



Informe de Posición de la SEHH

Ibrutinib más venetoclax en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en primera línea

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma linfocítico de célula pequeña (LLP), ambos considerados como la misma entidad en las últimas clasificaciones (1), ha cambiado sustancialmente en los últimos años con la incorporación de diversas nuevas pequeñas moléculas orales que, por lo general, han mejorado la eficacia y seguridad de la inmunoterapia tradicional (2).

Entre los nuevos fármacos, los inhibidores del receptor de la célula B (BCRi) fueron los primeros en desarrollarse, fundamentalmente, mediante la inhibición de la tirosinasa de Bruton (BTKi) y de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) delta, aunque estos últimos se emplean hoy en día escasamente debido a su menor eficacia y mayor toxicidad (3). Los BTKi consiguen un control adecuado de la LLC, con mejoría de la supervivencia y de la seguridad, aunque con una relativa baja tasa de respuestas profundas y falta de obtención de enfermedad mínima residual (EMR) cuando se emplean en monoterapia. Por ello, el tratamiento de los pacientes cuando se utilizan en monoterapia debe realizarse hasta la progresión o intolerancia, es decir, en principio, de forma indefinida (4).

Ibrutinib, el primer BTKi desarrollado, dispone de resultados en LLC en primera línea (LLC 1L) con cerca de 8 años de seguimiento, y se halla muy implantado en el tratamiento actual de los pacientes con LLC tanto en primera línea como en el contexto de refractariedad/recaída (LLC RR) frente a otras alternativas terapéuticas (5). En los últimos años han aparecido otros BTKi covalentes como acalabrutinib (6) y zanubrutinib (7), más selectivos que ibrutinib, lo que hacen que dispongan de un mejor perfil de seguridad, debido a un menor número de efectos adversos *off-target*, principalmente en lo referente a la toxicidad cardiovascular. Incluso, recientemente, un ensayo clínico que comparó zanubrutinib con ibrutinib en pacientes con LLC RR ha evidenciado mejores resultados en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y toxicidad en los pacientes que recibieron zanubrutinib (8). Aun así, estos resultados deben consolidarse con un mayor seguimiento de los pacientes de dicho estudio.

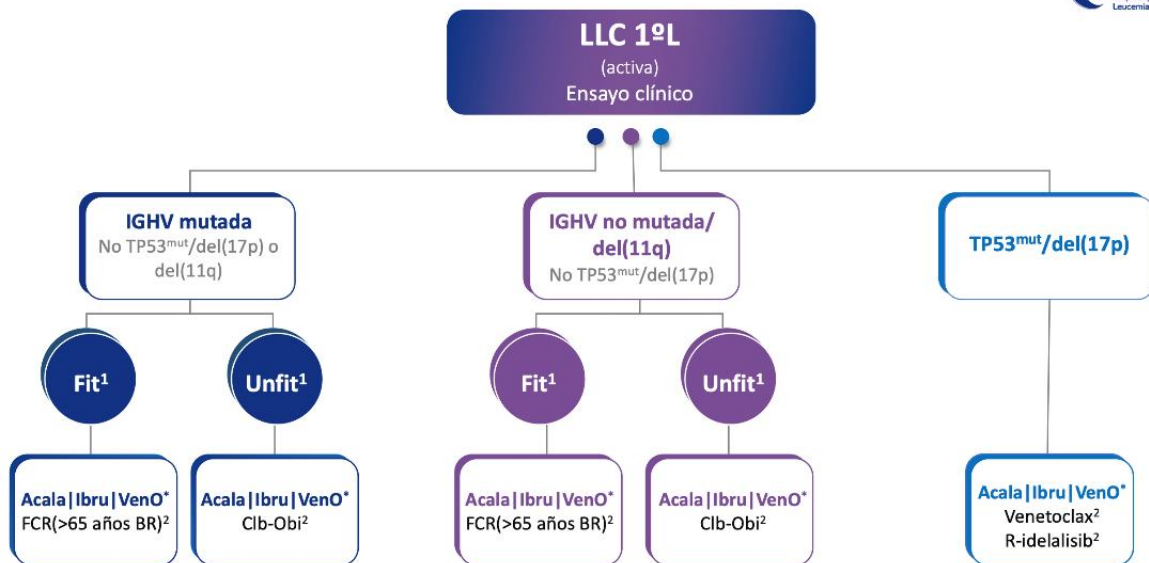
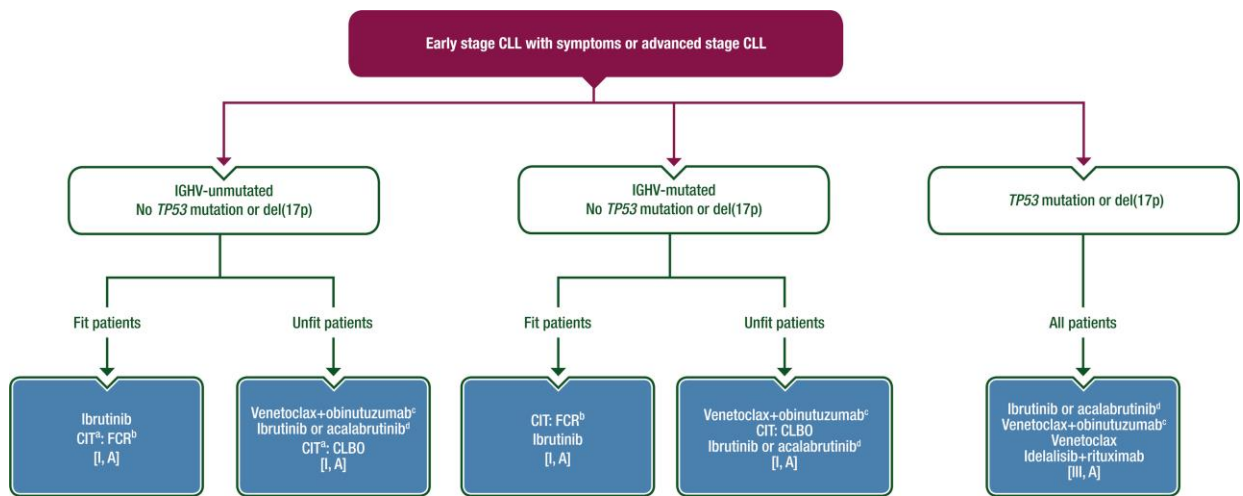
Un segundo mecanismo de abordaje de la LLC lo constituye la inhibición selectiva de BCL2, lo que facilita la apoptosis del linfocito B clonal de la LLC. Venetoclax, el único BCL2i comercializado en la actualidad, produce una mayor profundidad de respuestas que los BTKi y tiene un perfil de seguridad diferente, en el que principalmente debemos considerar la producción inicial de síndrome de lisis tumoral y la toxicidad hematológica en forma de citopenias (9). El desarrollo clínico de venetoclax, tanto en el tratamiento de la LLC 1L como RR se ha producido fundamentalmente en combinación con anticuerpos monoclonales antiCD20 y, es por ello, que con la intención de ofrecer al paciente la posibilidad de tratamientos limitados en el tiempo, hoy en día la combinación de venetoclax con obinutuzumab (un año de tratamiento en LLC 1L) (10) o con rituximab (dos años de tratamiento en LLC RR) están disponibles para su uso en la práctica clínica habitual (11).

El tratamiento finito tiene beneficios indudables como son el permitir a los pacientes periodos libres de tratamiento, evitar resistencias a los fármacos, evitar la toxicidad acumulada del tratamiento, disminuir el coste económico, pero, sobre todo, en los pacientes de riesgo biológico alto, y más en aquellos con delección 17p/ mutación de TP53, y, en parte también en los que no tienen mutación de IGHV, la comparación indirecta con el tratamiento continuado con BTKi favorece a este último, lo que hace que se deban seguir explorando opciones de tratamiento limitado en el tiempo.

En los últimos años, una de las estrategias que se investiga es la posibilidad de realizar tratamientos limitados en el tiempo, tanto en el contexto del paciente con LLC 1L (12) como del RR, mediante la terapia combinada de uso de un BTKi y de BCL2i, a los que, en ocasiones, se añade, además, obinutuzumab, como anticuerpo monoclonal antiCD20 (13). El tratamiento combinado puede realizarse mediante un enfoque de tratamiento fijo en cuanto a su duración, o bien basarse la suspensión del mismo en la obtención de EMR negativa.

Las actuales recomendaciones de las guías de la *European Society for Medical Oncology (ESMO)* incorporan en sus algoritmos de LLC 1L la evidencia surgida tras las publicaciones de los resultados a largo término con ibrutinib y de acalabrutinib, y de las combinaciones de venetoclax con obinutuzumab (14). Por su parte, las Guías del GELLC en su última edición, sitúan a los tres tratamientos como opción posible y mejor en todos los contextos que el tratamiento con inmunoterapia (15).

Tratamiento de los pacientes con LLC en primera línea (Guías ESMO y GELLC)
(14), (15).



Ibrutinib en combinación con venetoclax en un esquema de duración fija de 15 ciclos de ibrutinib, en los que en los 12 ciclos finales se añade venetoclax, ha obtenido la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en agosto de 2022 para pacientes adultos con LLC sin tratamiento previo, lo que supone el primer régimen totalmente oral, de una única administración diaria y de duración fija con un BTKi más un BCL2i en pacientes con LLC 1L (16), (17).

FARMACOLOGÍA

Ibrutinib es un BTKi covalente que inhibe la proliferación de la célula B y su supervivencia al unirse de un modo potente e irreversible a BTK. El bloqueo de BTK inhibe la vía de señalización del BCR, frecuentemente activo de un modo aberrante en neoplasias de línea B (18). Ibrutinib, por ello, inhibe tanto la proliferación y supervivencia de los linfocitos B de la LLC y la migración celular y adhesión a sustratos. La dosis recomendada para el tratamiento de la LLC, tanto en monoterapia como en combinación, es de 420 mg por vía oral (1 comprimido de 420 mg o 3 cápsulas de 140 mg) y en su combinación con venetoclax en el tratamiento de la LLC 1L la duración del mismo es de 15 ciclos de 28 días cada uno (420 días, 14 meses). Venetoclax es un inhibidor potente y selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2, muy sobreexpresada en la LLC.

Venetoclax se une al sitio de unión del dominio BH3 de BCL-2 y desplaza a algunas proteínas proapoptóticas, como BIM, permeabilizando la membrana mitocondrial, activando las caspasas e induciendo la apoptosis (19). La dosis de inicio es de 20 mg de venetoclax oral una vez al día durante 7 días (se dispone de comprimidos de 10 mg, 50 mg y 100 mg). La dosis tiene que aumentar de forma gradual durante un período de 5 semanas (20 mg semana 1, 50 mg semana 2, 100 mg semana 3, 200 mg semana 4 y 400 mg semana 5 y posteriores) para reducir gradualmente la masa tumoral (citorreducción) y disminuir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT). En la combinación con ibrutinib para el tratamiento de pacientes con LLC 1L, debe iniciarse el día 1 del ciclo 4 de ibrutinib, por lo que el tratamiento debe comprender un máximo de 12 ciclos de 28 días (336 días, 11,2 meses). Cabe destacar, que la combinación de ibrutinib y venetoclax produjo un incremento en la exposición a este último, lo cual puede deberse a una interacción mediada por el transportador, el cual puede aumentar la biodisponibilidad o reducir el aclaramiento del componente.

Por lo tanto, ibrutinib y venetoclax tienen mecanismos de acción diferentes y complementarios que pueden actuar, además, sinérgicamente, como se ha observado en modelos preclínicos en los que se produjo un aumento de la apoptosis celular y de la actividad antitumoral en comparación con los dos medicamentos por separado. Ibrutinib moviliza las células de la LLC fuera de los territorios linfoides como, por ejemplo, los ganglios linfáticos, e inhibe su proliferación. Además, la inhibición de BTK incrementa la dependencia de las células de la LLC del BCL-2 y acelera la muerte de la célula apoptótica. Por último, la acción combinada de ibrutinib y venetoclax elimina las subpoblaciones de las células en división y en reposo de la LLC.

ESTUDIOS DE EFICACIA DE LA COMBINACIÓN LIMITADA EN EL TIEMPO IBRUTINIB + VENETOCLAX EN LLC 1L

Los estudios que han permitido la indicación de ibrutinib en combinación con venetoclax (I+Ven) en el tratamiento de los pacientes con LLC en primera línea, han sido el ensayo clínico de fase 3 CLL3011 o GLOW (20) y el estudio de fase 2 1142 o CAPTIVATE (21), (22). El primer de ellos fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, internacional y abierto de eficacia y seguridad que comparó el tratamiento con I+Ven frente a clorambucilo más obinutuzumab (Clb+Obi) en una cohorte de pacientes con LLC/LLP previamente no tratados y con criterios de tratamiento según el Grupo Internacional de estudio de la LLC (iwCLL) (23). La población del estudio incluyó a pacientes de ≥ 65 años o menores con comorbilidades y sin del17p o mutación *TP53* conocida. Por su parte, el ensayo clínico 1142, un estudio de fase 2 multicéntrico e internacional, incluyó pacientes entre 18 y 70 años con o sin del17p o mutación de *TP53*, en dos cohortes, la primera de ellas de duración fija similar a la del estudio GLOW, en la que el ECOG de los pacientes debía ser 0-2 y una segunda cohorte de tratamiento dirigido según el estado de la EMR, con ECOG de los pacientes 0-1.

La indicación obtenida por la combinación I+Ven para el tratamiento de los pacientes con LLC 1L se basa en los resultados del ensayo GLOW y de la cohorte de duración fija del CAPTIVATE, que serán objeto de análisis en el presente Informe de Posicionamiento de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (IPS).

Estudio GLOW (CLL3011). Eficacia

El ensayo reclutó un total de 211 pacientes, 106 recibieron I+Ven y 105 enfermos Clb+Obi. El tamaño se determinó asumiendo alcanzar una tasa de riesgo (HR) de 0,50 de mejoría en la rama experimental en comparación con el control en la variable principal. La variable principal fue la supervivencia libre de progresión determinada por el comité de revisión independiente (CRI) y como variables secundarias se incluyeron la tasa de EMR en médula ósea (MO) por secuenciación masiva (NGS), la tasa de respuestas completas (RC), la tasa global de respuestas (TGR), supervivencia global (SG), la tasa de mejoría en la cifra de plaquetas y de hemoglobina, el tiempo hasta la mejora según el índice FACIT-Fatigue y, evidentemente, los aspectos relacionados con la seguridad.

Aunque pacientes con del17p o mutación *TP53* conocida en el momento del *screening* fueron excluidos, se permitió la participación en el mismo en los que se desconocía el estado de la mutación de *TP53*. Tras la aleatorización se observó que 9 pacientes (4,3 % del total) tenían mutación *TP53* (7 en la rama de I+Ven y 2 en la de Clb+Obi).

Hasta el momento se han presentado datos iniciales con un seguimiento de 27,7 meses (20), un segundo análisis con una mediana de 34,1 meses (24) y, en el congreso de la *American Society of Hematology* (ASH) del año 2022, una tercera actualización, con una mediana de seguimiento de 46 meses (25).

De los 106 pacientes de la rama experimental, completaron el tratamiento 82. Las 24 discontinuaciones se produjeron en 11 casos por efectos adversos, 4 muertes, 4 porque el paciente rechazó continuar el estudio, 3 por progresión de la enfermedad y 2 por decisión médica. En la rama control de Clb+Obi hubo 5 discontinuaciones, 2 por efectos adversos y 1 por rechazo del paciente, progresión de la enfermedad y por decisión médica. Cabe recordar que el tratamiento en la rama exploratoria fue de 420 días (14 meses) mientras que en la de Clb+Obi fue de 168 días (5,6 meses).

La mediana de edad en ambos grupos fue de 71 años (rango 47-93 años) en ambas ramas del estudio. La Tabla 1 sintetiza las principales características basales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento que, por lo general, se hallaban equilibradas.

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes del ensayo GLOW.

Característica	Ibrutinib + Venetoclax (n = 106)	Clorambucilo + Obinutuzumab (n = 105)
Edad (años)	71	71
≥ 75 años (%)	33	35,2
Sexo, Varones (%)	55,7	60
Estadio Rai III-IV (%)	57,3	52,5
ECOG 1-2 (%)	67	62,9
Citopenias (%)	54,7	61,9
CIRS > 6 (%)	69,8	58,1
LDH elevada (%)	33	48,6
β ₂ microglobulina elevada (%)	69,8	73,3
Enfermedad voluminosa (≥ 5 cms) (%)	39	36,2
Estado IGHV no mutado (%)	51,9	51,4

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Scale. CIRS: Cumulative Illness Rating Scale.

En la Tabla 2 se reflejan las principales variables de eficacia, tanto primaria (SLP) como secundarias en el análisis inicial (27,7 meses) y en los dos posteriores realizados a los 34,1 y 46 meses de mediana de seguimiento. La HR de la SLP fue mejor que la previamente fijada de 0,50, en los tres momentos del seguimiento referidos (0,22, 0,18, 0,21).

Tabla 2. Resultados de eficacia del ensayo clínico GLOW.

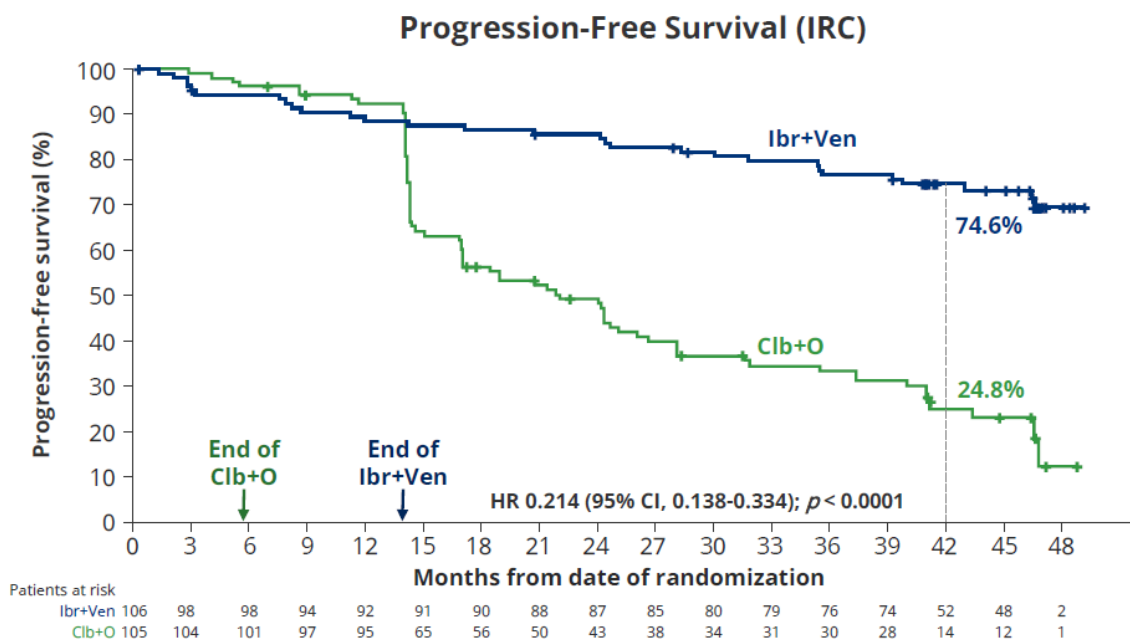
Variable	Análisis inicial (27,7 meses) I+Ven vs Clb+Obi	Análisis a los 34,1 meses I+Ven vs Clb+Obi	Análisis a los 46 meses I+Ven vs Clb+Obi
SLP	Estimada a 24 meses 84,5 % vs 44,1 % (21 meses) (HR: 0,22)	Estimada a 30 meses 80,5 % vs 35,8 % (23,7 meses) (HR: 0,18)	Estimada a 42 meses 74,6 % vs 24,8 % (HR: 0,21)
Tasa de EMR negativa*	Final de tratamiento: 55,7 % vs 21 % (RR: 2,65)Φ	12 meses tras fin de tratamiento (SP): 49,1 % vs 12,4 % (RR: 3,97)	27 meses tras fin de tratamiento (SP): 37,7 % en rama de I+Ven (17 % de descenso en 2 años)
RC	38,7 % vs 11,4 % (P < 0,0001)	40,6 % vs 12,4 %	
TGR	86,8 % vs 84,8 %		
DOR		90 % vs 41 % (a los 24 meses)	
SG	HR: 1,048 (11 vs 12 fallecimientos)	A 36 meses, 89,5 % vs 84,3 % (HR: 0,52). 11 vs 16 fallecimientos	A 42 meses, 87,5 % vs 77,6 % (HR: 0,48; P = 0,0025) (15 vs 30 fallecimientos)
Mejoría hematológica sostenida	44,5 % vs 50,5 % (hemoglobina) 24,5 % vs 29,5 % (plaquetas)		
Tiempo hasta mejora en índice FACIT-Fatiga	5,59 meses vs 3,75 meses (HR: 1,37)		
Duración de la respuesta	Estimada a 24 meses (análisis landmark): 89,9 % vs 41,2 %	Estimada a 30 meses (análisis landmark): 86,7 % vs 35,5 %	
Tiempo hasta siguiente tratamiento		HR 0,147 (P < 0,0001)	HR: 0,155 (P < 0,0001)

I+Ven: Ibrutinib + Venetoclax. Clb+Obi: Clorambucilo + Obinutuzumab. HR: Hazard Ratio. RR: Razón de Riesgo. SLP: Supervivencia libre de progresión. EMR: Enfermedad mínima residual. RC: Respuesta Completa. TGR: Tasa Global de Respuestas. DOR: Duración de la Respuesta. SG: Supervivencia Global. *Por NGS. Φ La concordancia entre la EMR en médula ósea y sangre periférica fue del 92,9 %.

El análisis de subgrupos de la SLP benefició a la combinación de la rama exploratoria en lo referente a edad, sexo, estadio clínico, CIRS, enfermedad voluminosa, estado mutacional de IGHV, del11q, LDH, β₂ microglobulina y existencia de citopenias previas. De las 11 muertes informadas en el análisis inicial en la rama de I+Ven, 3 fueron por causas generales, incluyendo muertes súbitas, 3 por infecciones, 2 por causas cardiovasculares, 1 por otra neoplasia, 1 por

una enfermedad del sistema nervioso y 1 por transformación a síndrome de Richter. El 91,5 % de los pacientes no mutados y el 93,5 % de los mutados para IGHV no habían requerido un nuevo tratamiento a los 42 meses de inicio del estudio.

Figura 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) con una mediana de seguimiento de 46 meses, estimada por el Comité de Revisión Independiente del ensayo clínico GLOW (25).



Estudio CAPTIVATE (1142). Cohorte de duración fija. Eficacia

El estudio reclutó un total de 323 pacientes, de los que 159 participaron en la cohorte de duración fija (FD) (136 no tenían del17p), motivo de análisis en este IPS, ya que la indicación aprobada por la EMA ha sido la correspondiente a esta cohorte y no a la guiada por el estado de la EMR. El tamaño de la muestra se justificó al asumir que podría obtenerse en los pacientes sin del17p una tasa de RC del 50 % con la combinación I+Ven, lo que mejoraría significativamente el 31 % de RC obtenido con bendamustina, rituximab (BR) o el 40 % con fludarabina, ciclofosfamida, rituximab (FCR) en el ensayo clínico CLL10 del Grupo Alemán de Estudio de LLC. El tratamiento fue idéntico al utilizado en la rama exploratoria del ensayo GLOW. En el caso de progresión de la enfermedad tras completar los 15 ciclos de tratamiento, se podía reintroducir el ibrutinib de manera indefinida hasta progresión o toxicidad inaceptable.

En el caso de progresión tras más allá de dos años de finalizado el I+Ven, se podía volver a efectuar un tratamiento de 15 ciclos con el mismo esquema de I+Ven. La variable principal del estudio CAPTIVATE fue la tasa de respuestas completas (RC + RCi [respuesta completa con recuperación incompleta de médula ósea]) evaluada por el investigador, mientras que las secundarias incluyeron la DOR, la tasa de EMR negativa, TGR, reducción del riesgo de SLT, SLP, SG y la seguridad de la combinación. Como variables exploratorias se

analizaron la tasa de mejora de la hemoglobina, la tasa de mejora de la cifra de plaquetas y la TGR tras la reintroducción de ibrutinib después de la progresión de la enfermedad.

Se dispone de datos de la cohorte de FD con un seguimiento inicial de 27,9 meses (22) y un segundo análisis con una mediana de 38,7 meses (26).

A los 27,9 meses, a 4 pacientes se les volvió a administrar ibrutinib tras finalizar la FD por progresión, mientras que 5 habían recibido otro tratamiento. A los 38,7 meses, se sumaron a los anteriores 5 pacientes más retratados con ibrutinib, mientras que otros 6 recibieron otro tratamiento.

De los 159 pacientes de la rama de FD, discontinuaron el tratamiento durante los 3 ciclos iniciales de ibrutinib en monoterapia 6 enfermos (3 por efectos adversos [1 caso cada uno de hepatitis, rash eritematoso, hemorragia cerebral], 2 por retirada del consentimiento informado y 1 por muerte súbita en el día 23 de tratamiento en un varón de 54 años con hipertensión arterial). Otros 2 pacientes discontinuaron el ibrutinib por efectos adversos durante el tratamiento de combinación de I+Ven (1 caso de infarto cerebral hemorrágico y 1 parada cardíaca sinusal) y otros 4 enfermos ambos fármacos (2 por efectos adversos: [1 neumonía y 1 neutropenia con faringitis], 1 por progresión y 1 por decisión del investigador), con lo que completaron los 15 ciclos de tratamiento 147 pacientes (92,5 %).

La mediana de edad de los pacientes incluidos en la cohorte FD fue de 60 años (rango 33-71). La Tabla 3 resume las principales características basales de los pacientes de la cohorte de duración fija del ensayo y la Tabla 4 refleja los principales resultados de eficacia de la variable primaria, así como de las secundarias y exploratorias del estudio CAPTIVATE a los 27,9 meses y a los 38,7 meses de seguimiento.

Tabla 3. Características basales de los pacientes de la cohorte de duración fija del ensayo clínico CAPTIVATE.

Variable	Cohorte de Duración Fija CAPTIVATE (n = 159)
Edad, años (extremos)	60 (33-71)
Edad ≥ 65 años	28,3 %
Sexo, Varones	66,7 %
ECOG 0	69,2 %
Estadio Clínico de Rai III-IV	27,7 %
Enfermedad voluminosa ≥ 5 cm	30,2 %
Citopenias	
Hemoglobina ≤ 11 g/dL	23,3 %
Plaquetas ≤ 100 x 10 ⁹ /L	13,2 %
Citogenética determinada mediante FISH	
del17p	12,6 %
del11q	17,6 %
+12	14,5 %
	34 %

del13q, aislada Normal	20,8 %
TP53 mutado, del17p y/o TP53 mutado	10,1 %, 17 %
IGHV no mutado	56 %
Cariotipo complejo	19,5 %

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabla 4. Principales resultados de eficacia de los pacientes de la cohorte de duración fija del ensayo clínico CAPTIVATE.

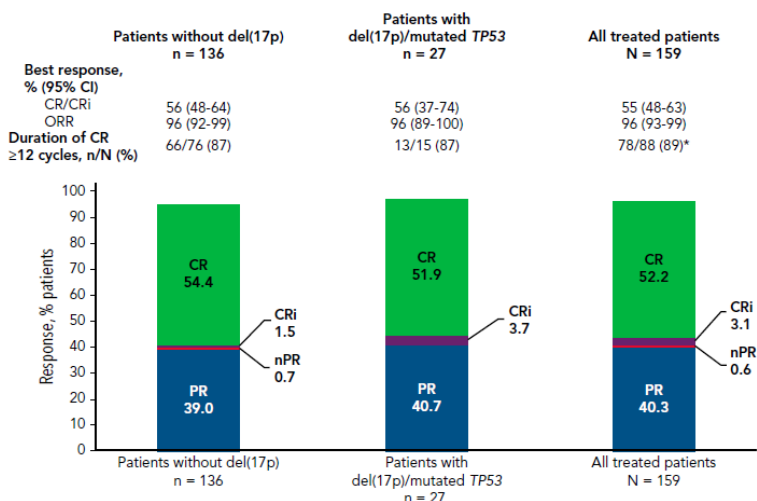
Variable	Análisis a los 27,9 meses	Análisis a los 38,7 meses
Tasa de RC (RC + RCi) (%)	55,3	57,2
Tasa de RC en del17p (%)	55,6	
TGR (%)	96,2	
TGR del17p (%)	96,3	
Tasa de RC duraderas (> 1 año) (%)	49,1	53,5
Tasa de RC duraderas en del17p (%)	48,1	
Progresión durante tratamiento	0	0
DOR	A 24 meses, 94,7 %	A 30 meses, 88,6 %
DOR del17p	A 24 meses, 96,1 %	A 30 meses, 89,8 %
Mejor Tasa de EMR negativa, SP y MO	77 % y 60 %	
Mejor Tasa de EMR negativa, SP y MO, del17p	81 % y 41 %	
SLP	A 24 meses, 94,8 %	A 36 meses, 88,1 %
SLP del17p/TP53 mutado	A 24 meses, 84,1 %	A 36 meses, 79,9 %
SG	A 24 meses, 98,1 %	A 36 meses, 98,1 %
SG del 17p/TP53 mutado	A 24 meses, 96,2 %	A 36 meses, 96,2 %
Reducción del riesgo de hospitalización con inicio de venetoclax para prevenir SLT	Tras 3 ciclos de ibrutinib disminución del 39,6 % al 17,6 %	
Mejoría hematológica sostenida (población global)	41,5 % (hemoglobina) 17,6 % (plaquetas)	45,9 % (hemoglobina) 19,5 % (plaquetas)

RC: respuesta completa. RCi: respuesta completa con recuperación hematológica incompleta. TGR: tasa global de respuestas. DOR: duración de la respuesta. EMR: enfermedad mínima residual. SP: sangre periférica. MO: médula ósea. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. SLT: síndrome de lisis tumoral.

La tasa de RC fue superior al 50 % predefinido antes del inicio del estudio y fue consistente en el análisis de subgrupos de las principales características basales. Únicamente, la tasa de RC fue superior en los pacientes con enfermedad no voluminosa en comparación con los que sí tenían masas adenopáticas ≥ 5 cm (66 % vs 31 %) y en los que tenía IGHV no mutada (62 % vs 47 %). En la última actualización, la tasa de EMR negativa en sangre periférica a los 12 meses post-tratamiento fue 42,8 % para los pacientes de la serie global

evaluables y 43,4 % para los enfermos con del17p. En la última evaluación efectuada con una mediana de 38,7 meses, 26 pacientes habían progresado y 3 habían fallecido (2 por eventos cardíacos, incluyendo una muerte súbita y 1 por hemorragia intracraneal). En abril de 2022, 12 pacientes de la cohorte de FD que habían progresado habían sido retratados con ibrutinib. De los 11 con datos de repuesta, 9 habían alcanzado respuesta parcial (RP), 1 RP con linfocitosis y 1 enfermedad estable.

Figura 2. Resultados de la variable principal del estudio CAPTIVATE, tasa de respuestas completas (22).



ESTUDIOS DE SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN LIMITADA EN EL TIEMPO IBRUTINIB + VENETOCLAX EN LLC 1L

Se incluyen en este apartado los **datos de seguridad de los estudios GLOW y CAPTIVATE**, en este caso, los pertenecientes a la **cohorte de duración fija**, a los que se **suman los datos de seguridad de los pacientes de la cohorte de EMR correspondientes a los 16 ciclos previos a la aleatorización** de dicho ensayo clínico.

La exposición del tratamiento a I+Ven en el ensayo GLOW fue más de dos veces superior a la de Clb+Obi. En dicho estudio, tras los 3 primeros ciclos de ibrutinib, solo el 1,9 % de los pacientes permanecían en el grupo de riesgo alto de desarrollar SLT. En el ensayo GLOW no hubo casos de SLT en comparación con los 6 casos (5,7 %) observados en el Clb+Obi.

La Tabla 5 refleja el porcentaje de efectos adversos y efectos adversos graves en las dos ramas del ensayo clínico GLOW y en la serie global del CAPTIVATE (323 pacientes).

Tabla 5. Efectos adversos en los pacientes de los estudios GLOW y CAPTIVATE*.

	GLOW I+Ven (n = 106)	GLOW Clb+Obi (n = 105)	CAPTIVATE (n = 323)
Cualquier EA	99,1	94,3	99,7
Cualquier EA ≥ Grado 3	75,5	69,5	64,7
Cualquier EA relacionado con la medicación del estudio	84	92,4	95
Cualquier EA relacionado con la medicación del estudio ≥ Grado 3	57,5	64,8	56
Cualquier EA grave	46,2	27,6	21,7
Cualquier EA grave ≥ Grado 3	38,7	21,9	18,3
Cualquier EA grave relacionado con la medicación del estudio	24,5	19	12,1

*Los números indican porcentajes. I+Ven: ibrutinib + venetoclax. Clb+Obi: clorambucilo + obinutuzumab. EA: Efecto adverso.

En el ensayo GLOW los efectos adversos más frecuentes (> 10 %) en la rama de I+Ven fueron diarrea (50,9 %), neutropenia (34 %), náuseas (26,4 %), anemia (17,9 %), rash (17 %), infección urinaria (16 %), fatiga (15,1 %), edemas (15,1 %), vómitos (14,2 %), fibrilación auricular (14,2 %), hiporexia (13,2 %), hipertensión (13,2 %), infección respiratoria alta (12,3 %), trombocitopenia (11,3 %), artralgias (11,3 %), epistaxis (11,3 %), neumonía (10,4 %), estreñimiento (10,4 %) e hiperfosfatemia (10,4 %). Por su parte los pacientes de la rama de Clb+Obi (> 10 %) experimentaron principalmente neutropenia (53,3 %), reacción infusional (29,5 %), trombocitopenia (26,7 %), náuseas (25,7 %), fiebre (19 %), anemia (18,1 %), vómitos (13,3 %), infección respiratoria alta (13,3 %), diarrea (12,4 %), escalofríos (11,4 %) y tos (10,5 %). Por tanto, fueron más frecuentes (> 10 % de diferencia) en la rama de I+Ven la diarrea (50,9 vs 12,4 %), rash (17 vs 6,7 %), infección urinaria (16 vs 4,8 %), edemas (15,1 vs 2,9 %) y la fibrilación auricular (14,2 vs 1,9 %) y más frecuentes en los pacientes que recibieron Clb+Obi (> 10 % de diferencia) la neutropenia (53,3 vs 34 %), trombocitopenia (26,7 vs 11,3 %), reacción infusional (29,5 vs 0 %) y la fiebre (19 vs 6,6 %).

Los efectos adversos grado ≥ 3 fueron similares en ambas ramas de tratamiento; en la rama de I+Ven los más frecuentes fueron la neutropenia (28,3 %), diarrea (10,3 %), descenso de neutrófilos (8,5 %), hipertensión (7,5 %), fibrilación auricular (6,6 %), neumonía (6,6 %), hiponatremia (5,7 %) y trombocitopenia (5,7 %).

En la cohorte de FD y en la de EMR tras 16 ciclos (antes de la aleatorización) los efectos adversos (> 10 %) más frecuentes fueron diarrea (66,6 %), náuseas (44 %), neutropenia (42,1 %), artralgias (33,7 %), cefalea (26,6 %), infección respiratoria alta (26,3 %), fatiga (26,3 %), espasmos musculares (24,5 %), hematomas (21,7 %), vómitos (21,7 %), dispepsia (17,6 %), tos (17 %), otros hematomas (17 %), estreñimiento (16,1 %), mareo (16,1 %), hipertensión (15,8 %), trombocitopenia (15,8 %), rash (15,5 %), dolor de espalda (14,6 %), mialgias (14,6 %), estomatitis (13,9 %), dolor orofaríngeo (13,9 %), dolor en extremidades (13,3 %), fiebre (13 %), epistaxis (13 %), reflujo gastroesofágico (12,6 %), dolor abdominal (12,4 %), aftas bucales (11,8 %), petequias (11,5 %), palpitaciones (11,1 %) y sequedad cutánea (10,8 %). El 5,9 % de los pacientes presentaron fibrilación auricular. Los efectos adversos grado ≥ 3 más frecuentes fueron neutropenia (34,1 %) e hipertensión (6,8 %).

La incorporación del venetoclax al tratamiento inicial solo con ibrutinib de los 3 primeros ciclos, en general, no produjo toxicidad superior, aunque ocasionó que, en el estudio GLOW, aumentaran los efectos adversos entre el día 90 y el 180 en lo referente a diarrea (de 22,9 a 38,2 %), náuseas (de 12,5 a 21,3 %) y neutropenia (de 6,3 a 23,6 %). La hipertensión aumentó del 6,3 % en los primeros 90 días al 9,7 % a un año o más de tratamiento. En el estudio CAPTIVATE las diferencias en la frecuencia de efectos adversos entre el día 90 y 180 se observaron en la diarrea (33,1 vs 50,6 %), náuseas (19,3 vs 31,1 %) y neutropenia (8,9 vs 33 %). Además, el reflujo gastroesofágico aumentó del 5,9 % a los 3 meses frente al 9,5 % a un año o más de tratamiento y la hipertensión del 4,3 % al 11 %.

Efectos adversos graves (SAE) y de especial interés

En el estudio GLOW los principales SAE grado 3-4 en la rama de I+Ven fueron fibrilación auricular (6,6 %), neumonía (5,7 %), anemia (2,8 %), insuficiencia cardíaca (2,8 %) y diarrea (2,8 %), mientras que en la de Clb+Obi fueron neumonía (5,7 %), neutropenia febril (2,9 %), reacción infusional (2,9 %) y SLT (2,9 %). Tal como se ha referido, en la última actualización del GLOW se habían producido 15 muertes en la los pacientes que recibieron I+Ven (1 por progresión, 4 por infecciones, 4 por causas generales o desconocidas, 2 de origen cardíaco, 2 de origen en sistema nervioso central, 1 por neoplasia y 1 por eutanasia). En los pacientes tratados con Clb+Obi se habían comunicado 30 fallecimientos (2 por progresión, 11 por infecciones, 5 por causas generales o desconocidas, 4 por causa cardíaca, 3 atribuidas a patología del sistema nervioso central, 3 por neoplasias, 1 de origen hepatobiliar y 1 de causa respiratoria). En las dos ramas del ensayo clínico CAPTIVATE, con las consideraciones antes referidas a la de EMR, fueron neumonía (1,9 %), fibrilación auricular (1,9 %), celulitis (1,2 %) y neutropenia febril (1,2 %). Hubo un fallecimiento por muerte súbita.

La incorporación del tratamiento con venetoclax al ibrutinib inicial aumentó los SAE del 35,8 % al 48 % de los pacientes.

La Tabla 6 resume los principales efectos adversos de especial interés en los estudios 3011 y 1142.

Tabla 6. Efectos adversos de especial interés (EAI) en los estudios GLOW y CAPTIVATE.

EAI (cualquier grado, grado 3-5)	I+Ven. Estudio GLOW (n = 106)	Clb+Obi. Estudio GLOW (n = 105)	I+Ven. Estudio CAPTIVATE (n = 323)
Hemorragias	34,9 %, 3,8 %	7,6 %, 1 %	60,7 %, 0,9 %
SLT	0 %, 0 %	5,7 %, 5,7 %	0,3 %, 0,3 %
Citopenias	55,7 %, 39,6 %	70,5 %, 58,1 %	55,7 %, 38,4 %
Infecciones	12,3 %, 10,4 %	8,6 %, 6,7 %	8 %, 7,4 %
Neumonías	5,7 %, 5,7 %	5,7 %, 5,7 %	7,8 %, 7,1 %
Sepsis	1 %, 1 %	1 %, 1 %	0,9 %, 0,6 %
Fibrilación auricular	14,2 %, 6,6 %	1,9 %, 0,9 %	5,9 %, 1,5 %
Arritmias ventriculares	0 %, 0 %	0 %, 0 %	0,9 %, 0,6 %
Otras arritmias	14,2 %, 2,8 %*	10,5 %, 1,9 %	17,3 %, 2,2 %
Insuficiencia cardiaca	4,7 %, 3,7 %	1 %, 1 %	0,3 %, 0,3 %
Hipertensión	14,2 %, 8,5 %	4,8 %, 1,9 %	16,4 %, 7,1 %
Ictus isquémico	2,8 %, 0,9 %	0 %, 0 %	0,6 %, 0 %
Segundas neoplasias	7,5 %	9,5 %	3,7 %
Hepatotoxicidad	6,6 %, 3,8 %	3,8 %, 1 %	4,3 %, 1,9 %
Diarrea	50,9 %, 10,4 %	12,4 %, 1 %	66,6 %, 4 %

I+Ven: ibrutinib + venetoclax. Clb+Obi: clorambucilo + obinutuzumab. SLT: síndrome de lisis tumoral. *4 fallecimientos atribuidos a esta causa en I+Ven del GLOW y 1 en CAPTIVATE. No se comunicaron fallecimientos por esta causa en la rama Clb+Obi del GLOW.

En lo referente a la edad, en el estudio GLOW y al establecer la comparación entre los pacientes mayores y menores de 70 años se observó en los pacientes mayores diferencias en la aparición de diarrea (56,7 % vs 41 %), neutropenia (38,8 % vs 25,6 %) y anemia (22,4 % vs 10,3 %). En dicho estudio la aparición de SAE fue mayor en los pacientes mayores de 70 años (58,2 % vs 25,6 %), así como en las discontinuaciones de ibrutinib (26,9 % vs 7,7 %). En el estudio CAPTIVATE al comparar a los pacientes mayores o menores de 65 años se observó una diferencia en la aparición de hipertensión (23,2 % vs 13,1 %), sin observarse diferencias significativas en la aparición de SAE o de discontinuaciones farmacológicas.

En los pacientes tratados con I+Ven del estudio GLOW se produjeron un total de 22,6 % de discontinuaciones de uno o ambos fármacos de la combinación; hubo 19,8 % de discontinuaciones de ibrutinib; las causas más frecuentes fueron la insuficiencia cardiaca (4,7 %), diarrea (2,8 %) y fibrilación auricular, neumonía e ictus isquémico (1,9 %, cada una). En los 323 pacientes de las dos fases del ensayo CAPTIVATE tratados con I+Ven, el 8 % de los pacientes discontinuaron alguno de los fármacos (5,9 % de los pacientes discontinuaron el

ibrutinib). Por último, reseñar que se produjo una reducción de dosis de alguno de los fármacos (I ó Ven) en el 20,8 % de los pacientes del GLOW y en el 12,3 % del CAPTIVATE.

CONCLUSIONES Y POSICIONAMIENTO DE LA SEHH SOBRE EL USO DE LA COMBINACIÓN IBRUTINIB + VENETOCLAX EN EL PACIENTE CON LLC EN PRIMERA LÍNEA

Eficacia

La aprobación de la combinación de duración fija I+Ven durante 15 ciclos de tratamiento (14 meses) se basa en el ensayo GLOW, un estudio de fase 3 con una población mayor y/o con comorbilidades y con una mediana de edad de 71 años y el estudio CAPTIVATE, un estudio de fase 2 realizado en pacientes más jóvenes (60 años de mediana en la cohorte de duración fija) (20), (22).

En lo referente al ensayo GLOW cabe reseñar que el objetivo primario, la SLP, se obtuvo en los tres cortes efectuados a los 27,7, 34,1 y 46 meses con HR estables de 0,21, 0,18 y 0,21, respectivamente, favorables a la rama exploratoria. De hecho, la SLP estimada a los 42 meses fue de 74,6 % vs 24,8 % en los pacientes tratados con I+Ven o Clb+Obi. También se han obtenido mejores tasas en lo referente a la profundidad y duración de la respuesta. Los pacientes de la rama de I+Ven obtuvieron mejores tasas de EMR; así, por ejemplo, a los 3 meses de finalizado el tratamiento en MO la EMR era del 52 % vs 17 % y en SP del 55 % vs 39 %.

Además, los pacientes del ensayo GLOW que alcanzaron EMR tuvieron mejores resultados en términos de SLP. La DOR también es superior en los pacientes con I+Ven (estimada a 30 meses de 86,7 % vs 35,5 %) y el riesgo hasta el próximo tratamiento se redujo el 84,5 % a los 42 meses. Uno de los aspectos que no se había alcanzado en los dos primeros seguimientos eran diferencias significativas en la SG. Probablemente, el mayor número de muertes relacionadas con el tratamiento en la rama de I+Ven durante los primeros meses produjo que no observasen diferencias significativas (con una disminución del riesgo de muerte del 51 %) hasta la última actualización (SG estimada a los 42 meses 87,5 % en los pacientes tratados con I+Ven y 77,6 % en los que recibieron Clb+Obi). El diseño de la combinación, con 3 ciclos iniciales de ibrutinib permite una disminución sustancial del riesgo de SLT.

La rama de FD del estudio CAPTIVATE, un estudio de fase 2 sin comparador, ha puesto de manifiesto en la variable primaria, la tasa de RC, que tanto en la población global como la que presenta del17p/TP53 mutado, se obtienen resultados del 55 %, mejores a otras opciones de tratamiento finito como las observadas en el estudio CLL10 en el tratamiento con BR (31 %) o FCR (40 %) y algo mejores que el tratamiento con venetoclax-obinutuzumab (49,5 %). A los 30 meses la DOR para los pacientes de la serie global y del subgrupo con del17p/TP53 mutado era del 89 % y 90 %, respectivamente. La EMR en los pacientes de la cohorte de duración fija de este estudio fue del 60 % en MO y 77 % en SP. De los pacientes con EMR en SP a los 3 meses del final de los 15 ciclos, el 78 % mantenían la EMR negativa al año de final del I+Ven. Aunque la SG a los tres años fue del 98 % tanto para el total de

enfermos de la cohorte FD del estudio CAPTIVATE, la SLP fue inferior en los pacientes con del17p/TP53 mutado que la serie global (80 % vs 88 %).

Seguridad

A pesar de que la tasa de EA, fue similar entre las dos ramas de tratamiento del ensayo GLOW (75,5 % vs 69,5 %), los SAE (46 % vs 28 %) y los EA relacionados con el tratamiento que produjeron la muerte en el mes posterior a la última dosis (6,6 % vs 0 %) fueron más frecuentes en los pacientes tratados con I+Ven. Entre los EA de grado ≥ 3 fueron más frecuentes con I+Ven la diarrea (10 % vs 1 %), hiponatremia (6 % vs 0 %), hipertensión (7,5 % vs 2 %) y la fibrilación auricular (7 % vs 0 %). Entre los SAE, cabe destacar, en el grupo experimental la fibrilación auricular, neumonías, anemia, diarrea e insuficiencia cardiaca, aunque no se observaron casos de SLT. Las discontinuaciones fueron más frecuentes en los pacientes tratados con I+Ven (21 % vs 8 %) y, aunque inicialmente se produjeron más fallecimientos en este grupo de pacientes, en la última actualización, con una mediana de seguimiento de 46 meses, el número de muertes fue la mitad que en el grupo de Clb+Obi (15 vs 30 casos).

En el estudio CAPTIVATE; con una mediana 11 años menor en la rama de FD que en el estudio GLOW, se observaron menos EA (65 %), SAE (22 %) y muertes (0,3 %) que en el GLOW. Discontinuaron el tratamiento el 6,5 % de los pacientes (3,7 % ibrutinib, 0,6 % venetoclax y 2,2 % ambos). En el análisis de los fallecimientos de ambos estudios, las muertes de origen cardiaco parecen relacionarse más con la edad avanzada, peor estado general según la escala ECOG, sexo masculino y factores de riesgo cardiovascular previos.

Posicionamiento

La EMA incrementó las indicaciones previas de Imbruvica® (ibrutinib) el 5 de agosto de 2022 para su uso en los pacientes con LLC en primera línea de la siguiente forma (17):

- IMBRUVICA 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 previamente tratados.

En la combinación I+Ven el tratamiento consiste en 3 ciclos iniciales de ibrutinib y 12 ciclos de la combinación de ibrutinib + venetoclax. La combinación I+Ven presenta datos sólidos de eficacia en cuanto a las variables principales analizadas en el estudio GLOW (SLP) y CAPTIVATE (tasa de RC), con un perfil de seguridad aceptable.

Las fortalezas de la combinación I+Ven en el tratamiento de los pacientes con LLC 1L se basan en:

1. Disponer de un tratamiento oral, administrado en una única toma, limitado en el tiempo, sin el uso de quimioterapia ni anticuerpos antiCD20, que demuestra resultados superiores en la SLP y en la profundidad de las respuestas, medida en términos de tasa de RC y consecución de EMR.
2. Disponer de datos actualizados en el caso del ensayo clínico GLOW, que demuestran una ventaja significativa en términos de SG.
3. Que, al ser un tratamiento limitado, no aparecen toxicidades añadidas más allá de los 15 ciclos del tratamiento.
4. La posibilidad de retratamiento con los fármacos de la combinación I+Ven en los pacientes que progresen y presenten criterios de tratamiento según el iwCLL (23).
5. La posible reducción de resistencias a los fármacos de la combinación y la potencial disminución del coste económico asociado al tratamiento finito.

Por otra parte, las debilidades vienen asociadas a:

1. Su toxicidad, principalmente en lo referente al área cardiovascular y en el contexto del paciente anciano.
2. El seguimiento, relativamente corto, que hace que existan incertidumbres en algunos grupos de pacientes.
3. La incertidumbre de su uso en el paciente de muy alto riesgo biológico (del17p/TP53 mutado), prácticamente ausente en el estudio GLOW y con pocos pacientes en el estudio CAPTIVATE. Además, en este último estudio, la SLP en dicha población de pacientes es del 80 % a los 36 meses, lo que puede indicar que la opción de un tratamiento continuado con BTKi sea preferible.

El uso de la combinación de duración fija de ibrutinib + venetoclax puede constituir tanto una fortaleza, sobre todo en los pacientes más jóvenes con alteraciones de alto riesgo genético salvo, probablemente, en los pacientes con del17p/TP53 mutado, en los que habrá que aclarar en próximos años, con un seguimiento mayor, si el tratamiento continuado con BTKi constituye una mejor opción, pero también con sus debilidades, sobre todo en pacientes mayores y/ con factores de riesgo cardiovascular por su toxicidad mientras dura el tratamiento de los 15 ciclos de ibrutinib (los 12 últimos asociados a venetoclax) (27). En los próximos años se dispondrá de datos de nuevas combinaciones de duración finita de ibrutinib u otros BTKi asociados a venetoclax e, incluso, obinutuzumab (28), (29).

La SEHH considera, por tanto, a ibrutinib + venetoclax una nueva opción de tratamiento limitada en el tiempo (15 ciclos, 14 meses), exclusivamente oral y de una única toma al día para los pacientes con LLC en primera línea y se estima preferente al igual que los BTKi en monoterapia (ibrutinib o acalabrutinib) administrados hasta progresión o intolerancia o el venetoclax más obinutuzumab (la otra opción finita). Probablemente, la decisión de uso de

unos u otros deba basarse en las características biológicas de la enfermedad, la edad, las comorbilidades, la preferencia del paciente y otras circunstancias, como la evolución de la pandemia por SARS-CoV-2 (30).

BIBLIOGRAFÍA

1. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1229–53.
2. Lipsky AH, Lamanna N. Novel combination approaches with targeted agents in frontline chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2023 Jan 1;129(1):18–31.
3. Hanlon A, Brander DM. Managing toxicities of phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):346–56.
4. Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*. 2018 Jan 25;131(4):379–86.
5. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022 Jun 14;6(11):3440–50.
6. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 18;395(10232):1278–91.
7. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1031–43.
8. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2022 Dec 13.
9. Wierda WG, Tambaro FP. How I manage CLL with venetoclax-based treatments. *Blood*. 2020 Apr 23;135(17):1421–7.
10. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Sep;21(9):1188–200.
11. Ma S, Seymour JF, Brander DM, Kipps TJ, Choi MY, Anderson MA, et al. Efficacy of venetoclax plus rituximab for relapsed CLL: 5-year follow-up of continuous or limited-duration therapy. *Blood*. 2021 Sep 9;138(10):836–46.
12. Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2095–103.
13. Huber H, Edenhofer S, von Tresckow J, Robrecht S, Zhang C, Tausch E, et al. Obinutuzumab (GA-101), ibrutinib, and venetoclax (GIVe) frontline treatment for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022 Mar 3;139(9):1318–29.
14. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Jan;32(1):23–33.
15. guias_gellcv1.pdf [Internet]. [cited 2023 Jan 8]. Available from: https://www.gellc.es/images/pdf/guias_gellcv1.pdf
16. EMA. Imbruvica [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>
17. imbruvica-epar-product-information_es.pdf [Internet]. [cited 2023 Jan 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf
18. Deodato M, Frustaci AM, Zamprognà G, Cairoli R, Montillo M, Tedeschi A. Ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2019 May;12(5):273–84.
19. Waldron M, Winter A, Hill BT. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Nov;56(11):1255–66.
20. Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Bch B, Munir T, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence*. 2022 Jul 18;1.

21. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results from the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 1;39(34):3853–65.
22. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022 Jun 2;139(22):3278–89.
23. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745–60.
24. Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, et al. First Prospective Data on Minimal Residual Disease (MRD) Outcomes after Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O) for First-Line Treatment of CLL in Elderly or Unfit Patients: The Glow Study. *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):70.
25. Niemann C. Residual Disease Kinetics Among Patients with High-Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): The Glow Study. In ASH; 2022 [cited 2023 Jan 8]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper156070.html>
26. Inc MG. FIXED-DURATION (FD) IBRUTINIB + VENETOCLAX FOR FIRST-LINE TREATMENT... by Dr. Carol Moreno [Internet]. [cited 2023 Jan 8]. Available from: https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357531/carol.moreno.fixed-duration.28fd29.ibrutinib.2B.venetoclax.for.first-line.html?f=listing=0*browseby=8*sortby=1*search=captivate
27. Rogers KA, Woyach JA. A CAPTIVATE-ing new regimen for CLL. *Blood*. 2022 Jun 2;139(22):3229–30.
28. Huber H, Edenhofer S, von Tresckow J, Robrecht S, Zhang C, Tausch E, et al. Obinutuzumab (GA-101), ibrutinib, and venetoclax (GIVe) frontline treatment for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022 Mar 3;139(9):1318–29.
29. Cramer P, Fürstenau M, Robrecht S, Giza A, Zhang C, Fink AM, et al. Obinutuzumab, acalabrutinib, and venetoclax, after an optional debulking with bendamustine in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAAG): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2022 Oct;9(10):e745–55.
30. Infante MS, Salmanton-García J, Fernández-Cruz A, Marchesi F, Jaksic O, Weinbergerová B, et al. B-cell malignancies treated with targeted drugs and SARS-CoV-2 infection: A European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *Front Oncol*. 2022;12:992137.