,0)
Reacciones relacionadas con la infusión	19 (9,0)	22 (10,3)
<b>Parámetros de laboratorio</b>	32 (15,1)	23 (10,7)
Disminución del recuento de neutrófilos	9 (4,2)	10 (4,7)
Aumento AST	5 (2,4)	7 (3,3)
Aumento ALT	4 (1,9)	7 (3,3)
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	25 (11,8)	12 (5,6)
Hiperglicemia	8 (3,8)	3 (1,4)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	17 (8,0)	7 (3,3)
Diarrea	9 (4,2)	1 (0,5)
<b>Trastornos cardíacos</b>	10 (4,7)	12 (5,6)
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>	13 (6,1)	8 (3,7)
<b>Trastornos vasculares</b>	14 (6,6)	7 (3,3)
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>	14 (6,6)	6 (2,8)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	10 (4,7)	7 (3,3)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	10 (4,7)	6 (2,8)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	6 (2,8)	7 (3,3)
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	2 (0,9)	8 (3,7)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ClbO: clorambucilo más obinutuzumab; VenO: venetoclax más obinutuzumab.

## CONCLUSIONES E INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO CLL14

### Introducción

El tratamiento de la LLC está cambiando de forma vertiginosa. En la actualidad los tratamientos en primera línea para pacientes con LLC y comorbilidades incluyen la quimioinmunoterapia con clorambucilo junto a obinutuzumab, bendamustina con rituximab, e ibrutinib administrado de forma indefinida hasta progresión o toxicidad. Ibrutinib es tratamiento de elección en pacientes con alteraciones de *TP53* y pacientes con LLC y genes de IGHV no mutados. Tales tratamientos, sin embargo, no están exentos de efectos adversos ni de inconvenientes. Por ejemplo, la quimioinmunoterapia tiene un efecto mielosupresor que conlleva un mayor número de infecciones, facilita la selección de clonas leucémicas resistentes (mutaciones de *TP53* o *NOTCH1*) y se ha asociado a un mayor riesgo de padecer cánceres incluyendo mielodisplasias y leucemias agudas mieloblásticas. En cuanto al ibrutinib, los efectos secundarios más importantes son de carácter cardiovascular (arritmias cardíacas e hipertensión arterial), infecciones y hemorragias que en algunos casos pueden ser graves; por otro lado, dado que se trata de un tratamiento que se administra de forma indefinida el peligro de interacciones con otros fármacos puede ser más relevante y existen datos que apuntan a que su administración indefinida puede favorecer la aparición de mutaciones que conllevan resistencia al tratamiento.

### Justificación del estudio CLL14

En el escenario actual, es muy deseable disponer de tratamientos no citotóxicos y de duración limitada. A continuación, se especifican las características que idealmente debieran de tener tales tratamientos:

- No mielosupresores.
- Sin riesgo de facilitar segundas neoplasias.
- Toxicidad moderada y fácilmente manejable.
- Evitar la selección de clonas leucémicas resistentes
- Asegurar la toma de medicación por parte de los pacientes (“adherencia” al tratamiento).
- Ahorrar costes al tratarse de un tratamiento limitado en el tiempo y también bajo la hipótesis de que un tratamiento de duración fija se acompañaría de una menor necesidad de recursos sanitarios.
- Mejorar la percepción de enfermedad por parte del paciente, así como su calidad de vida.

En el estudio CLL14 pacientes con LLC previamente no tratados con comorbilidades definidas por CIRS > 6, ACr < 70ml/min. o edad > 70 años fueron randomizados a recibir VenO durante doce meses (n=216) o 12 ciclos de ClbI administrado los días 1 y 15 de cada ciclo en combinación con obinutuzumab durante 6 meses (n=216). Las características demográficas eran similares en ambos grupos de pacientes. La mediana de edad fue de 72 años. En cuanto a las variables clínicas no se observaron diferencias entre ambos grupos. Globalmente, el 80% tenían estadios clínicos avanzados (Binet B-C), 60% IGHV no mutada, 8% del (17p) y el 10% de *TP53*.

El principal objetivo del estudio fue SLP valorada por los investigadores; la SLP se correlaciona con la SG y es el parámetro que tanto la FDA como la EMA toman en consideración para incluir a un nuevo medicamento dentro del arsenal terapéutico para las neoplasias. Los objetivos secundarios fueron la SLP evaluada por un comité de revisión independiente, EMR no detectable, tasa de RC y globales, tasa de EMR en pacientes con RC, y SG.

Es importante señalar que en el estudio CLL14 se empleó como brazo comparativo clorambucilo-obinutuzumab, régimen que era considerado como de referencia por las agencias reguladoras en el momento que se diseñó el estudio. Además, el clorambucilo, solo o acompañado de otros agentes (por ejemplo, obinutuzumab) se ha empleado como régimen de referencia en otros ensayos clínicos (PCYC-1115 (RESONATE.2), PCYC-1130 (ILLUMINATE)).

### Datos de eficacia

Después de una mediana de seguimiento de 28,1 meses, el estudio CLL 14 demuestra que VenO proporciona un beneficio superior frente a ClbO con respecto a: SLP, tasa global de respuestas, RCs, EMR no detectable y duración de la respuesta.

Es importante señalar que los resultados fueron validados por un comité de revisión independiente, cosa de la que carecen otros estudios. El riesgo relativo de progresión o muerte se redujo en un 65% en pacientes que recibieron tratamiento con VenO frente a ClbO. A diferencia de otros tratamientos para la LLC (por ejemplo, quimioinmunoterapia, ibrutinib), la combinación VenO administrada durante un periodo de tiempo fijo permite alcanzar tasas de RCs de cerca de un 50% y además con EMR indetectable en un 75% de casos en sangre periférica y un 60% en médula ósea. Asimismo, la observación de que las respuestas se mantienen después de 12 meses de finalizado el tratamiento es de gran importancia práctica.

En cuanto a los efectos tóxicos, el estudio CLL14 muestra que la combinación VenO es segura, máxime teniendo en cuenta de que estamos hablando de una población con LLC incluida en el ensayo con edad avanzada y múltiples comorbilidades. Por ello cabe esperar que la seguridad observada se haga extensible a todo el colectivo de pacientes con LLC.

### Situación actual

Con fecha del 12 de marzo del 2020, la EMA aprobó VENCLYXTO® (venetoclax) en combinación con obinutuzumab para el tratamiento de pacientes con LLC no tratada previamente, independiente del estado funcional del paciente (“fitness”) y de la presencia o no de comorbilidades.

A falta de estudios que hayan evaluado la eficacia de esta combinación en pacientes con LLC sin comorbilidades, existen datos que sugieren que este régimen puede beneficiar, no solo a pacientes con comorbilidades, sino a todos los pacientes con LLC. A continuación, se detallan los aspectos a considerar:

- 1) La LLC es una enfermedad que afecta principalmente a pacientes de edad avanzada y por ende con comorbilidades. La población incluida en el estudio CLL14, con una mediana de edad de 72 años y una puntuación media en la escala de comorbilidades CIRS de 8 puede por tanto considerarse representativa de la población general de personas con LLC.
- 2) La edad avanzada y presencia de comorbilidades son factores de mal pronóstico, de manera que es esperable que el beneficio observado en los pacientes incluidos en el estudio CLL14 se confirme en otros pacientes con LLC independiente de su edad y comorbilidades. En este sentido, existe el antecedente del estudio PCYC-1115 (RESONATE-2) en el cual se incluyeron pacientes con LLC de edad avanzada que fueron randomizados a ibrutinib o clorambucilo y que llevó a la aprobación de ibrutinib para el tratamiento de todos los pacientes con LLC independientemente de la edad.



- 3) No existen datos que hayan comparado de forma directa venetoclax, junto a obinutuzumab, frente a otros regímenes de referencia en pacientes con LLC de menos de 65 años, tales como FCR o bien BR así como Ibrutinib con rituximab. Sin embargo, las comparaciones indirectas, a pesar de sus limitaciones, ofrecen alguna información de interés. Por ejemplo, un estudio reciente apunta a que la combinación VenO resulta en una SLP más prolongada que FCR y BR. Además, VenO consigue tasas superiores de RC y EMR negativa que el ibrutinib<sup>23</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Montserrat E, Moreno C. Chronic Lymphocytic Leukemia: a short overview. *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 7 (Supplement 7): vii 320-i325.
2. Döhner H et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000; 343(26): 1910-6.
3. Baliakas P et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations and clinical impact. *Blood.* 2019;133(11):1205-16.
4. Hallek M et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-60.
5. Eichhorst B et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: v78-84.
6. Eichhorst B et al. *Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): vi50-54.
7. Burger et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2015; 373: 2425-2437.
8. Mato AR et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica* 2018; 103: 874-879.
9. Woyach JA et al. BTKC481S -Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2017; 35:1437-1443.
10. Souers AJ et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nature Medicine* 2013; 19 (2): 202-208.
11. Roberts AW et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia [supplement]. *N Engl J Med.* 2016; 374(4):311-322.
12. Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood.* 2019;134 (2): 111-122.
13. Seymour J et al. Venetoclax–rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378:1107-1120.
14. Davids MS, Hallek M, Wierda WG, et al. Comprehensive safety analysis of venetoclax monotherapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2018; 24 (18): 4371-4379.
15. Guía Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC) <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2019/06/03/Guia-Clinica-LLC-con-Aval.pdf>.
16. Shanafelt TD et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5): 432-443.
17. Woyach JA et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379(26):2517-28.
18. Moreno C et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.
19. Goede V et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New Engl J Med* 2014;370:1101-10.
20. Flinn IW, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019; 133 (26): 2765-2775.
21. Fischer K, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2019; 380:2225–2236.
22. Fischer K et al. Quantitative analysis of minimal residual disease (MRD) shows high rates of undetectable MRD after fixed-duration chemotherapy-free treatment and serves as surrogate marker for progression-free survival: A prospective analysis of the randomized CLL14 trial.

Presented at the 61st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7-10, 2019; Orlando, FL. Oral Presentation #36.

23. Davids MS et al. Indirect Treatment Comparison Analysis of Venetoclax + Obinutuzumab with Standard Frontline Regimens for Chronic Lymphocytic Leukemia. Presented at the 2019 International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, Edinburgh, Scotland, 20–23 September 2019. Poster#2101.
24. Stephens DM. Venetoclax and obinutuzumab for frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019;134(20):1691-1696.