



**Terapia combinada en LLC: beneficios de profundizar las respuestas del tratamiento con iBTK – Datos de la combinación Ibrutinib + Venetoclax**

Dr. Gonzalo Guerrero S.  
Hematología adultos  
Clínica RedSalud Vitacura

# Declaración de conflicto de intereses

Honorarios: Janssen (J&J)

Alojamiento y traslados: Janssen (J&J)

# **Introducción**

# Incidencia Leucemia en Chile

GLOBOCAN estimó que la incidencia de leucemia general en Chile para el año 2020 fue de 1.332 casos (ASR de 4,7 por 100.000).<sup>1</sup>

Aunque GLOBOCAN no proporciona información específica sobre la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), se estima que representa el 25% de los nuevos casos de leucemia.<sup>2</sup>

Datos tomados de la Superintendencia de Salud de Chile, nos dice que durante el año 2022 se incorporaron 1.841 casos de leucemia general al GES: 1.597 en Fonasa y 244 en Isapres (87% y 13%).<sup>3</sup>

Sistema de Salud	Leucemia General	LLC estimado
Fonasa	1.597	399
Isapre	244	61
<b>Total</b>	<b>1.841</b>	<b>460</b>

# Síndromes Linfoproliferativos Crónicos (SLPC) leucemizados en Chile

Estudio prospectivo de 132 casos (1999-2001)

La mayoría (82%) de los SLPC mostraron un inmunofenotipo de origen B.

– **55% (60 casos) correspondían a una LLC**

Con relación a la LLC, se estimó la incidencia de 1,1x100.000 habitantes, inferior a la publicada en USA e Israel, pero mayor que la observada en Japón o China.

Edad media 68 años (42-94)

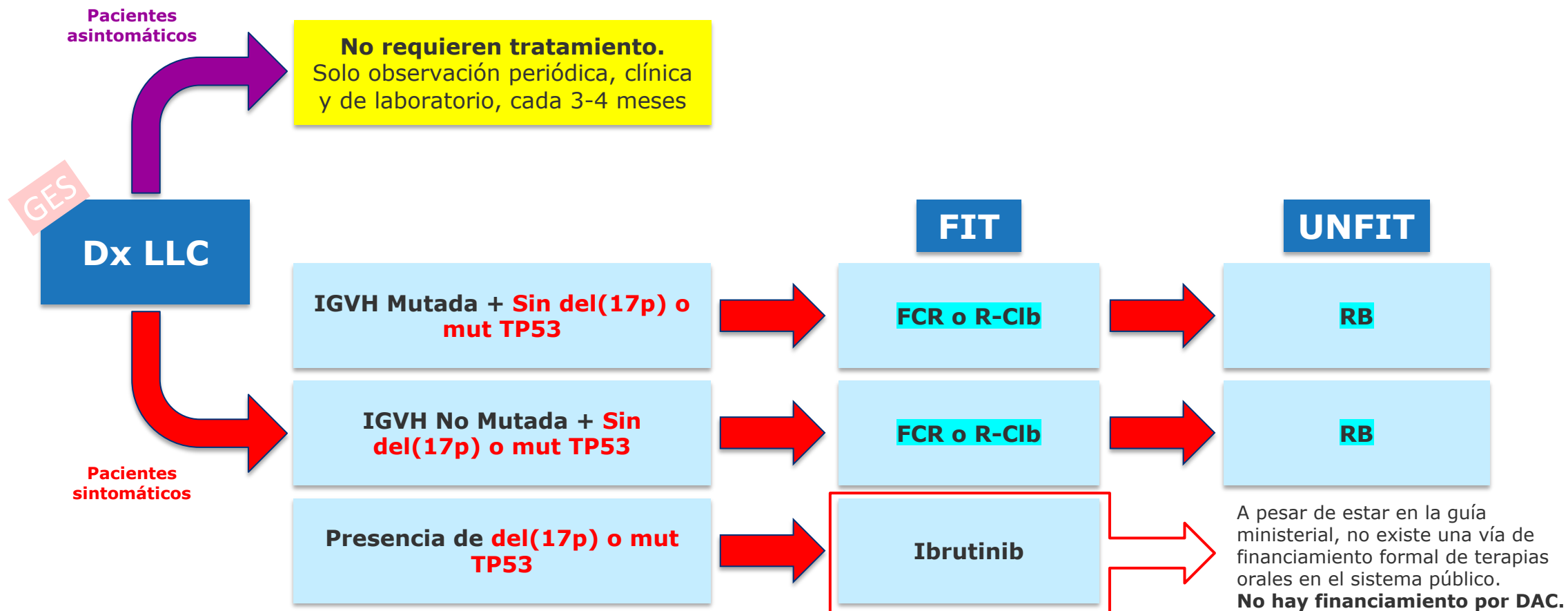
Relación ♂/♀: 4,4/1

Tabla 2. Características clínicas de los síndromes linfoproliferativos B

Variable	Nº casos	Sexo (V/M)	Edad (media)	Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /l) media	Score LLC
1. LLC	60	49/11	68 (42-94)	82 (14-410)	4-5
2. Linfomas leucemizados					
Folicular	13	3/10	58 (33-78)	59 (3,5-295)	0-2
Manto	8	5/3	55 (34-85)	32 (7-61)	2-3
Esplénico	8	4/4	67 (54-90)	39 (13-128)	1-3
células vellosas					
Misceláneo*	13	10/3	59 (33-69)	73 (28-135)	0-2
3. Tricoleucemia	5	5/0	54 (36-60)	3 (0,8-7)	0-2
4. Leucemia prolinfocítica B	2	0/2	76 (75-77)	80 (40-120)	0-1

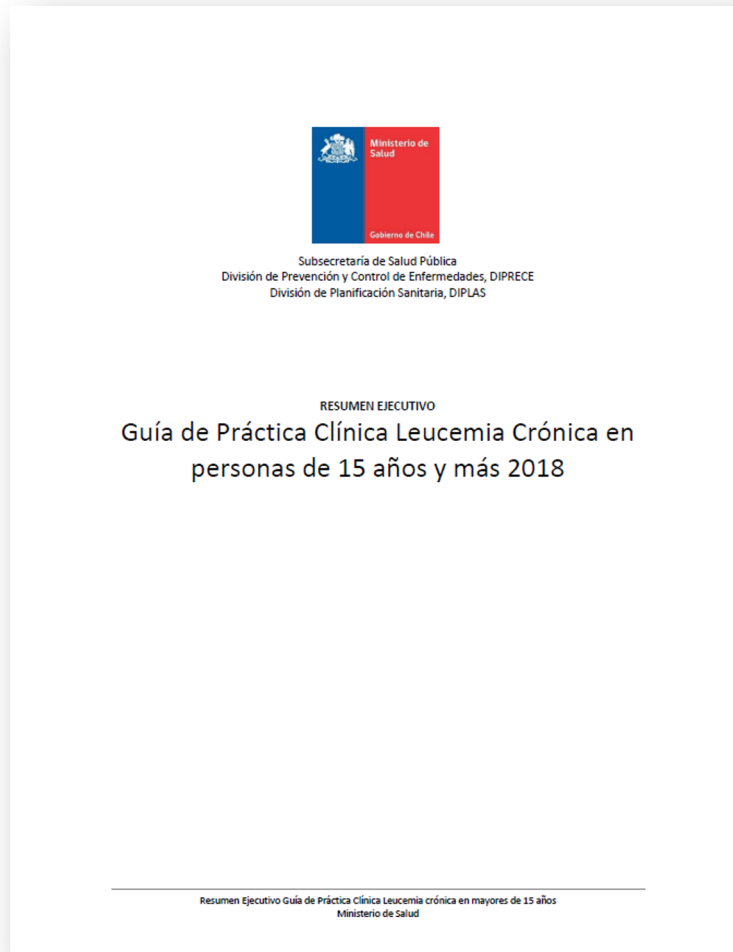
\*Incluyó 4 linfoplasmocitario, 4 células pequeñas, 2 Burkitt, 2 células grandes y 1 sin especificar.

# Guía de Práctica Clínica Ministerial de LLC – Tratamientos



# Guía de Práctica Clínica Ministerial de LLC

## Sección terapias orales – Recomendación según el sistema GRADE



### RECOMENDACIONES DE LA GUÍA

RECOMENDACIONES	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
T7. En personas mayores de 15 años con Leucemia Linfática Crónica con deleción de 17 p el Ministerio de Salud SUGIERE el uso de Ibrutinib por sobre Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR)	CONDICIONAL	MODERADA ⊕⊕⊕○

# Situación en el segmento privado

## Cobertura GES – CAEC

Las prestaciones derivadas de problemas de salud que no están contempladas en el listado específico de Prestaciones del GES, **pero sí en las Guías Clínicas del Ministerio de Salud**, pueden ser bonificadas por las Isapres con la cobertura adicional GES-CAEC siempre que cuenten con la cobertura del plan de salud complementario.

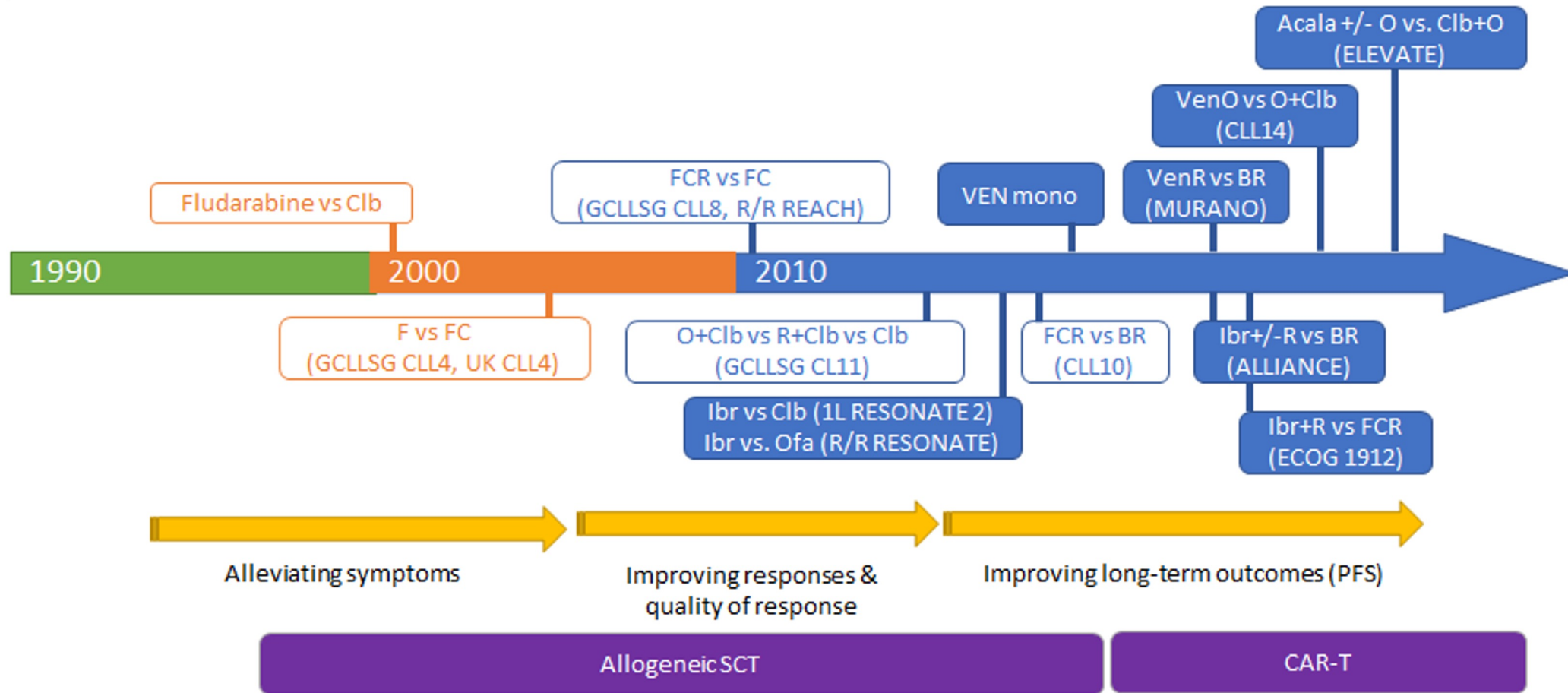
Por lo tanto, en Chile los pacientes del segmento privado pueden recibir financiamiento de los tratamientos orales para LLC, activando el mecanismo de Cobertura Adicional para Enfermedades Catastróficas (CAEC).

Para que un tratamiento pueda ser cubierto por el CAEC, debe:

- a) ser indicado a un paciente con un problema de salud GES;
- b) el paciente debe ser atendido en la Red de atención médica de su Isapre;
- c) que ese tratamiento no esté cubierto por el GES;
- d) estar incluido/citado en el protocolo ministerial;
- e) tener indicación aprobada por el Instituto de Salud Pública.

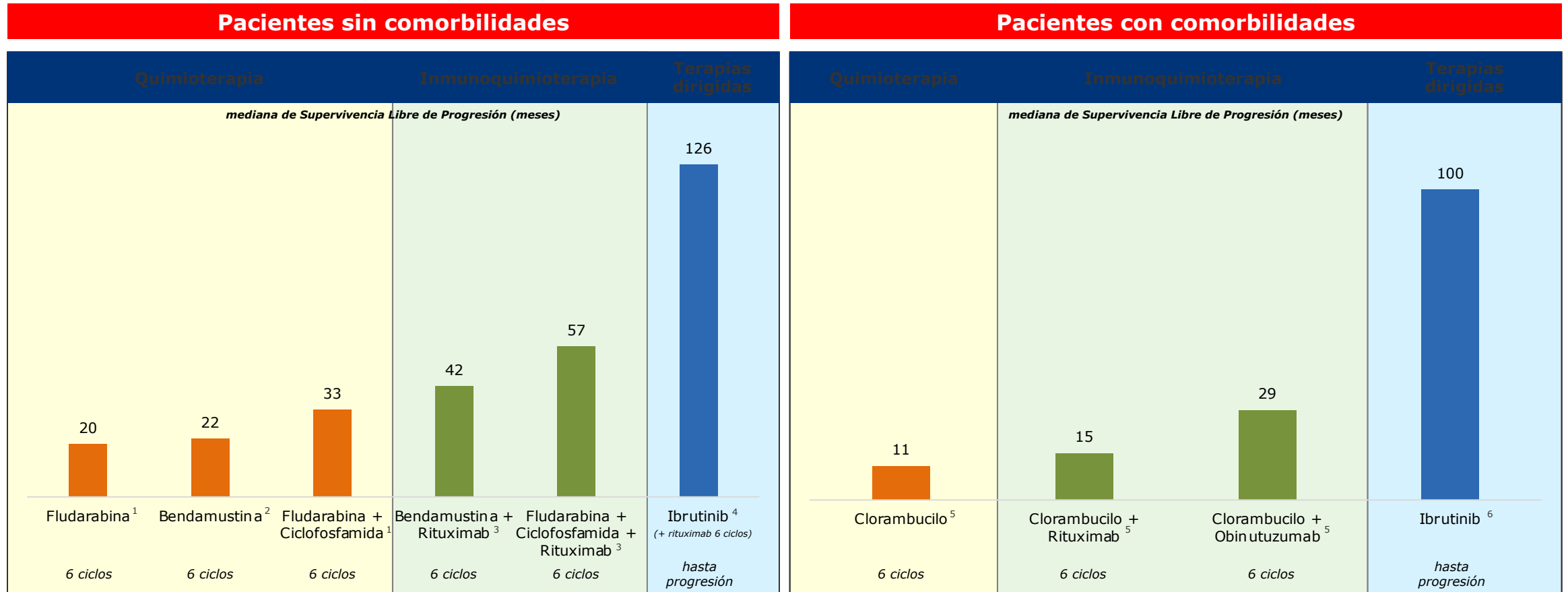
# **Necesidad Médica**

# Evolución del tratamiento en LLC: Hitos clave



# Efecto de los avances terapéuticos en LLC

El desarrollo de las terapias dirigidas ha revolucionado el tratamiento de los pacientes con LLC

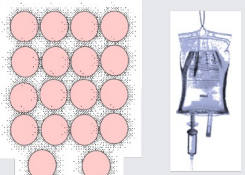


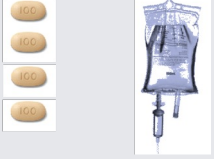


**Fuente:** 1. Eichhorst, Barbara F et al. Blood. 2006;107(3):885-891. doi:10.1182/blood-2005-06-2395. 2. Knauf, Wolfgang U et al. Br J Haematol. 2012;159(1):67-77. doi:10.1111/bjh.12000. 3. Kutsch, Nadine et al. Hemasphere. 2020;4(1):e336. Published 2020 Jan 27. doi:10.1097/HS9.0000000000000336. 4. Data on file. Long-term extrapolation using Weibull function of Shanafelt, Tait D et al. Blood. 2022;blood.2021014960. doi:10.1182/blood.2021014960. 5. Goede, V et al. Leukemia. 2015;29(7):1602-1604. doi:10.1038/leu.2015.14. 6. Data in file. Long-term extrapolation using Weibull function of Barr, Paul M et al. Blood Adv. 2022;6(11):3440-3450. doi:10.1182/bloodadvances.2021006434.

# Efecto de los avances terapéuticos en LLC

Necesidades no cubiertas previamente:

- Tratamientos altamente eficaces en 1° línea para todos los subgrupos de pacientes
- Respuestas profundas con una terapia 100% oral (ambulatorio) y de duración limitada<sup>1,2</sup>

<p><b>Clorambucilo + Obinutuzumab</b></p>  <p>Clorambucilo    Obinutuzumab</p>	<p><b>Bendamustina + Rituximab</b></p>  <p>Bendamustina    Rituximab</p>	<p><b>Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab</b></p>  <p>Fludarabina + Ciclofosfamida    Rituximab</p>	<p><b>Venetoclax + Obinutuzumab</b></p>  <p>Venetoclax    Obinutuzumab</p>	<p><b>No Existe</b></p>
<p>visitas al hospital para infusiones IV</p> <p><b>9</b></p>	<p>visitas al hospital para infusiones IV</p> <p><b>13</b></p>	<p>visitas al hospital para infusiones IV</p> <p><b>19</b></p>	<p>visitas al hospital para infusiones IV</p> <p><b>9</b></p>	<p>visitas al hospital para infusiones IV</p> <p><b>0</b></p>
<p># de infusiones IV</p> <p><b>9</b></p> <p>+ premedicación (corticosteroide IV, analgésico/antipirético oral y antihistamínico)</p>	<p># de infusiones IV</p> <p><b>18</b></p> <p>+ premedicación (corticosteroide IV, analgésico/antipirético oral y antihistamínico)</p>	<p># de infusiones IV</p> <p><b>43</b></p> <p>+ premedicación (corticosteroide IV, analgésico/antipirético oral y antihistamínico)</p>	<p># de infusiones IV</p> <p><b>9</b></p> <p>+ premedicación (corticosteroide IV, analgésico/antipirético oral y antihistamínico)</p>	<p># de infusiones IV</p> <p><b>0</b></p>

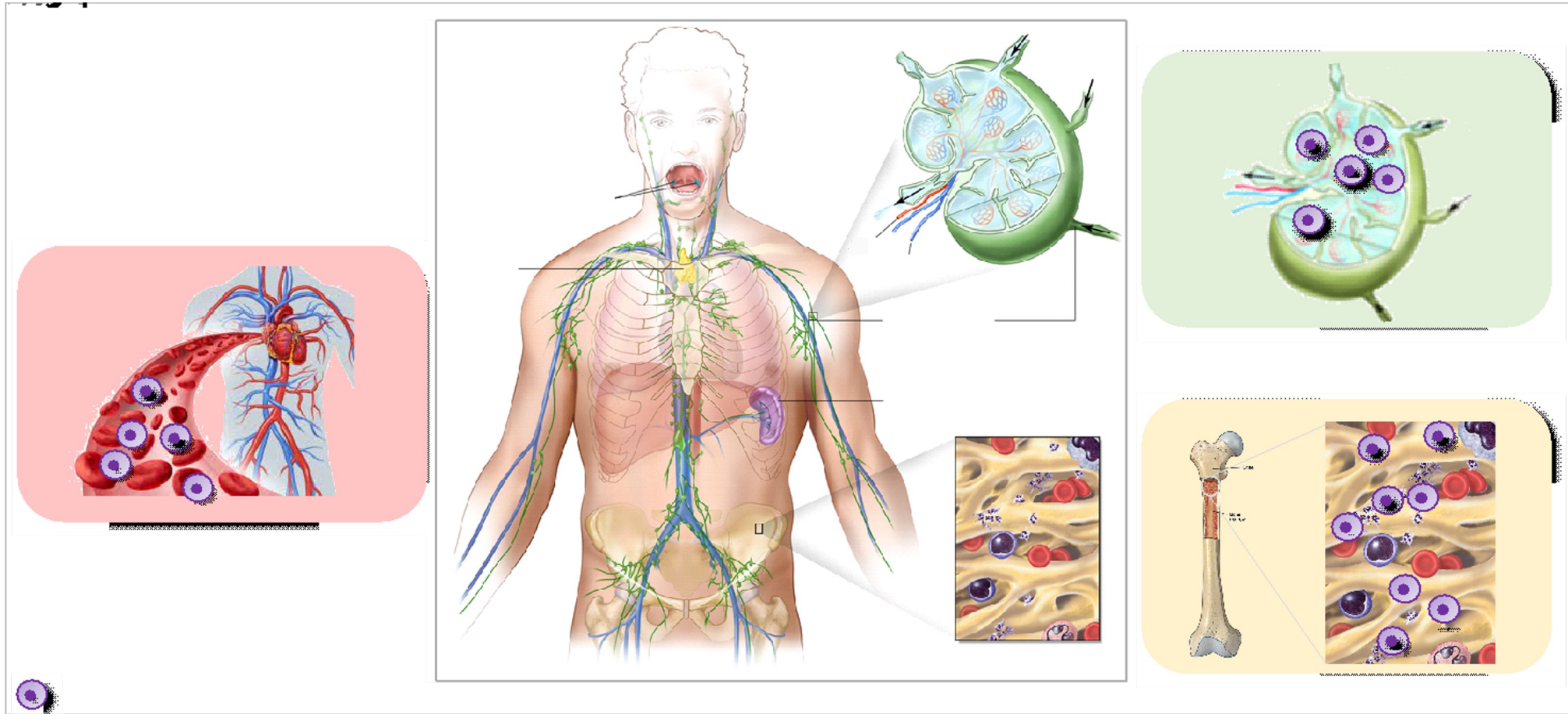
Fuente: 1. Kater, Arnon P. et al. NEJM Evidence 2022. doi.org/10.1056/EVIDoa2200006.

2. Tam, Constantine S et al. Blood. 2022;blood.2021014488. doi:10.1182/blood.2021014488

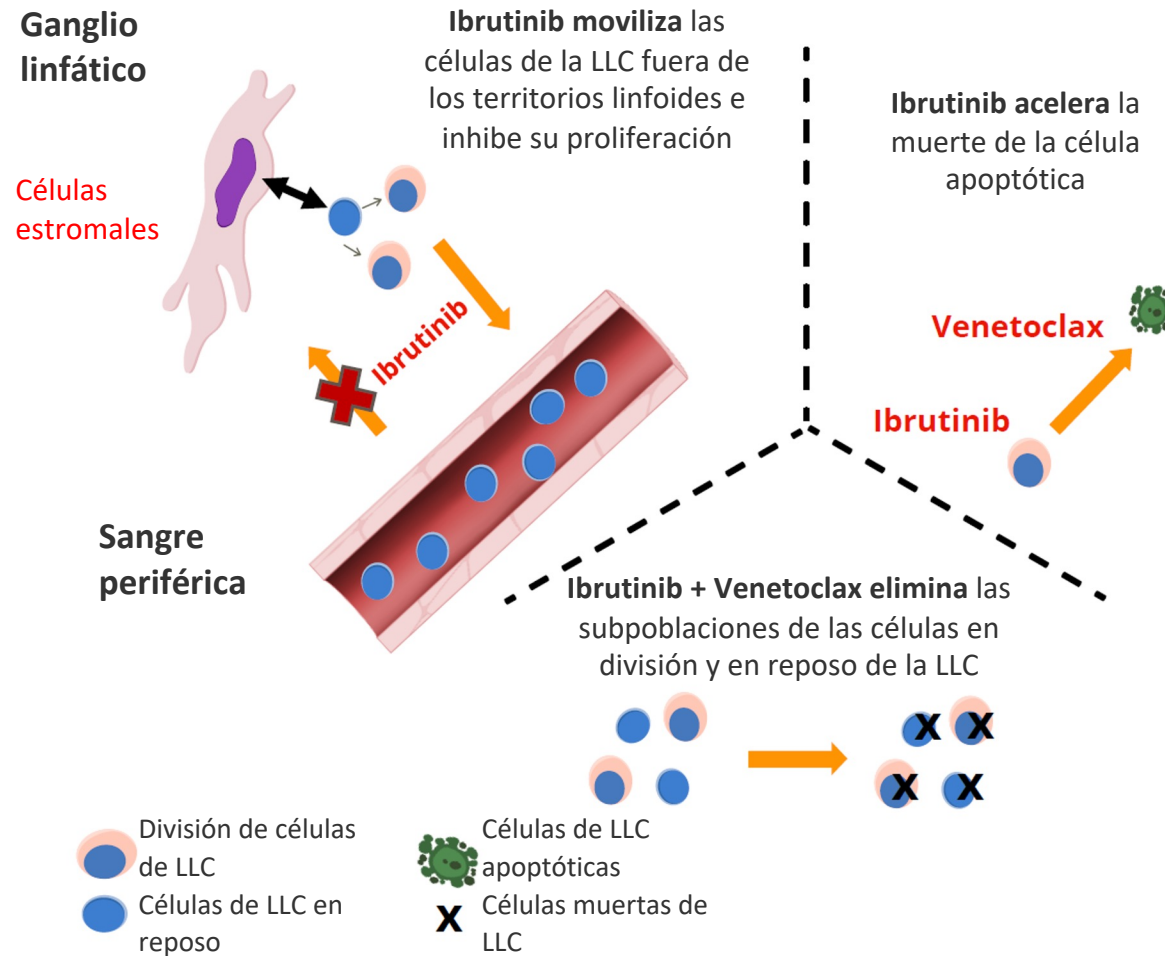
# **Racional de combinar Ibrutinib + Venetoclax**

# La LLC es una enfermedad multicompartimental

Las células leucémicas pueden encontrarse en la sangre, la médula ósea, los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides

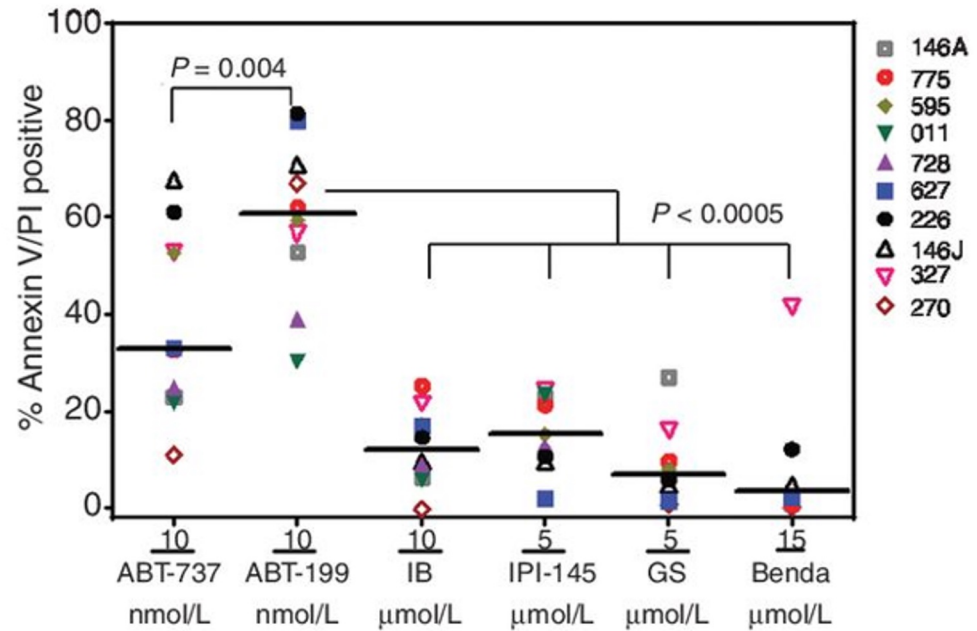
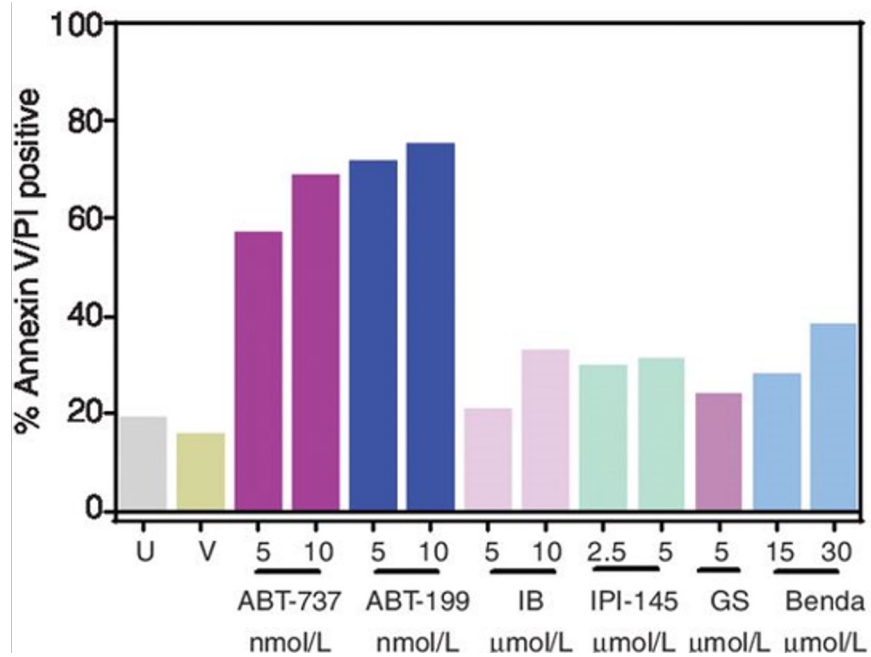


# Ibrutinib y Venetoclax trabajan sinérgicamente a través de mecanismos de acción distintos y complementarios



# Ibrutinib y Venetoclax trabajan sinérgicamente

- Estudios ex vivo e in vitro de pacientes en tratamiento con Ibrutinib apoyan el sinergismo



- ABT-737: antagonista BCL-2
- ABT-199: Venetoclax
- IB: Ibrutinib
- IPI-145: iPI3K
- GS: Idelasilib
- Benda: Bendamustina

# Estudios Clínicos de iBTK + BCL-2 con o sin anti-CD20

Estudio	Tipo de estudio	Comparadores	Población
CAPTIVATE	Fase 2	I+V	LLC no tratados
VISION	Fase 2	I+V	LLC R/R
GLOW	Fase 3	I+V vs Clb+O	LLC no tratados
UK NCRI FLAIR	Fase 3	I+V vs FCR	LLC no tratados
SYMPATICO	Fase 3	I+V vs I+Pbo	LCM R/R
GAIA/CLL13	Fase 3	I+V+O vs V+O vs V+R vs FCR/BR	LLC no tratados (sin TP53)
(NCT03946878)	Fase 2	Acala+V	LCM R/R
(NCT03946878)	Fase 2	Acala+V	LCM R/R
TrAVeRse	Fase 2	Acala+V+R	LCM no tratados
AMPLIFY	Fase 3	Acala+V±O vs FCR o BR	LLC no tratados de alto riesgo (c/Del17p o TP53)
(NCT03580928)	Fase 2	Acala+V+O	LLC no tratados
(NCT03824483)	Fase 2	Zanu+V+O	LLC no tratados
(NCT05650723)	Fase 2	Zanu+V±O	LLC no tratados

Available limited duration strategies in frontline CLL

Chemoimmunotherapy

FCR, BR, ClbO

Approved combinations

BCL2-inhibitor

+

Anti-CD20 monoclonal antibody

V

O

BCL2-inhibitor

+

BTKI  
(1st generation)

V

I

\*only EMA approved

Combinations under investigation

AVO  
(A + V + O)

BOVen  
(Z + V + O)

VOI  
(V + O + I)

BCL2-inhibitor  
+ BTKI (2nd)

A = Acalabrutinib; BR = Bendamustin, rituximab; BTKI = Bruton tyrosin kinase inhibitor; ClbO = Chlorambucil, obinutuzumab; FCR = Fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; I = Ibrutinib; O = Obinutuzumab; V = Venetoclax; Z = Zanubrutinib

# Situación regulatoria de la combinación **Ibrutinib + Venetoclax** en Chile

# Aprobación del ISP a la combinación Imbruvica® + Venetoclax

Resolución Exenta RW N° 22849/23 – Fecha: 13/09/2023



**Instituto de  
Salud Pública**  
Ministerio de Salud

**Gobierno de Chile**

1.- APRUÉBASE **nueva indicación terapéutica** para el producto farmacéutico **IMBRUVICA CÁPSUALS 140 mg (IBRUTINIB)**, registro sanitario N° **F-24756/19**, inscrito a nombre de **JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.**

La nueva indicación terapéutica aprobada consiste en: IMBRUVICA (ibrutinib) está indicado:

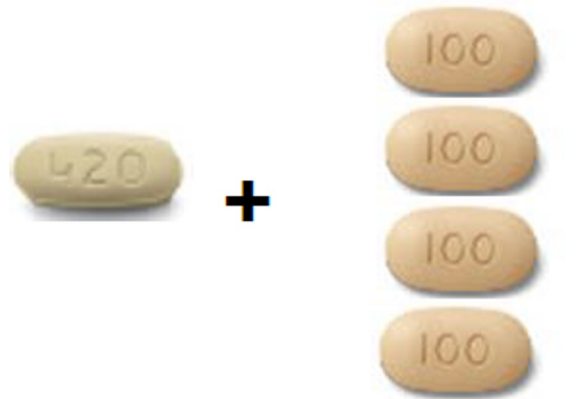
## Leucemia linfocítica crónica (LLC)

- Para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratada previamente, incluyendo aquellos con deleción 17p.  
La eficacia clínica de IMBRUVICA en pacientes adultos con LLC con deleción 17p no tratados previamente se basa en el beneficio observado en pacientes con LLC con deleción 17p que han recibido al menos un tratamiento previo. Los datos de ensayos clínicos en pacientes con LLC con deleción 17p no tratados previamente son muy limitados.
- En combinación con obinutuzumab para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratada previamente, incluyendo aquellos con deleción 17p.
- En combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratada previamente.  
Los datos de los ensayos clínicos con IMBRUVICA en combinación con rituximab en pacientes adultos con LLC con deleción 17p son limitados.
- En combinación con venetoclax para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratada previamente, incluyendo aquellos con deleción 17p.
- Para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos una terapia previa, incluyendo aquellos con deleción 17p.
- En combinación con bendamustina y rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que hayan recibido al menos un tratamiento previo.  
Los datos de los ensayos clínicos con IMBRUVICA en combinación con bendamustina y rituximab en pacientes adultos con LLC con deleción 17p son limitados.

# Primera combinación en dosis fija 100% oral aprobada en Chile para el manejo de la LLC no tratada previamente

## Posología y administración<sup>1-2</sup>

### Ibrutinib + venetoclax



Ibrutinib

Venetoclax



Visitas al hospital  
de día para  
infusiones IV

0



Nº infusiones IV

0



Horas por  
infusiones IV

0

# **Desarrollo Clínico**

## **Ibrutinib + Venetoclax:**

### Estudios Pivotales

# Ibrutinib + Venetoclax

Única opción de tratamiento limitada en el tiempo, exclusivamente oral, libre de inmunoterapia y de una única toma al día para los pacientes con LLC en 1L<sup>1-5</sup> con evidencia en todos los perfiles de pacientes con LLC en 1L<sup>1,3,6,7</sup>

	Paciente <65 años sin comorbilidades <b>FIT</b>	Paciente >65 años sin comorbilidades <b>FIT</b>	Paciente >65 años con comorbilidades CIRS>6 o ClCr<70 ml/min <b>UNFIT</b>
Ibrutinib + venetoclax	<b>CAPTIVATE-FD<sup>6</sup></b> Ibrutinib + venetoclax		<b>GLOW<sup>1</sup></b> Ibrutinib + venetoclax vs. clorambucilo + obinutuzumab

Fase

■ 2

■ Fase

3

\*Ensayo que pretende estudiar la intervención temprana de ibrutinib en pacientes con estadio temprano (Binet A) no sintomáticos.

1L: primera línea; CIRS: escala de valoración acumulativa de enfermedades; ClCr: aclaramiento de creatinina; FIT: físicamente activos, sin problemas de salud importantes, con función renal normal; UNFIT: aquellos con comorbilidades

relevantes, generalmente de edad avanzada; LLC: leucemia linfocítica crónica.

**Fuentes:** **1.** Niemann C, et al. Residual Disease Kinetics Among Patients with High-Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clo+O): The Glow Study. Presentación oral en ASH 2022. **2.** SEHH. Informe de Posición de la SEHH. Ibrutinib más venetoclax en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en primera línea. **3.** Tam CS, et al. Blood. 2022;139(22):3278-89. **4.** Ficha técnica de IMBRUVICA®. **5.** Ficha técnica de venetoclax. **6.** Moreno C, et al. Fixed-Duration Ibrutinib + Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: 3-Year Follow-Up From the FD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study. Póster P669 presentado en EHA 2022. **7.** Kater A, et al. NEJM Evid. 2022;1(7).

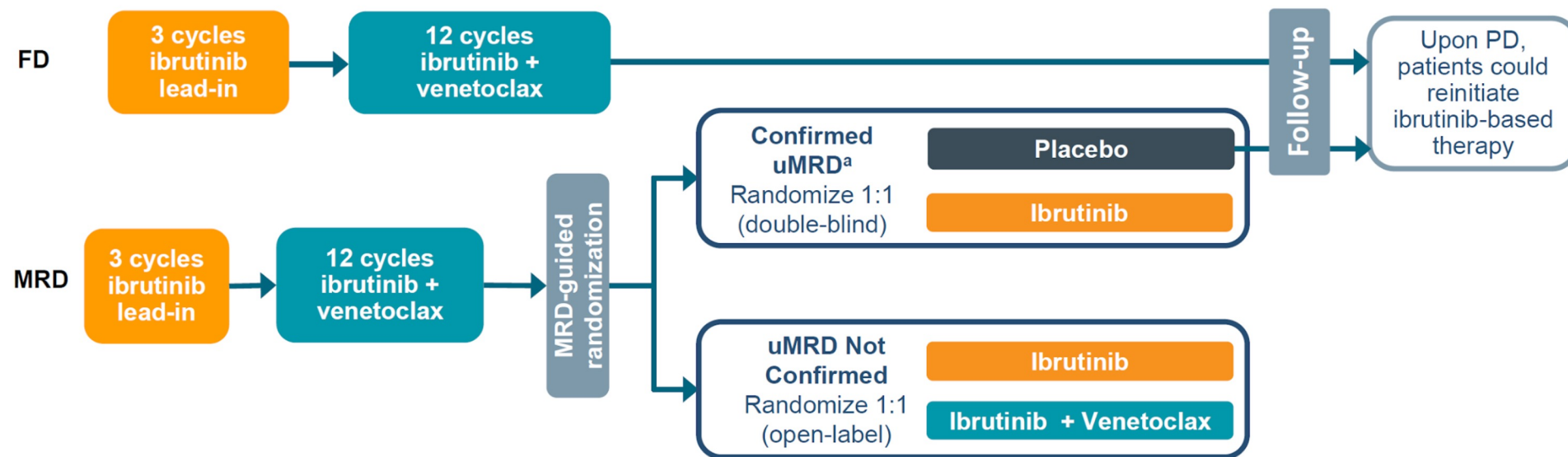
# Estudio CAPTIVATE

Ibrutinib + Venetoclax como  
tratamiento de primera línea de la Leucemia  
Linfocítica Crónica (EC Fase 2)

# Diseño del Estudio CAPTIVATE

CAPTIVATE (PCYC-1142; NCT02910583):

- Fase II multicéntrico
- LLC  $\geq 18$  y  $\leq 70$  años primera línea con ibrutinib + venetoclax: 2 cohortes  $\square$  MRD<sup>1</sup> y FD<sup>2</sup>
- Endpoint 1º: CR
- Endpoint 2º: DoR, ORR, tasas de uMRD en SP/MO (CMF  $<10^{-4}$ ),  $\downarrow$  riesgo TLS, PFS, OS y seguridad/tolerancia
- Del17p/mTP53: permitido

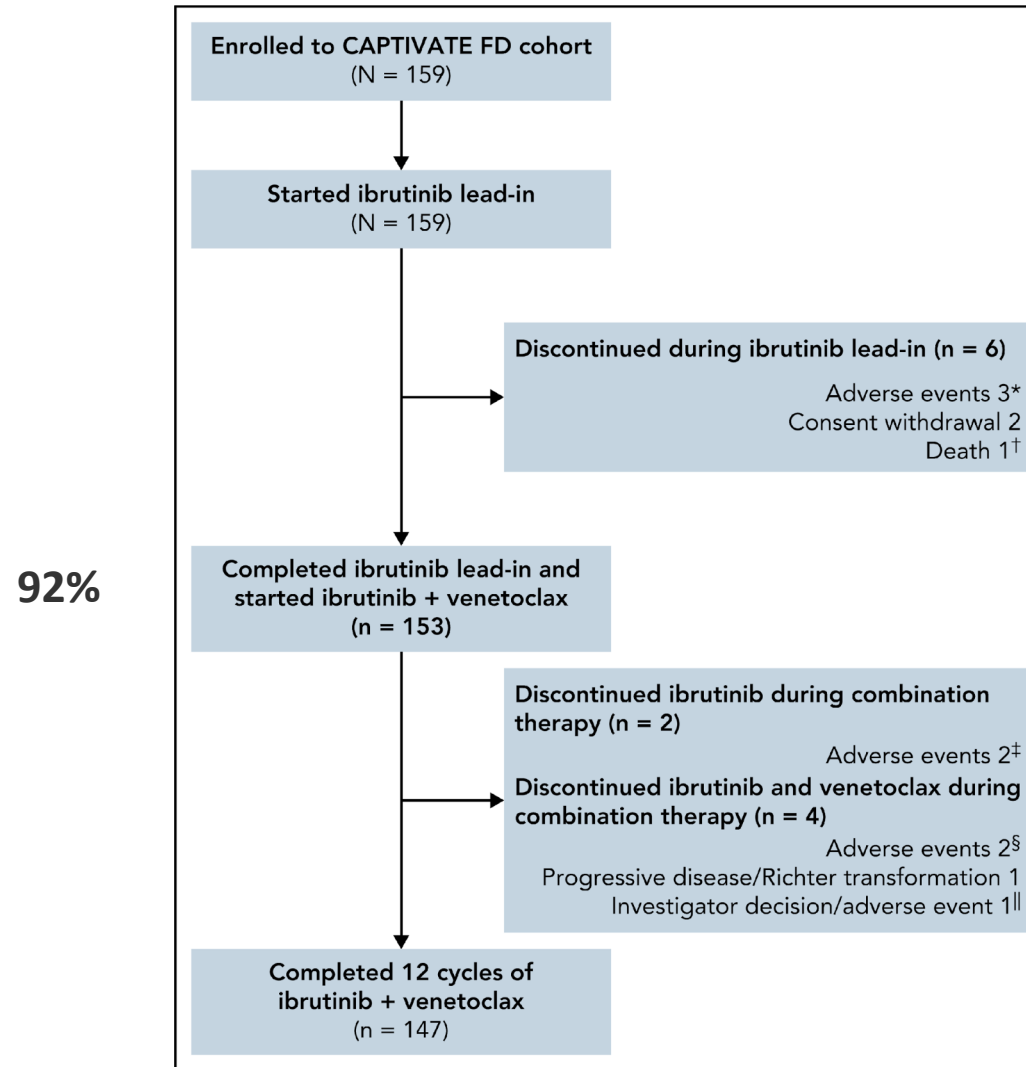


FD, fixed duration; MRD, minimal residual disease; PD, progressive disease.

<sup>a</sup> Confirmed uMRD was defined as uMRD ( $<10^{-4}$  by 8-color flow cytometry) serially over at least 3 cycles in both peripheral blood and bone marrow.

Fuente: 1. Wierda, WG. J Clin Oncol. 2021;39:3853-3865. 2. Tam CS et al. Blood. 2022;139:3278-3289.

# Diseño del Estudio CAPTIVATE – Cohorte FD



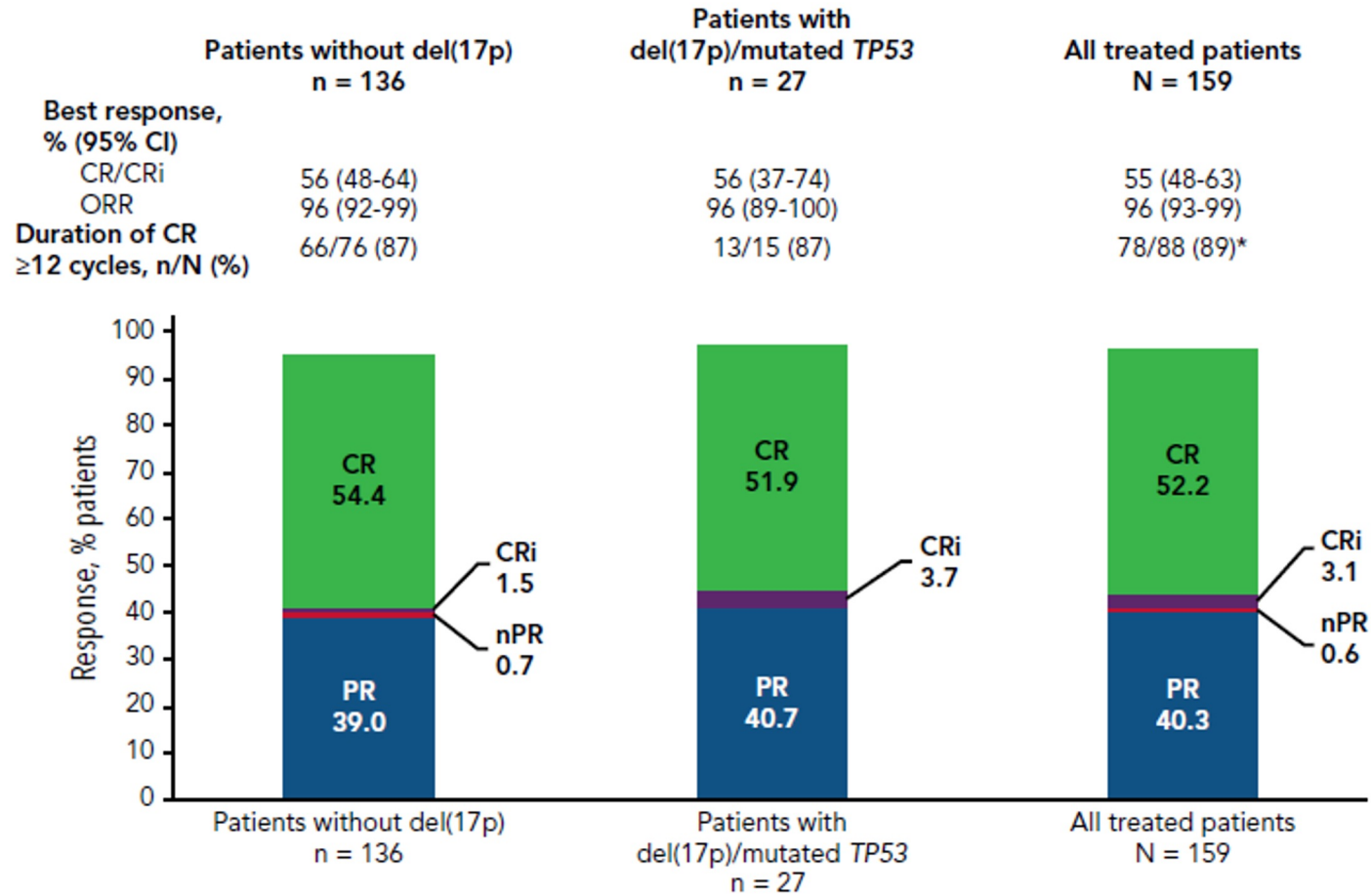
# Característica de los pacientes: Estudio CAPTIVATE – Cohorte FD

Characteristic	All treated patients (n = 159), n (%)
<b>Age</b>	
Median, y (range)	60 (33-71)
≥65 y	45 (28)
Male	106 (67)
<b>ECOG PS</b>	
0	110 (69)
1	49 (31)
<b>Histology</b>	
CLL	146 (92)
SLL	13 (8)
<b>Rai stage</b>	
0/I/II	113 (71)
III/IV	44 (28)
Missing	2 (1)
<b>Bulky disease (cm)</b>	
≥5	48 (30)
≥10	5 (3)

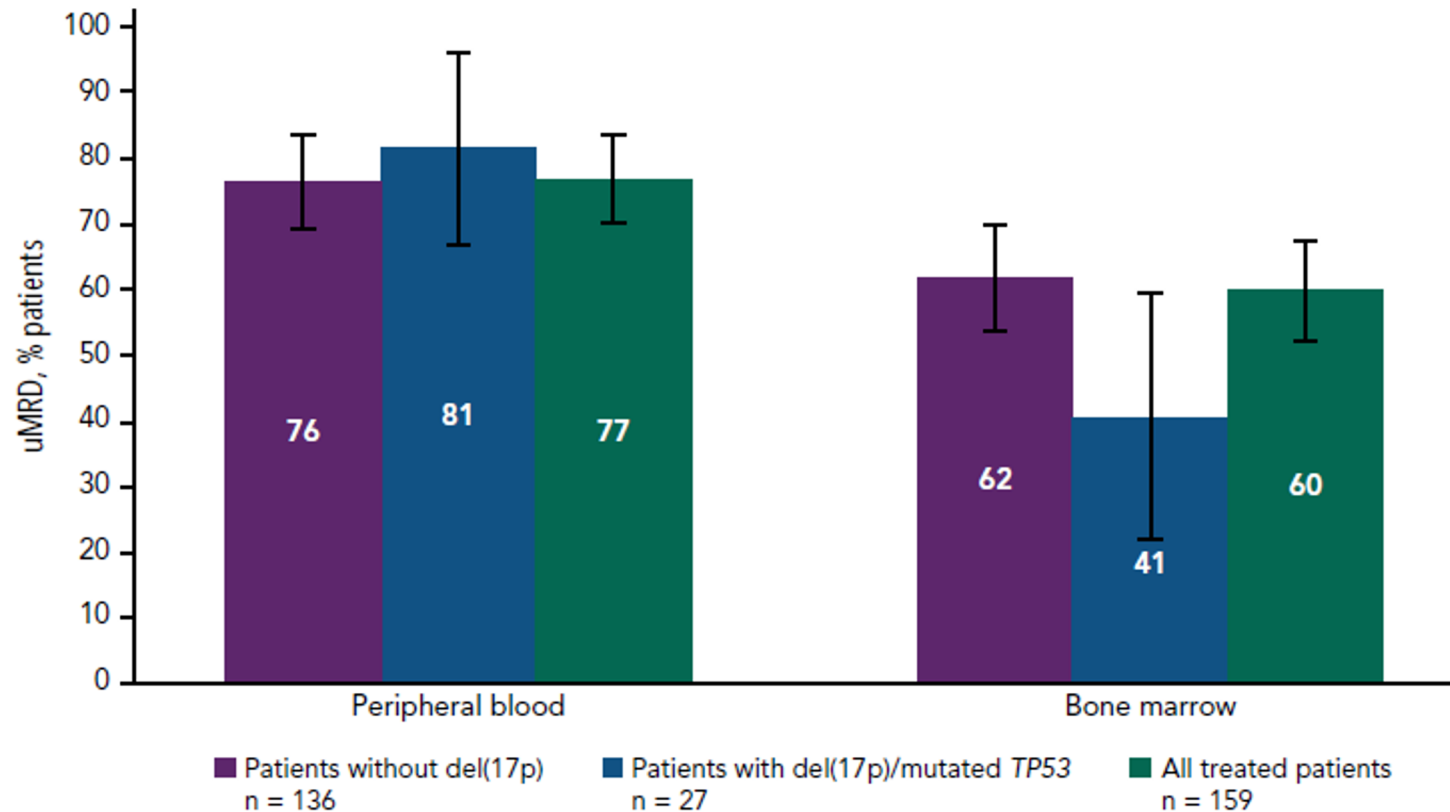
<b>Cytopenia at baseline</b>	
Any cytopenia	54 (34)
Hemoglobin ≤11 g/dL	37 (23)
Platelet count ≤100 × 10 <sup>9</sup> /L	21 (13)
ANC ≤1.5 × 10 <sup>9</sup> /L	13 (8)
<b>Hierarchical cytogenetics (FISH) classification*</b>	
Del(17p)	20 (13)
Del(11q)	28 (18)
Trisomy 12	23 (14)
Normal	33 (21)
Del(13q)	54 (34)
Unknown	1 (1)
<b>Mutated TP53</b>	
Yes	16 (10)
No	142 (89)
Unknown	1 (1)
<b>Del(17p) or mutated TP53</b>	
Yes	27 (17)
No	129 (81)
Unknown	3 (2)

<b>IGHV gene mutation status</b>	
Unmutated	89 (56)
Mutated	66 (42)
Unknown	4 (3)
<b>Complex karyotype†</b>	
Yes	31 (19)
No	102 (64)
Unknown	26 (16)

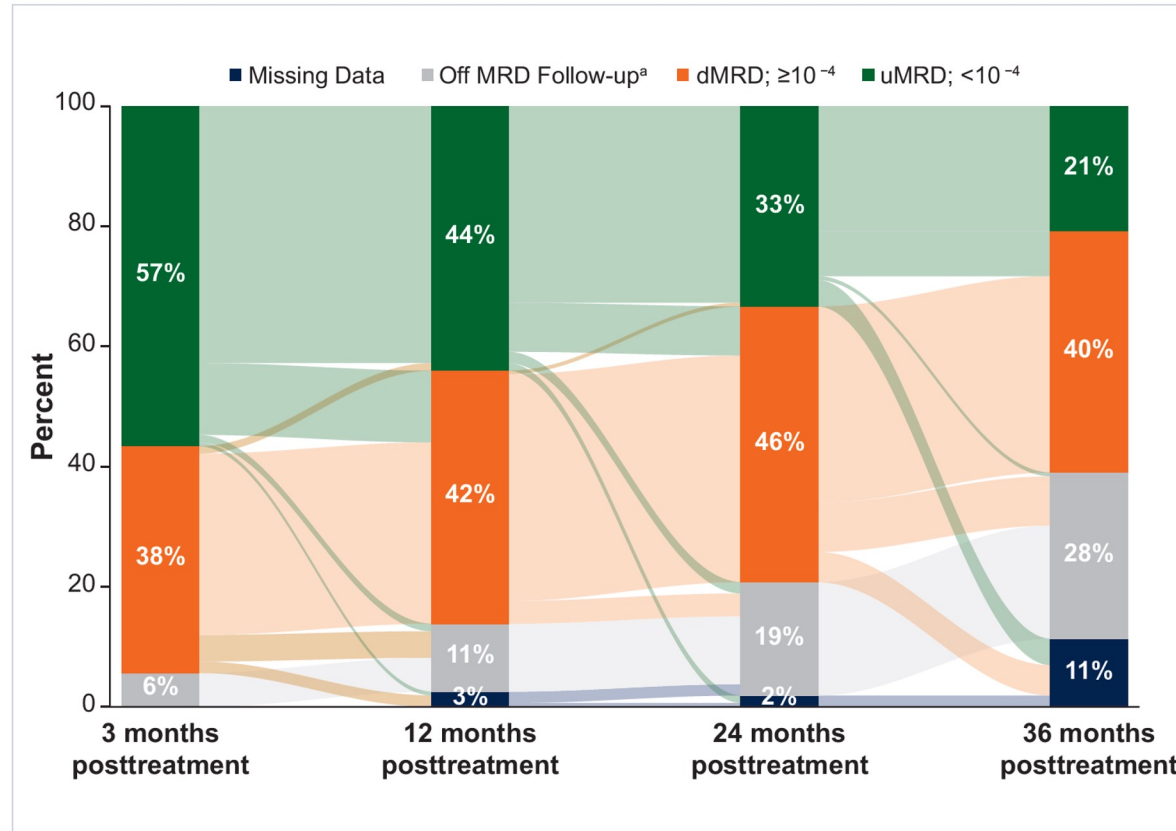
# Resultados CAPTIVATE FD: tasas de respuesta generales según la evaluación del investigador en las diferentes subpoblaciones



# Resultados CAPTIVATE cohorte MRD: porcentaje de pacientes con uMRD



# Tasas de uMRD en sangre periférica (PB) con un año adicional de seguimiento

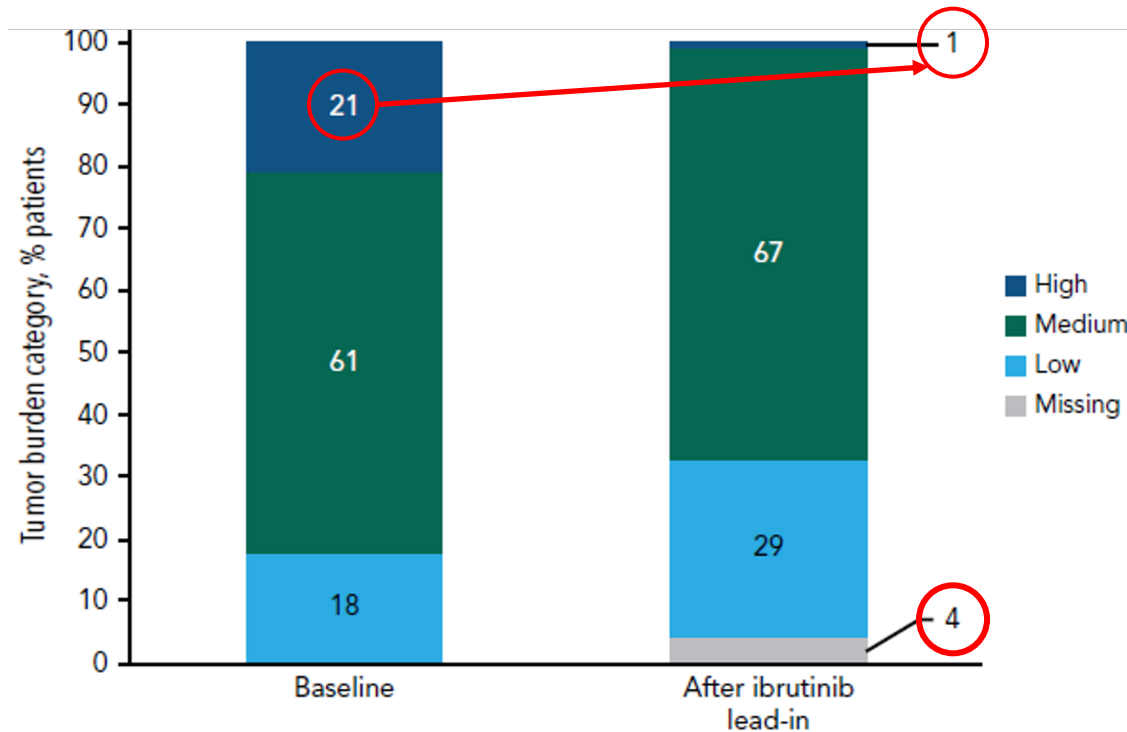


dMRD, detectable minimal residual disease.

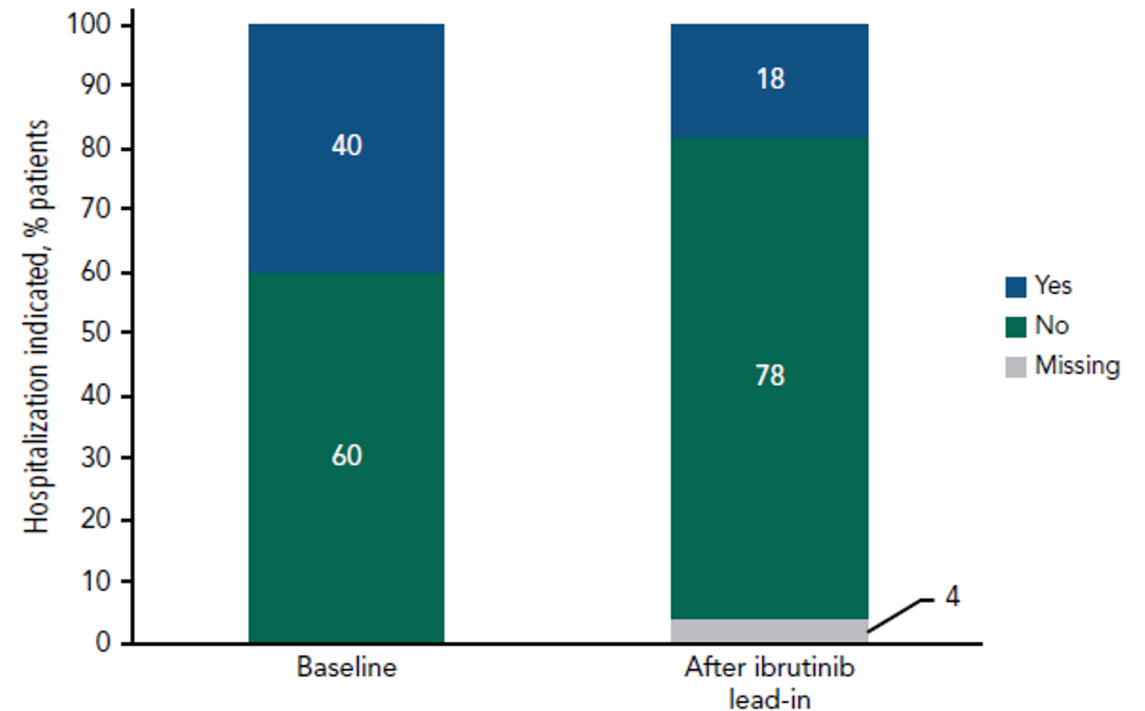
<sup>a</sup>Off MRD follow-up included patients who met any one of the criteria: progressive disease (PD), initiation of subsequent therapy, death, or withdrawal from study.

# Impacto de la fase de lead-in con Ibrutinib sobre la carga tumoral para profilaxis de SLT

## Debulk tumoral que previene SLT



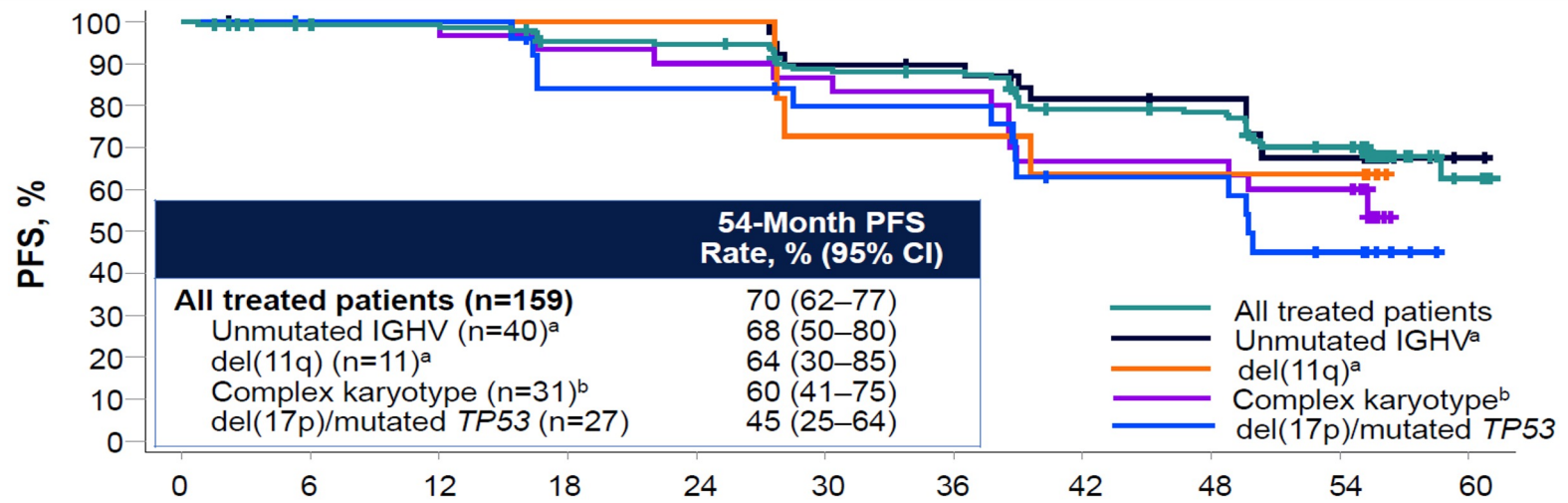
## Indicación de hospitalización para monitoreo y profilaxis de SLT



# CAPTIVATE – cohorte FD: Resultados SLP



- Con una mediana de seguimiento de 56 meses (rango, 1–61), las tasas de SLP y SG a 54 meses fueron del 70 % (IC del 95%, 62–77) y del 97% (IC del 95%, 93–99), respectivamente.
  - SLP “prometedor” en la mayoría de las características de alto riesgo; numéricamente más bajo en aquellos con del(17p)/TP53 mutado



54-Month PFS Rate, % (95% CI)	
<b>All treated patients (n=159)</b>	70 (62–77)
Unmutated IGHV (n=40) <sup>a</sup>	68 (50–80)
del(11q) (n=11) <sup>a</sup>	64 (30–85)
Complex karyotype (n=31) <sup>b</sup>	60 (41–75)
del(17p)/mutated TP53 (n=27)	45 (25–64)

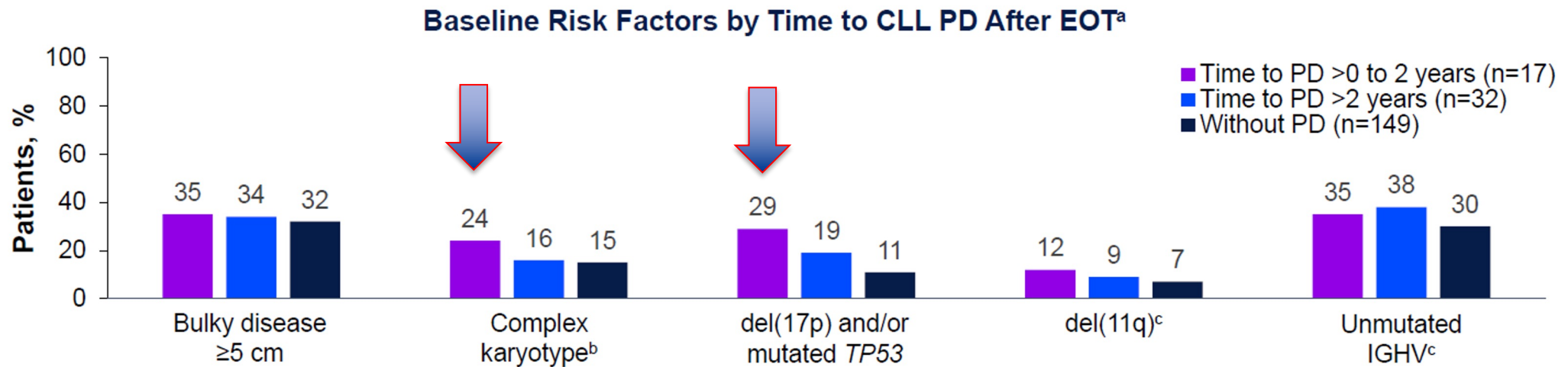
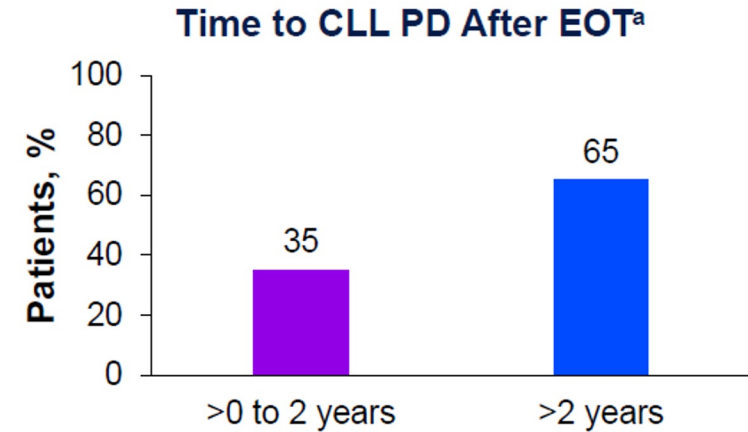
Patients at risk	Time, Months										
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
All treated patients	159	153	152	144	143	132	130	115	113	99	11
Unmutated IGHV <sup>a</sup>	40	39	39	39	39	35	34	30	29	24	1
del(11q) <sup>a</sup>	11	11	11	11	11	8	8	7	7	7	0
Complex karyotype <sup>b</sup>	31	31	31	28	27	26	25	20	20	18	0
del(17p)/mutated TP53	27	26	26	21	21	19	19	14	14	9	0

PFS, progression-free survival  
<sup>a</sup> Excluding patients with del(17p)/mutated TP53 or complex karyotype. <sup>b</sup> Defined as ≥3 abnormalities by conventional CpG-stimulated cytogenetics.  
**Fuente:** Ghia P, et al. 65th ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 642. December 9–12, 2023; San Diego, CA, USA

# La Progresión de la Enfermedad ocurrió >2 años posterior a la finalización del tratamiento en el 65% de los pacientes que presentaron PD



- Progression occurred >2 years after EOT in most patients with CLL PD (32/49 [65%])
- Prevalence of del(17p)/mutated *TP53* or complex karyotype ( $\geq 3$  abnormalities) tended to be higher in patients with PD in the first 2 years after EOT



PD, progression disease; EOT, end of treatment.

<sup>a</sup> Excluding 4 patients with Richter transformation; <sup>b</sup> Defined as  $\geq 3$  abnormalities by conventional CpG-stimulated cytogenetics; <sup>c</sup> Excluding patients with del(17p)/mutated *TP53* or complex karyotype.

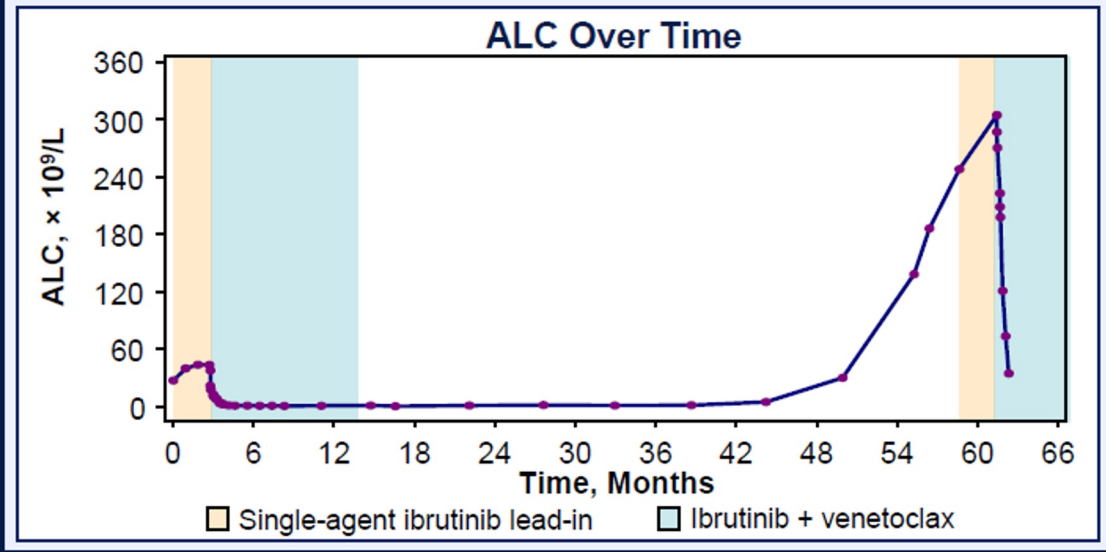
**Fuente:** Ghia P, et al. 65th ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 642. December 9–12, 2023; San Diego, CA, USA

# Evaluación de mutaciones BTK, PLCG2 y BCL-2 en pacientes con Progresión de la Enfermedad

- Samples collected at PD after fixed-duration treatment from 40 patients were evaluated for mutations in *BTK/PLCG2* or *BCL-2* associated with resistance to ibrutinib or venetoclax<sup>a</sup>
  - Median time from start of treatment to PD for these patients was 3.2 years (range, 1.4–4.2)
- No *BTK* or *PLCG2* mutations were identified in the 40 patients evaluated
- In 1 of 40 patients, an acquired subclonal mutation in *BCL-2* (A113G, VAF 8.3%) was identified
  - *BCL-2* A113G identified previously in patients with PD on venetoclax, usually in combination with *BCL-2* G101V (66-100% of cases), the most common venetoclax resistance mutation<sup>1-3</sup>
  - Emergence of subclonal *BCL-2* A113G in the absence of co-occurring *BCL-2* mutations has unclear clinical significance

## Patient With *BCL-2* (A113G) at PD

- With initial fixed-duration ibrutinib + venetoclax:
  - uMRD (<0.01%) achieved in both PB and BM by C13 and maintained in PB until C31
  - CR achieved at C10 and maintained through C49
- PD occurred 3 years after EOT
- After PD, reinitiated fixed-duration ibrutinib + venetoclax
  - To date, the patient has PR-L after 4 months of retreatment (3 months of ibrutinib and 1 month of ibrutinib + venetoclax)



BM, bone marrow; C, cycle; PB, peripheral blood; PLCG2, phospholipase C gamma 2; PR-L, partial response with lymphocytosis; VAF, variant allele frequency.

<sup>a</sup> Resistance-associated variants in BTK, PLCG2, or BCL-2 were assessed by next-generation sequencing using a custom panel with a limit of detection of 1% VAF.

**Fuente:** 1. Popovic R et al, Am J Hematol. 2022;97(2):e47-e51. 2. Kotmayer L et al, Int J Mol Sci. 2023;24:5802. 3. Lucas F et al, Blood. 2020;135:2192-2195.

# CAPTIVATE – cohorte FD: Seguridad

AEs	All treated patients (n = 159), n (%)	
	Any grade	Grade 3/4
<b>Most common AEs*</b>		
Diarrhea	99 (62)	5 (3)
Nausea	68 (43)	2 (1)
Neutropenia	66 (42)	52 (33)
Arthralgia	53 (33)	2 (1)
Hypertension	25 (16)	9 (6)
Neutrophil count decreased	16 (10)	8 (5)
<b>Other AEs of clinical interest</b>		
Atrial fibrillation	7 (4)	2 (1)
Major hemorrhage†	3 (2)	2 (1)
<b>Laboratory safety parameters</b>		
<b>Hematology</b>		
Neutrophils decreased	115 (72)	60 (38)
Platelets decreased	94 (59)	20 (13)
Hemoglobin decreased	31 (19)	0
<b>Chemistry</b>		
Corrected calcium decreased	61 (38)	1 (1)
Potassium increased	39 (25)	4 (3)
Uric acid increased	34 (21)	34 (21)
Creatinine increased	27 (17)	0

AEs que llevaron a reducción de dosis:

- Ibrutinib 6%
- Venetoclax 11%
- I + V 4%

} 88% resolvió al momento del análisis

AEs que llevaron a discontinuación:

- Ibrutinib 3%
- Venetoclax 1%
- I + V 1%

AE fatal:

- 1 caso (Ibrutinib lead-in)

Otros fármacos concomitantes:

- Anticoagulantes 11%
- Antiplaquetarios 31%
- Estimuladores de colonias 28%

# CAPTIVATE – cohorte FD: Seguridad



No se informaron nuevos EA graves relacionados, con un año adicional de seguimiento desde el análisis anterior.

En total, se han producido segundas neoplasias malignas en el 8% de los pacientes:

Subcategory/Preferred Term, n	TEAE Period: FD regimen <sup>a</sup> (n=159)	After TEAE Period: FD regimen <sup>b</sup> (n=136)
<b>Patients reporting ≥1 other malignancy</b>	8	5
<b>Non-melanoma skin cancer</b>		
Basal cell carcinoma	3 <sup>c</sup>	2 <sup>f</sup>
Squamous cell carcinoma	2 <sup>d</sup>	1
<b>Malignant melanoma</b>	1 <sup>d</sup>	2 <sup>e,f</sup>
<b>Non-skin cancer malignancy</b>		
Prostate cancer	1 <sup>c</sup>	0
Breast cancer	0	1
Invasive ductal breast carcinoma	1 <sup>e</sup>	0
Lung adenocarcinoma	1	0
Renal oncocytoma	1	0

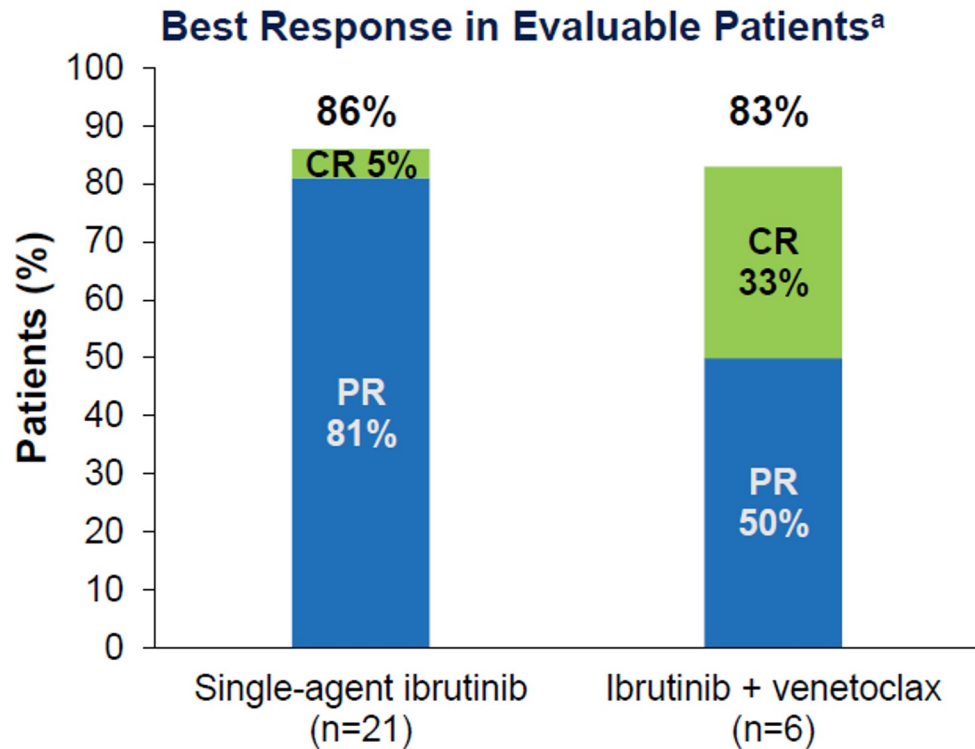
TEAE, treatment-emergent adverse event.

<sup>a</sup> TEAEs were collected until 30 days after last dose of study treatment or start of subsequent therapy, whichever occurred first. <sup>b</sup> Including reintroduction (1 each during reintroduced FD ibrutinib + venetoclax and single-agent ibrutinib, respectively). <sup>c</sup> One case of basal cell carcinoma and prostate cancer occurred in the same patient. <sup>d</sup> One case of squamous cell carcinoma and malignant melanoma occurred in the same patient. <sup>e</sup> One case of invasive ductal breast carcinoma and malignant melanoma occurred in the same patient. <sup>f</sup> One case of basal cell carcinoma and malignant melanoma occurred in the same patient.

# Respuestas y seguridad con la reintroducción de la terapia basada en ibrutinib



- Tiempo medio de retratamiento:
  - 17 meses (rango, 0–45) para ibrutinib en mono (n=22)
  - 14 meses (rango, 5–15) para Ibru + Vene (n=6)



AEs, n (%)	Single-agent ibrutinib (n=22)	Ibrutinib + venetoclax (n=6)
<b>Any AE</b>	18 (82)	6 (100)
<b>Most frequent AEs<sup>b</sup></b>		
COVID-19 <sup>c</sup>	6 (27)	2 (33)
Diarrhea	5 (23)	2 (33)
Hypertension	4 (18)	3 (50)
Pyrexia	3 (14)	0
<b>Grade 3/4 AEs</b>	5 (23)	2 (33)
<b>Serious AEs</b>	4 (18)	0
<b>AEs leading to discontinuation</b>	0	0
<b>AEs leading to dose reduction</b>	0	0

AE, adverse event; CR, complete response; PR, partial response.

<sup>a</sup> One patient who initiated single-agent ibrutinib retreatment had not yet undergone response assessment. <sup>b</sup> Occurring in ≥10% of patients with single-agent ibrutinib or ≥2 patients with ibrutinib + venetoclax. <sup>c</sup> All events were grade 1/2.

**Fuente:** Ghia P, et al. 65th ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 642. December 9–12, 2023; San Diego, CA, USA

# Estudio CAPTIVATE – cohorte FD



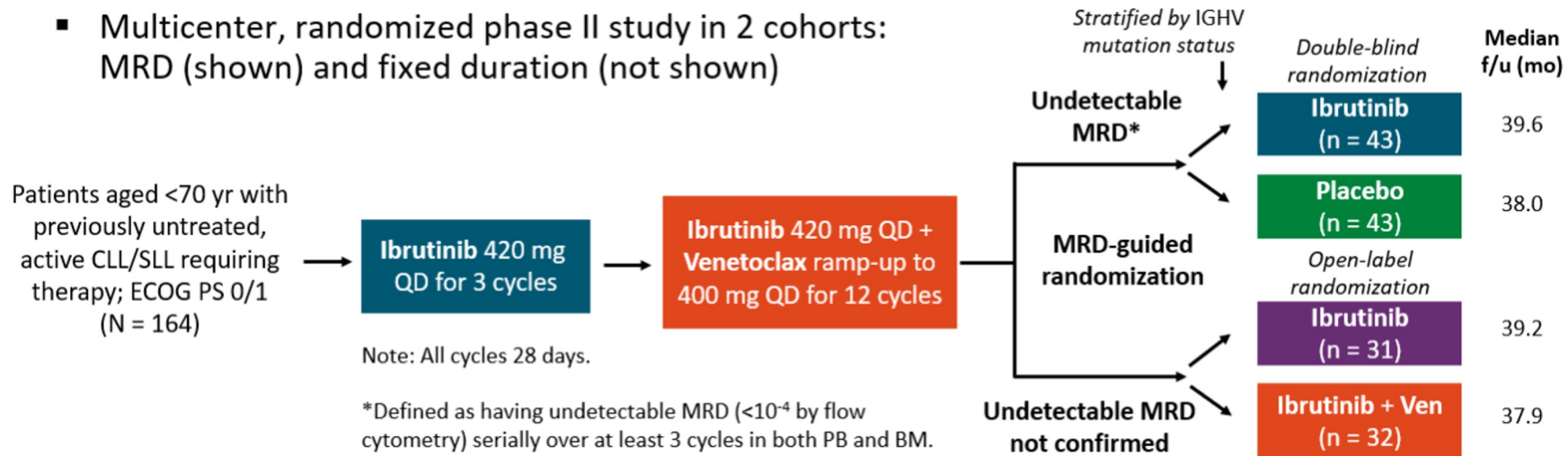
## Conclusiones:

- Los pacientes tratados con ibrutinib + venetoclax muestran un bajo riesgo de desarrollar mutaciones de resistencia
- No se identificaron mutaciones en BTK o PLCG2 en ninguna de las 40 muestras que se analizaron de los pacientes que habían progresado tras el tratamiento de duración finita\*
- El tratamiento de duración finita con ibrutinib + venetoclax en 1L podría mitigar el desarrollo de mecanismos de resistencia asociados a los tratamientos dirigidos en monoterapia y administrados hasta progresión, por lo que ofrece una alternativa de retratamiento
- La eficacia parece similar a otros estudios con terapia finita (Ej. V-O), manteniéndose en todos los subgrupos
- La PD precoz (< 2 años) se asocia a alteraciones de alto riesgo (del17p, mTP53 y cariotipo complejo)
- El perfil de seguridad permite completar el tratamiento en >90% de los pacientes

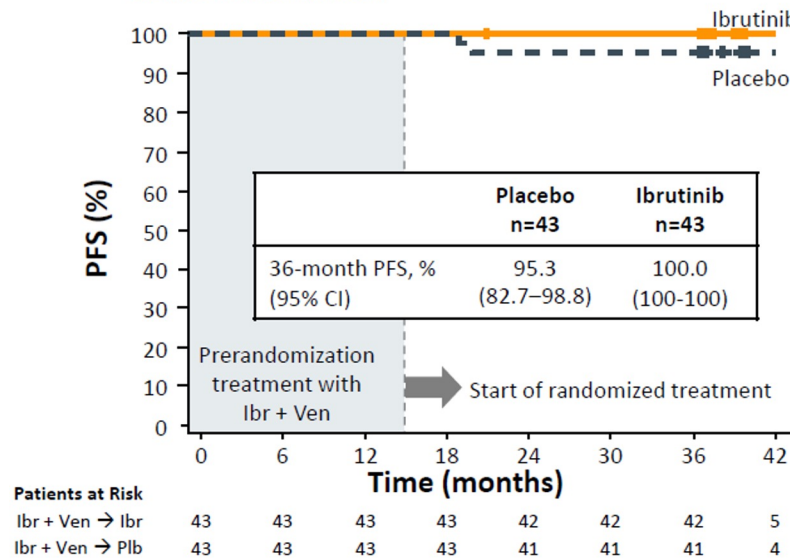
\*Se ha detectado solo una mutación con significado clínico incierto en BCL-2.

# CAPTIVATE – cohorte MRD: Resultados 3 años SLP

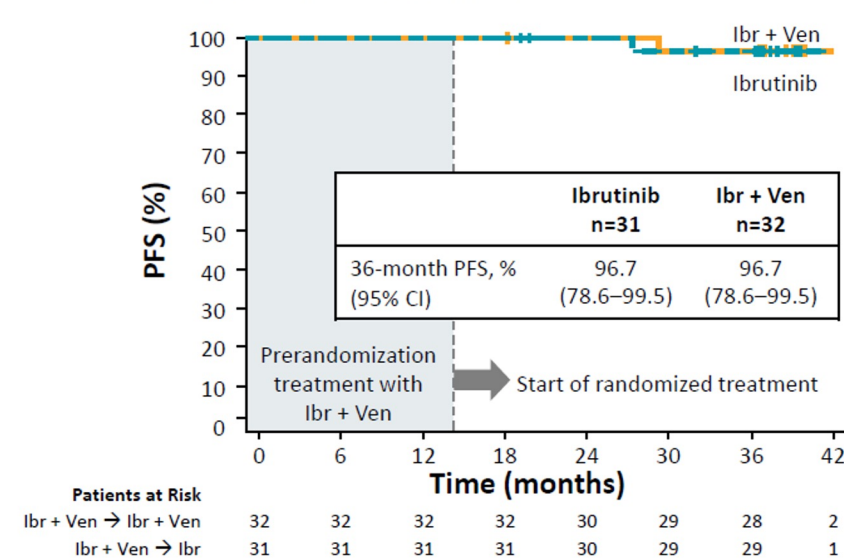
- Multicenter, randomized phase II study in 2 cohorts: MRD (shown) and fixed duration (not shown)



## Confirmed uMRD



## uMRD Not Confirmed



PFS, progression-free survival; Plb, placebo. Tick marks indicate patients with censored data.

<sup>a</sup> One patient who initiated single-agent ibrutinib retreatment had not yet undergone response assessment. <sup>b</sup> Occurring in ≥10% of patients with single-agent ibrutinib or ≥2 patients with ibrutinib + venetoclax. <sup>c</sup> All events were grade 1/2.

Fuente: Ghia P, et al. 63rd ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 68. December 11–14, 2021; Atlanta, GA, USA

# Característica de los pacientes con PD: Estudio CAPTIVATE – Cohorte FD y MRD

De 202 pacientes tratados con I-O en la cohorte FD (n=159) o en el grupo placebo de la cohorte MRD (n=43), 53 presentó PD al primer análisis

- 49 pacientes con LLC progresiva y 4 pacientes con transformación de Richter

Characteristic	Patients With CLL PD <sup>a</sup> n=49	Patients Without PD n=149
Median age (range), years	61 (38–71)	60 (33–70)
Male, n (%)	34 (69)	94 (63)
Rai stage III/IV, n (%)	9 (18)	49 (33)
<b>High-risk genomic features, n (%)</b>		
Complex karyotype <sup>b</sup>	9 (18)	23 (15)
del(17p)/mutated <i>TP53</i>	11 (22)	17 (11)
del(11q) <sup>c</sup>	13 (27)	22 (15)
Unmutated IGHV	37 (76)	78 (52)
<b>Any cytopenia, n (%)</b>	13 (27)	59 (40)
ANC $\leq 1.5 \times 10^9/L$	2 (4)	16 (11)
Hemoglobin $\leq 11$ g/dL	11 (22)	40 (27)
Platelet count $\leq 100 \times 10^9/L$	3 (6)	21 (14)
<b>Bulky disease, n (%)</b>		
$\geq 5$ cm	17 (35)	47 (32)
$\geq 10$ cm	1 (2)	4 (3)
<b>Median ALC <math>\times 10^9/L</math> (range)</b>	76 (1–368)	56 (1–503)
ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ , n (%)	39 (80)	111 (74)

ALC, absolute lymphocyte count; ANC, absolute neutrophil count.

<sup>a</sup> Excluding 4 patients with Richter transformation. <sup>b</sup> Defined as  $\geq 3$  abnormalities by conventional CpG-stimulated cytogenetics; complex karyotype status was missing for 10/49 (20%) patients with PD and 20/149 (13%) patients without PD. <sup>c</sup> Without del(17p) per Döhner hierarchy.

Fuente: Ghia P, et al. 65th ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 642. December 9–12, 2023; San Diego, CA, USA

# Conclusiones del Estudio CAPTIVATE

Ibrutinib + venetoclax es un régimen de duración fija, totalmente oral, una vez al día, sin quimioterapia, para el tratamiento de primera línea de CLL/SLL.

Con hasta 5 años de seguimiento, ibrutinib + venetoclax de duración fija continúa brindando remisiones profundas con SLP clínicamente significativa, incluso en pacientes con características genómicas de alto riesgo.

El perfil de seguridad es manejable y no ha cambiado con respecto al informado anteriormente.

El tratamiento de primera línea de duración fija con ibrutinib + venetoclax puede mitigar el desarrollo de mecanismos de resistencia asociados con terapias dirigidas continuas con un solo agente; Hasta la fecha, sólo se ha detectado una mutación de importancia clínica incierta en BCL-2 y ninguna en BTK o PLCG2.

Los resultados del retratamiento basado en ibrutinib muestran respuestas prometedoras en pacientes que necesitan terapia posterior.

Estudios comparativos con otros tratamientos finitos estándar (Ej. V-O)

# Preguntas que quedan por resolver cohorte MRD

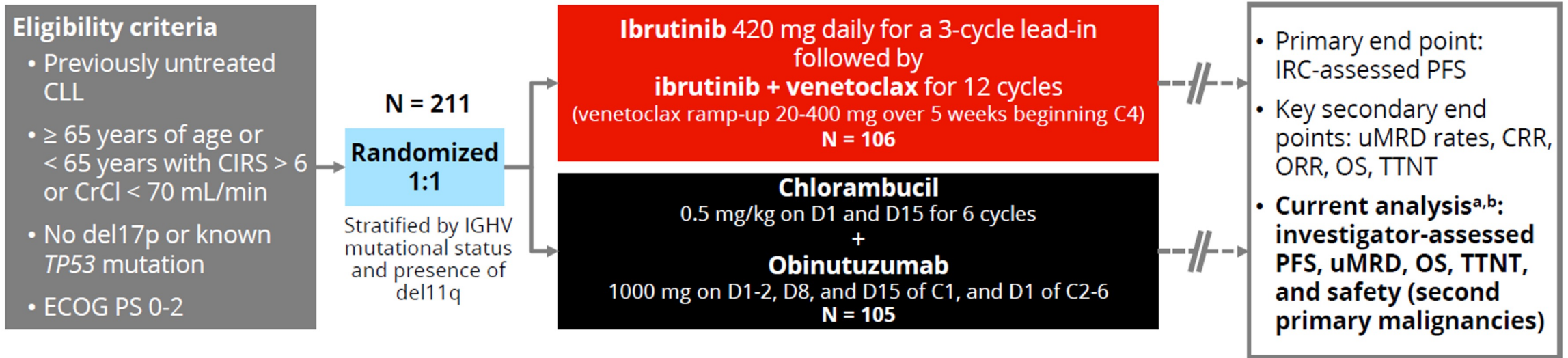
Qué utilidad clínica tendrá la MRD en la práctica clínica

- Sabemos que si es (-) los resultados son favorables a largo plazo para todos los subgrupos  rol pronóstico (ansiolítico)
  - Sabemos que si es (+) predice una PFS menor pero los estudios muestran que un gran % de pacientes tiene un TTNT prolongado ¿hay que intervenir? ¿quiénes? ¿alto riesgo?  mejora de predictores a futuro
  - Faltan estudios fase III aleatorizados: rama tratamiento MRD (+) vs no tratar
    - ¿Qué buscamos?  PFS? MRD+  MRD-?
    - ¿Con qué tratamos? Rechallenge? Terapia hasta la progresión? Otras drogas?
- ¿Qué método usamos?
- CMF
  - NGS
  - ¿Otro?

# Estudio GLOW

Estudio fase 3 aleatorizado, abierto de Ibrutinib en combinación con Venetoclax frente a Clorambucilo en combinación con Obinutuzumab para el tratamiento en primera línea de sujetos con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)/Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP)

# Diseño del Estudio GLOW



Las características iniciales generalmente estaban equilibradas entre los brazos y reflejaban una población de edad avanzada y/o comórbida.

MRD por NGS.

<sup>a</sup> All p values are nominal. <sup>b</sup> uMRD in PB by NGS via Clonoseq assay.

C, cycle (28 days); CIRS, Cumulative Illness Rating Scale score; CrCl, creatinine clearance; CRR, complete response rate; D, day; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IRC, independent review committee; mIGHV, mutated IGHV; NGS, next-generation sequencing; ORR, overall response rate; PB, peripheral blood; uIGHV, unmutated IGHV.

# Estudio GLOW: característica de los pacientes

Characteristic	Ibrutinib-Venetoclax (n=106)	Chlorambucil-Obinutuzumab (n=105)
Age, yr	71.0 (47–93)	71.0 (57–88)
≥75	35 (33.0)	37 (35.2)
Men	59 (55.7)	63 (60.0)
ECOG PS 1 to 2	71 (67.0)	66 (62.9)
CIRS score	9 (1–20)	8 (0–22)
>6†	74 (69.8)	61 (58.1)
CrCl, ml/min‡	66.5 (34.0–168.1)	63.2 (32.3–180.9)
Rai stage III to IV§	55 (57.3)	53 (52.5)
Binet stage (CLL only)	96	101
A	7 (7.3)	8 (7.9)
B	46 (47.9)	53 (52.5)
C	43 (44.8)	40 (39.6)

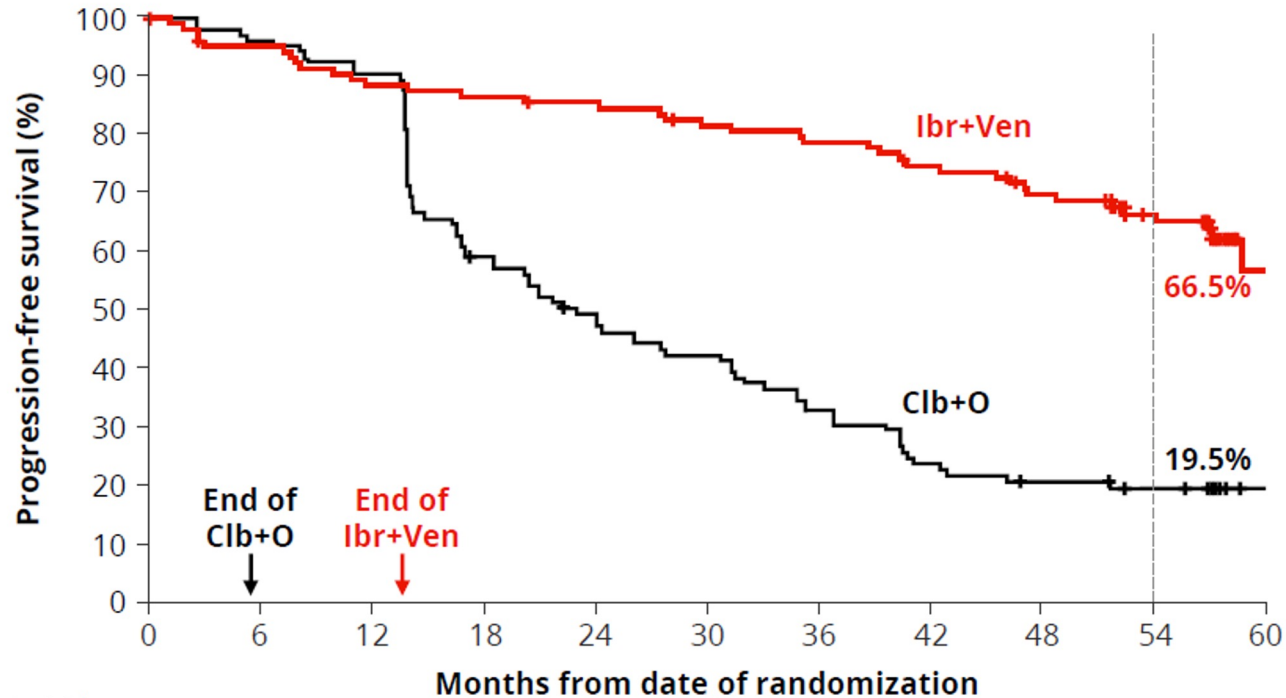
Characteristic	Ibrutinib-Venetoclax (n=106)	Chlorambucil-Obinutuzumab (n=105)
Bulky disease ≥5 cm	41 (39.0)	38 (36.2)
Elevated LDH¶	35 (33.0)	51 (48.6)
IGHV status		
Mutated	27 (25.5)	27 (25.7)
Unmutated	55 (51.9)	54 (51.4)
Unknown	24 (22.6)	24 (22.9)

# Estudio GLOW: Resultados SLP

La SLP siguió siendo superior para Ibr+Ven frente a Clb+O a los 57 meses de seguimiento del estudio



## Progression-Free Survival (ITT)



Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Ibr+Ven	106	99	92	90	88	83	80	75	68	55	11
Clb+O	105	101	95	61	50	43	33	24	20	15	2

*p* value is nominal.  
ITT, intention to treat.  
Investigator-assessed progression-free survival was analyzed

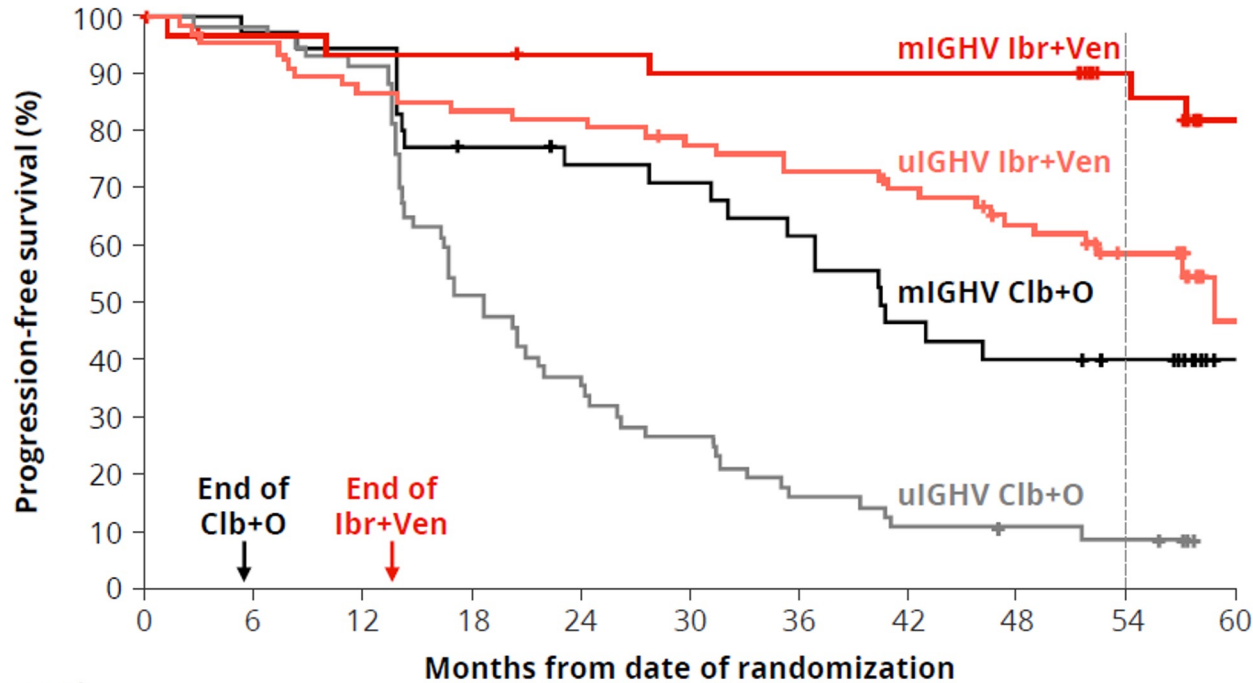
- **Ibr+Ven redujo el riesgo de progresión o muerte en un 74%** frente a Clb+O
  - HR 0,256 (IC del 95%, 0,172-0,382);  $p < 0,0001$
- Tasa estimada de SLP es de 54 meses a los 57 meses de seguimiento:
  - **66,5%** para Ibr+Ven
  - **19,5%** para Clb+O

# Estudio GLOW: Resultados SLP

A los 57 meses de seguimiento, Ibr+Ven mejoró la SLP frente a Clb+O independientemente del estado del IGHV



**Progression-Free Survival (ITT) by IGHV Status**



Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
mIGHV Ibr+Ven	32	29	28	28	27	26	26	26	26	22	5
uIGHV Ibr+Ven	67	64	58	56	55	51	48	45	39	30	6
mIGHV Clb+O	35	34	33	26	24	23	20	15	13	9	2
uIGHV Clb+O	57	56	52	29	21	15	9	6	5	4	0

Results based on updated IGHV reclassifications  
Investigator-assessed progression-free survival was analyzed

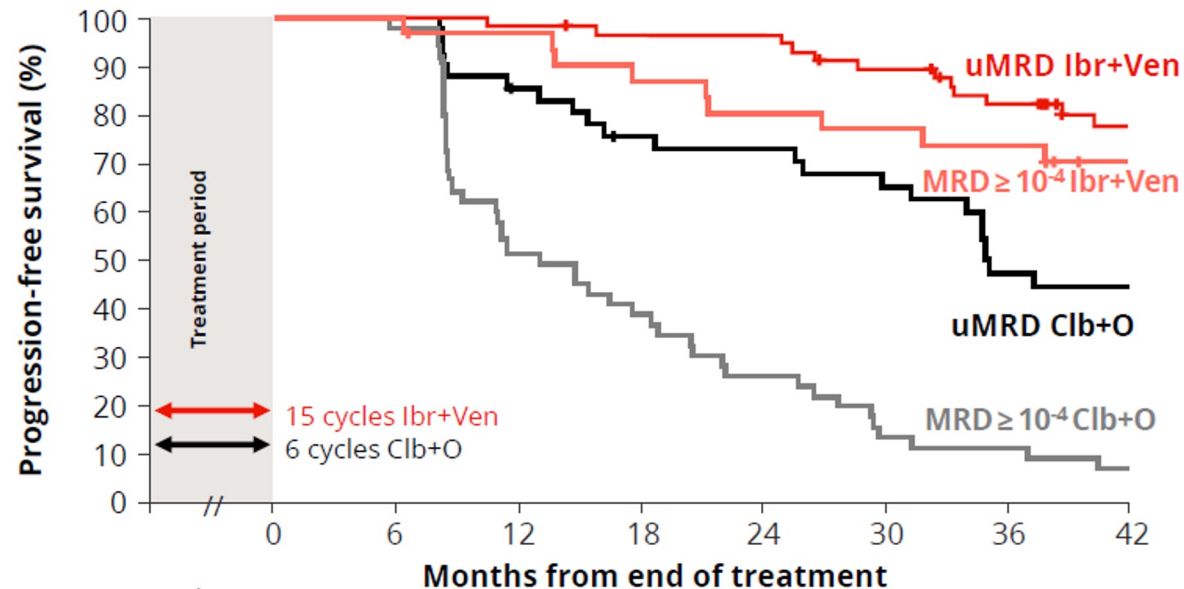
- Tasas estimadas de SLP de 54 meses:
  - **Ibr+Ven:**
    - 90% pacientes con mIGHV
    - 59% pacientes con uIGHV
  - **Clb+O:**
    - 40% pacientes con mIGHV
    - 8% pacientes con uIGHV

# Estudio GLOW: Resultados SLP

A los 57 meses de seguimiento, Ibr+Ven mejoró la SLP frente a Clb+O independientemente del estado de MRD al EOT+3



## Progression-Free Survival Landmark Analysis From End of Treatment<sup>a</sup>



Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
uMRD Ibr+Ven	31	31	29	26	24	23	22	18
uMRD Clb+O	47	46	24	18	12	6	5	3
MRD $\geq 10^{-4}$ Ibr+Ven	58	58	57	55	55	50	44	35
MRD $\geq 10^{-4}$ Clb+O	41	41	34	28	28	25	18	17

<sup>a</sup>Curves generated from EOT (C15 for Ibr+Ven, C6 for Clb+O).

Investigator-assessed progression-free survival was analyzed. All patients who had MRD outcome at EOT+3 were included in this analysis; uMRD was defined as  $< 1$  CLL cell per 10,000 leukocytes ( $< 10^{-4}$ ). MRD, minimal residual disease.

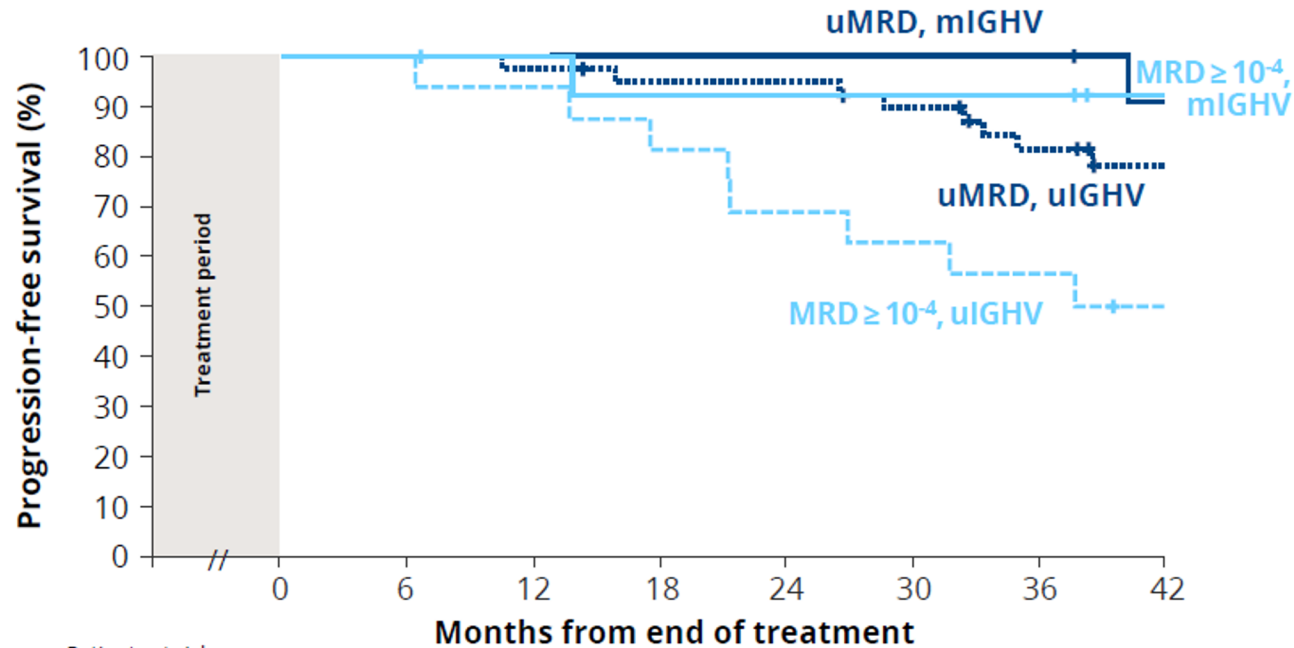
- Tasas estimadas de SLP a los 42 meses después del tratamiento:
  - **Ibr+Ven:**
    - 78% en pacientes con uMRD en EOT+3
    - 70% en pacientes con MRD  $\geq 10^{-4}$  en EOT+3
  - **Clb+O:**
    - 44% en pacientes con uMRD en EOT+3
    - 6% en pacientes con MRD  $\geq 10^{-4}$  en EOT+3

# Estudio GLOW: Resultados SLP

## SLP por estado de MRD e IGHV para Ibr+Ven



### Ibr+Ven Progression-Free Survival Landmark Analysis From End of Treatment<sup>a</sup>



Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
MRD $\geq 10^{-4}$ , mIGHV	14	14	13	12	12	12	12	10
uMRD, mIGHV	13	13	13	13	13	13	13	10
MRD $\geq 10^{-4}$ , uIGHV	16	16	15	13	11	10	9	7
uMRD, uIGHV	40	40	39	37	37	34	29	23

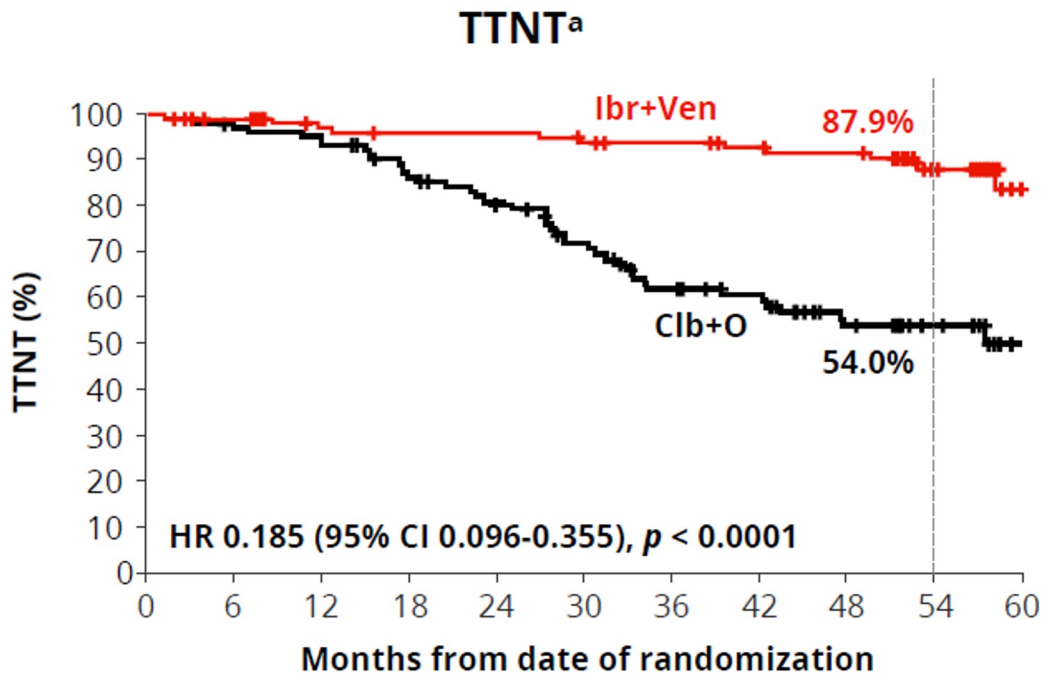
<sup>a</sup>Curves generated from EOT (C15 for Ibr+Ven, C6 for Clb+O).

Investigator-assessed progression-free survival was analyzed. All patients who had MRD outcome at EOT+3 were included in this analysis; uMRD was defined as  $< 1$  CLL cell per 10,000 leukocytes ( $< 10^{-4}$ ). Results based on updated IGHV reclassifications.

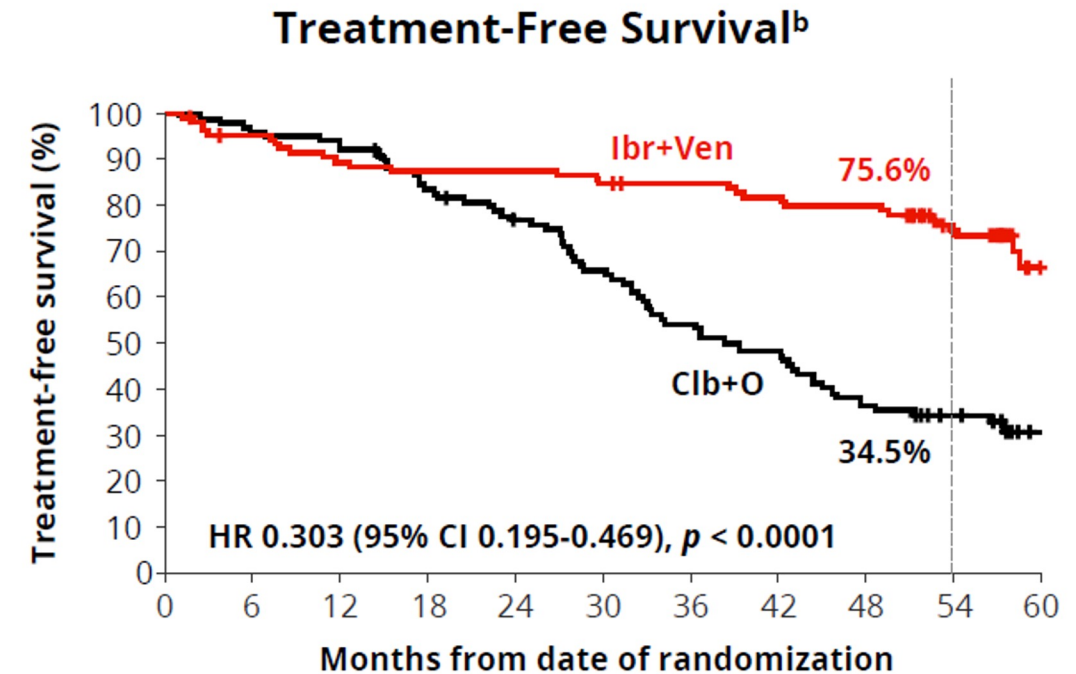
- Con Ibr+Ven, alcanzando uMRD en EOT+3 es más crítico para el beneficio de la SLP a largo plazo en uIGHV frente a mIGHV.
- Tasas estimadas de SLP a los 42 meses después del tratamiento:
  - LLC **mIGHV**:
    - 91% pacientes con uMRD en EOT+3
    - 92% pacientes con MRD  $\geq 10^{-4}$  en EOT+3
  - LLC **uIGHV** :
    - 78% pacientes con uMRD en EOT+3
    - 50% pacientes con MRD  $\geq 10^{-4}$  en EOT+3

# Estudio GLOW: Resultados

El TTNT siguió siendo superior para Ibr+Ven versus Clb+O a los 57 meses de seguimiento del estudio



Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Ibr+Ven	106	99	93	91	91	88	86	83	81	67	17
Clb+O	105	101	97	87	79	67	55	49	37	28	7



Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Ibr+Ven	106	99	93	91	91	88	86	83	81	67	17
Clb+O	105	101	97	87	79	67	55	49	37	28	7

Ibr+Ven prolongó el TTNT y redujo el riesgo de requerir terapia de segunda línea en un 82% versus Clb+O (HR 0,185 [IC 95%, 0,096-0,355];  $p < 0,0001$ )

TTNT se define como el tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de cualquier terapia anticancerígena posterior. La supervivencia libre de tratamiento se define como el tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de cualquier tratamiento contra el cáncer o la muerte posterior, lo que ocurriera primero. El valor  $p$  es nominal.

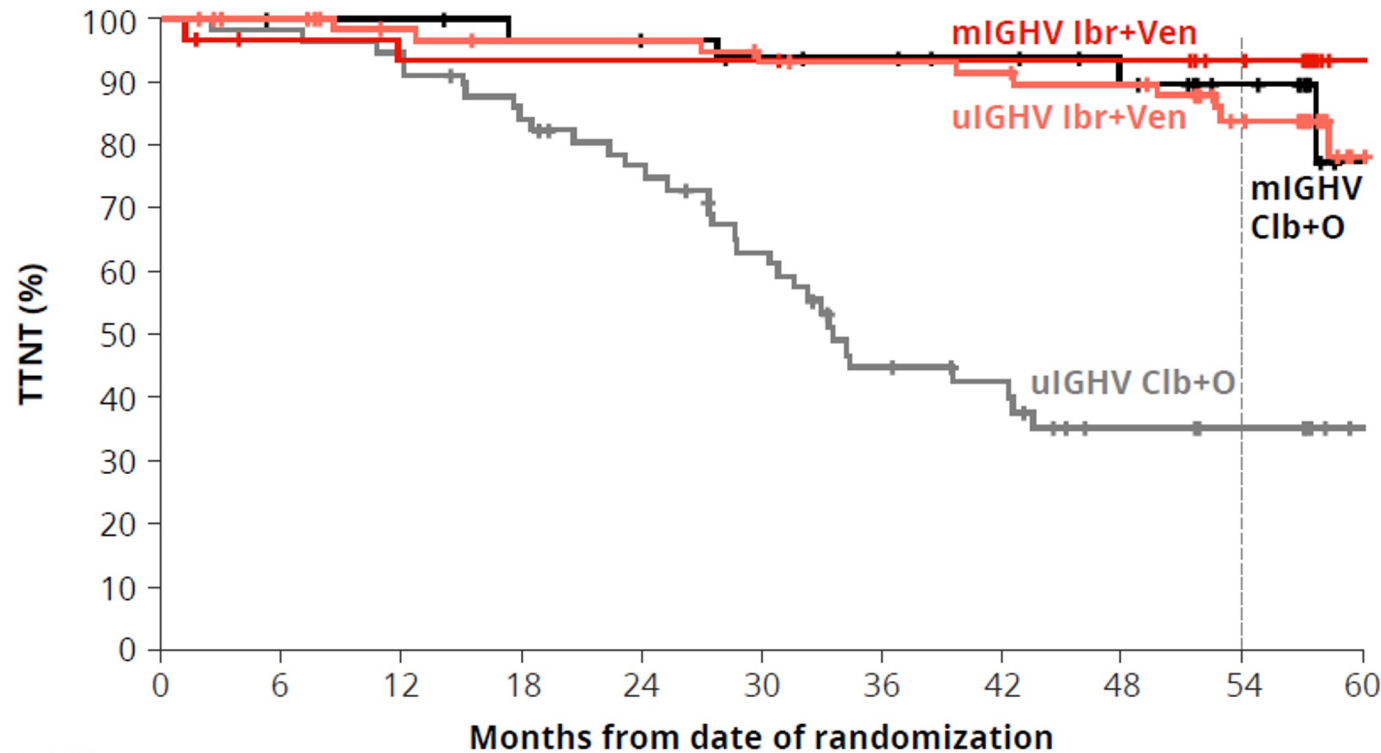
a Las muertes están censuradas. b La muerte se considera un evento.

# Estudio GLOW: Resultados

TTNT a los 57 meses de seguimiento según el estado del IGHV



TTNT by IGHV Status

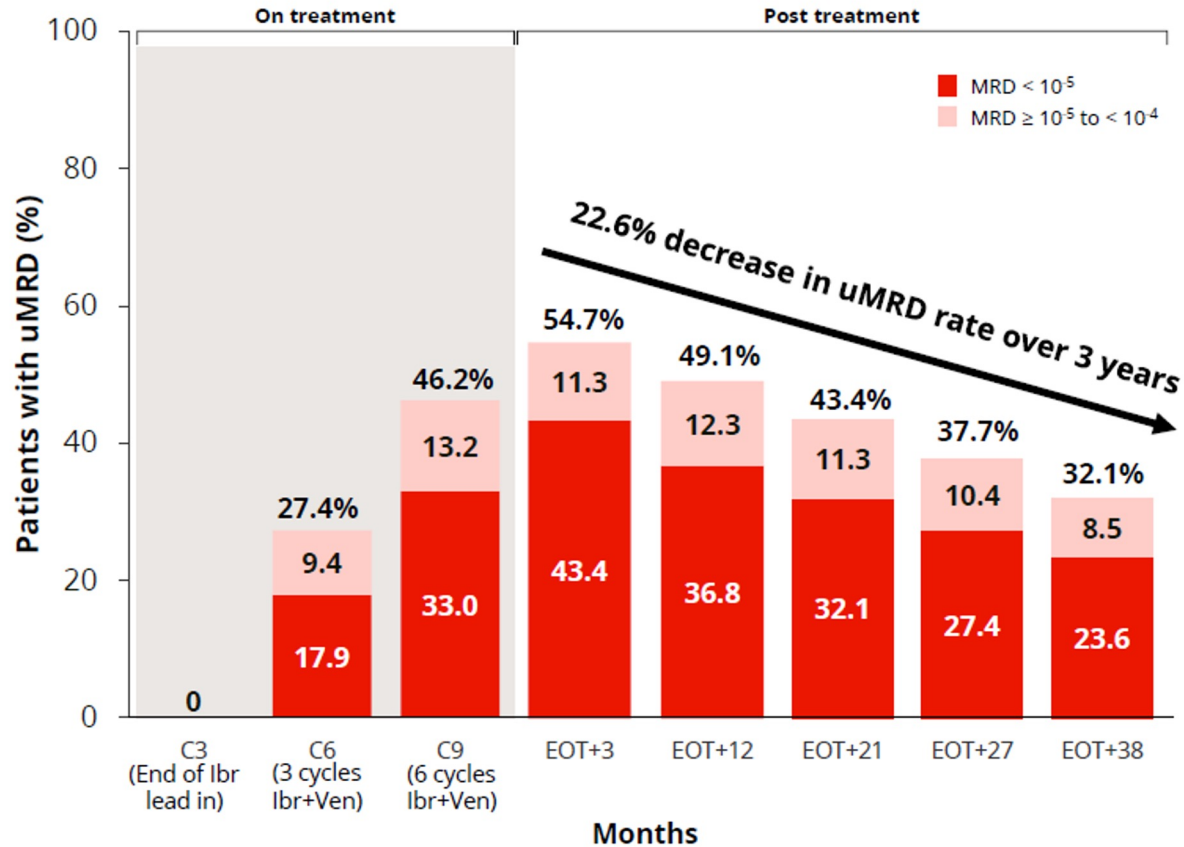


Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
mIGHV Ibr+Ven	32	29	28	28	28	28	27	27	27	23	6
uIGHV Ibr+Ven	67	64	59	57	57	54	53	52	50	41	11
mIGHV Clb+O	35	34	34	32	31	29	28	25	22	16	4
uIGHV Clb+O	57	56	52	47	41	32	21	18	11	9	3

- Ibr+Ven redujo el riesgo de requerir terapia de segunda línea versus Clb+O específicamente para uIGHV
- % estimado de pacientes que no requirieron tratamiento de segunda línea a los 54 meses, según el estado del IGHV:
  - **Ibr+Ven:**  
93,5% pacientes con mIGHV  
83,9% pacientes con uIGHV
  - **Clb+O:**  
89,8% pacientes con mIGHV  
35,1% pacientes con uIGHV

# Estudio GLOW: tasas de uMRD 3 años Post Tratamiento con Ibr+Ven

uMRD Rates for Ibr+Ven (N = 106; ITT)

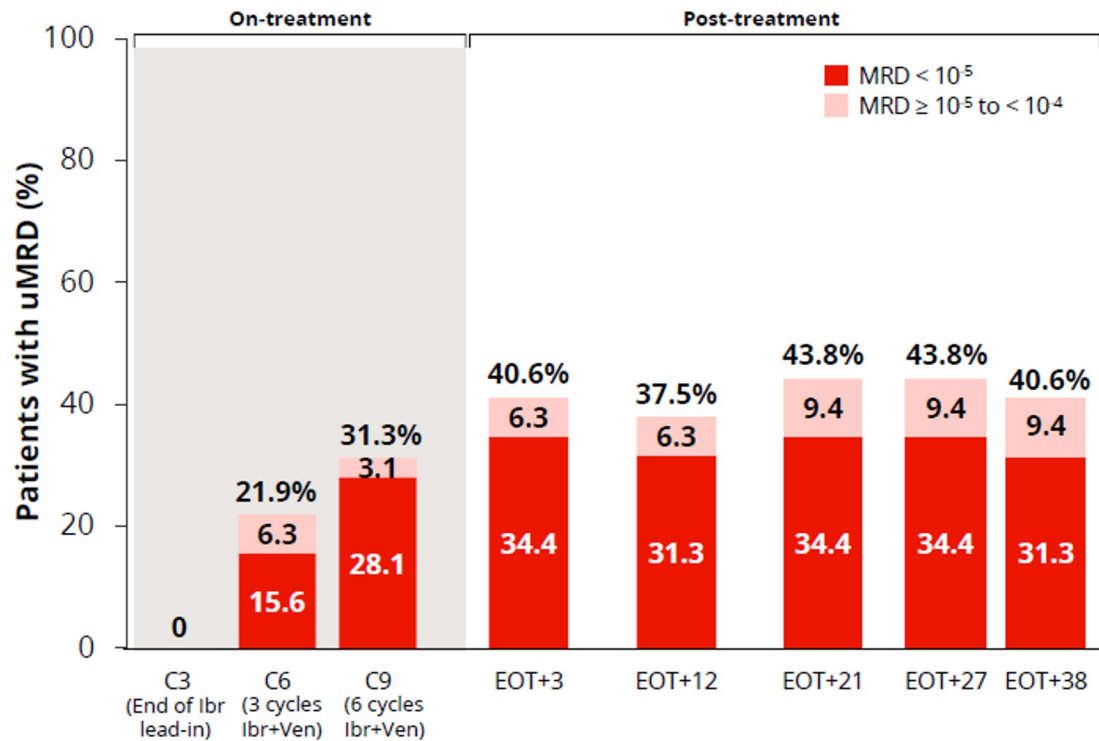


- En tratamiento:
  - 47 (81%) de 58 pacientes que lograron uMRD mediante EOT+3 lo hicieron mediante C9 (es decir, después de 6 ciclos de Ibr+Ven combinados)
- 3 años post tratamiento:
  - Las respuestas de uMRD en el grupo Ibr+Ven tuvieron una disminución anual de menos del 10%

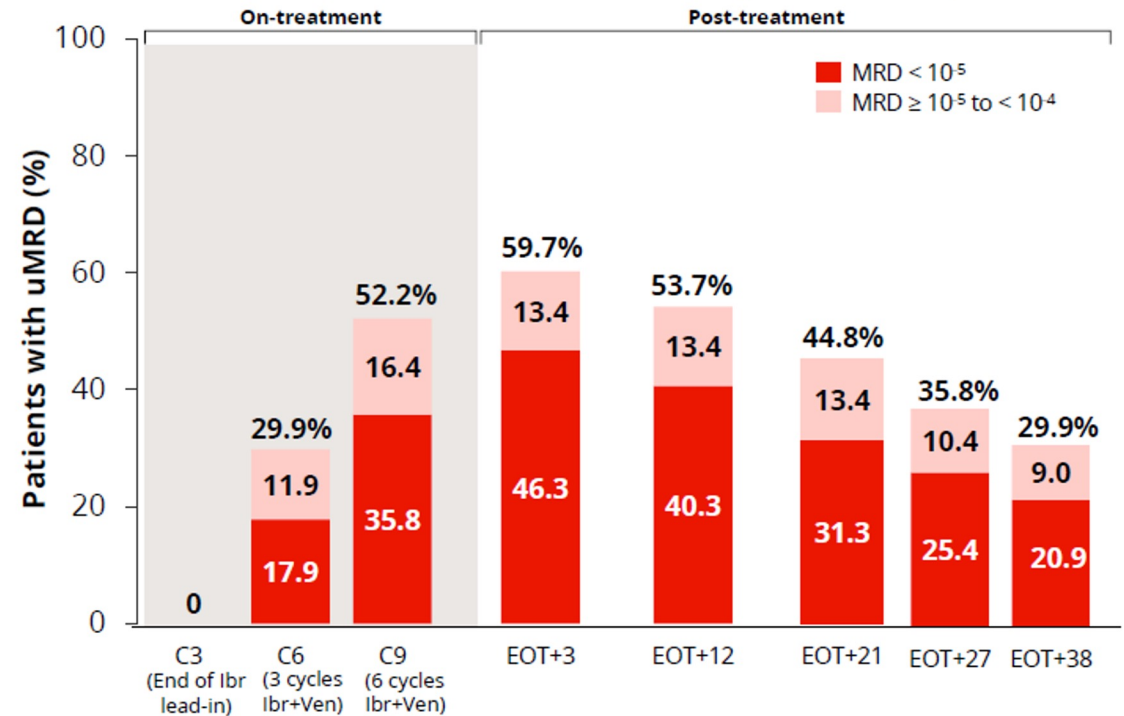
Numbers may not add up to exact total due to rounding. uMRD was defined as < 1 CLL cell per 10,000 leukocytes (< 10<sup>-4</sup>).

# Estudio GLOW: Dinámica de Ibr+Ven uMRD según el estado del IGHV

uMRD Rates in mIGHV (n = 32; ITT)



uMRD Rates in uIGHV (n = 67; ITT)

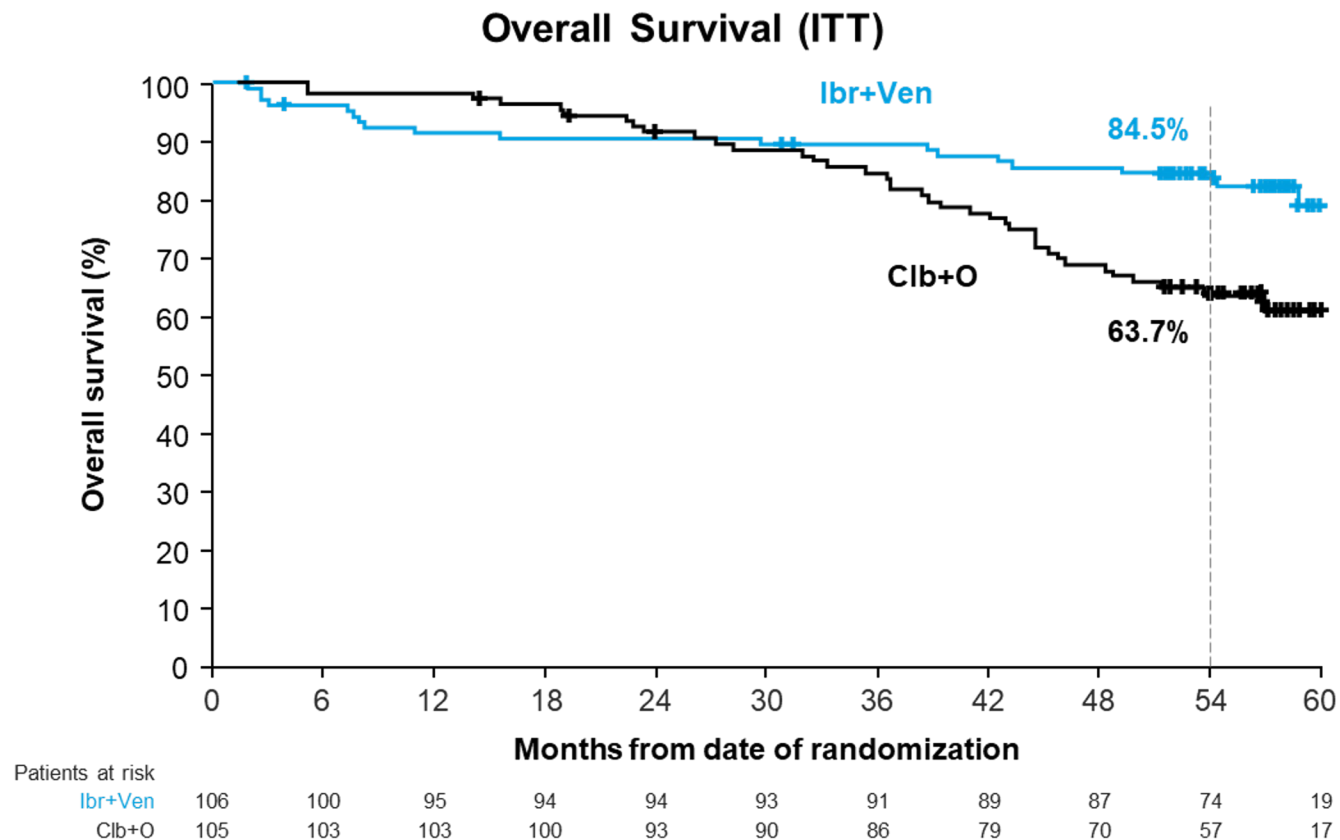


La tasa de uMRD se mantuvo estable 3 años después de finalizar el tratamiento en pacientes con LLC mIGHV

La tasa de uMRD fue de ~60 % después de completar el tratamiento en pacientes con uIGHV y disminuyó a ~30 % al EOT+38

# Estudio GLOW: Resultados SG

Ibr+Ven se asocia con una mejor SG a los 57 meses de seguimiento del estudio



Ibr+Ven redujo el riesgo de muerte por un 55% vs Clb+O HR 0.453 (95% CI, 0.261-0.785);  $p = 0.0038$   
La tasa de SG estimada a los 54 meses fue de 84.5% Ibr+Ven vs 63.7% Clb+O

Numbers may not add up to exact total due to rounding. uMRD was defined as  $< 1$  CLL cell per 10,000 leukocytes ( $< 10^{-4}$ ).

**Fuente:** Moreno C, et al. 65th ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 634. December 9–12, 2023; San Diego, CA, USA

# Manejo de los pacientes posterior a la progresión de la enfermedad

Subsequent treatment in patients with PD, n (%)	Ibr+Ven (n = 26)	C1b+O (n = 75)
Patients without subsequent therapy	14 (53.8)	32 (42.7)
Patients with subsequent therapy <sup>a</sup>	12 (46.2)	43 (57.3)
BTKi inhibitors		
Single-agent ibrutinib	6 (23.1)	30 (40.0)
Acalabrutinib	0	6 (8.0)
Other targeted agents		
Venetoclax	2 (7.7)	11 (14.7)
Idelalisib	1 (3.8)	1 (1.3)
Monoclonal antibodies	4 (15.4)	12 (16.0)
Chemotherapy	4 (15.4)	4 (5.3)
Other	2 (7.7)	3 (4.0)
Note: Patients could receive subsequent therapy with single-agent ibrutinib as part of study		

En el brazo Ibr+Ven, 6 pacientes recibieron monoterapia con ibrutinib, siendo las mejores respuestas: 1 CR, 3 PR; 2 no fue posible medirles su enfermedad al momento del punto de corte

<sup>a</sup>1 patient in the Ibr+Ven group and 2 patients in the C1b+O group received radiotherapy; 1 patient in each group had surgery. CCO, clinical cutoff; CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response.

# Estudio GLOW: Seguridad

Table 2. Grade 3 or 4 Adverse Events Occurring in 5% or More of Either Arm and Grade 5 Adverse Events Occurring in Any Patient (Safety Population).\*

	Ibrutinib-Venetoclax (n=106)		Chlorambucil-Obinutuzumab (n=105)	
Treatment exposure — mo, median (range)	13.8 (0.7–19.5)		5.1 (1.8–7.9)	
Adverse events — n (%)	Grade 3/4	Grade 5	Grade 3/4	Grade 5
Patients with ≥1 adverse events	73 (68.9)	7 (6.6)	71 (67.6)	2 (1.9)
Neutropenia†	37 (34.9)	0	52 (49.5)	0
Infections and infestations‡	16 (15.1)	2 (1.9)§	11 (10.5)	1 (1.0)
Diarrhea¶	11 (10.4)	0	1 (1.0)	0
Hypertension	8 (7.5)	0	2 (1.9)	0
Atrial fibrillation	7 (6.6)	0	0	0
Thrombocytopenia	6 (5.7)	0	21 (20.0)	0
Hyponatremia	6 (5.7)	0	0	0
Cardiac failure	3 (2.8)	1 (0.9)§	0	0
Sinus node dysfunction	1 (0.9)	1 (0.9)§	0	0
Cholestasis	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)
Sudden death	0	2 (1.9)	0	0
Ischemic stroke	0	1 (0.9)	0	0
Malignant neoplasm	0	1 (0.9)	0	0
Cardiac arrest	0	1 (0.9)	0	0
Tumor lysis syndrome	0	0	6 (5.7)	0

\* Fifteen 28-day cycles are equivalent to 13.8 months for ibrutinib-venetoclax, and six 28-day cycles are equivalent to 5.5 months for chlorambucil-obinutuzumab. Patients may have treatment exposure times exceeding these limits due to cycle holds.

† Includes “neutrophil count decreased.” Rates of febrile neutropenia (grade ≥3): 1.9% for ibrutinib-venetoclax versus 2.9% for chlorambucil-obinutuzumab.

‡ Includes multiple preferred terms. Only pneumonia (grade ≥3) occurred in 5% or more of patients in the ibrutinib-venetoclax (7 [6.6%]) and chlorambucil-obinutuzumab (6 [5.7%]) arms.

§ Both grade 5 adverse events were pneumonia (one patient experienced three grade 5 adverse events: pneumonia, cardiac failure, and sinus node dysfunction).

¶ In the ibrutinib-venetoclax arm, 3 diarrhea (grade ≥3) resolved or improved after a median of 9.0 days.

# Estudio GLOW: Sumario de decesos



Total number of deaths	Ibr+Ven (n = 106)		Clb+O (n = 105)	
	19		39	
Reasons for deaths	On treatment	Post randomized treatment <sup>a</sup>	On treatment	Post randomized treatment <sup>a</sup>
Infection related <sup>b</sup>	1	3	1	13
Second primary malignancy	1	1	0	7
Cardiac	2 <sup>c</sup>	0	0	4
Sudden/unknown	2	3	0	4
Progressive disease	0	1	0	2
Vascular disorders	1	2	0	3
Other	0	2	1	4
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>37</b>

- A los 57 meses de seguimiento, hubo 19 muertes en el brazo Ibr+Ven vs 39 en el brazo Clb+O
  - 3 muertes en Ibr+Ven y 13 en Clb+O se debieron a infecciones post-tratamiento
  - 2 muertes en Ibr+Ven y 7 en Clb+O se debieron a segundas neoplasias primarias

<sup>a</sup> Ya sea antes o después del inicio de la siguiente terapia antileucémica. <sup>b</sup> Incluye 2 y 7 muertes debidas a COVID-19 en el grupo Ibr+Ven y Clb+O, respectivamente. <sup>c</sup> 1 paciente tuvo 3 causas de muerte: síndrome de taquicardia-bradicardia, insuficiencia cardíaca y neumonía.

# Conclusiones del Estudio GLOW

La tasa estimada de SLP a 54 meses para Ibr+Ven fue del 67% frente al 20% para Clb+O (HR 0,256) en pacientes mayores o con comorbilidades no tratados previamente.

- Se observaron tasas altas de SLP con Ibr+Ven en pacientes con mIGHV independientemente de la ERM al EOT+3.
- Se observó una elevada tasa de SLP similar con Ibr+Ven en pacientes con uIGHV que tienen uMRD al EOT+3, mientras que aquellos con MRD  $\geq 10^{-4}$  tuvieron una tasa de SLP más baja.

Se observó una disminución relativamente lenta en la negatividad de ERM con Ibr+Ven 3 años después del final del tratamiento, en particular en pacientes con mIGHV.

Con un seguimiento a más largo plazo, el tratamiento con Ibr+Ven de duración fija siguió demostrando una ventaja en la SG (HR 0,453) frente a Clb+O, como se observó en el análisis anterior.

Ibr+Ven de duración fija prolongó la TTNT y redujo el riesgo de necesitar tratamiento de segunda línea (HR 0,185) frente a Clb+O, específicamente para uIGHV.

¿Puede acortarse el período de tratamiento? La mayoría de uMRD se logró al C9

# Estudios Clínicos de terapia finita en primera línea

Ensayo clínico	Régimen	PFS	SG	uMRD SP (10 <sup>-4</sup> )	uMRD MO (10 <sup>-4</sup> )
CLL14 (FIII) CIRS > 6 CrCl < 70 ml/min mTP53/Del17p: permitidos	Clb-O (216)	Mediana 36.4 m 49.5% a 39.6 m	87% a 39.6 m	EOT+3 35% EOT+18 7%	EOT+3 17.1%
	VO (216)	Mediana NR 81% a 39.6 m	87% a 39.6 m	EOT+3 76% EOT+18 47%	EOT+3 56.9%
CAPTIVATE FD (F2) ≤ 70 años, ECOG 0-2 mTP53/Del17p: permitidos	VI (159)	95% a 24 m 88% a 36 m	98% a 24 m 98% a 36 m	Mejor uMRD 77%	Mejor uMRD 60%
GLOW (F3) ≥ 65 años o 18-64 años + CIRS > 6 y/o CrCl < 70 ml/min mTP53/Del17p: excluidos	Clb-O (105)	44.1% a 24 m 35.8% a 30 m	88.6% a 27.7 m*	EOT+3 39% EOT+18 5%	EOT+3 17.1%
	VI (106)	84.4% a 24 m 80.5% a 30 m	90% a 27.7 m*	EOT+3 54.7% EOT+18 42%	EOT+3 51.9%
CLL13 (F3) Pacientes adultos "FIT" (CIRS ≤ 6, CrCl ≥ 70 ml/min y ECOG 0-2) mTP53/Del17p: excluidos	FCR/BR (229)	Mediana 52 m 75.5% a 38.8 m	95% a 38.8 m	52% a 15 m	37.1% a 15 m
	VR	Mediana 52.3 m 80.8% a 38.8 m	96.5% a 38.8 m	57% a 15 m	43% a 15 m
	VO	Mediana NR 87.7% a 38.8 m	96.3% a 38.8 m	86.5% a 15 m	72.5% a 15 m
	VOI	Mediana NR 90.5% a 38.8 m	95.3% a 38.8 m	92.2% a 15 m	77.9% a 15 m

# **Desarrollo Clínico**

# **Ibrutinib + Venetoclax:**

## Otras Evidencias

# Estudio FLAIR

## Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease

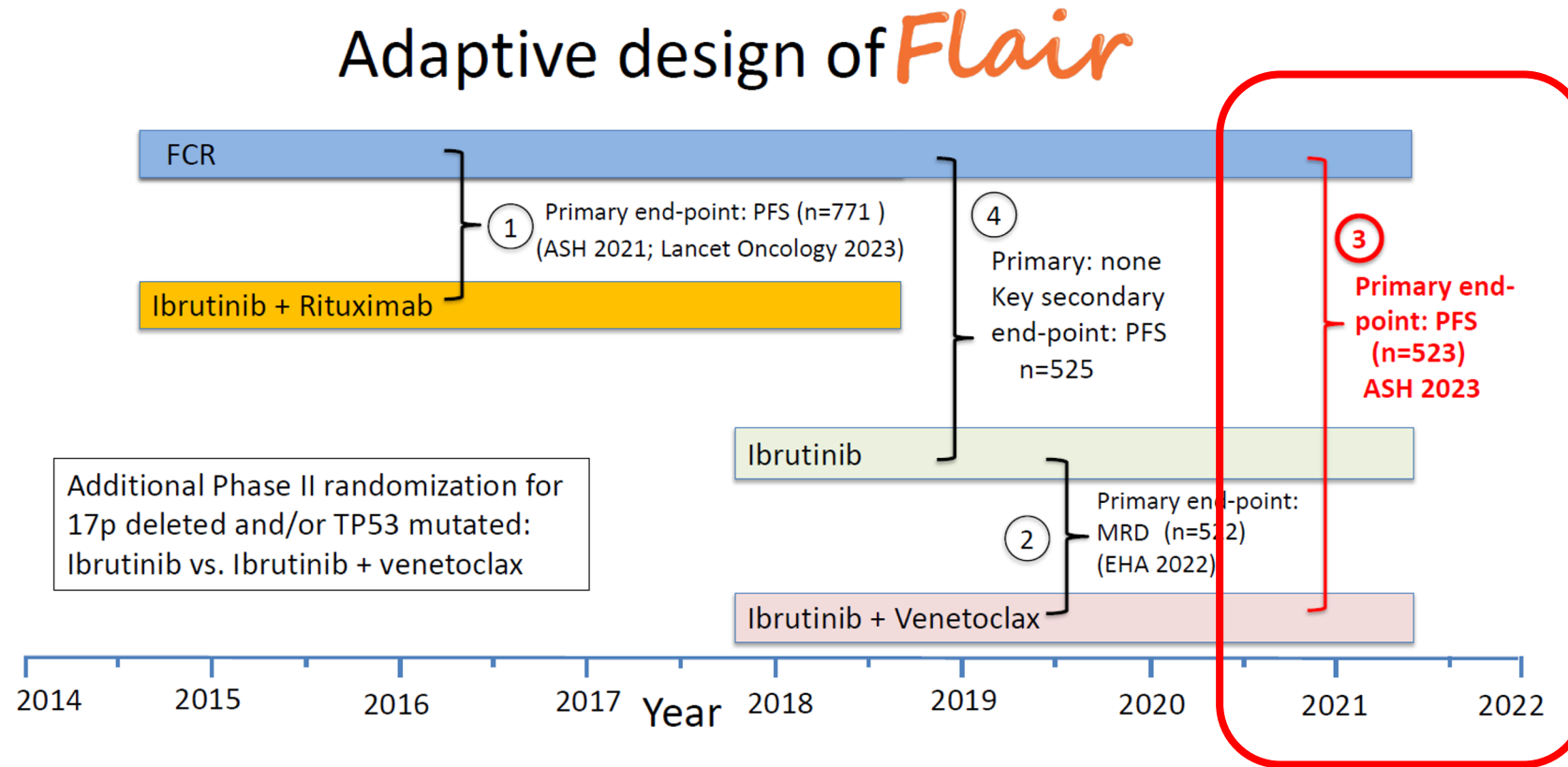
T. Munir, D.A. Cairns, A. Bloor, D. Allsup, K. Cwynarski, A. Pettitt, S. Paneesha, C.P. Fox, T.A. Eyre, F. Forconi, N. Elmusharaf, B. Kennedy, J. Gribben, N. Pemberton, O. Sheehy, G. Preston, A. Schuh, R. Walewska, L. Duley, D. Howard, A. Hockaday, S. Jackson, N. Greatorex, S. Girvan, S. Bell, J.M. Brown, N. Webster, S. Dalal, R. de Tute, A. Rawstron, P.E.M. Patten, and P. Hillmen, for the National Cancer Research Institute Chronic Lymphocytic Leukemia Subgroup\*

N Engl J Med 2024;390:326-37.

DOI: [10.1056/NEJMoa2310063](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310063)

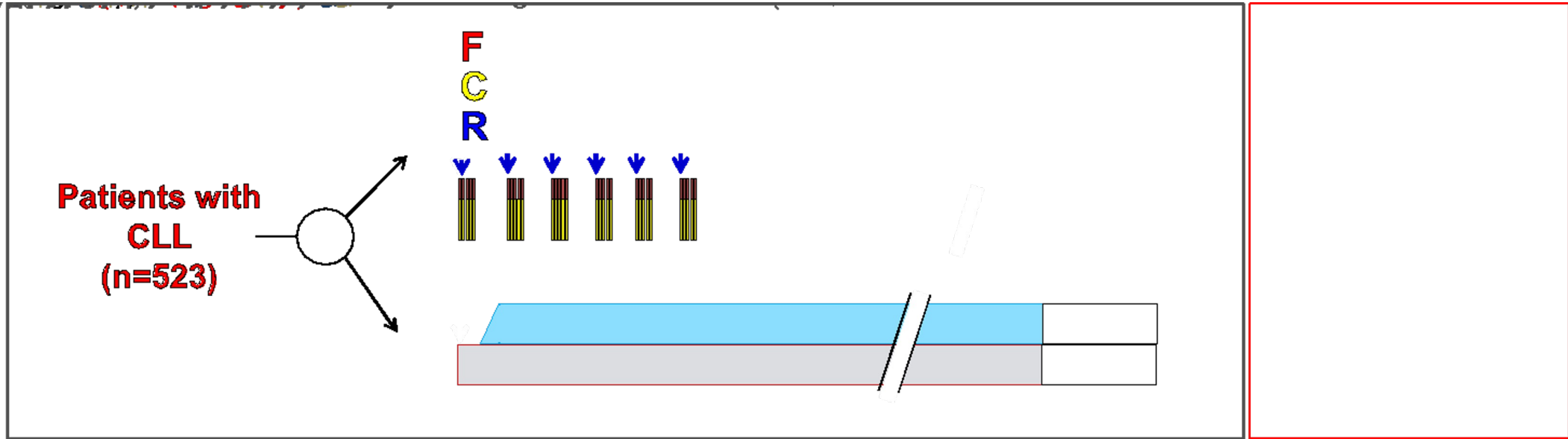
Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.

# Diseño de las diferentes cohortes del FLAIR

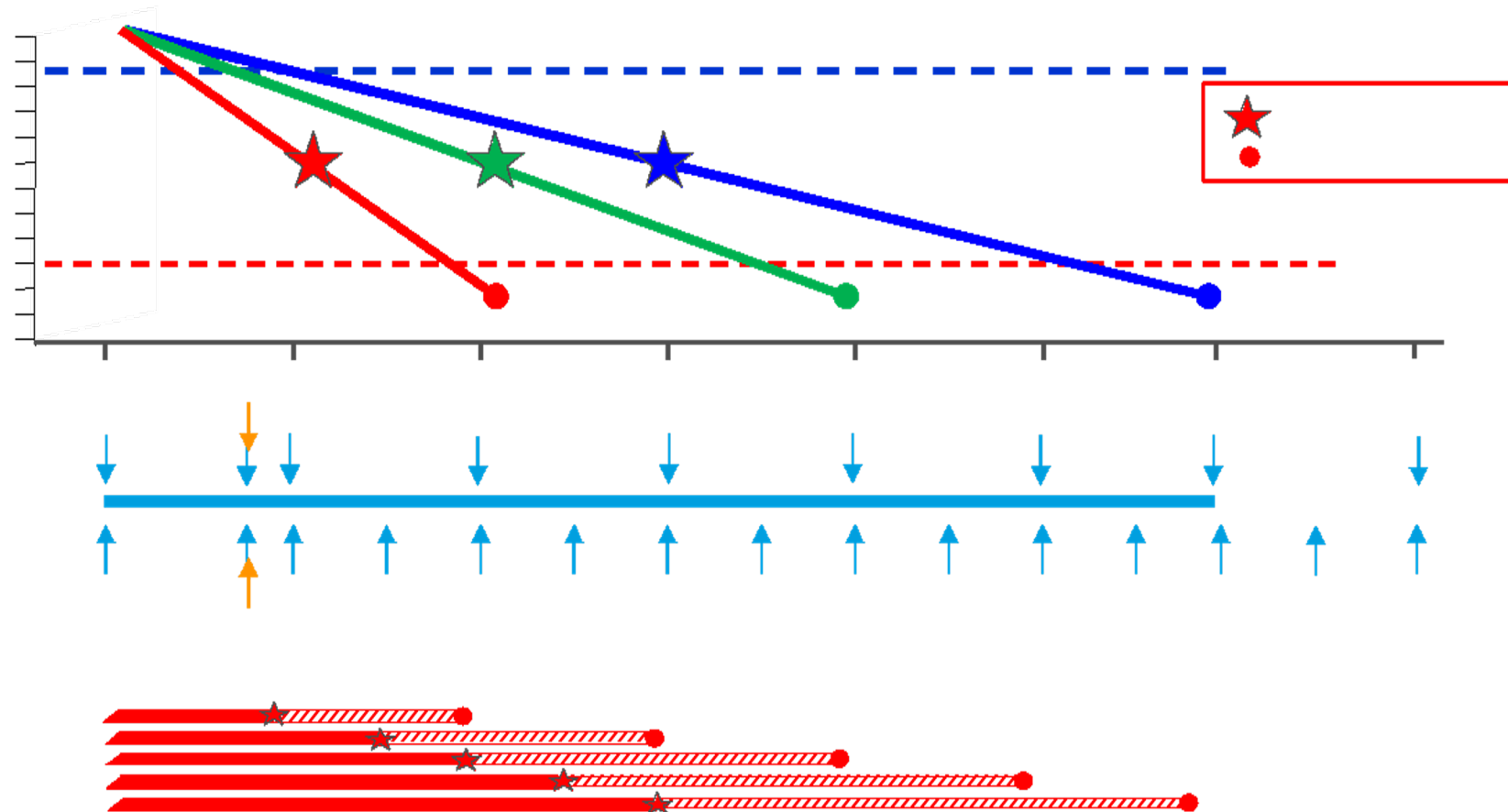


Hillmen *et al.*, Abstract 631, ASH 2023

# Diseño del ensayo FCR vs I+V del FLAIR



# Reglas para suspender el tratamiento I+V en FLAIR



# Estudio Fase 3 comparativo de I+V vs FCR, con duración del tratamiento guiada por EMR

**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).\***

Characteristic	Ibrutinib-Venetoclax (N= 260)	FCR (N= 263)	Total (N= 523)
<b>Age</b>			
Median (IQR) — yr	62 (55–67)	62 (57–67)	62 (56–67)
Distribution — no. (%)			
≤65 yr	179 (68.8)	181 (68.8)	360 (68.8)
>65 yr	81 (31.2)	82 (31.2)	163 (31.2)
<b>Sex — no. (%)</b>			
Male	186 (71.5)	187 (71.1)	373 (71.3)
Female	74 (28.5)	76 (28.9)	150 (28.7)
<b>Race or ethnic group — no. (%)†</b>			
White	233 (89.6)	240 (91.3)	473 (90.4)
Mixed: White and Black Caribbean or African	2 (0.8)	0	2 (0.4)
Other mixed background	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Asian: Indian, Pakistani, or Bangladeshi	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
Other Asian background	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Black: Caribbean or African	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (1.0)
Other Black background	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (1.0)
Other ethnic group	2 (0.8)	0	2 (0.4)
Not stated	10 (3.8)	14 (5.3)	24 (4.6)

<b>WHO performance-status score — no. (%)‡</b>			
0	181 (69.6)	181 (68.8)	362 (69.2)
1	69 (26.5)	69 (26.2)	138 (26.4)
2	8 (3.1)	8 (3.0)	16 (3.1)
Missing data	2 (0.8)	5 (1.9)	7 (1.3)
<b>Binet stage — no. (%)§</b>			
Progressive A or B	151 (58.1)	152 (57.8)	303 (57.9)
C	109 (41.9)	111 (42.2)	220 (42.1)
<b>B symptoms — no. (%)¶</b>			
Yes	128 (49.2)	121 (46.0)	249 (47.6)
No	130 (50.0)	136 (51.7)	266 (50.9)
Missing data	2 (0.8)	6 (2.3)	8 (1.5)
Median creatinine clearance (range) — ml/min	83.0 (40.0–231)	79.0 (37.0–247)	82.0 (37.0–247)
Median $\beta_2$ -microglobulin concentration (range) — mg/liter**	4.00 (1.90–14.3)	4.00 (1.70–13.1)	4.00 (1.70–14.3)
<b>Duration of CLL — mo††</b>			
Mean	37.9±44.9	33.7±34.0	35.8±40.0
Median (range)	23.3 (0.1–263)	21.4 (0.0–162)	22.8 (0.0–263)
<b>IGHV mutation status — no. (%)</b>			
Mutated	93 (35.8)	80 (30.4)	173 (33.1)
Unmutated	123 (47.3)	138 (52.5)	261 (49.9)
BCR subset 2 mutated	10 (3.8)	6 (2.3)	16 (3.1)
BCR subset 2 unmutated	3 (1.2)	7 (2.7)	10 (1.9)
Not available	31 (11.9)	32 (12.2)	63 (12.0)

# FCR vs I+V: marcadores pronósticos de la población base

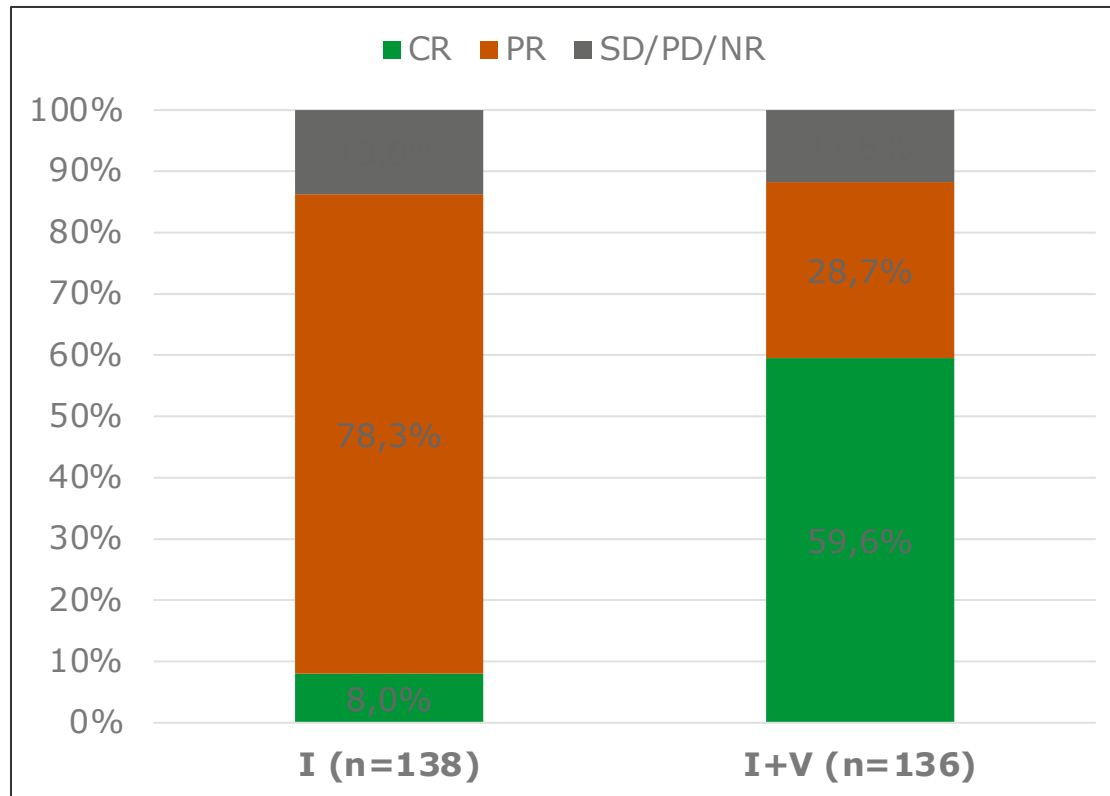
		<b>FCR (n=263)</b>	<b>Ibrutinib+venetoclax (n=260)</b>	<b>Total (n=523)*</b>
FISH Hierarchy	17p deletion*	0 (0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	11q deletion	50 (19%)	45 (17.3%)	95 (18.2%)
	Trisomy 12	29 (11%)	57 (21.9%)	86 (16.4%)
	Normal	69 (26.2%)	52 (20%)	121 (23.1%)
	13q deletion	100 (38%)	87 (33.5%)	187 (35.8%)
	Failed/incomplete	15 (5.7%)	18 (6.9%)	33 (6.3%)

\* Patients with >20% 17p deleted cells were excluded.

# La combinación con Venetoclax, mejora la respuesta conocida de la monoterapia con Ibrutinib

Análisis interino del Estudio FLAIR: I vs I+V

## FLAIR iwCLL Response 9-months post randomisation

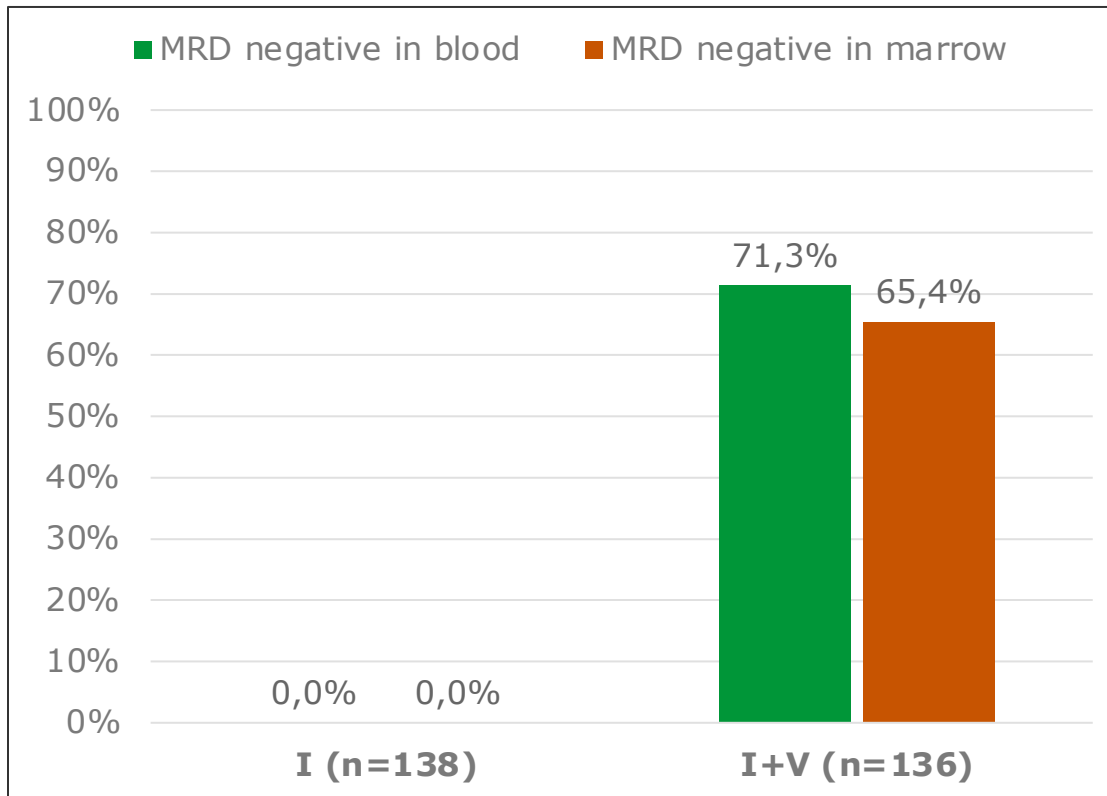


	I (n=138)	I+V (n=136)
ORR	119 (86,2%)	120 (88,2%)
CR	11 (8,0%)	81 (59,6%)
PR	108 (78,3%)	39 (28,7%)
SD/PD/NR	19 (13,8%)	16 (11,8%)

# La combinación con Venetoclax, mejora la respuesta conocida de la monoterapia con Ibrutinib

Análisis interino del Estudio FLAIR: I vs I+V

FLAIR Primary end-point I vs I+V: MRD negativity at 2 years



N (%), Exact 95% CI	I (n=138)	I+V (n=136)
MRD Negative in the marrow	<b>0</b> [0%, 2,64%]	<b>89 (65,4%)</b> [56,81%, 73,38%]
MRD Negative in the blood	<b>0</b> [0%, 2,64%]	<b>97 (71,3%)</b> [62,95%, 78,75%]

- MRD assessed by 8-colour Flow cytometry
- MRD negative defined by IWCLL criterio of <1 CLL cell in 10.000 leucocytes

# Supervivencia Libre de Progresión – Status IGHV

## I+V vs FCR

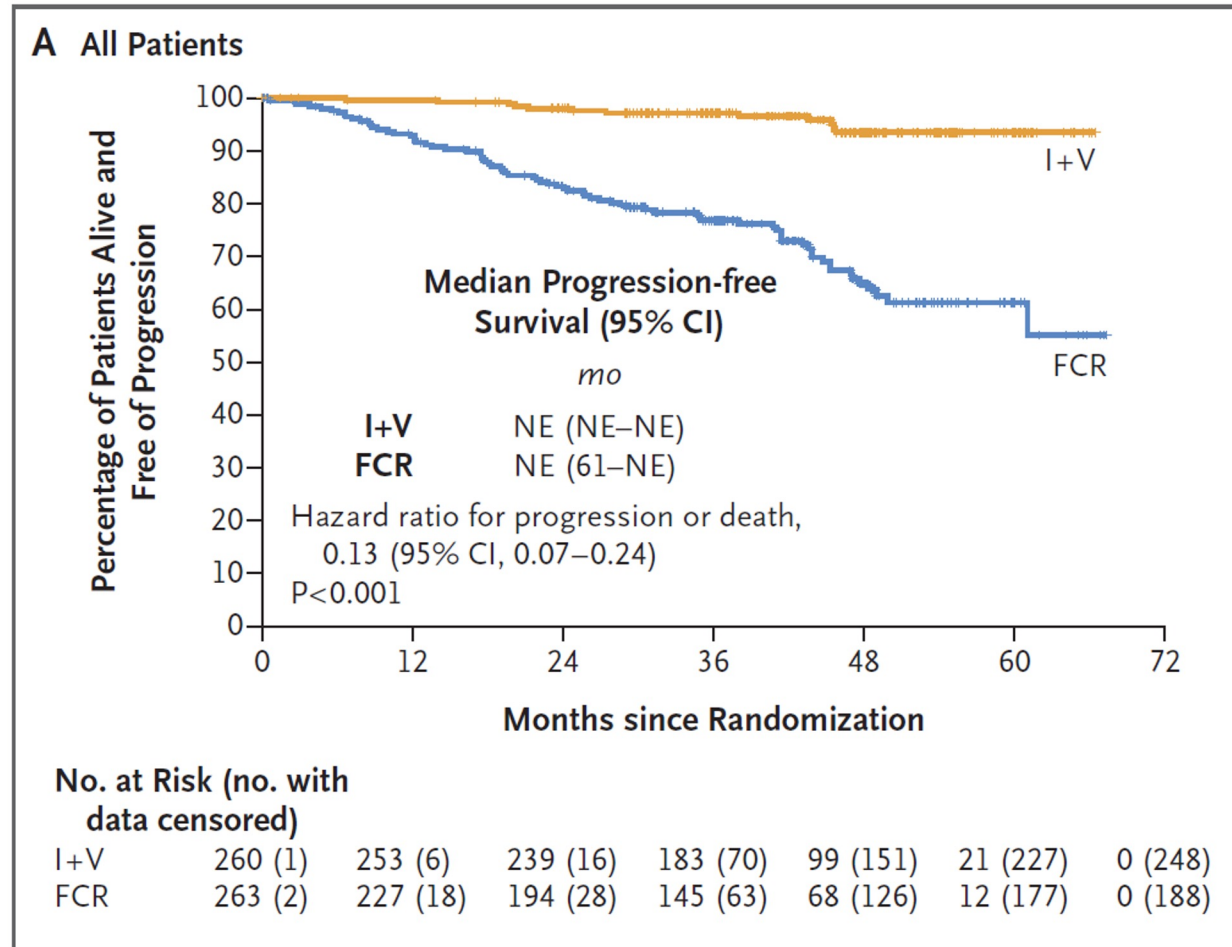
Con una mediana de 43,7 meses de seguimiento, la progresión o muerte había ocurrido en 12 pacientes en el grupo I+V y 75 pacientes en el grupo FCR (HR, 0,13; IC de 95%, 0,07 a 0,24;  $P < 0,001$ ).

Muertes han ocurrido en 9 pacientes en el grupo I+V y 25 pacientes en el grupo FCR (HR, 0,31; IC de 95%, 0,15 a 0,67).

At 3 years, 58.0% of the patients in the ibrutinib–venetoclax group had stopped therapy owing to undetectable MRD. After 5 years of ibrutinib–venetoclax therapy, 65.9% of the patients had undetectable MRD in the bone marrow and 92.7% had undetectable MRD in the peripheral blood. The risk of infection was similar in the ibrutinib–venetoclax group and the FCR group. The percentage of patients with cardiac serious adverse events was higher in the ibrutinib–venetoclax group than in the FCR group (10.7% vs. 0.4%).

# Supervivencia Libre de Progresión en la población ITT

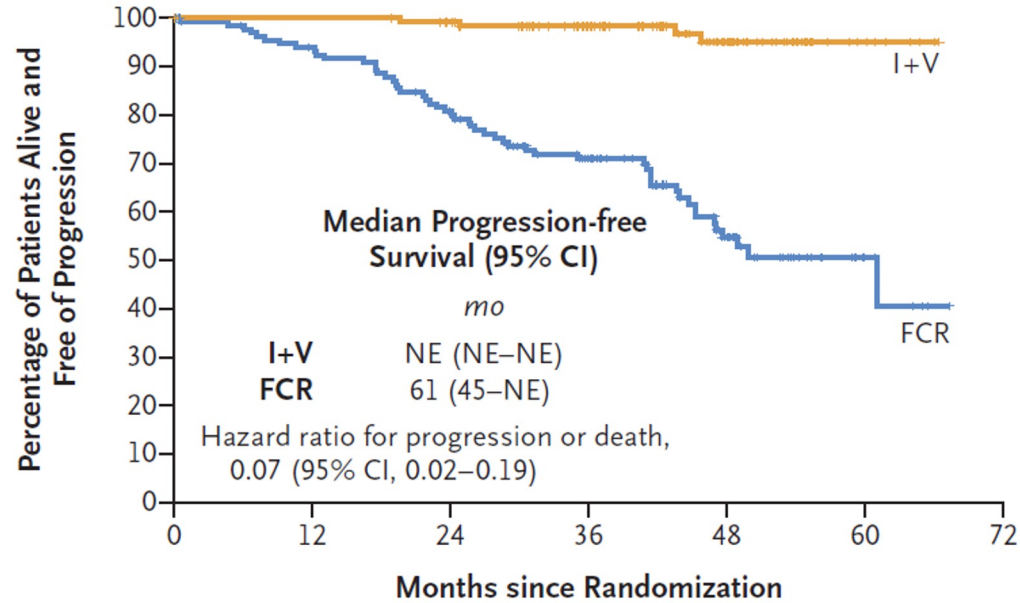
## I+V vs FCR



# Supervivencia Libre de Progresión – Status IGHV

## I+V vs FCR

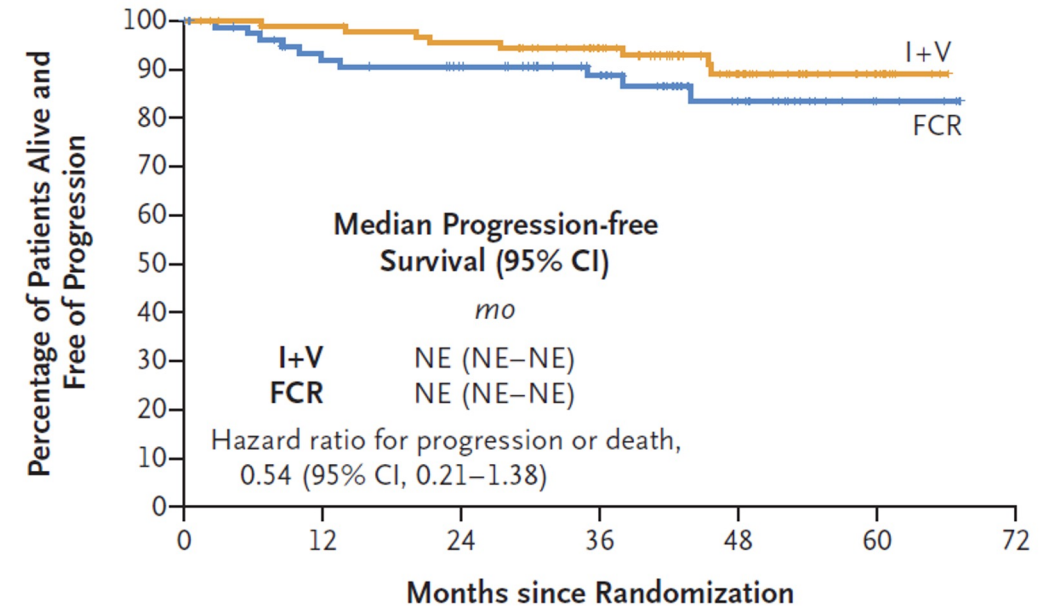
**B Patients with Unmutated IGHV**



No. at Risk (no. with data censored)

I+V	123 (1)	122 (1)	117 (5)	89 (32)	47 (72)	8 (111)	0 (119)
FCR	138 (1)	122 (8)	103 (10)	76 (25)	35 (54)	6 (80)	0 (85)

**C Patients with Mutated IGHV**



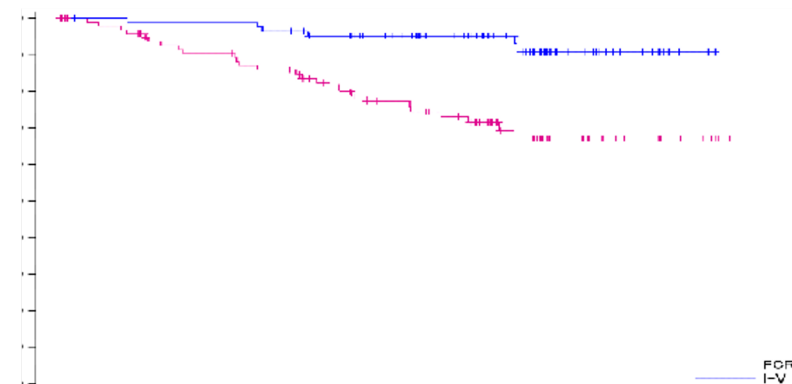
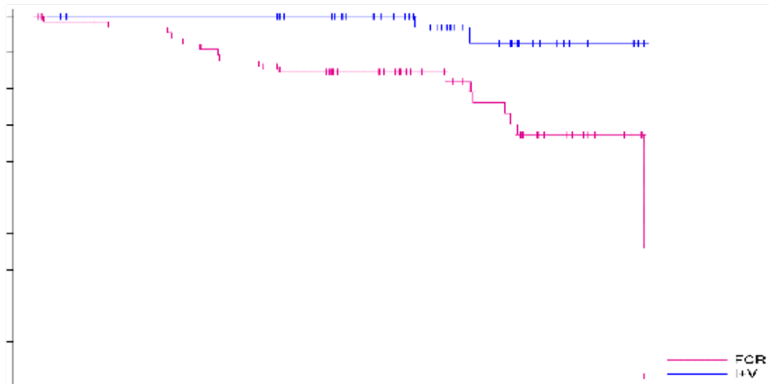
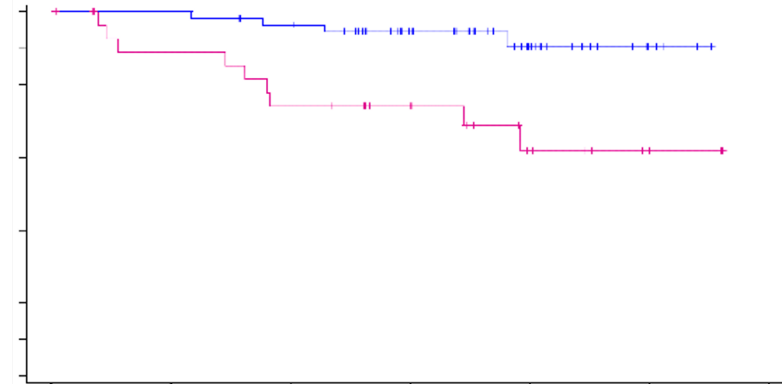
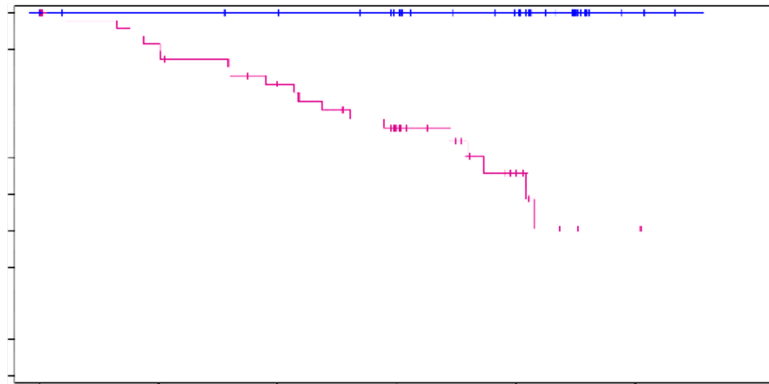
No. at Risk (no. with data censored)

I+V	93 (0)	88 (4)	84 (5)	70 (18)	42 (45)	11 (74)	0 (85)
FCR	80 (1)	67 (7)	61 (12)	49 (23)	25 (45)	5 (65)	0 (70)

# Supervivencia Libre de Progresión – Anormalidades FISH

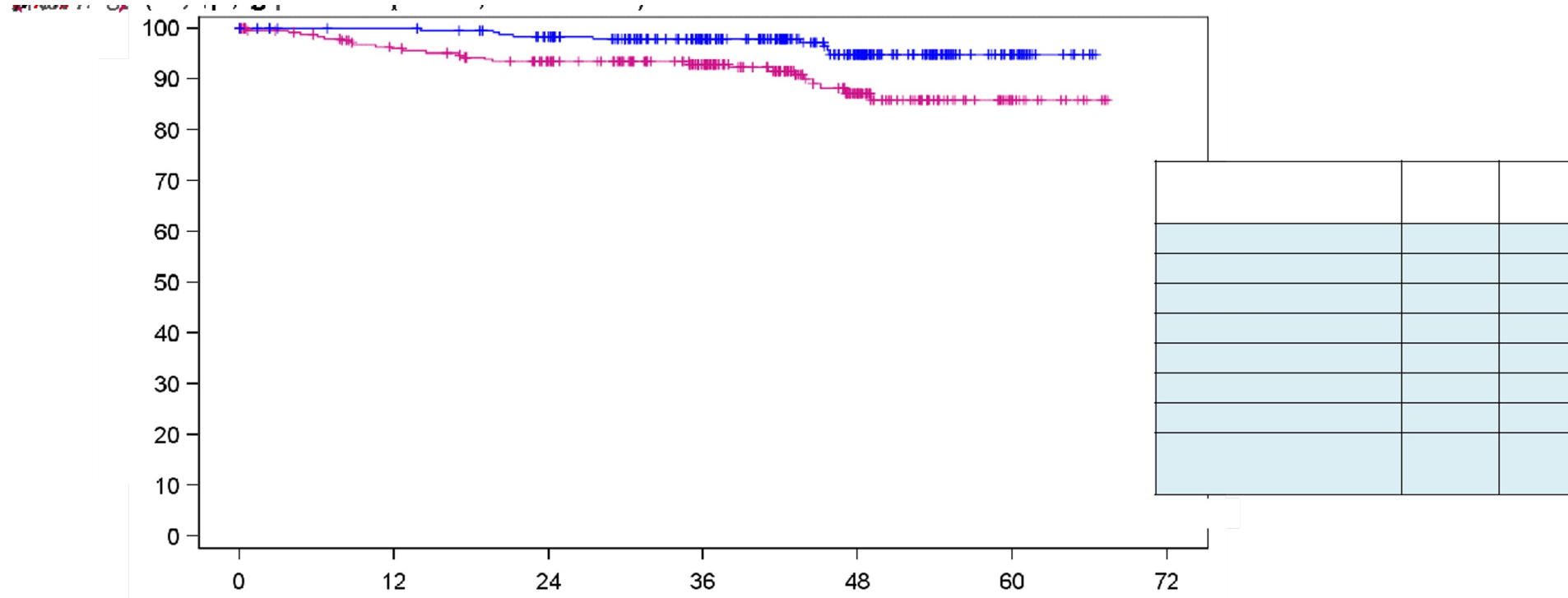
## I+V vs FCR

3 2022 / 11 / 21



# Supervivencia Global en la población ITT

## I+V vs FCR



# Estudios Clínicos en curso

Study	Trial population	Study treatment	Primary endpoint
CLL17 (NCT04608318)	<i>N</i> =897 ≥ 18 y Fit/unfit No aberrations excl	I: until progression VO: 12 months VI: 15 months; venetoclax 12 months	PFS
FLAIR (ISRCTN01844152)	<i>N</i> =1516 ≤ 75 y Fit/ eGFR > 30 mL/min del (17p) < 20%	IR → I*: until progression VI: flexible duration according to MRD CIT: FCR 6 cycles *IR replaced by I mono in 2018	PFS
AMPLIFY (NCT03836261)	<i>N</i> =780 ≥ 18 y Fit/ <i>TP53</i> aberrations excl	AV: 15 months, venetoclax 12 months AVO: 15 months, venetoclax 12 months CIT: FCR/BR 6 cycles	PFS
MAJIC (NCT05057494)	<i>N</i> =600 ≥ 18 y Fit/ unfit No aberrations excl	AV: 15 months; Ven 12 months VO: 12 months (dMRD after 12 months venetoclax = additional 12 months treatment)	PFS MRD-guided AV/VO
CRISTALLO (NCT04285567)	<i>N</i> =165 ≥ 18 y Fit/ <i>TP53</i> aberrations excl	VO: 12 months CIT: FCR/BR 6 cycles	MRD BM at month 15
ECOG-ACRIN EA9161 (NCT03701282)	<i>N</i> =720 18– 69 y del (17p) excl	IO: until progression VOI: 19 months; venetoclax 12 months	PFS
FILO ERADIC (NCT04010668)	<i>N</i> =120 ≥ 18 y Fit/ <i>TP53</i> aberrations excl	VI: 15 or 27 months according to MRD CIT: FCR 6 cycles	MRD BM at month 27
CLL 16 (NCT05197192)	<i>N</i> =178 ≥ 18 y del(17p) and/or <i>TP53</i> mutation and/or complex karyotype	AVO:15 months, venetoclax 12 months VO: 12 months (dMRD after 14 cycles AVO = additional 12 cycles treatment with acalabrutinib)	PFS

# Mensaje Final

# Mensaje para la casa

## Ventajas de TDF de I+V (u otro):

- Comparación indirecta con resultados y eficacia similar a otros esquemas finitos (V-O)
- Beneficios en todos los subgrupos
- Baja tasa de aparición de nuevas mutaciones resistentes □ permite rechallenge
- Elimina la necesidad de visitas al hospital
- El tiempo total de tratamiento es menor con respecto a las terapias hasta la progresión
- El riesgo asociado de infección por el tratamiento basado en infusión (COVID19, otros)
- ¿Menor exposición a fármacos y por tanto toxicidad?

Faltan estudios comparativos (ECA fase III) para TDF vs hasta la progresión

La inclusión de terapias combinadas iBTK + iBCL-2 profundiza algunas incógnitas:

- ¿Cómo secuenciamos? ¿Con cuál comenzamos?
- ¿Qué hacemos frente a una progresión que requiere tratamiento?
- ¿Necesitamos el anti CD20 ("tripleto")?

La medición de MRD es útil en predecir pronóstico en TDF pero aún no sabemos qué hacer con ella y no pareciera ser tan relevante en terapias hasta la progresión (% uMRD <10% con iBTK)

MRD por NGS?, CMF? SP? MO?