

Eficiencia de un tratamiento de duración fija con Venetoclax en combinación con Rituximab en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

Raúl Ferrando¹, Eduardo Ríos², José Luis Sastre³, Aurea Gómez³, María Echave⁴, Manuel Gómez-Barrera⁴, Itziar Oyagüez⁴, Julia Salvador⁵, Raquel Sánchez⁵.

¹Hospital General de Castellón.

²Hospital Universitario Virgen de Valme.

³Hospital Universitario de Ourense.

⁴Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB).

⁵AbbVie Spain.

Resumen

Este trabajo presenta una revisión sobre la eficiencia de un tratamiento de duración fija con venetoclax (inhibidor de BCL-2) en combinación con rituximab, como terapia para pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Venetoclax en combinación con rituximab ha demostrado elevadas tasas de respuesta y de enfermedad mínima residual en pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída o refractaria; la duración fija de venetoclax en combinación la convierte además en una opción de coste predecible y que genera ahorros frente a las alternativas hasta progresión, contribuyendo de este modo a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Palabras clave

Venetoclax, leucemia linfocítica crónica, LLC, inhibidor de BCL-2, eficiencia, duración fija de tratamiento.

Conflicto de intereses

Raúl Ferrando ha realizado asesorías y actividades de formación para AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Kern, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novonordisk, Pfizer, Roche y Takeda.

Eduardo Ríos Herranz ha realizado asesorías para Janssen y Takeda; soporte a eventos científicos para Celgene y Roche, y ponencias/moderación de eventos para Janssen, Takeda, Roche y AbbVie.

Jose Luis Sastre ha realizado actividades de formación médica para Incyte, BMS, Takeda y AbbVie; asesorías para AbbVie, BMS, Novartis; y apoyo a ensayos clínicos de AbbVie, AstraZeneca, Novartis y Roche.

Aurea Gómez ha realizado actividades de formación médica continuada para AbbVie, Janssen, Takeda y Roche.

María Echave, Manuel Gómez-Barrera e Itziar Oyagüez son empleados a tiempo completo de PORIB. PORIB ha recibido soporte financiero de AbbVie para asesoría técnica en el desarrollo de proyectos con venetoclax. Los empleados de PORIB a título personal o PORIB a nivel empresarial no han recibido ninguna compensación económica de AbbVie por su participación como autores del presente artículo.

Raquel Sánchez y Julia Salvador son empleados de AbbVie y pueden ser propietario de acciones de AbbVie.

El diseño, la realización del proyecto y el apoyo financiero para el estudio ha sido proporcionado por AbbVie.

Summary

This work presents a review on the efficiency of a fixed-duration treatment with venetoclax (BCL-2 inhibitor) in combination with rituximab, as therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. Venetoclax in combination with rituximab has shown high response rates and minimal residual disease in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia; the fixed duration of venetoclax in combination makes it also in a predictable cost option that generates savings versus alternatives to progression, contributing thus to the sustainability of the health system.

Key words

Venetoclax, chronic lymphocytic leukemia, CLL, BCL-2 inhibitor, efficiency, fixed-duration treatment.

Conflict of interests

Raúl Ferrando has carried out consultancies and training activities for AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Kern, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novonordisk, Pfizer, Roche and Takeda.

Eduardo Ríos Herranz has provided consultancy services for Janssen and Takeda; support to scientific events for Celgene and Roche, and lectures / event moderation for Janssen, Takeda, Roche and AbbVie.

Jose Luis Sastre has carried out medical training activities for Incyte, BMS, Takeda and AbbVie; consultancies for AbbVie, BMS, Novartis; and support for clinical trials from AbbVie, AstraZeneca, Novartis and Roche.

Aurea Gómez has carried out medical training activities continued for AbbVie, Janssen, Takeda and Roche.

María Echave, Manuel Gómez-Barrera and Itziar Oyagüez are PORIB's full-time employees. PORIB has received financial support from AbbVie for technical advice on development of projects with venetoclax. PORIB employees in a personal capacity or PORIB at the business level have not received no financial compensation from AbbVie for your participation as authors of this article.

Raquel Sánchez and Julia Salvador are employees of AbbVie and they can own shares in AbbVie. The design, implementation of the project and financial support for the study has been provided by AbbVie.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC), con una prevalencia a nivel mundial de menos de 5 casos por cada 100.000 personas, es una enfermedad poco frecuente (Watson et al, 2008) pero constituye la leucemia más común en adultos del mundo occidental (Sharma et al, 2019), con una incidencia creciente en algunos entornos (Lee et al, 2016; Lenartova et al, 2016; Sharma et al, 2019), potencialmente ligada al envejecimiento de la población, ya que afecta primordialmente a población con edad avanzada (Registro Español de Leucemias, 2002).

La LLC se caracteriza por una expansión y acumulación progresiva de linfocitos B monoclonales (CD5+) (Kipps et al, 2017), con presencia de alteraciones cromosómicas (deleción 13q14, deleción 11q22-23, deleción 17p12, trisomía 12) en cerca del 80% de los pacientes, que constituyen predictores pronósticos de la evolución de la enfermedad y con un importante papel en la selección de las terapias (Gaidano et al, 2017).

Esta patología, que resulta incurable hoy en día, presenta un curso clínico muy heterogéneo, con pacientes que no necesitarán tratamiento a lo largo del curso de su enfermedad y otros que lo precisarán desde el momento del diagnóstico y que alternarán periodos de tratamiento activo con periodos libres de tratamiento (Scarfò et al, 2016).

En pacientes con enfermedad activa y sintomática, el objetivo terapéutico depende del estadio de la enfermedad y del estado físico del paciente, abarcando la reducción de la carga tumoral, la mejoría de los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), el retraso de la progresión de la enfermedad y la prolongación de la supervivencia, al tiempo que se intenta evitar la toxicidad innecesaria (Cramer et al, 2016; Mauro et al, 2016; Veliz et al, 2012).

Todo esto, unido a la variedad de combinaciones de los fármacos disponibles, ha conducido a que el tratamiento de la LLC suponga una decisión individualizada en cada paciente (Sharma et al, 2019), caracterizada por una secuenciación de las diferentes alternativas existentes.

En los últimos años, los objetivos terapéuticos en la LLC han evolucionado con el desarrollo de terapias innovadoras (Rai et al, 2016) que producen tasas más altas de respuesta objetivas y presentan un potencial para respuestas más profundas, incluida la remisión completa (RC) y alcanzar la enfermedad mínima residual (EMR) negativa (García Vela et al, 2018; Hallek et al, 2018; Hanna et al, 2020).

Tras una primera línea de tratamiento, con inmunoterapia o inhibidores de receptores de células B (BCRi) entre otros (Sharman et al, 2019), la mayoría de los pacientes suele recaer en un periodo superior a los dos años (Eichhorst et al, 2016; Geode et al, 2018; Burger et al, 2020).

La aparición de recaída o refractariedad en determinados subgrupos de pacientes es frecuente con todas las opciones de quimioterapia disponibles a pesar de las elevadas tasas de remisión de los tratamientos en primera línea (90% de Tasa de Respuesta Global [ORR] y 44% de RC en tratamiento con Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab [FCR]) (Hallek et al, 2010). La mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia presentan recaída, con un 20% de los pacientes notificando la recaída dentro de los tres años posteriores al tratamiento (Fischer et al, 2016; Hewamana et al, 2011).

El tratamiento con inmunoterapia se asocia también a peores resultados de seguridad a corto plazo (incluyendo neutropenia aguda y prolongada e infecciones oportunistas) y peor tolerabilidad que tienen un impacto negativo en la CVRS de los pacientes (Tedeschi et al, 2017). Además, los regímenes basados en quimioterapia son genotóxicos, provocando cambios en el genoma de las células que incrementan el riesgo a largo plazo de neoplasias secundarias (Ghia et al, 2014).

El abordaje terapéutico de la LLC en recaída o refractaria (LLC R/R) ha evolucionado desde el tratamiento con inmunoterapia, rituximab, combinación de bendamustina y rituximab hasta los más recientes BCRis (Byrd et al, 2014; Furman et al, 2014).

La posibilidad de administración de BCRis tras una primera recaída ha mejorado de manera considerable el pronóstico de los pacientes con LLC R/R (Hanna et al, 2020); sin embargo, la falta de profundidad en las respuestas que ofrecen estos tratamientos, es decir, la baja proporción de pacientes que alcanza una EMR negativa, hace necesario que los BCRi se administren hasta progresión o toxicidad inaceptable (Ficha Técnica Imbruvica®; Ficha Técnica Zydelig®).

La terapia continua con BCRi puede llevar a problemas tanto de tolerabilidad (Mato et al, 2018) con efectos tales como toxicidad hemorrágica cuyo riesgo aumenta con el tiempo de tratamiento (Finnes et al, 2017), como de adherencia (Jain et al, 2017; Coutre et al, 2018). Esta última tiene especial importancia en el caso de ibrutinib, para el que un subanálisis de 195 pacientes del ensayo RESONATE ha demostrado que el incumplimiento de 8 o más días consecutivos de tratamiento se asocia con una supervivencia libre de progresión (SLP) inferior (Barr et al, 2017).

Además, la terapia continua puede conducir a una presión selectiva sobre los clones de células tumorales de LLC (Tedeschi et al, 2017; Woyach et al, 2017), induciendo la evolución clonal y la resistencia (Burger et al, 2018; Landau et al, 2015), lo que se podría reducir considerablemente con tratamientos de duración limitada.

Otro problema asociado a las terapias de duración continua es que generan un coste acumulado para el sistema sanitario con una falta de predictibilidad presupuestaria y la consiguiente dificultad en su gestión económica (Hallek et al, 2018; Hilal et al, 2018).

Las opciones de tratamiento para la LLC previas a la aparición de inhibidores de BCL-2 son subóptimas debido principalmente a sus perfiles de riesgo-beneficio, ya que suponen la elección entre una inmunoterapia de duración fija, con un perfil de eficacia y seguridad inferior a otras opciones disponibles (Fisher et al, 2016; Molica et al, 2018), o el tratamiento con BCRis, con un buen perfil de eficacia y seguridad pero con bajas tasas de respuestas profundas (EMR negativa) (O'Brien et al, 2014) que hacen que deban ser administrados hasta la progresión, provocando medianas de duración de tratamiento elevadas como 41 meses en el caso de ibrutinib en pacientes con recaída o refractariedad (Munir et al, 2019).

Todo esto manifiesta la necesidad de alternativas terapéuticas con un adecuado perfil de eficacia y seguridad, libre de quimioterapia, con elevadas tasas de EMR negativa permitiendo una duración fija de la terapia, y ofreciendo la oportunidad de remisiones sin tratamiento (Brander et al, 2019; Kater et al, 2019).

Mecanismo de acción de venetoclax y evidencia clínica

Venetoclax es el primer inhibidor selectivo de BCL-2 aprobado para el tratamiento de la LLC R/R. BCL-2 es una proteína anti-apoptótica que desempeña un papel relevante en la regulación del proceso de muerte celular programada (apoptosis). El mecanismo de acción único e innovador de venetoclax está diseñado estructuralmente para unirse a BCL-2, restaurando la vía de la apoptosis de un modo independiente a la vía del gen supresor *TP53*, lo que puede explicar su actividad incluso en pacientes con delección 17p (del17p) y mutaciones en *TP53* (CHMP 2016; Souers, A.J., et al. 2013).

Los datos de modelos preclínicos y ensayos clínicos han demostrado que la combinación de venetoclax con anticuerpos monoclonales anti-CD20 muestra una eficacia superior a la de los dos fármacos por separado, sugiriendo un efecto sinérgico más efectivo

en la muerte de las células tumorales malignas. Esto puede deberse a la capacidad de los anticuerpos anti-CD20 para inducir la muerte celular no apoptótica en células de la LLC, lo que complementa el mecanismo de acción de venetoclax (Souers et al, 2013; Flinn et al, 2019).

Los estudios clínicos de la combinación venetoclax con rituximab en LLC R/R comprenden un estudio fase 1b no comparativo de escalada de dosis (M13-365, ClinicalTrials.gov, number NCT01682616) (Seymour et al, 2017) y un estudio fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico versus bendamustina en combinación con rituximab (estudio MURANO), que representa el estudio pivotal para la indicación de LLC R/R (Seymour et al, 2018).

En el ensayo clínico MURANO (ClinicalTrials.gov number, NCT02005471) (Seymour et al, 2018) que evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de venetoclax en combinación con rituximab (n=194) en comparación con bendamustina más rituximab (n=195) en pacientes con LLC R/R, se confirmó que la combinación de venetoclax y rituximab proporcionaba altas tasas de eficacia y respuestas profundas.

Los resultados principales demostraron la superioridad de un tratamiento de duración fija de 24 meses con venetoclax en combinación con rituximab (6 ciclos). La mediana de la SLP evaluada por los investigadores no se alcanzó en el brazo de venetoclax en combinación con rituximab, mientras que fue de 17,0 meses (intervalo de confianza (IC) del 95%: 15,5–21,6) en el brazo de bendamustina con rituximab. Ello corresponde a una diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos, con un Hazard Ratio (HR) de 0,17 (IC 95%: 0,11–0,25), $p < 0,001$). Las tasas de SLP a 24 meses según criterio de los investigadores y estimadas por el método de Kaplan-Meier fueron del 84,9% (IC 95%: 79,1–90,6) en el brazo de venetoclax con rituximab y del 36,3% (IC 95%: 28,5–44,0) en el brazo de bendamustina con rituximab. En lo que se refiere a la supervivencia global (SG), no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los brazos de tratamiento, aunque se evidencia un menor riesgo de muerte en el grupo de venetoclax y rituximab frente al brazo comparador, HR: 0,48 (IC 95%: 0,25–0,90). Las estimaciones de las tasas de SG a 24 meses fueron numéricamente mayores en el brazo de venetoclax con rituximab en comparación con el de bendamustina rituximab, 91,9% frente a 86,6%, respectivamente (Seymour et al, 2018).

Los análisis de SLP por subgrupos evaluados por los investigadores mostraron un beneficio de venetoclax en combinación con rituximab consistente con los demostrados para toda la población, en todos los

subgrupos analizados, incluyendo los de mal pronóstico (del 17p, TP53, etc.) con un HR inferior a 1 en todos los casos (Seymour et al, 2018).

En el análisis actualizado con 5 años de seguimiento (Kater et al, 2020), 3 años después de que los pacientes dejaran de recibir el tratamiento, con una mediana de seguimiento de 59,2 (rango, 0-71,5) meses, el beneficio de SLP de venetoclax en combinación con rituximab frente a bendamustina con rituximab se mantuvo (HR: 0,19 [IC del 95%: 0,15-0,26]; $p < 0,0001$). La mediana de SLP fue de 53,6 meses (IC del 95%: 48,4–57,0) para venetoclax en combinación con rituximab y de 17,0 meses (IC del 95%: 15,5–21,7) para bendamustina con rituximab. Para los pacientes que completaron los 2 años completos de tratamiento de venetoclax ($n = 130$), las estimaciones de SLP 36 meses después del final del tratamiento fueron $\sim 51,1\%$ (IC del 95%: 40,2-61,9). Además, en este mismo análisis el beneficio de SG se mantuvo para los pacientes tratados con venetoclax en combinación con rituximab frente a bendamustina con rituximab (HR, 0,40 [IC del 95%: 0,26–0,62]; $p < 0,0001$), con unas tasas de SG a los cinco años del 82,1% (IC del 95%: 76,4–87,8) en el brazo de venetoclax en combinación con rituximab en comparación con el 62,2% (IC del 95%: 54,8–69,6) en el grupo de bendamustina en combinación con rituximab (medianas no alcanzadas). La mejoría de la SG se observó a pesar de que el 79% de los pacientes del grupo de control recibieron otro tratamiento dirigido contra la LLC después de la progresión de la enfermedad (Seymour et al, 2018).

En septiembre de 2018 la EMA amplió la indicación de venetoclax (CHMP 2018) incluyendo el uso de venetoclax en combinación con rituximab para el tratamiento de adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. Y en enero 2020, en base al ensayo CLL14 (ClinicalTrials.gov number, NCT02242942) (Fischer K et al, 2019) se autorizó el uso de venetoclax, en combinación con obinutuzumab, para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han recibido tratamiento previo.

Venetoclax, tanto en monoterapia (Wierda et al, 2018) como en combinación con rituximab (Seymour et al, 2018) ha demostrado elevadas tasas de EMR en pacientes con LLC, con un 62,4% de los pacientes del brazo de venetoclax en combinación con rituximab que alcanzaron EMR negativa en sangre periférica. En el ensayo MURANO los pacientes que alcanzaron EMR negativa al finalizar el tratamiento con venetoclax en combinación con rituximab presentaron mejor SLP que los pacientes con EMR detectable, hecho que confirma el factor predictor de la EMR sobre la SLP.

Los pacientes de cualquiera de los grupos que alcanzaron el estatus de EMR negativa, presentaron mejores resultados de SLP que los que no lo alcanzaron.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado en los pacientes que recibieron venetoclax en los estudios del tratamiento combinado con rituximab fueron neutropenia, diarrea, e infección del tracto respiratorio superior (Seymour et al, 2018). En los estudios en monoterapia, las reacciones adversas más frecuentes fueron neutropenia/descenso del recuento de neutrófilos, diarrea, náuseas, anemia, fatiga, e infección del tracto respiratorio superior (Ficha Técnica de Venclyxto®). Estas reacciones adversas son de carácter transitorio y resultan manejables, confirmando una buena tolerabilidad de venetoclax. El riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) derivado de la rápida reducción del tumor (McBride et al, 2017) por la acción de venetoclax se minimiza por la fase de escalado de dosis, así como por la aplicación de medidas adecuadas de profilaxis y supervisión (Ficha Técnica de Venclyxto®).

El perfil de seguridad del tratamiento de duración fija de venetoclax en combinación con rituximab observado en el ensayo MURANO (Seymour et al, 2018) fue consistente con lo demostrado para venetoclax en monoterapia.

Venetoclax también ha mostrado efectos en la CVRS de pacientes con LLC (Cochrane et al, 2018), con mejoras en varios aspectos relacionados con la funcionalidad durante las primeras 12 semanas de tratamiento, mantenidos en el tiempo.

Los resultados positivos de los ensayos clínicos han sido corroborados en publicaciones con datos de vida real (RWE- *Real World Evidence*) de estudios que han evaluado series de pacientes tratados con venetoclax (Eyre et al, 2019; Mato et al, 2017; Mato et al, 2018).

Posología del tratamiento de duración fija de venetoclax en combinación con rituximab

La posología autorizada del tratamiento de duración fija de la combinación de venetoclax con rituximab incluye una fase de escalado de dosis de 5 semanas, donde venetoclax es administrado oralmente a una dosis de 20 mg/día la primera semana, aumentando en las semanas siguientes hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 400 mg/día. La fase de escalado se plantea con una administración de 20 mg/día en la semana 1, 50 mg/día en la semana 2, 100 mg/día en la semana 3, 200 mg/día en la semana 4 y 400 mg/día en la semana 5 y posteriores. Este escalado se plantea para reducir gradualmente

la masa tumoral (citorreducción) y disminuir el riesgo de SLT.

Para pacientes en recaída, tras completar las cinco semanas de escalado de dosis, se administra rituximab (375 mg/m² por vía intravenosa en la primera dosis [día 1 del ciclo 1] y 500 mg/m² por vía intravenosa a partir de entonces [día 1 de ciclos 2 a 6]) en tratamiento de ciclos de 28 días. La administración de venetoclax se mantiene hasta los 2 años a partir del día 1 del primer ciclo de rituximab o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable antes de los 24 meses, que suponen el final de tratamiento con la combinación venetoclax y rituximab.

La administración de venetoclax se realiza por vía oral, recomendándose ingerir los comprimidos recubiertos con película de venetoclax, enteros, sin masticar ni triturar, y junto a una comida, para evitar pérdida de eficacia (FT Venclxyto®, GHEMA-SAFH).

Posicionamiento actual de venetoclax en combinación con rituximab

Las actuales guías de práctica clínica del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (Guías GELLIC 2020) incluyen venetoclax en combinación con rituximab como opción terapéutica preferente al mismo nivel que ibrutinib tras el tratamiento en primera línea con inmunoterapia.

El Informe de Posicionamiento Terapéutico (AEMPS, IPT Venetoclax) remarcó la eficacia superior del tratamiento de duración fija de venetoclax en combinación con rituximab frente a bendamustina y rituximab, así como su valor en términos de EMR negativa, acompañado de un perfil de seguridad aceptable, en base a los cuales se recomienda la consideración de criterios de eficiencia en la elección del tratamiento (AEMPS, IPT Venetoclax).

Venetoclax aporta como diferencia destacable la duración fija de tratamiento; si bien es cierto que se está a la espera de obtener los resultados de eficacia a largo plazo tras la finalización e interrupción del tratamiento, la evidencia actual de los seguimientos más prolongados (mediana de seguimiento de 48 meses) sugieren respuestas clínicas duraderas y una supervivencia superior para la terapia de venetoclax en combinación con rituximab, que para bendamustina y rituximab (Seymour et al, 2019).

No hay datos comparativos “*head to head*” de la combinación de venetoclax y rituximab frente ibrutinib en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab, si bien existen diferentes comparaciones indirectas (Mato et al, 2015) y metanálisis publicados

de venetoclax en combinación con rituximab frente a ibrutinib en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab cuyos resultados sugieren que la eficacia de venetoclax en combinación con rituximab y la de ibrutinib podrían ser similares en términos de SLP y de SG.

La duración limitada del tratamiento con venetoclax y rituximab puede resultar un factor diferenciador al mejorar la percepción del paciente por su tratamiento, presentando como ventajas un posible mejor cumplimiento por parte del paciente y menor selección clonal, a la vez que supone una opción que, de un modo importante, contribuye a disminuir los costes asociados a fármacos con un alto impacto económico (AEMPS, IPT Venetoclax).

Evidencia económica de venetoclax

Las evaluaciones económicas disponibles en España avalan que la combinación venetoclax y rituximab como segunda línea de tratamiento, proporciona mayor eficacia tanto en términos de supervivencia en años de vida ganados (AVG) como de años de vida ajustado por calidad (AVAC) que ibrutinib. Convirtiendo a venetoclax en combinación con rituximab en una opción eficiente y dominante (mayor efectividad y menor coste) para el sistema sanitario como 2ª línea de tratamiento en pacientes con LLC R/R en España (Ventayol et al, 2019a). Adicionalmente a esta ganancia en salud, la administración de venetoclax en combinación con rituximab implica un menor coste que tratamientos de duración continuada como ibrutinib, generando unos ahorros al sistema sanitario superiores a 80.000€ por paciente (Ventayol et al, 2019b).

El tratamiento de la LLC R/R con alternativas que se deben administrar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, hace que la duración de la terapia con estos tratamientos se pueda extender en el tiempo, por encima de 4 años de tratamiento (mediana de duración de tratamiento de 41 meses con ibrutinib en el estudio RESONATE) (Munir et al, 2018; O'Brien et al, 2018) con el elevado coste económico que conlleva.

La duración fija de tratamiento hasta un máximo de dos años de venetoclax en combinación con rituximab le hace ser una opción de costes limitada y predecible para los presupuestos de los Servicios de Salud (Chen et al, 2017).

Discusión

Las opciones de tratamiento para los pacientes con LLC han evolucionado en el tiempo y con ellas se han redefinido los objetivos terapéuticos en el abordaje del tratamiento de estos pacientes.

Antes de la entrada de los nuevos agentes dirigidos, el tratamiento estándar estaba basado en esquemas de inmunoterapia que permitían obtener respuestas de calidad con un tratamiento de duración fija en el tiempo.

Posteriormente, con la entrada de los BCRi el objetivo terapéutico evolucionó, ya que estos obtienen amplias respuestas que permiten controlar la enfermedad y aumentar la supervivencia, pero a diferencia de la inmunoterapia, a costa de que los pacientes sigan en tratamiento de manera indefinida en el tiempo.

Más recientemente, venetoclax un inhibidor selectivo de BCL-2, que restaura el proceso normal de apoptosis, se incorpora al algoritmo terapéutico, cambiando el paradigma de tratamiento de los pacientes con LLC.

Venetoclax induce también altas tasas de respuesta, pero a diferencia de los tratamientos con inmunoterapia o con BCRi, permite aspirar a la obtención de más respuestas profundas en las que la enfermedad llegue a ser indetectable (EMR negativa). Y gracias a estas respuestas profundas, los pacientes pueden beneficiarse de larga supervivencia sin la necesidad de tener que estar en tratamiento de forma continuada en el tiempo.

La posibilidad de interrumpir el tratamiento genera múltiples beneficios para el paciente como una menor incidencia potencial de efectos adversos relacionados con el tratamiento (Kater et al, 2019), la posibilidad de evitar resistencias que conlleven a evolución clonal de la LLC (AEMPS, IPT Venetoclax) y una mejora de la calidad de vida del paciente (Cuneo et al, 2019).

Adicionalmente, estos tratamientos de duración fija reportan beneficios al sistema sanitario en términos de utilización de recursos humanos, farmacológicos y hospitalarios, facilitando la predictibilidad de costes y disminuyendo el impacto presupuestario comparados con los tratamientos hasta progresión de la enfermedad. En este contexto, se ha de mencionar que los análisis de costes a los que se hace referencia en esta revisión se realizaron con precios notificados de los medicamentos, en la medida que existan diferencias entre los precios notificados y el precio que el sistema de salud paga por esos fármacos, los resultados podrían variar.

La duración fija de tratamiento es un objetivo terapéutico en LLC cada vez más presente, prueba de ello son los numerosos estudios en combinación con venetoclax con parada de tratamiento que están llevando a cabo las diferentes moléculas obinutuzumab, ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib (ClinicalTrials.gov number, NCT02758665; NCT03824483; NCT03462719; NCT03701282; NCT03737981; NCT03836261). En esta línea, se ha de tener en cuenta que estas combinaciones de tres fármacos inicialmente supondrán un mayor gasto para el sistema sanitario, pero presentan mayores tasas de respuesta, más rápidas y profundas, al tiempo que tienen una duración fija de tratamiento, que se verá reflejada en ahorros a largo plazo.

Por todo ello el futuro del tratamiento de la LLC pasará por tratamientos de duración fija en el tiempo que permitan la mayor erradicación de la enfermedad con los consecuentes beneficios para los pacientes de LLC y para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

Referencias

1. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en combinación con rituximab en leucemia linfocítica crónica IPT, 4/2020. V1 Fecha de publicación: 31 de enero de 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_4-2020-venetoclax-Venclyxto.pdf?x61259
2. Barr PM, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, Mulligan SP, Jaeger U, Furman RR, Cymbalista F, Montillo M, Dearden C, Robak T, Moreno C, Pagel JM, Burger JA, Suzuki S, Sukbuntherng J, Cole G, James DF, Byrd JC. Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. *Blood*. 2017;129(19):2612-5. doi: 10.1182/blood-2016-12-737346.
3. 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. doi: 10.1200/EDBK_238735.
4. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, Bairey O, Hillmen P, Coutre SE, Devereux S, Grosicki S, McCarthy H, Simpson D, Offner F, Moreno C, Dai S, Lal I, Dean JP, Kipps TJ. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020 Mar;34(3):787-798. doi: 10.1038/s41375-019-0602-x. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31628428; PMCID: PMC7214263.
5. Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, Bozic I, Zhang H, Sarosiek K, Wang L, Stewart C, Fan J, Hoellenriegel J, Sivina M, Dubuc AM, Fraser C, Han Y, Li S, Livak KJ, Zou L, Wan Y, Konoplev S, Sougnez C, Brown JR, Abruzzo LV, Carter SL, Keating MJ, Davids MS, Wierda WG, Cibulskis K, Zenz T, Werner L, Dal Cin P, Kharchenko P, Neuberg D, Kantarjian H, Lander E, Gabriel S, O'Brien S, Letai A, Weitz DA, Nowak MA, Getz G, Wu CJ. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. *Nat Commun*. 2016;7:11589. doi: 10.1038/ncomms11589. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, Spina M, Stauder R, Trněný M, Wedding U, Fields P; ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2018;29(3):544-62. doi: 10.1093/annonc/mdx413.
6. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McGreiv J, Clow F, James DF, Hillmen P; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
7. Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, Keating MJ, Kantarjian HM, Chhatwal J. Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):166-74. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2856.
8. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). Venetoclax (Venclyxto). Disponible en URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-venclyxto_en.pdf
9. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Venetoclax (Venclyxto). Disponible en URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-summary-positive-opinion-venclyxto-ii/08_en.pdf
10. Cochrane T, Chagorova T, Robak T, Yeh S, Nikitin E, Breuleux M, Masud A, Sail K, Komlosi V, Anderson MA. Venetoclax Improves Quality of Life for Patients with Elapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):4858. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117127>
11. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, Chyla B, Zhou L, Agarwal S, Waskiewicz T, Verdugo M, Humerickhouse RA, Potluri J, Wierda WG, Davids MS. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood*. 2018;131(15):1704-11. doi: 10.1182/blood-2017-06-788133.
12. Cramer P, Langerbeins P, Eichhorst B, Hallek M. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Eur J Haematol*. 2016;96(1):9-18. doi:10.1111/ejh.12678
13. Cuneo A, Foà R. Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Chemoimmunotherapy, Treatment until Progression with Mechanism-Driven Agents or Finite-Duration Therapy? *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 Mar 1;11(1):e2019024. doi: 10.4084/MJHID.2019.024. PMID: 30858962; PMCID: PMC6402553.
14. Davids MS, Hallek M, Wierda W, Roberts AW, Stilgenbauer S, Jones JA, Gerecitano JF, Kim SY, Potluri J, Busman T, Best A, Verdugo ME, Cerri E, Desai M, Hillmen P, Seymour JF. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018;24(18):4371-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3761.
15. Eichhorst B, Fink A, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Rudolf S, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trněny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner C, Klapper W, Kreuzer K, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 928–42. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1
16. European Medicines Agency. Assessment report - Venclyxto (EMA/725631/2016). 2016 13 October 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004106/WC500218804.pdf.
17. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, Follows G, Walewska R, Walter H, Cross M, Forconi F, Shah N, Chasty R, Hart A, Broom

- A, Marr H, Patten PEM, Dann A, Arumainathan A, Munir T, Shankara P, Bloor A, Johnston R, Orchard K, Schuh AH, Fox CP; the UK CLL Forum. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. *Br J Haematol*. 2019 May;185(4):656-69. doi: 10.1111/bjh.15802.
18. Ficha Técnica Imbruvica®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf.
 19. Ficha Técnica Zydelig®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf.
 20. Ficha técnica de Venclxyto®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_es.pdf
 21. Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2019 Jun 27;133(26):2765–75. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/133/26/2765/272768/Phase-1b-study-of-venetoclax-obinutuzumab-in>
 22. Finnes HD, Chaffee KG, Call TG, Ding W, Kenderian SS, Bowen DA, Conte M, McCullough KB, Merten JA, Bartoo GT, Smith MD, Leis J, Chanan-Khan A, Schwager SM, Slager SL, Kay NE, Shanafelt TD, Parikh SA. Pharmacovigilance during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in routine clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(6):1376-83. doi: 10.1080/10428194.2016.1251592.
 23. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, von Tresckow J, Engelke A, Maurer C, Kovacs G, Herling M, Tausch E, Kreuzer KA, Eichhorst B, Böttcher S, Seymour JF, Ghia P, Marlton P, Kneba M, Wendtner CM, Döhner H, Stilgenbauer S, Hallek M. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.
 24. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225-36. doi: 10.1056/NEJMoa1815281.
 25. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, O'Brien SM. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226.
 26. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):329-37. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.329.
 27. García Vela JA, García Marco JA. Enfermedad mínima residual en la leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(4):144-9. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.067.
 28. Goede V, Fischer K, Dyer M, Müller L, Smolej L, Di Bernardo MCh, Knapp A, Nielsen T, Hallek M. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study. Abstract: S151 European Hematology Congress 2018.
 29. Ghia P, Hallek M. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2014;99(6):965-72. doi: 10.3324/haematol.2013.096107.
 30. GHEMA-SAFH (Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía). Venetoclax (asociado a Rituximab) en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo en Leucemia Linfática Crónica Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio 2019. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm
 31. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Guía Nacional de leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico. 4a edición. Abril 2020. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>
 32. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trnety M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
 33. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
 34. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019 Nov;94(11):1266-87. doi: 10.1002/ajh.25595.
 35. Hanna KS. Updates in the management of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):146-55. doi: 10.1177/1078155219853030.
 36. Hewamana S, Dearden C. Treatment options for high-risk chronic lymphocytic leukaemia. *Ther Adv Hematol*. 2011;2(3):147-59. doi: 10.1177/2040620711404469.
 37. Hilal T, Betcher JA, Leis JF. Economic Impact of Oral Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia-the Burden of Novelty. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(4):237-43. doi: 10.1007/s11899-018-0461-y.
 38. Jain P, Thompson PA, Keating M, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, Kantarjian H, Burger JA, O'Brien S, Wierda WG. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who

- discontinue ibrutinib. *Cancer*. 2017;123(12):2268-73. doi: 10.1002/cncr.30596.
39. Juárez-Salcedo LM, Desai V, Dalia S. Venetoclax: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context*. 2019;8:212574. doi: 10.7573/dic.212574.
 40. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, Verdugo M, Wu J, Punnoose EA, Jiang Y, Wang J, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kipps TJ. 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(4):269-277. doi: 10.1200/JCO.18.01580.
 41. Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B. (5 de diciembre 2020). 125 Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab (VenR) Therapy (Tx) [Comunicación oral]. 62nd ASH (American Society Hematology) Annual Meeting and Exposition. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136109.html>
 42. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, O'Brien S, Gribben J, Rai K. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16096. doi: 10.1038/nrdp.2016.96.
 43. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, Kluth S, Bozic I, Lawrence M, Böttcher S, Carter SL, Cibulskis K, Mertens D, Sougnez CL, Rosenberg M, Hess JM, Edelman J, Kless S, Kneba M, Ritgen M, Fink A, Fischer K, Gabriel S, Lander ES, Nowak MA, Döhner H, Hallek M, Neuberg D, Getz G, Stilgenbauer S, Wu CJ. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526(7574):525-30. doi: 10.1038/nature15395.
 44. Lee SJ, Tien HF, Park HJ, Kim JA, Lee DS. Gradual increase of chronic lymphocytic leukemia incidence in Korea, 1999-2010: comparison to plasma cell myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(3):585-9. doi: 10.3109/10428194.2015.1068307.
 45. Lenartova A, Johannesen TB, Tjønnfjord GE. National trends in incidence and survival of chronic lymphocytic leukemia in Norway for 1953-2012: a systematic analysis of population-based data. *Cancer Med*. 2016;5(12):3588-95. doi: 10.1002/cam4.849
 46. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, Howlett C, Skarbnik AP, Cheson BD, Zent CS, Pu JJ, Kiselev P, Foon K, Lenhart J, Henick Bachow S, Winter AM, Cruz AL, Claxton DF, Goy A, Daniel C, Isaac K, Kennard KH, Timlin C, Fanning M, Gashonia L, Yacur M, Svoboda J, Schuster SJ, Nabhan C. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1050-6. doi: 10.1093/annonc/mdx031.
 47. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, Howlett C, Skarbnik A, Cheson BD, Zent C, Pu J, Kiselev P, Goy A, Claxton D, Isaac K, Kennard KH, Timlin C, Landsburg D, Winter A, Nasta SD, Bachow SH, Schuster SJ, Dorsey C, Svoboda J, Barr P, Ujjani CS. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874-9. doi: 10.3324/haematol.2017.182907. (Mato 2018a)
 48. Mato AR, Thompson M, Allan JN, Brander DM, Pagel JM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, Lansigan F, Jacobs R, Shadman M, Skarbnik AP, Pu JJ, Barr PM, Sehgal AR, Cheson BD, Zent CS, Tuncer HH, Schuster SJ, Pickens PV, Shah NN, Goy A, Winter AM, Garcia C, Kennard K, Isaac K, Dorsey C, Gashonia LM, Singavi AK, Roeker LE, Zelenetz A, Williams A, Howlett C, Weissbrot H, Ali N, Khajavian S, Sitlinger A, Tranchito E, Rhodes J, Felsenfeld J, Bailey N, Patel B, Burns TF, Yacur M, Malhotra M, Svoboda J, Furman RR, Nabhan C. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica*. 2018;103(9):1511-17. doi: 10.3324/haematol.2018.193615. (Mato 2018b)
 49. Mato AR, Follows G, Sails K, Diakite I, Nicoloso D, Dietz B, Maher J, Alexiou D, Chirikov V, EHA Library 2018; 214831; PF358 Abstract ID: 2105
 50. Mauro FR, Salaroli A, Caputo MD, Colafigli G, Petrucci L, Campanelli M, Ferretti A, Guarini AR, Foà R. Management of elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(12):1165-75. doi: 10.1080/17474086.2016.1254544.
 51. McBride A, Trifilio S, Baxter N, Gregory TK, Howard SC. Managing Tumor Lysis Syndrome in the Era of Novel Cancer Therapies. *J Adv Pract Oncol*. 2017 Nov-Dec;8(7):705-20.
 52. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Kay NE, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2018;131(3):365-8. doi: 10.1182/blood-2017-09-806034.
 53. Moreno Martinez E, de la Serna Torroba J, Escudero Vilaplana V, Hernández Rivas JA, Sánchez Cuervo M, Sánchez Hernández R. Eficiencia de venetoclax en combinación con obinutuzumab en el tratamiento de pacientes con LLC que no hayan recibido tratamiento previo en España. Poster presentado en el congreso de la SEHH 2020
 54. Moreno Martinez E, de la Serna Torroba J, Escudero Vilaplana V, Hernández Rivas JA, Sánchez Cuervo M, Sánchez Hernández R. Análisis de impacto presupuestario de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de pacientes con llc que no hayan recibido tratamiento previo en España. Poster presentado en el congreso de la SEHH 2020
 55. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Kipps TJ, Moreno C, Montillo M, Burger JA, Byrd JC, Hillmen P, Dai S, Szoke A, Dean JP, Woyach JA. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353-63. doi: 10.1002/ajh.25638.
 56. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, Grant B, Richards DA, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Izumi R, Hamdy A, Chang BY, Graef T, Clow F, Buggy JJ, James DF, Byrd JC. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):48-58. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70513-8.
 57. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum

- K, Sharman J, Wierda W, Jones J, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Luan Y, James DF, Chu AD, Byrd JC. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910-9. doi: 10.1182/blood-2017-10-810044.
58. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol*. 2016;91(3):330-40. doi: 10.1002/ajh.24282. PMID: 26690614.
59. Registro Español de Leucemias (REL). 2002. Disponible en: <http://www.leuceaiayinfoma.com/resources/files/f9412075-9481-479b-a8ef-81c4fd333152.pdf>
60. Scarfò L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:169-82. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.003.
61. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, Anderson MA, Beaven AW, Rosen ST, Tam CS, Prine B, Agarwal SK, Munasinghe W, Zhu M, Lash LL, Desai M, Cerri E, Verdugo M, Kim SY, Humerickhouse RA, Gordon GB, Kipps TJ, Roberts AW. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):230-40. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30012-8. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, Li Y, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kater AP. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-20. doi: 10.1056/NEJMoa1713976
62. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Lamanna N, Kim SY, Wu J, Jiang Y, Wang J, Lefebure M, Boyer M, Humphrey K, Kater AP; Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 355. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123930>
63. Sharma S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment: So many choices, such great options. *Cancer*. 2019;125(9):1432-40. doi: 10.1002/cncr.31931.
64. Shindiapina P, Awan FT. Management of patients with relapsed chronic Lymphocytic Leukemia. *The American Journal of Hematology/Oncology®*. 2016;12(3):25-30.
65. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003;22(47):7359-68. doi: 10.1038/sj.onc.1206939.
66. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, Dayton BD, Ding H, Enschede SH, Fairbrother WJ, Huang DC, Hymowitz SG, Jin S, Khaw SL, Kovar PJ, Lam LT, Lee J, Maecker HL, Marsh KC, Mason KD, Mitten MJ, Nimmer PM, Oleksijew A, Park CH, Park CM, Phillips DC, Roberts AW, Sampath D, Seymour JF, Smith ML, Sullivan GM, Tahir SK, Tse C, Wendt MD, Xiao Y, Xue JC, Zhang H, Humerickhouse RA, Rosenberg SH, Elmore SW. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*. 2013 Feb;19(2):202-8. doi: 10.1038/nm.3048. Epub 2013 Jan 6. PMID: 23291630.
67. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, Puvvada SD, Wendtner CM, Roberts AW, Jurczak W, Mulligan SP, Böttcher S, Mobasher M, Zhu M, Desai M, Chyla B, Verdugo M, Enschede SH, Cerri E, Humerickhouse R, Gordon G, Hallek M, Wierda WG. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):768-78. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5.
68. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, Jurczak W, Mulligan SP, Schuh A, Assouline S, Wendtner CM, Roberts AW, Davids MS, Bloehdorn J, Munir T, Böttcher S, Zhou L, Salem AH, Desai M, Chyla B, Arzt J, Kim SY, Verdugo M, Gordon G, Hallek M, Wierda WG. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1973-80. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6840.
69. Tedeschi A, Owen CJ, Robak T. Prolonged improvement in patient-reported outcomes (PROs) and well-being in older patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib (Ibr): 3-year follow-up of the RESONATE-2 study. *Blood*. 2017;130:1746. doi:10.1182/blood.V130.Suppl_1.1746.1746
70. Veliz M, Pinilla-Ibarz J. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control*. 2012;19(1):37-53. doi: 10.1177/107327481201900105.
71. Ventayol P, Ríos Herranz E, Echave M, Oyagüez I, Sánchez R, Salvador J, González Díaz M. Coste-efectividad de la terapia con venetoclax y rituximab versus ibrutinib, en pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída o refractarios. Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia oncohematológica (Tendiendo Puentes). Toledo. 28-30 noviembre 2019
72. Ventayol P, Ríos Herranz E, Gómez-Barrera M, Oyagüez I, Sánchez R, Salvador J, González Díaz M. Comparativa del coste de la terapia con venetoclax y rituximab versus ibrutinib, en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica en recaída o refractarios. Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia oncohematológica (Tendiendo Puentes). Toledo. 28-30 noviembre 2019
73. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol*. 2008;81(4):253-8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x
74. Wierda W, Roberts A, Ghia P, Brown J, Stilgenbauer S, Cymbalista F, Lamanna N, Seymour JF, Böttcher S, Breuleux M, Chyla B, Zhou L, Nielsen J, Kim SY, Potluri J, Maher JC, Hillmen P. Minimal residual disease status with Venetoclax monotherapy is associated with progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2018;132:3134. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-110183>
75. Woyach JA. How I manage ibrutinib-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017;129(10):1270-4. doi: 10.1182/blood-2016-09-693598.

AFT es una revista de formación continuada que recoge en sus páginas los continuos avances que se producen en la I+D+i del medicamento. También se hace eco de los aspectos históricos de la farmacología y el medicamento, así como de los problemas farmacoterápicos y de seguridad que surgen en la práctica clínica, y de la docencia de la Farmacología.

AFT se edita conjuntamente por la Sociedad Española de Farmacología y el Instituto Fundación Teófilo Hernando de la Universidad Autónoma de Madrid.

La revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) se edita trimestralmente en soporte electrónico, y está disponible en la web del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento www.ifth.es y en la web de la Sociedad Española de Farmacología (SEF) www.socesfar.com.

AFT se distribuye a los socios de la SEF y a los profesionales del medicamento, preferentemente.

AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas. ISSN: 1698-4277.

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS. Autorizado para su distribución ilimitada en España.