



Más allá de la edad: Comorbilidad y fragilidad



Dr. / Dra. _____

Hospital _____

Conflicto de intereses

- He proporcionado asesoramiento científico a...
- He participado en reuniones médicas organizadas por...
- He recibido fondos para investigación de...
- He recibido pagos por presentaciones y asesoría de...
- Recibo honorarios por esta presentación

¿Es la edad suficiente para guiar las decisiones terapéuticas?

Dos personas con la **misma edad** pueden mostrar **diferencias significativas** en su grado de robustez¹

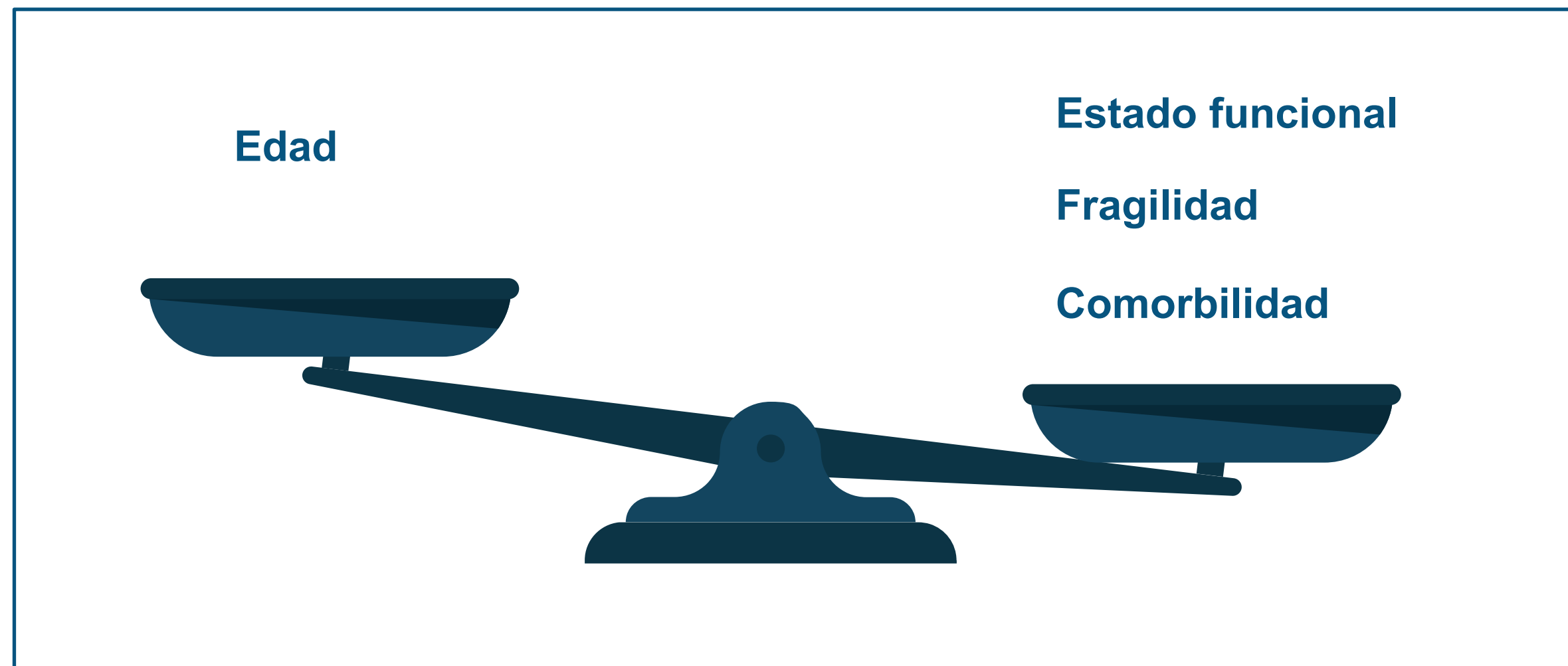


Figura elaborada a partir de González-Gascón-y-Marín I, *et al.* Cancers 2023.²

Por tanto, la edad no debería ser el único criterio para tomar las decisiones terapéuticas³

Paciente mayor ≠ Paciente comórbido ≠ Paciente unfit⁴

¿Cómo considerarías a los siguientes pacientes con LLC?

	Persona mayor	Persona comórbida	Persona unfit
María, 80 años, problemas de movilidad, sin patología orgánica basal. Pocos recursos sociales.			
Luis, 65 años, DM1, fibrilación auricular.			
Juan, 78 años, buen estado funcional, HBP, HTA.			

Paciente mayor ≠ Paciente comórbido ≠ Paciente unfit⁴

¿Cómo considerarías a los siguientes pacientes con LLC?

	Persona mayor	Persona comórbida	Persona unfit
María, 80 años, problemas de movilidad, sin patología orgánica basal. Pocos recursos sociales.	SÍ	NO	SÍ
Luis, 65 años, DM1, fibrilación auricular.	NO	SÍ	NO
Juan, 78 años, buen estado funcional, HBP, HTA.	SÍ	SÍ	NO

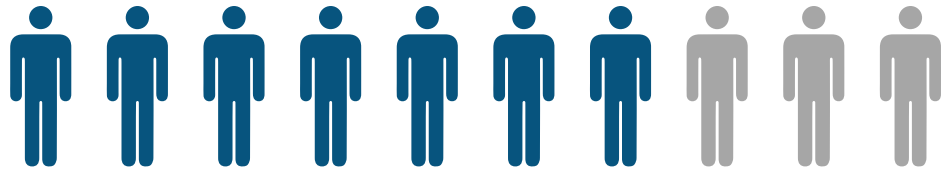
Edad $\neq$ Comorbilidad

La edad cronológica en la LLC

72 años

Edad media al diagnóstico⁵

70%



pacientes mayores de 65 años⁶

La LLC es una enfermedad de mayores⁵

El impacto de la edad de diagnóstico en la supervivencia

Estimación de supervivencia a 5 años del diagnóstico⁷

< 40 años



92,7%

40-59 años



91,4%

60-74 años



86,2%

>74 años



67,1%

Un tercio de los pacientes diagnosticados de LLC con >74 años, no llegarían a vivir 5 años más de vida⁷

Datos extraídos de la Tabla 16 de Redecan.⁷ Las cifras del cáncer sanguíneo en España. Datos por grupos de edad, 2000-2017
Ver figura completa en los anexos

La esperanza de vida aumenta con la edad

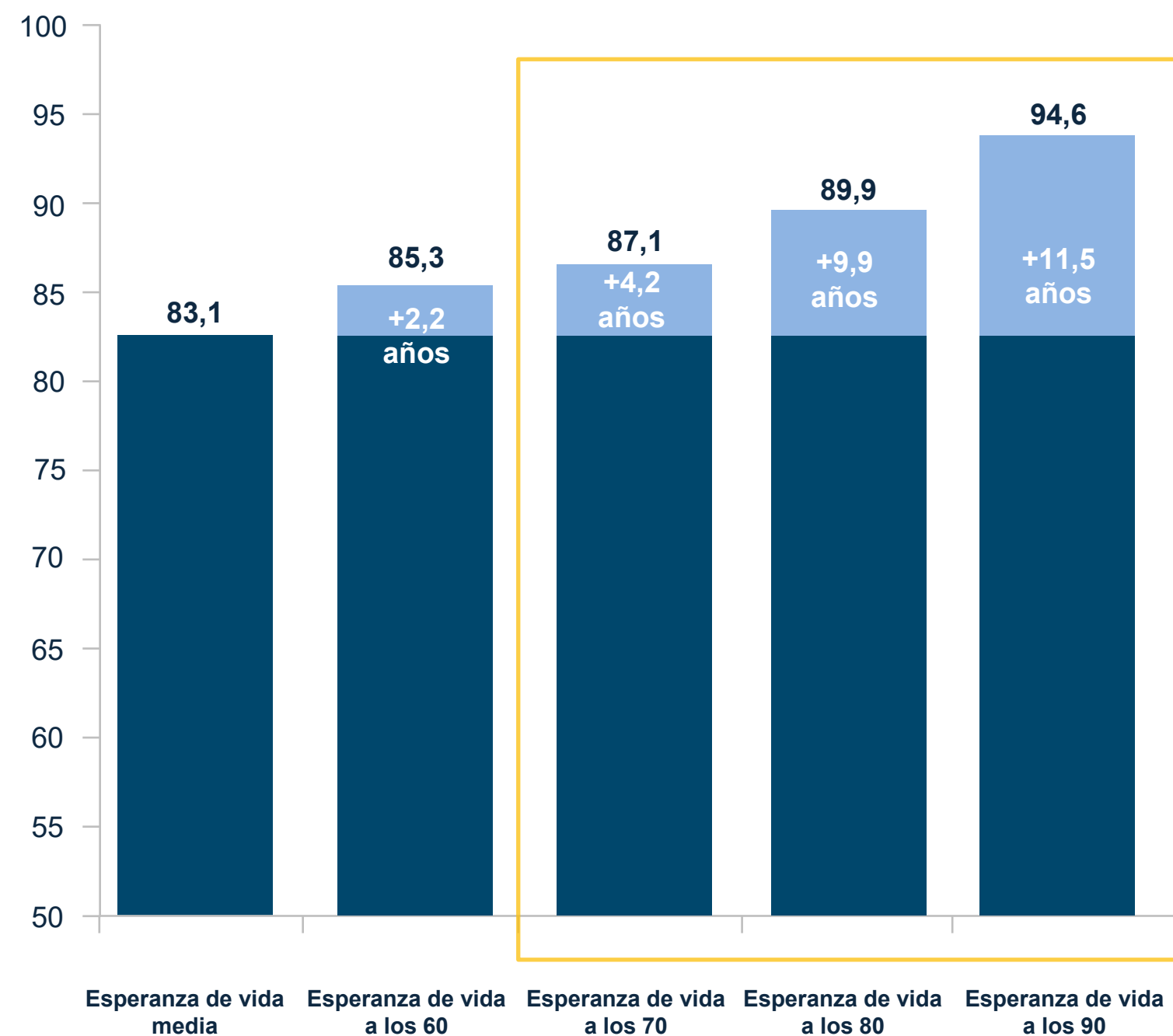


Figura creada a partir de los datos del INE (instituto nacional de estadística).⁸

Una **persona de 70 años** en España tiene, de media, **17 años por vivir**⁸

Las guías recomiendan el uso de herramientas para estimar la esperanza de vida^{2,9}

ePrognosis⁹

La edad avanzada se asocia con la comorbilidad¹⁰

¿Qué es la comorbilidad?¹¹

La comorbilidad es la presencia de **una o más enfermedades crónicas coexistentes**



Casi el 100% de los pacientes diagnosticados con LLC son **comórbidos** al diagnóstico^{10,12}

El paciente con LLC posee comorbilidades CV de base¹²

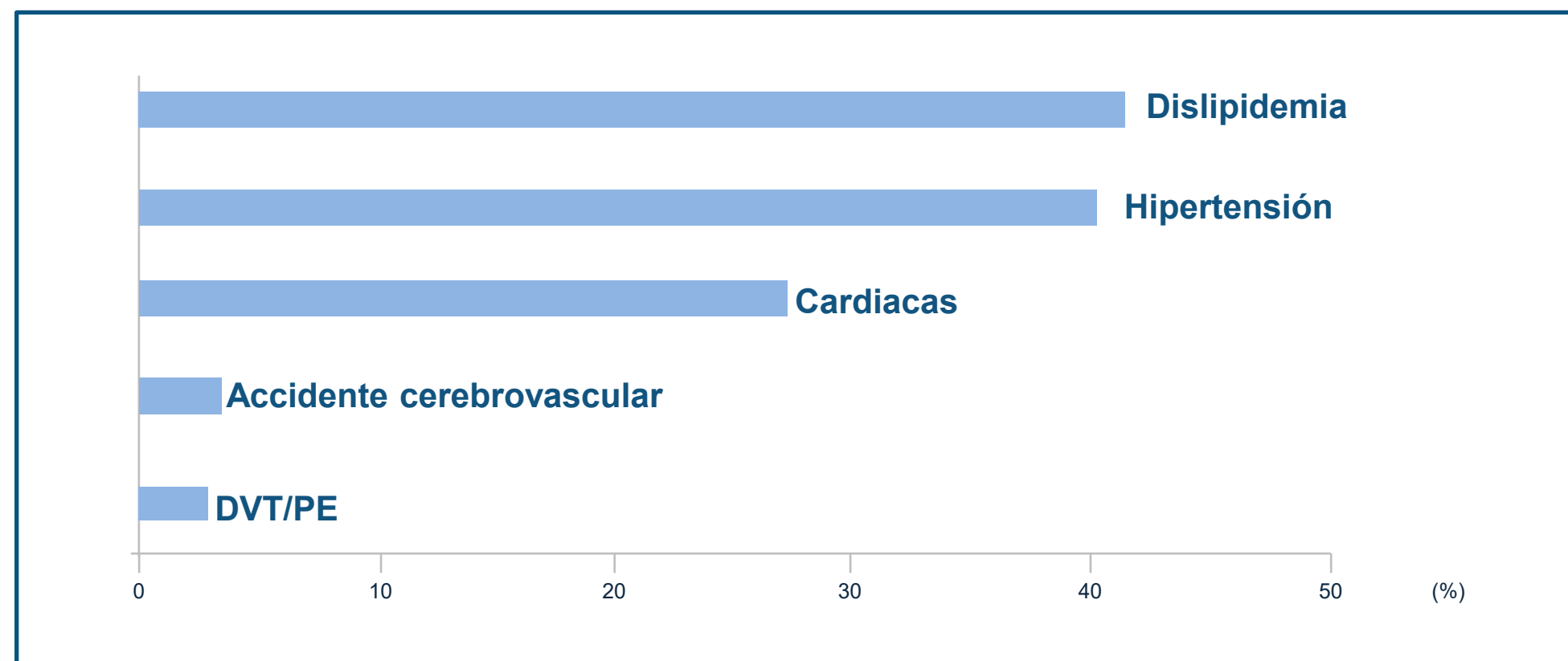


Figura adaptada de Strati P, *et al.* Br J Haematol. 2017.¹² Ver figura completa en los anexos

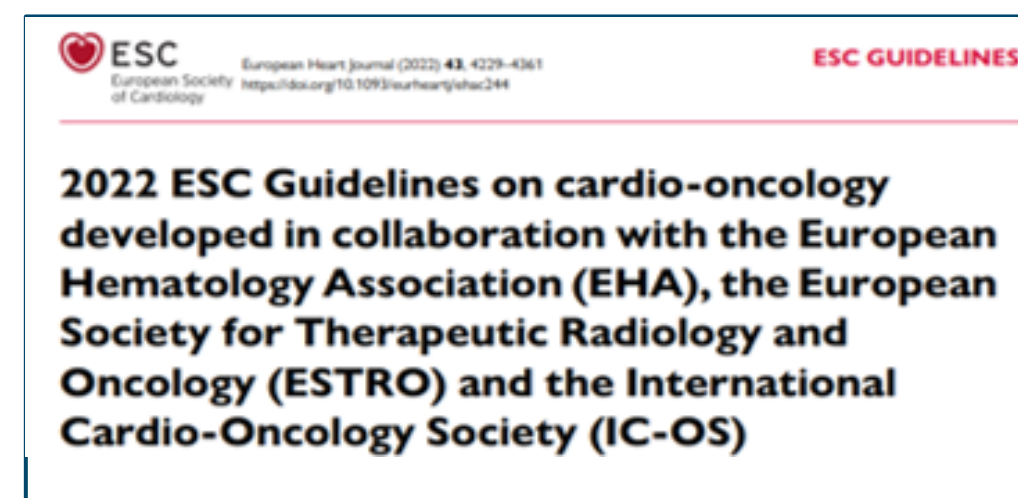
En relación a las comorbilidades CV

Dislipidemia e hipertensión son dos de las tres comorbilidades más comunes en el momento del diagnóstico¹²



Si los pacientes han iniciado tratamiento antihipertensivo se asocia con un **menor riesgo** de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)¹³

La estrategia de **prevención y monitorización CV** en pacientes con LLC es común al tratamiento con cualquier iBTK¹³



El impacto de las comorbilidades

Hay estudios que indican que la causa principal de fallecimiento en pacientes con LLC está directamente relacionada con la enfermedad, independientemente de la comorbilidad o la edad²

La comorbilidad no es el factor que más condiciona la supervivencia de los pacientes¹²

¿Cuál es el paciente con LLC más habitual en vuestras consultas?

**PACIENTE JOVEN,
SIN COMORBILIDADES**

**PACIENTE AÑOSO SIN
COMORBILIDADES**

**PACIENTE AÑOSO CON
ALGUNA COMORBILIDAD,
ESPECÍFICAMENTE CV**

Fragilidad ≠ Comorbilidad ≠ Edad

¿Qué no es fragilidad?

Comorbilidad ≠ Fragilidad¹⁴

Hay pacientes con muchas comorbilidades bien controladas que son Fit, mientras que otros con poca comorbilidad, pero mal manejada, les hace ser Frágiles¹⁴



La fragilidad se asocia a la carga de comorbilidades, pero son conceptos diferentes¹⁴

Edad ≠ Fragilidad¹⁵

Conforme avanza la edad, la población se vuelve heterogénea¹:

Dos personas con la misma edad pueden tener capacidades funcionales muy dispares¹⁵

La edad no es suficiente para determinar la fragilidad de una persona²

Rango de Heterogeneidad

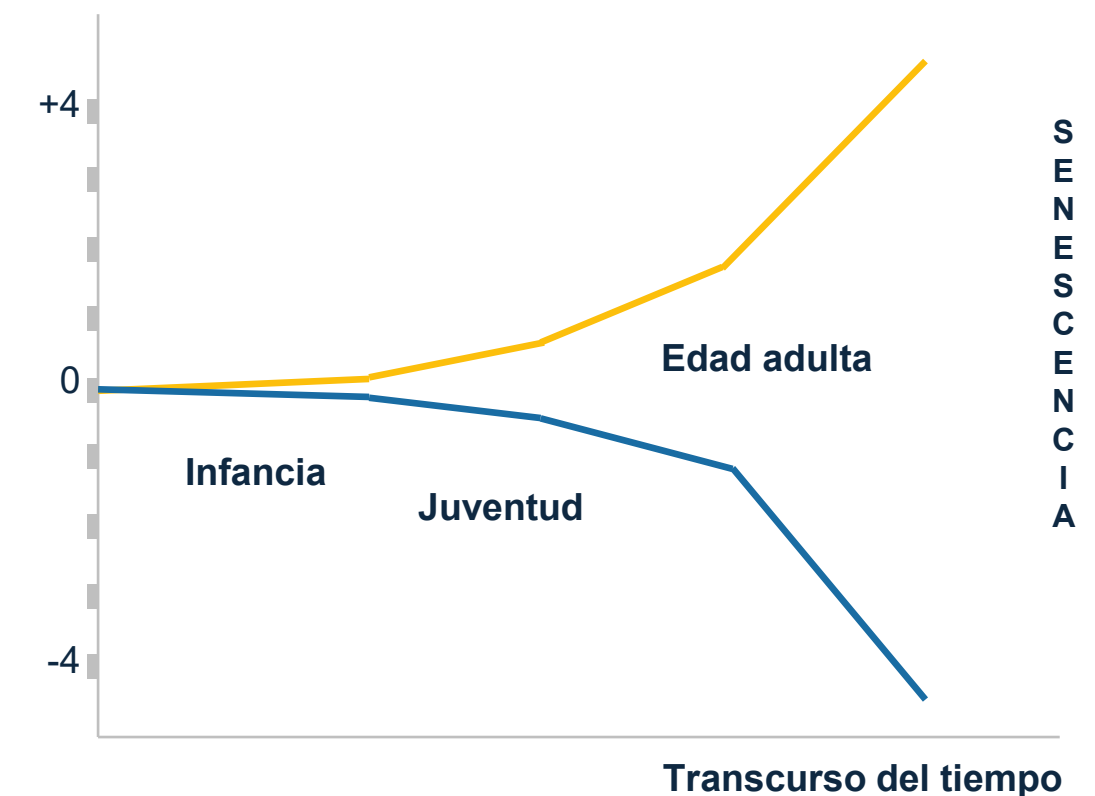


Figura adaptada de Crespo D, et al. Biogerontología. 2011.¹ Ver figura completa en los anexos

Pero ¿qué es la fragilidad?

Deterioro progresivo de las reservas fisiológicas²



Menor capacidad para hacer frente a factores estresores²



Constituye un estado global de **vulnerabilidad**¹¹

Aumenta el riesgo de caídas, hospitalizaciones y discapacidad¹⁶

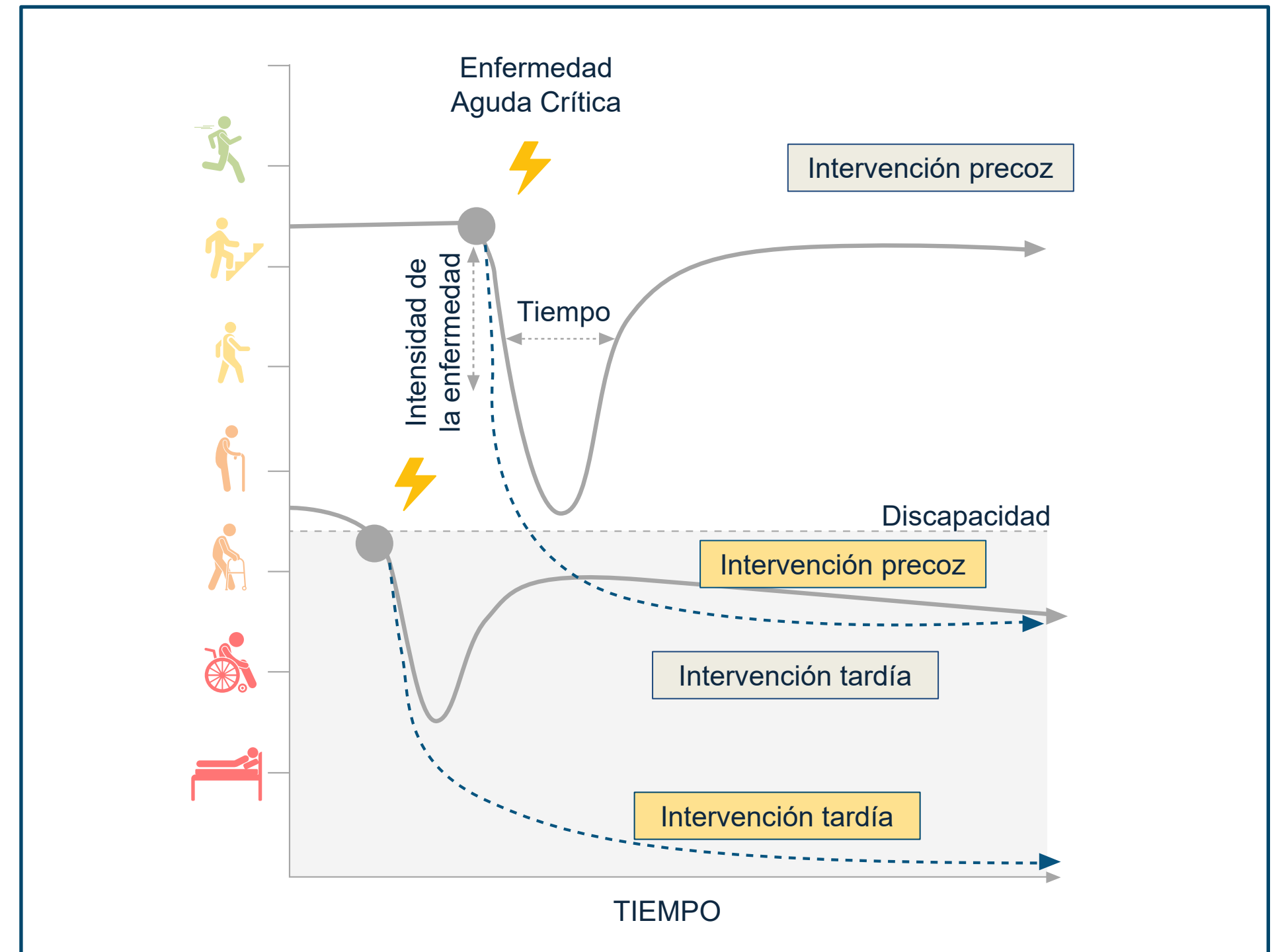


Figura 2: La fragilidad se caracteriza por pérdida de capacidad adaptativa y de recuperación tras evento agudo asociado a peores resultados de salud. El concepto “tiempo es función” se vuelve más determinante conforme disminuye la reserva fisiológica.

Figura adaptada de Duems O, *et al.* 2025.¹⁷ Ver figura completa en los anexos

La fragilidad es un espectro

No solo existen dos categorías: FIT o UNFIT¹⁴

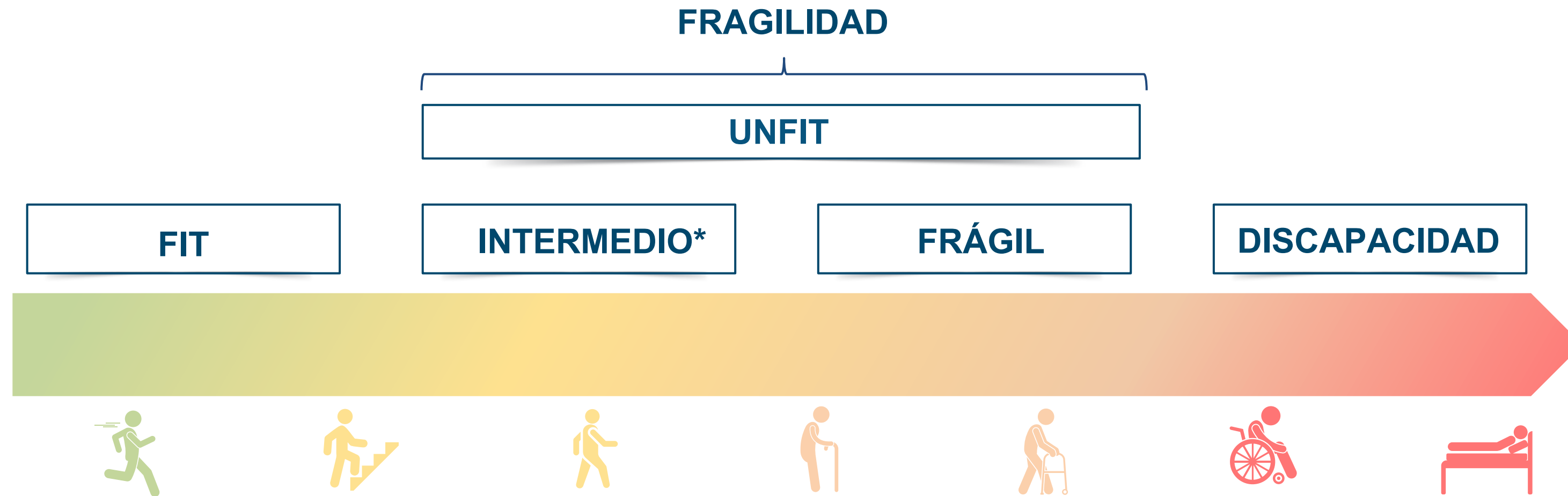


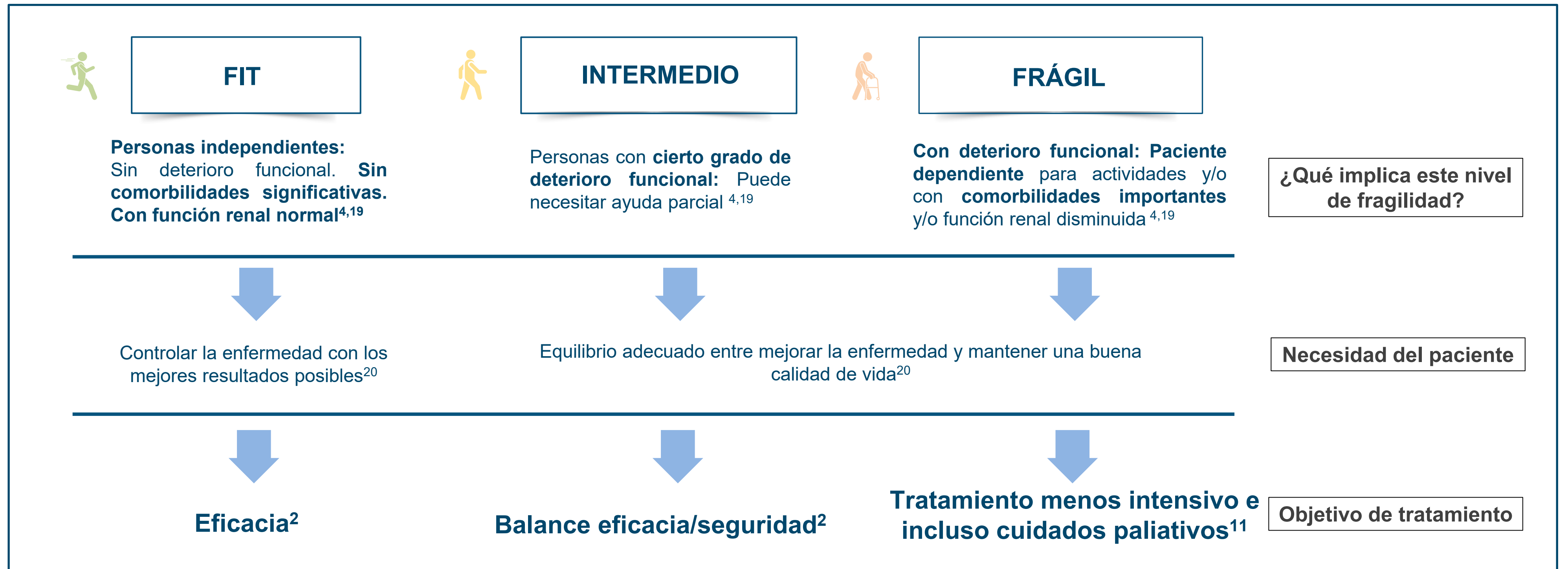
Figura adaptada de Dapp *et al.* BMC Geriatrics 2014.⁴ y el artículo Goede V, *et al.* Lancet Healthy Longev. 2021.¹¹ Ver figura completa en los anexos

Algunos pacientes son claramente Fit y otros claramente Frágiles, pero existe una tercera categoría de pacientes considerados “Intermedios”¹⁴

* La categoría Fit en ocasiones es referida como Robusta, y la Intermedia como pre-frágil o vulnerable

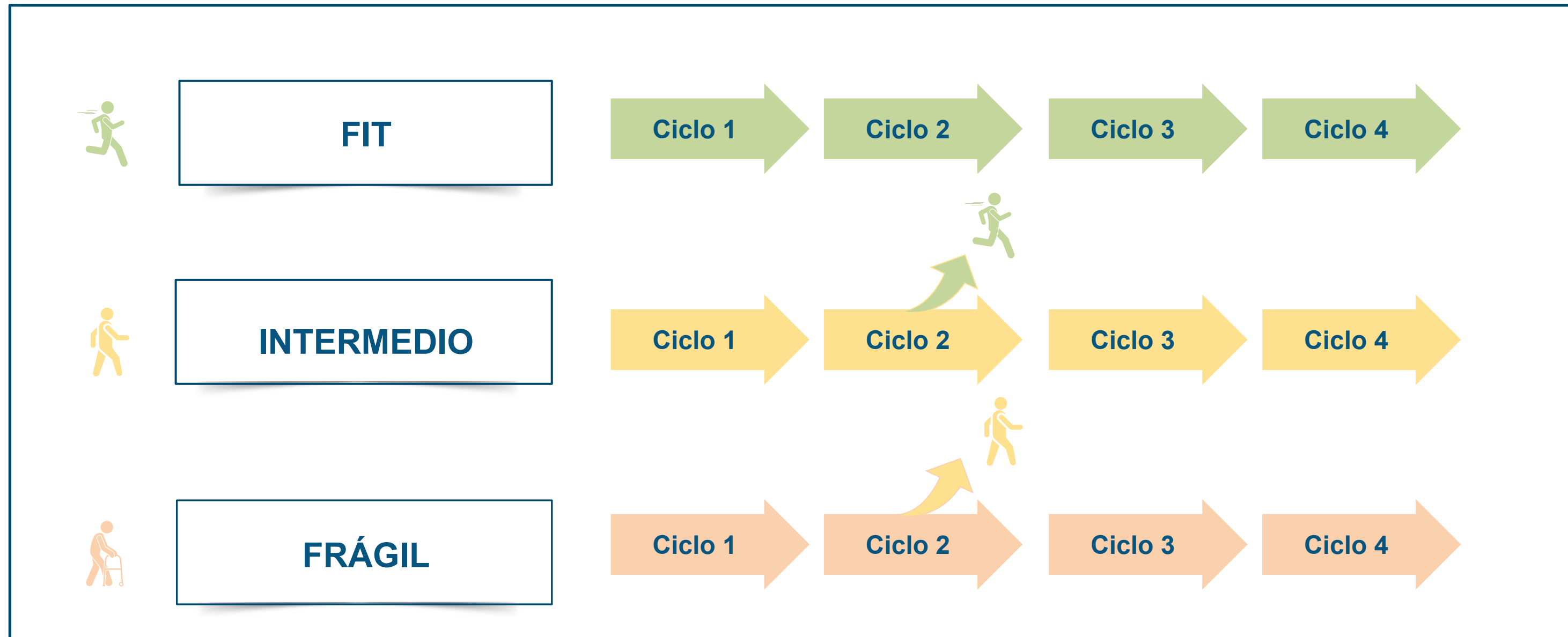
¿Por qué identificar el nivel de fragilidad?

Para individualizar el tratamiento¹⁸



La fragilidad es potencialmente reversible²¹

Especialmente en fases iniciales²¹



El concepto dinámico de la fragilidad¹¹

Figura adaptada de Pawlyn C, *et al.* Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2022.²² Ver figura completa en los anexos

Intervenir sobre la fragilidad para reducir el nivel de **vulnerabilidad** de los pacientes¹¹

¿A qué corresponde la intervención precoz en LLC?



Iniciar tratamiento en pacientes con un criterio iWCLL

Insuficiencia medular progresiva, con presencia o empeoramiento de anemia o trombocitopenia



Afectación **sintomática o funcional** de otros órganos o tejidos: piel, riñón, pulmón

Esplenomegalia masiva, progresiva o sintomática



Pérdida de peso no intencional >10% en los últimos 6 meses

Adenopatías de gran tamaño o de crecimiento progresivo o sintomático



Astenia (ECOG ≥ 2)

Tiempo de duplicación linfocitario ≤ 6 meses o aumento mayor del 50% en 2 meses ($>30 \times 10^9/L$), excluyendo otros factores que puedan explicarlo (infecciones, esteroides, etc.)



Fiebre $>38^\circ C$ sin infección durante más de 2 semanas

Anemia o trombocitopenia autoinmune que no responden al tratamiento con corticoides



Sudoración nocturna durante más de un mes

Un Criterio iWCLL = Enfermedad Activa

¿Cuál es el paciente con LLC más habitual en tu consulta?

PACIENTE FIT

PACIENTE INTERMEDIO

**PACIENTE FRÁGIL
DEPENDIENTE**

¿Cómo identificar en consulta si un paciente mayor es frágil o intermedio?

Idealmente: Valoración geriátrica integral

Proceso diagnóstico multidimensional²³

- Es la herramienta que mejor **identifica el estado de salud global** y estimar la supervivencia del paciente mayor ²³
- Incluye:²³
 - Historia clínica + exploración física
 - **Escala de valoración**



Adaptada de la Tabla 2 de Rodríguez Couso M. Nutr Hosp 2020.²⁴
Tabla completa disponible adjunta a este material

En la práctica real: Tests de cribado

Cuestionarios Validados para cribar la fragilidad

Sociedades científicas, como SIOG y ASCO, recomiendan la utilización herramientas y **tests de cribado**^{27,14}



CLL-FRAIL²⁶

“FRAIL”	CRITERIOS	CUESTIONARIO
F	F ATIGUE	¿Está usted cansado ?
R	R ESISTANCE	¿Es incapaz de subir un piso de escaleras?
A	A EROBIC	¿Es incapaz de caminar una manzana?
I	I LLNESSES	¿Usted tiene más de 5 enfermedades actualmente?
L	L OST OF WEIGHT	¿Ha perdido más de 5% de peso los últimos 6 meses?



Figura adaptada de Morley JE, *et al.* 2013.²⁶ Ver figura completa en los anexos

**OBJETIVOS DE TRATAMIENTO:
EFICACIA Y SEGURIDAD**

Objetivo de tratamiento en pacientes con LLC

Eficacia:
Profundidad respuesta

Eficacia:
Supervivencia

Seguridad:
Limitación EAs

Seguridad:
Preferencias paciente

Seguridad:
Calidad de vida

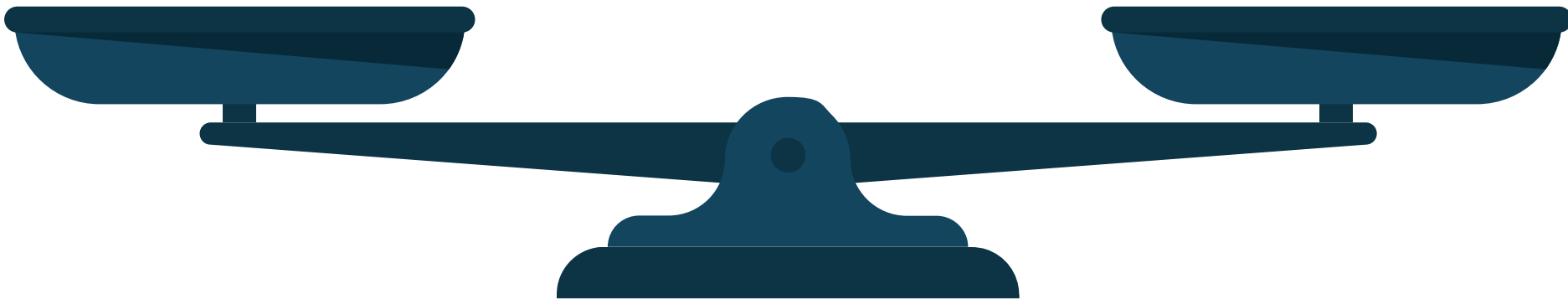
Seguridad:
Flexibilidad

Según las guías GELLC, el objetivo ideal del tratamiento de la LLC consiste en **alcanzar beneficio en SG**, sin que ello repercuta en su calidad de vida⁵



Profundidad de respuesta²⁸
Supervivencia Global^{2,28}
SLP²⁸
TTNT^{2,28}

Limitar la duración de EAs^{2,28}
Preferencias del paciente²⁸
Calidad de vida^{2,28}
Flexibilidad²⁸



Ensayo Clínico con evidencia en pacientes UNFIT

Eficacia:
Profundidad respuesta

Eficacia:
Supervivencia

Seguridad:
Limitación EAs

Seguridad:
Preferencias paciente

Seguridad:
Calidad de vida

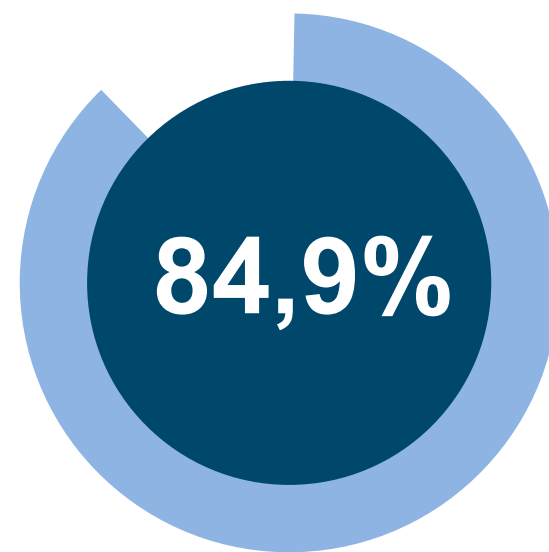
Seguridad:
Flexibilidad

ESTUDIO GLOW²⁹

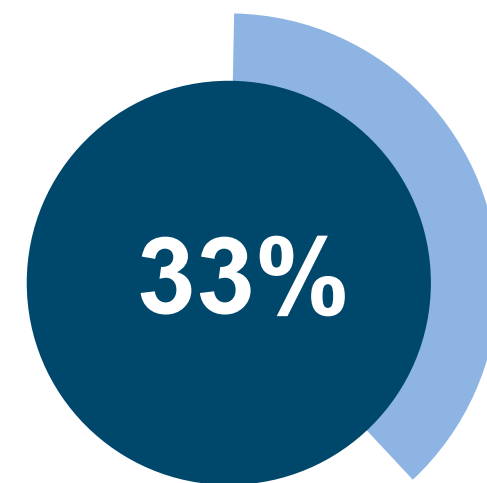


- Mayores
- Con comorbilidades
- Pacientes Unfit

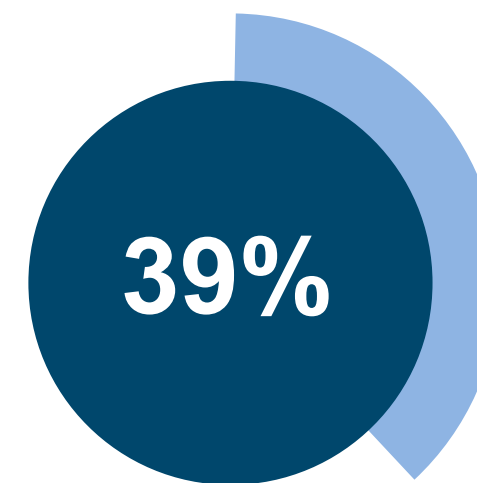
Mediana de edad 71 años (47-93)



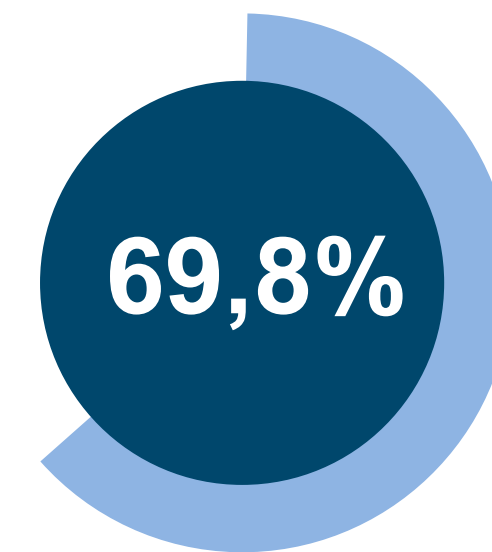
de los pacientes
≥ 65 años



de los pacientes
≥ 75 años



Enfermedad de bulky
≥ 5 cm



Comórbidos
con un CIRS > 6

Profundidad de respuesta: RC/RCi

Eficacia:
Profundidad respuesta

Eficacia:
Supervivencia

Seguridad:
Limitación EAs

Seguridad:
Preferencias paciente

Seguridad:
Calidad de vida

Seguridad:
Flexibilidad

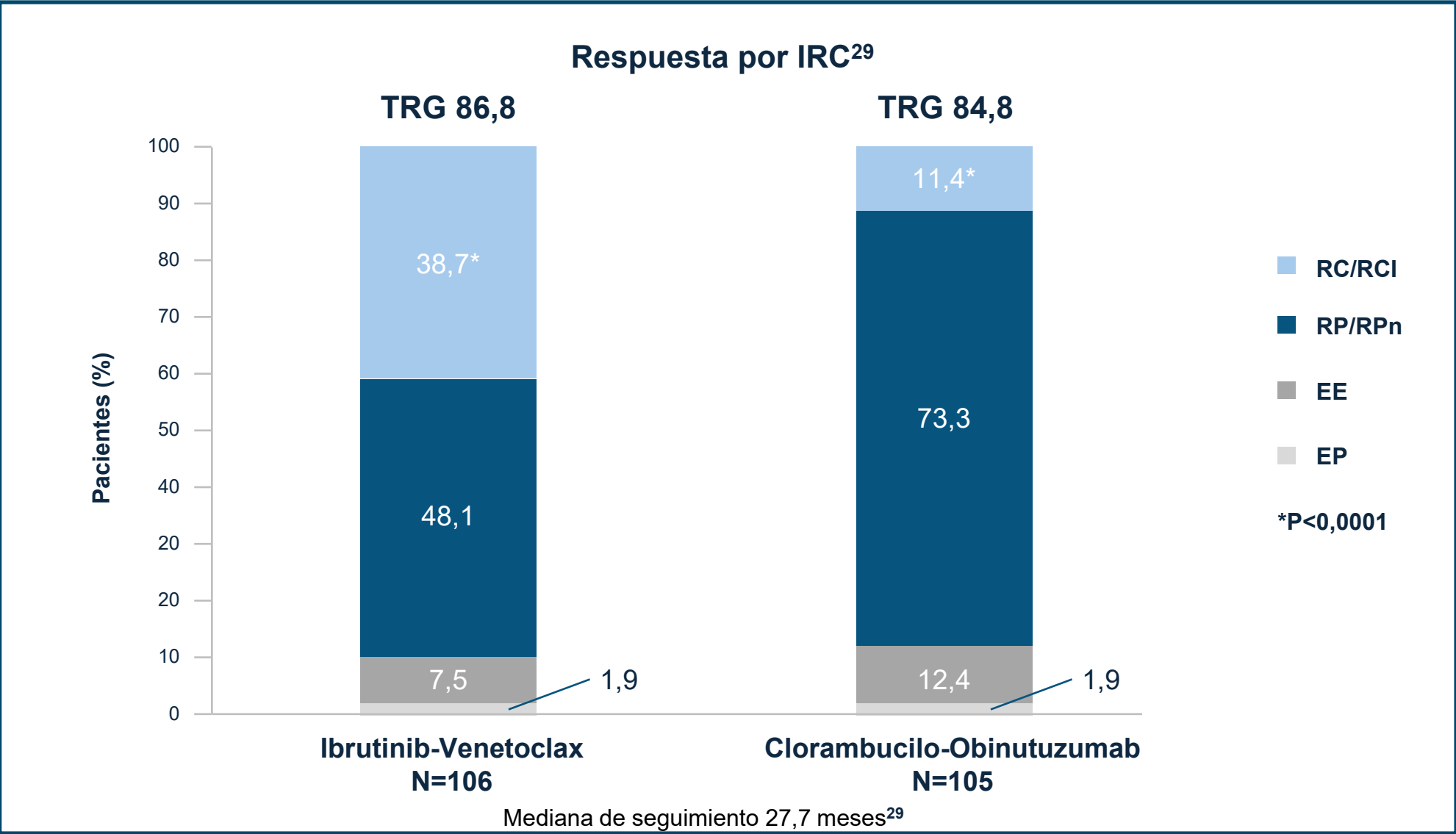
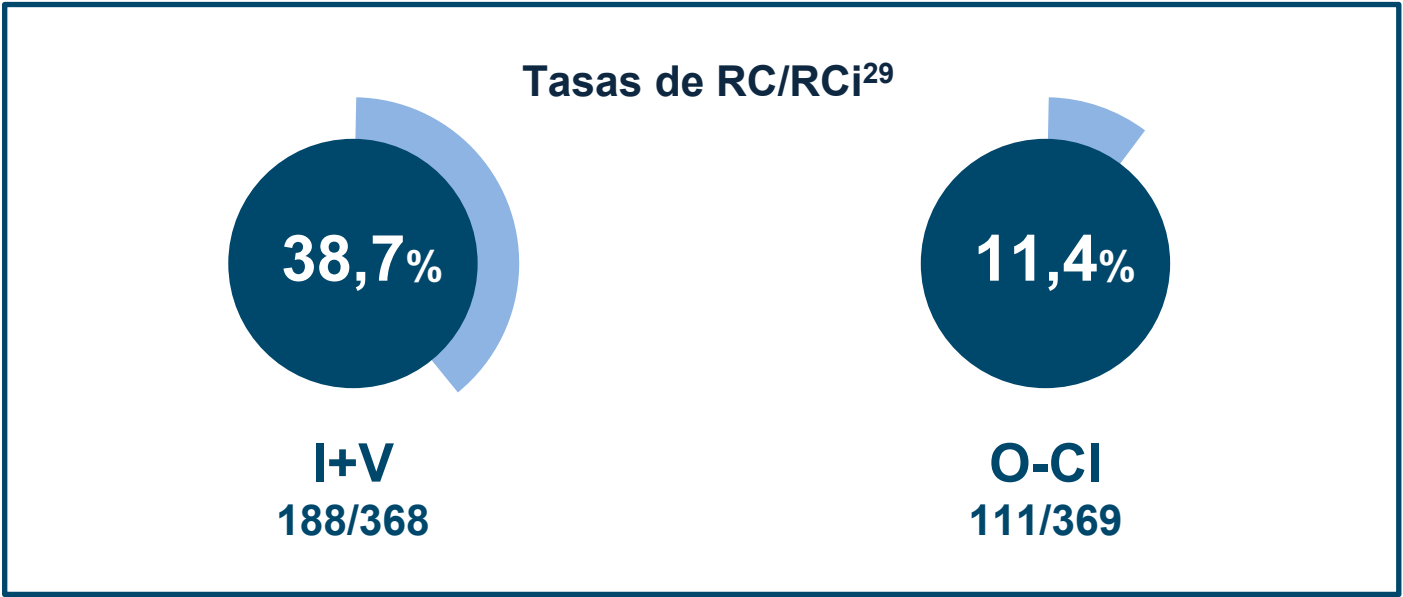


Figura adaptada de Figura 2E de Kater AP, *et al.* NEJM Evid. 2022.²⁹ Ver figura completa en los anexos

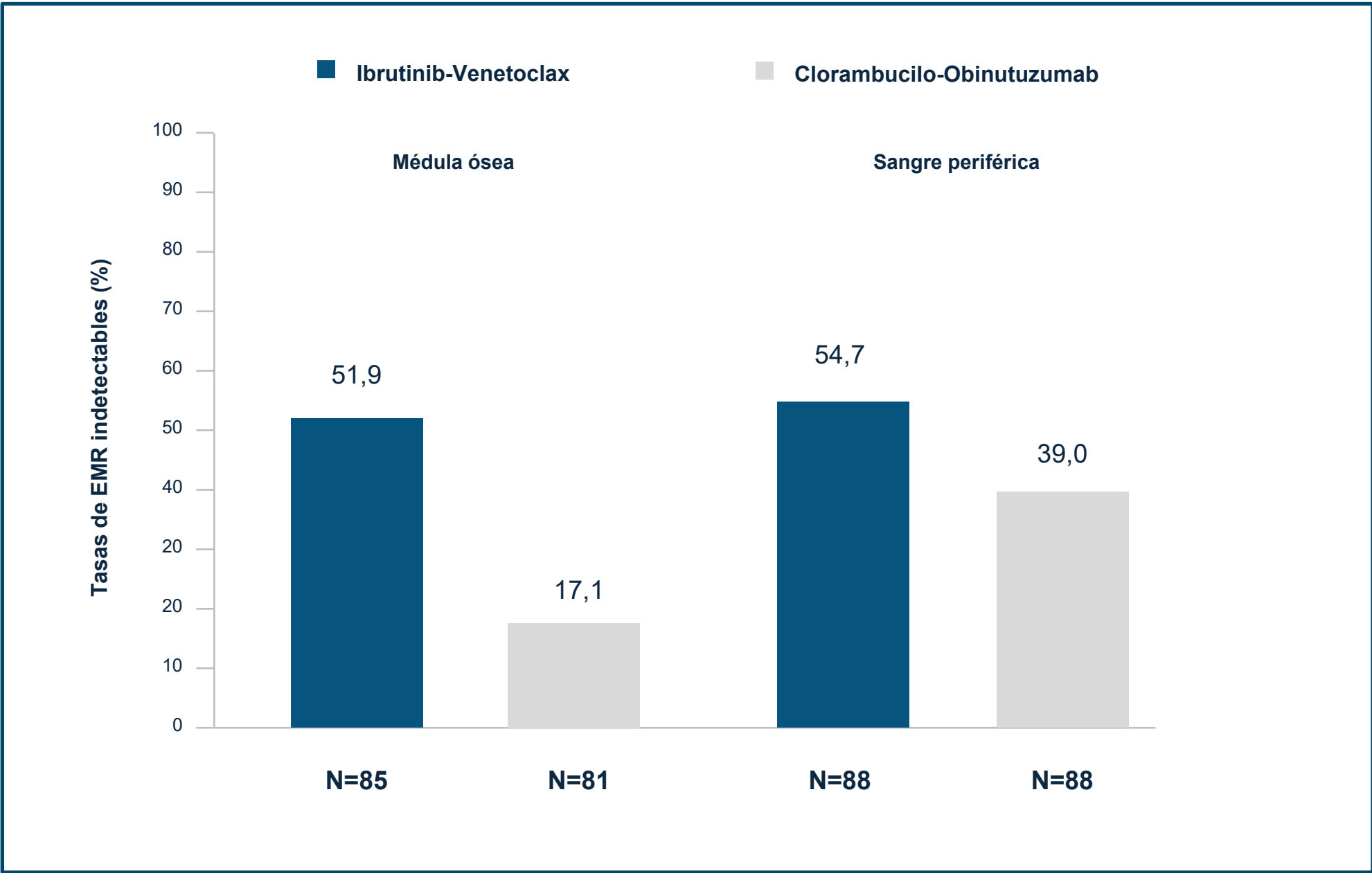


La tasa de respuesta completa o mejor fue **3 veces** más alta con I+V vs. O-CI²⁹

Alcanzar una **respuesta profunda** permite que los tratamientos sean **finitos**³⁰

Profundidad de respuesta: EMRi

Eficacia: Profundidad respuesta	Eficacia: Supervivencia	Seguridad: Limitación EAs	Seguridad: Preferencias paciente	Seguridad: Calidad de vida	Seguridad: Flexibilidad
------------------------------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------	----------------------------



Con I+V, **1 de cada 2** pacientes alcanzan **EMRi^{29*}**

La EMR negativa es indicativo de una respuesta profunda a la terapia, lo que se correlaciona con una **mejor SLP y SG³⁰**

Figura adaptada de Figura 2C de Kater AP, et al. NEJM Evid. 2022.²⁹ Ver figura completa en los anexos .

^{**}Panel C muestra las tasas de enfermedad mínima residual indetectable (EMRi) en médula ósea y sangre periférica a los 3 meses después del final del tratamiento mediante secuenciación de siguiente generación (NGS; población por intención de tratar).
EA: Evento Adverso; **EMR:** Enfermedad Mínima Residual; **I+V:** Ibrutinib + Venetoclax; **SG:** Supervivencia Global; **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión.

Tiempo sin recaer ni fallecer: SLP³¹

Eficacia:
Profundidad respuesta

Eficacia:
Supervivencia

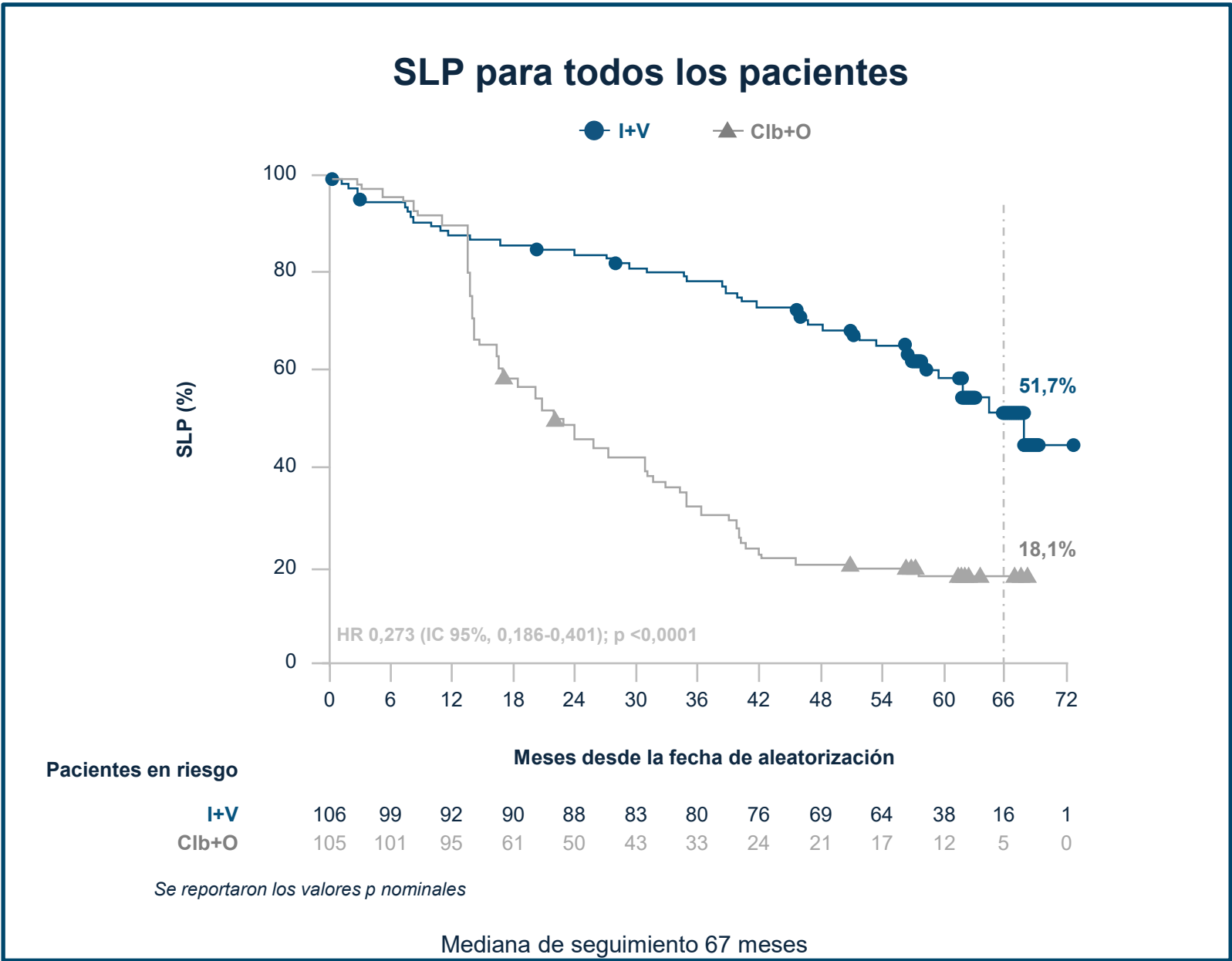
Seguridad:
Limitación EAs

Seguridad:
Preferencias paciente

Seguridad:
Calidad de vida

Seguridad:
Flexibilidad

Con más de 5,5 años de seguimiento



Con I+V:
1 de cada 2 pacientes no ha
recaído ni fallecido³²

Figura adaptada de Figura 1A de Niemann CU, *et al.* ASH 2024.³² Ver figura completa en los anexos

Tiempo libre de tratamiento: TTNT

Eficacia:
Profundidad respuesta

Eficacia:
Supervivencia

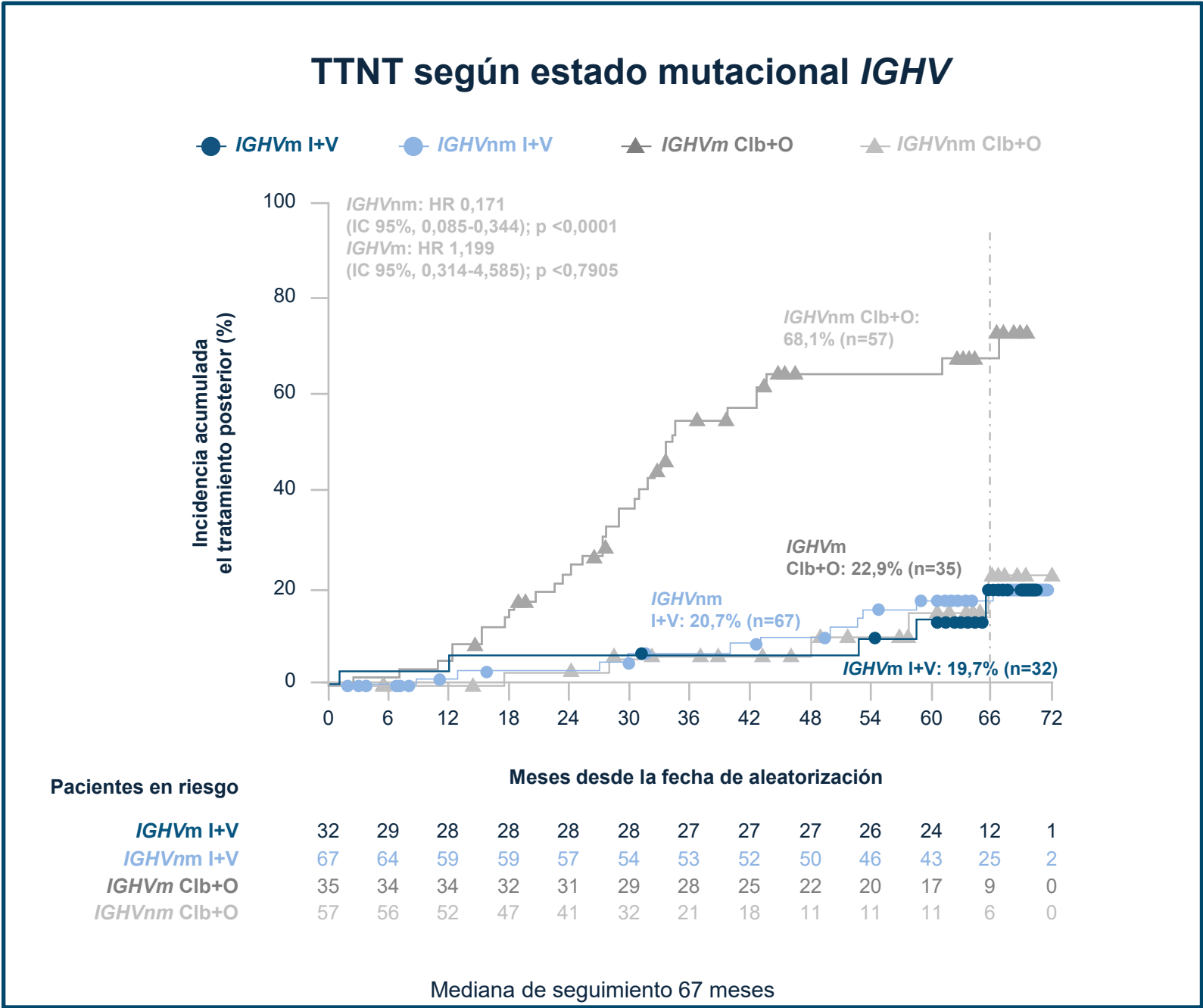
Seguridad:
Limitación EAs

Seguridad:
Preferencias paciente

Seguridad:
Calidad de vida

Seguridad:
Flexibilidad

Con más de 5,5 años de seguimiento



Con I+V:
79,3% de los pacientes *IGHVnm*
80,3% de los pacientes *IGHVm*
8/10 pacientes ITT No necesitaron una 2ªL

I+V prolonga el TTNT independientemente del estado mutacional de *IGHV*³²

Figura adaptada de Figura 3B de Niemann CU, *et al.* ASH 2024.³² Ver figura completa en los anexos

Pacientes que siguen vivos: SG

Eficacia:
Profundidad respuesta

Eficacia:
Supervivencia

Seguridad:
Limitación EAs

Seguridad:
Preferencias paciente

Seguridad:
Calidad de vida

Seguridad:
Flexibilidad

Con más de 5,5 años de seguimiento

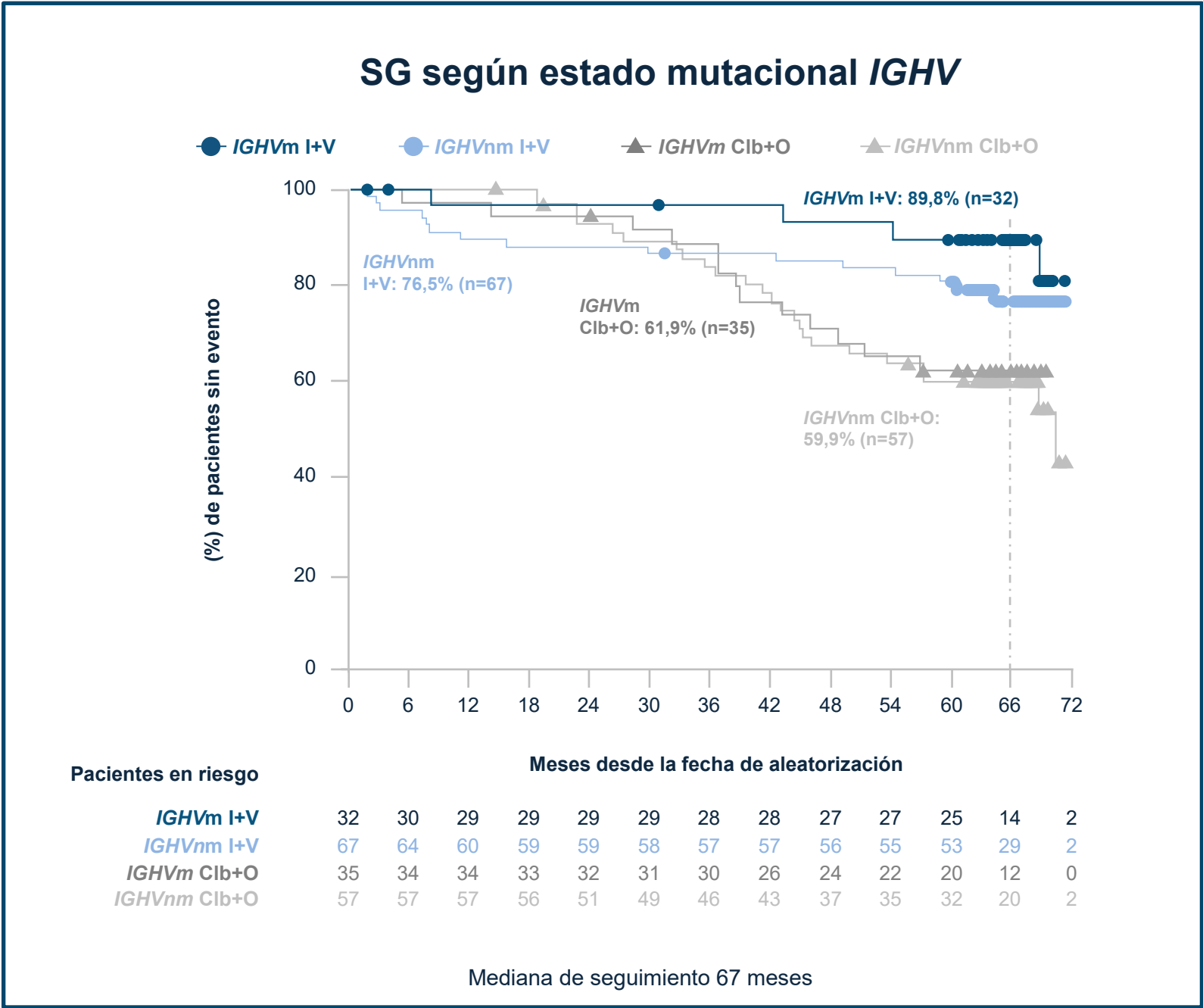


Figura adaptada de Figura 2B de Niemann CU, *et al.* ASH 2024.³² Ver figura completa en los anexos

Con I+V:
76,5% de los pacientes *IGHVnm*
89,8% de los pacientes *IGHVm*

8/10 pacientes ITT Siguen vivos

Según las Guías GELLC, alcanzar beneficio en SG es más favorable que en SLP, ya que este último no siempre se traduce en un aumento de la SG.⁵

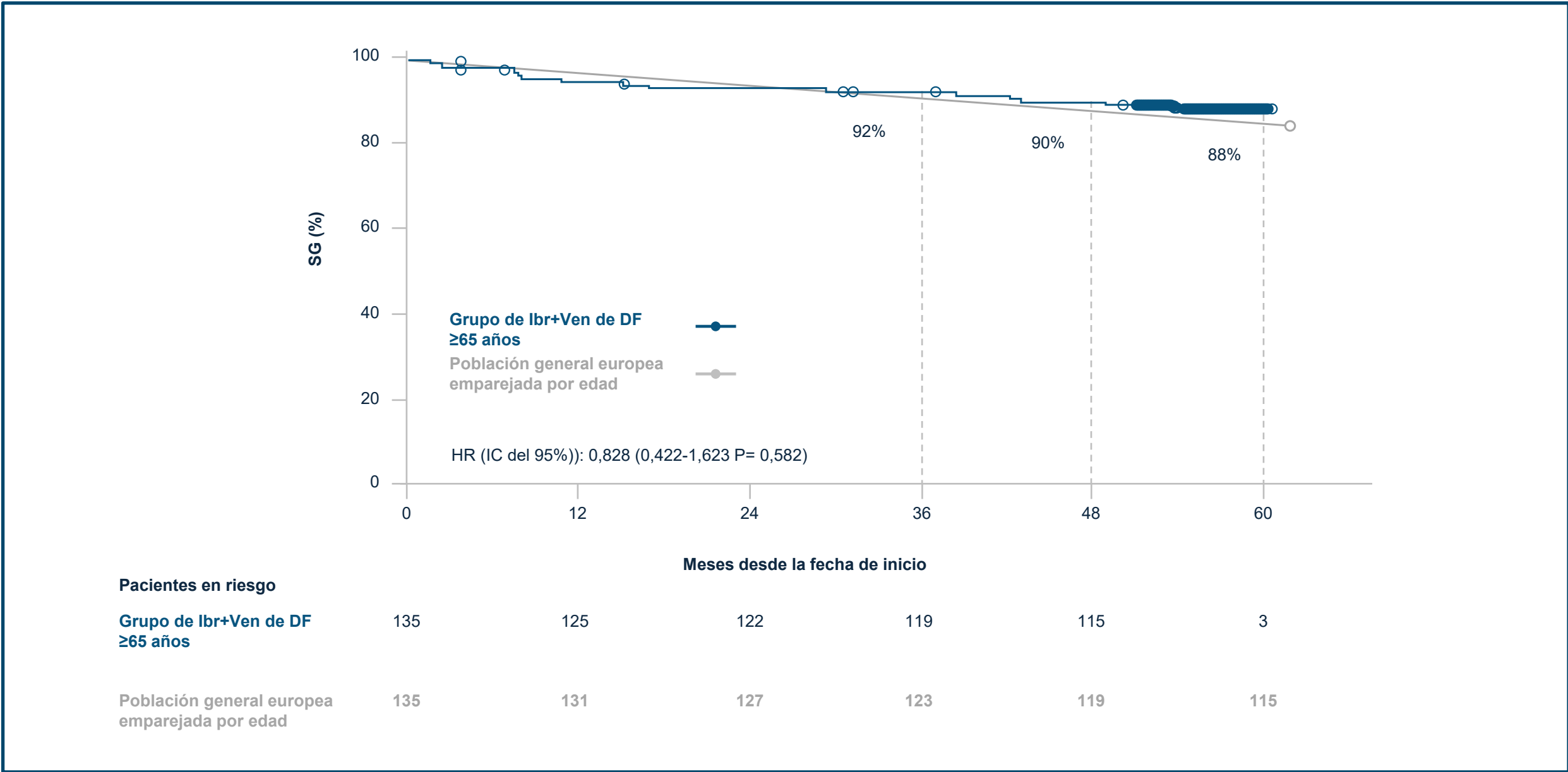


Clb+O: Clorambucilo + Obinutuzumab; EA: Evento Adverso; GELLC: Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica; IGHV: Región Variable de la Cadena Pesada de Inmunoglobulinas (por sus siglas en inglés); IGHVnm: Región Variable de la Cadena Pesada de Inmunoglobulinas no mutada; IGHVm: Región Variable de la Cadena Pesada de Inmunoglobulinas mutada; I+V: Ibrutinib + Venetoclax; ITT: Intención de Tratar (por sus siglas en inglés); SG: Supervivencia Global.

Tratar con I+V mejora los resultados de SG hasta tasas próximas a las de la población general*

Eficacia: Profundidad respuesta	Eficacia: Supervivencia	Seguridad: Limitación EAs	Seguridad: Preferencias paciente	Seguridad: Calidad de vida	Seguridad: Flexibilidad
------------------------------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------	----------------------------

SG –Pacientes ≥ 65 años³³



I+V es la única combinación finita que ha demostrado una supervivencia global estimada comparable a la población general^{33**}

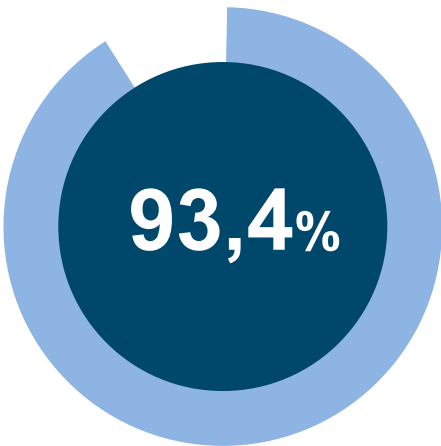
*emparejada por edad ** En este estudio, se compararon las tasas de SG de un análisis agrupado de pacientes con LLC naïve a quienes se administró I+V de DF en 2 ensayos globales, GLOW (NCT03462719) y la cohorte de DF del ensayo CAPTIVATE (NCT02910583) con las de una población general europea emparejada por edad. Para generar las probabilidades de supervivencia se aplicaron las tablas de supervivencia de la Organización Mundial de la Salud de 2019.³³
DF: Duración Fija; **EA:** Evento Adverso; **HR:** Hazard Ratio; **I+V:** Ibrutinib + Venetoclax; **IC:** Intervalo de Confianza; **LLC:** Leucemia Linfocítica Crónica; **SG:** Supervivencia Global.

Perfil de seguridad del estudio GLOW

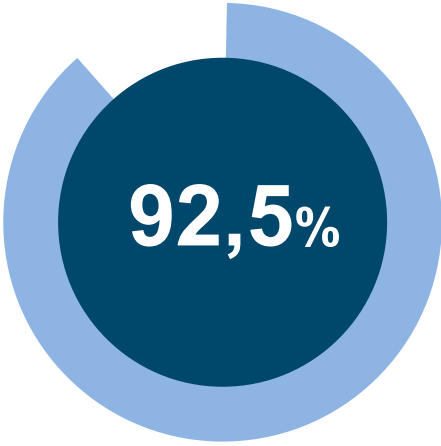
Eficacia: Profundidad respuesta	Eficacia: Supervivencia	Seguridad: Limitación EAs	Seguridad: Preferencias paciente	Seguridad: Calidad de vida	Seguridad: Flexibilidad
------------------------------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------	----------------------------

Eventos adversos de grado 3 o 4 que ocurrieron en el 5% o más de cualquiera de los brazos y Eventos adversos de grado 5 que ocurrieron en cualquier paciente (población de seguridad).*		
	Ibrutinib-Venetoclax (n=106)	
Exposición al tratamiento, mes, mediana (rango)	13,8 (0,7-19,5)	
Eventos adversos, n (%)	Grado 3/4	Grado 5
Pacientes con ≥1 evento adverso	73 (68,9)	7 (6,6)
Neutropenia**	37 (34,9)	0
Infecciones e infestaciones†	16 (15,1)	2 (1,9) ‡
Diarrea#	11 (10,4)	0
Hipertensión	8 (7,5)	0
Fibrilación auricular	7 (6,6)	0
Trombocitopenia	6 (5,7)	0
Hiponatremia	6 (5,7)	0
Fallo cardíaco	3 (2,8)	1 (0,9) ‡
Disfunción del nódulo sinusal	1 (0,9)	1 (0,9) ‡
Colestasis	1 (0,9)	0
Muerte súbita	0	2 (1,9)
Accidente cerebrovascular isquémico	0	1 (0,9)
Neoplasia maligna	0	1 (0,9)
Paro cardíaco	0	1 (0,9)
Síndrome de lisis tumoral	0	0

Tabla Adaptada de la Tabla 2 de Kater AP, *et al.* NEJM Evid. 2022.²⁹ Ver figura completa en los anexos



Pacientes libres de FA Grado ³/₄²⁹



Pacientes libres de HTA Grado ³/₄²⁹



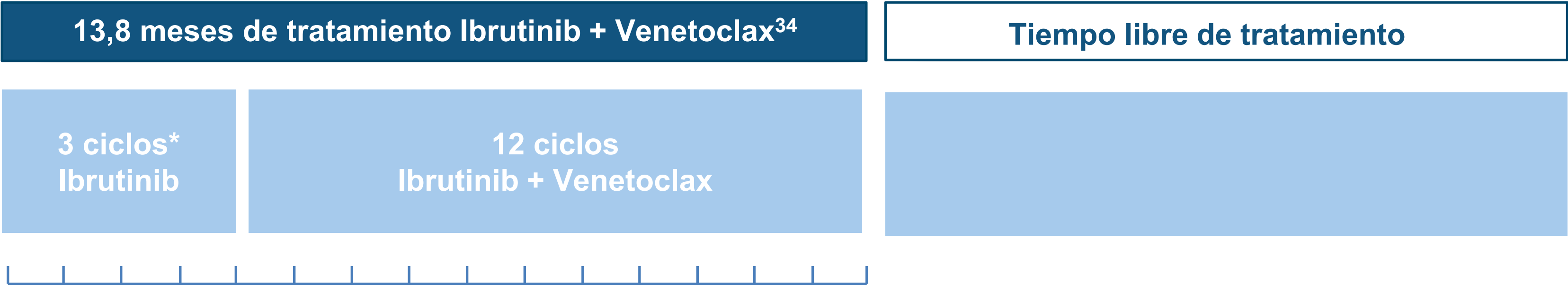
Pacientes discontinúa por EAs²⁹

*Quince ciclos de 28 días equivalen a 13,8 meses para ibrutinib-venetoclax, y seis ciclos de 28 días equivalen a 5,5 meses para clorambucilo-obinutuzumab. Los pacientes pueden tener tiempos de exposición al tratamiento superiores a estos límites debido a la retención de ciclos. **Incluye «recuento de neutrófilos disminuido». Tasas de neutropenia febril (grado ≥3): 1,9% para ibrutinib-venetoclax frente a 2,9% para clorambucil- obinutuzumab. † Incluye múltiples términos preferidos. Sólo se produjo neumonía (grado ≥3) en el 5% o más de los pacientes de los grupos Ibrutinib-Venetoclax (7 [6,6%]) y Clorambucilo-Obinutuzumab (6 [5,7%]). ‡ Ambos acontecimientos adversos de grado 5 fueron neumonía (un paciente experimentó tres acontecimientos adversos de grado 5: neumonía, insuficiencia cardíaca y disfunción del nódulo sinusal).# En el brazo de Ibrutinib-Venetoclax, 3 diarreas (grado ≥3) se resolvieron o mejoraron tras una mediana de 9,0 días. Para más información sobre el manejo de venetoclax, consultar su correspondiente ficha técnica en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
EA: Evento Adverso; FA: Fibrilación Auricular; HTA: Hipertensión Arterial.

Seguridad: Sin riesgo acumulativo de EAs

Eficacia: Profundidad respuesta	Eficacia: Supervivencia	Seguridad: Limitación EAs	Seguridad: Preferencias paciente	Seguridad: Calidad de vida	Seguridad: Flexibilidad
------------------------------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------	----------------------------

Cuando limitamos el tiempo en el que un paciente se expone a un tratamiento:
Reducimos la toxicidad y EAs relacionados con el tratamiento, así como las tasas de evolución clonal y mutaciones de resistencia³⁰



Limitando el riesgo acumulativo de toxicidad vs. tratamientos continuos:
Especialmente toxicidad CV causado por exposición a iBTKs a largo plazo³⁵

* Cada ciclo corresponde a 28 días.
CV: Cardiovascular; EA: Evento Adverso; iBTK: Inhibidor de la Butron Tirocin Kinasa.

Toma de decisiones: Proceso compartido

Eficacia:
Profundidad respuesta

Eficacia:
Supervivencia

Seguridad:
Limitación EAs

Seguridad:
Preferencias paciente

Seguridad:
Calidad de vida

Seguridad:
Flexibilidad

Medicina centrada en el paciente



La integración de las **preferencias del paciente** en la toma de decisiones es esencial para **optimizar los resultados y la calidad de vida**²



Minimizar el infra y sobretratamiento²

¿Cuáles son las preferencias de tratamiento manifestadas por los pacientes con LLC?



- **Mejorar la eficacia del tratamiento:** La **Supervivencia Global** es el atributo al que más importancia conceden³⁶
- **Reducir la carga de administración:** Preferencia por tratamientos **orales y de duración fija** frente a un tratamiento hasta progresión³⁷
- **Limitar la toxicidad:** Los pacientes valoran tener una reducción del **riesgo de EAs**^{38,39}

Calidad de vida de I+V

Eficacia: Profundidad respuesta	Eficacia: Supervivencia	Seguridad: Limitación EAs	Seguridad: Preferencias paciente	Seguridad: Calidad de vida	Seguridad: Flexibilidad
------------------------------------	----------------------------	------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------	----------------------------

HOVON 141/VISION - 224 pacientes; mediana de edad 69⁴⁰

“El tratamiento con **I+V** produce mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida de los pacientes”

- El incremento en los síntomas relacionados con el tratamiento es temporal y se resuelve con el tiempo
- Los beneficios son evidentes al final del tratamiento y persisten incluso 3 años más tarde

Escalas de síntomas con cambio clínicamente relevante

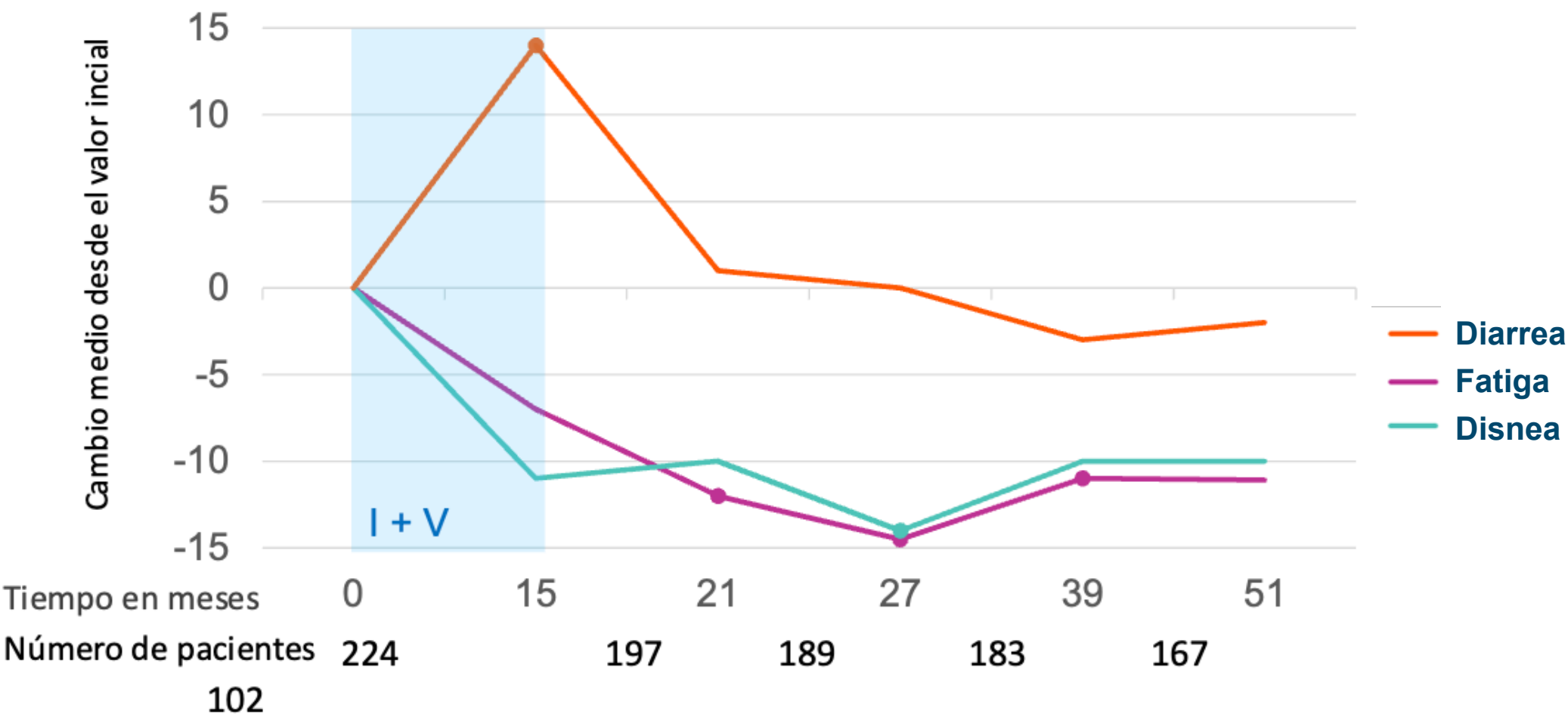


Figura adaptada de Eurelings LEM, et al. Blood 2024.⁴⁰ Ver figuras completas en el anexo

Flexibilidad en el tratamiento

Eficacia:
Profundidad respuesta

Eficacia:
Supervivencia

Seguridad:
Limitación EAs

Seguridad:
Preferencias paciente

Seguridad:
Calidad de vida

Seguridad:
Flexibilidad

Ibrutinib posee una flexibilidad de dosis que permite resolver EAs en la mayoría de los pacientes y permanecer en tratamiento sin comprometer la eficacia^{41*}

* Análisis post hoc Resonate-2: las tasas estimadas de SG a 7 años fueron del 74% (IC 95%: 54-86) y del 79% (IC 95%: 69-86) en pacientes con y sin reducciones de dosis, respectivamente.
EA: Evento Adverso; **IC:** Intervalo de Confianza; **SG:** Supervivencia Global.



Primer estudio en vida real sobre I+V a nivel global llevado a cabo en España⁴²

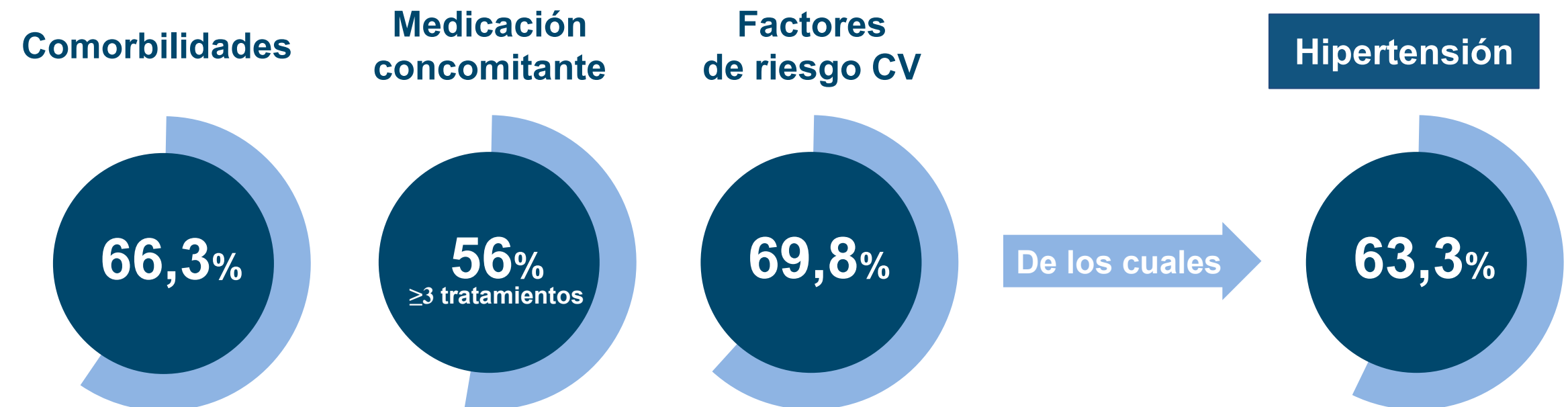
LI+VE: Primer estudio en vida real de I+V a nivel mundial llevado a cabo en España

93 **pacientes** **Mediana edad:**⁴²
63 años
(rango 41-84)
1 de cada 3 pacientes ≥ 70 años

EAs Grado 3/4⁴²

0 **Muertes súbitas**
FA
HTA

Gracias a la **flexibilidad de dosis**, se resolvieron todos los EAs que provocaron la reducción de la dosis



Respuestas tempranas observadas:⁴²

1 de cada 2 pacientes evaluados tuvo una respuesta confirmada después de solo 6 ciclos de mediana

Reducción de la carga tumoral:⁴²

3 de cada 4 pacientes con un alto riesgo de SLT pasó a una categoría de riesgo reducido tras 3 ciclos con Ibrutinib



Estos resultados preliminares pueden sugerir una mejor tolerabilidad del régimen DF vs. hasta progresión⁴²

¿Qué tratamiento considerarías adecuado para estas pacientes?

PACIENTE A: María

Características



Mujer de 73 años con LLC de 10 años de evolución.
Vida activa, viaja con regularidad fuera de España para ver a sus hijos.
Cumple indicación de tratamiento por progresión adenopática y síntomas B. Descartado Richter.

Situación Basal



FA anticoagulada, controlada.
CrCl 70ml/min/m2.
Enalapril 5mg/24h.
Losartán 50mg/24h, toma nocturna.



PACIENTE B: Elena



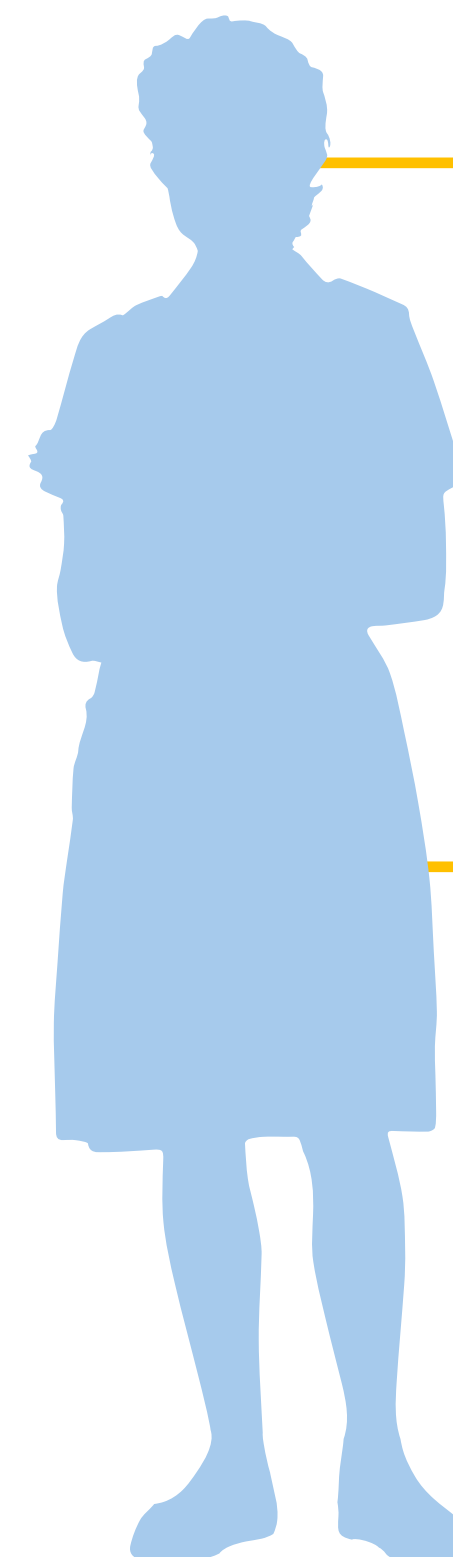
Características

Paciente >70 años con LLC sin tratamiento previo.
Viuda, vive sola y no tiene apoyo familiar.
Acude a consulta por pérdida de peso que considera alarmante y sudores nocturnos descontrolados.



Situación Basal

Bronquitis de repetición.
HTA grado 3.
Fibrilación auricular.
Ansiedad.
Insuficiencia Renal Leve.



Son en realidad la misma paciente

María Elena



La importancia de la evaluación de los pacientes mayores:²

Identificar las necesidades y vulnerabilidades específicas de los individuos permite desarrollar planes de atención personalizados adaptados

En conclusión

- La **edad y las comorbilidades** no deberían ser barreras, sino factores a contextualizar dentro de una **estrategia personalizada**⁴³
- La **fragilidad** es un **espectro dinámico y reversible** en el que se distinguen 3 grandes categorías: **Fit, Intermedio y Frágil**²
- El **objetivo** de tratamiento de la LLC consiste en alcanzar beneficio en **SG sin repercutir en la calidad de vida**⁵
- **I+V** ha demostrado beneficio en términos de **eficacia y profundidad de respuesta** en pacientes **UNFIT**³²
- **Los tratamientos finitos** permiten **limitar el riesgo acumulativo de toxicidad** y permite vivir al paciente **libre de tratamiento**³²

REFERENCIAS

1. Crespo D, et al. Biogerontología. Capítulo 10 Biomarcadores del envejecimiento. 2011. Disponible en: <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=291> Consultado en agosto de 2025

2. González-Gascón-y-Marín, I., et al. The Five “Ws” of Frailty Assessment and Chronic Lymphocytic Leukemia: Who, What, Where, Why, and When. Cancers 2023; 15(17): 4391.

3. Tedeschi, Alessandra et al. “Do age, fitness, and concomitant medications influence management and outcomes of patients with CLL treated with ibrutinib?.” Blood advances vol. 5,24 (2021): 5490-5500. doi:10.1182/bloodadvances.2021004824

4. Dapp U, et al. Long-term prediction of changes in health status, frailty, nursing care and mortality in community-dwelling senior citizens – results from the longitudinal urban cohort ageing study (LUCAS). BMC Geriatrics 2014, 14:141

5. Medina A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma from Chronic Lymphocytic Leukemia Spanish Group (GELLC). Med Clin (Barc). 2025;164(6):305-305.e17.

6. García-Marco JA, et al. Update of the Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia. Med Clin (Barc). 2017 Apr 21;148(8):381.e1-381.e9

7. Redecan. Las cifras del cáncer sanguíneo en España. Disponible en: <https://redecan.org/storage/documentation/24e020fb-d435-4750-a08e-f23e4169d07e.pdf>. Consultado en agosto de 2025.

8. INE (instituto nacional de estadística). Esperanza de vida a diferentes edades. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259944484459&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalleFichaIndicador¶m3=1259937499084. Último acceso: agosto de 2025

9. ePrognosis tool. Disponible en: <https://eprognosis.ucsf.edu/index.php> Último acceso: agosto 2025

10. Villavicencio A et al. Comorbidities at Diagnosis, Survival, and Cause of Death in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Study. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021; 18 (2): 701

11. Goede V, Neuendorff NR, Schulz R-J, Hormigo AI, Martínez-Peromingo FJ, Córdoba R. Frailty assessment in the care of older people with haematological malignancies. Lancet Healthy Longev. 2021;2:e736–e745. doi:10.1016/S2666-7568(21)00184-7

12. Strati P, et al. Relationship between co-morbidities at diagnosis, survival and ultimate cause of death in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a prospective cohort study. Br J Haematol. 2017 Aug;178(3):394-402

13. Lyon AR, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). European Heart Journal 2022; 43: 4229–4361

14. Abel GA, et al. Frailty and the management of hematologic malignancies. Blood. 2018;131(5):515-524.

15. Harridge SDR, et al. Physical Activity, Aging, and Physiological Function. Physiology (Bethesda). 2017;32(2):152-161.

16. Simon, F. Too frail or not too frail? Prognosis and treatment options in older CLL patients. Memo. 2025. 18, 92–96

17. Duems O, et al. Frailty: Critical Term for Critical Care. 2018. Disponible en: <https://geriatria.fhag.es/frailty-critical-term-for-critical-care/>. Consultado en agosto de 2025. Longev. 2021 Nov;2(11):e736-e745.

18. Sánchez Suárez MDM, et al. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Personalized Medicine Era. Pharmaceutics. 2023 Dec 29;16(1):55

19. Stauder, R et al. “Management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the elderly: a position paper from an international Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force.” Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 28,2 (2017): 218-227. doi:10.1093/annonc/mdw547

20. Fresa A, et al. Treatment Options for Elderly/Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs: A Comprehensive Review. J Clin Med. 2021 Oct 30;10(21):5104

21. Dent E, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. J Nutr Health Aging. 2019;23(9):771-787

22. Pawlyn C, et al. Fitness and frailty in mieloma. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2022

REFERENCIAS

23. Sánchez-García E. Actualización en valoración geriátrica integral. An RANM 2020;137(01):77-82

24. Rodríguez M. Intervenciones geriátricas en el mayor con cáncer basadas en la valoración geriátrica integral. Áreas de optimización: lo que el geriatra puede aportar al equipo multidisciplinar. Nutr Hosp. 2020;37(Nº Extra 1):38-47

25. Bouzan J, et al. Item analysis of G8 screening in uro-oncologic geriatric patients. Int Urol Nephrol. 2023 Jun;55(6):1441-1446

26. Morley JE, et al. Faily consensus: a call to action. J AM Med Dir Assoc. 2013;14(6):392-7

27. Uranga C, et al. Geriatric screening in older adults with cancer – A Young International Society of Geriatric Oncology and Nursing & Allied Health Interest Group Initiative. J Geriatr Oncol. 2022;13(3):374-377.

28. Molica S. Redefining efficacy and safety endpoints for chronic lymphocytic leukemia in the era of targeted therapy. Expert Rev Hematol. 2023 Jul-Dec;16(11):803-806.

29. Kater AP, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. NEJM Evid. 2022;1(7):EVIDoa2200006

30. Stumpf J, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia: Time-Limited Therapy in the First-Line Setting and Role of Minimal Residual Disease. Curr Oncol Rep. 2024 Feb;26(2):136-146.

31. Gutman S, et al. Progression Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well Being or Quality of Life? Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK137763/> último acceso: agosto de 2025

32. Niemann CU, et al. First-Line Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab in Elderly or Comorbid Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: GLOW Study 67-Month Follow-up and Adverse Event-Free Progression-Free Survival Analysis. Poster #1871 presentado en 65th ASH Annual Meeting 2024; 7-10 de diciembre de 2024; San Diego, EE.UU.

33. Ghia, P. et al. Initiating First-Line Fixed-Duration Ibrutinib and Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Improves Overall Survival Outcomes to Rates Approximating an Age-Matched General European Population. Poster 3254 presented at ASH 2024

34. Ficha técnica IMBRUVICA®

35. Yassin MA, et al.,Upfront fixed-duration treatment strategies for chronic lymphocytic leukemia in Arab populations: a position statement from the Gulf region. Front Med (Lausanne). 2025 Feb 26;12:1509074.

36. Landfeldt E, et al. Patient, physician, and general population preferences for treatment characteristics in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: A conjoint analysis. Leuk Res. 2016;40:17-23

37. Ravelo A, et al. Patient preferences for chronic lymphocytic leukemia treatments: a discrete-choice experiment. Future Oncol. 2024;20(28):2059-2070

38. Sportoletti, Paolo et al. “Patients' preferences for chronic lymphocytic leukemia treatment: The CHOICE study.” Hematological oncology vol. 42,1 (2024): e3216. doi:10.1002/hon.3216

39. Ravelo A. Patient preferences for fixed versus treat-to-progression therapies in chronic lymphocytic leukemia [abstract]. Blood. 2023;142(suppl 1):3706.

40. Eurlings LEM, et al. Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Improves after MRD-Guided Treatment with Ibrutinib Plus Venetoclax – HOVON 141/VISION (Oral comunicación). 2024. 66th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition, San Diego, CA, Estados Unidos.

41. Woyach, J.A., et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Receiving Ibrutinib for ≥5 Years in the RESONATE-2 Study. Cancers. 2023. 15(2), p.507.

42. Hernández-Rivas JA, et al. First worldwide real-life data on fixed-duration Ibrutinib + venetoclax treatment for previously untreated CLL/SLL patients: intial interim análisis of Spain’s LI+VE observational study. Poster presentado en EHA 2025 congress, 12-15 de junio de 2025.

43. Molica S. Defining treatment success in chronic lymphocytic leukemia: exploring surrogate markers, comorbidities, and patient-centered endpoints, Expert Review of Hematology, 2024. 17:7, 279-285

Grupos de edad, 2000-2017

Tabla 16. Estimaciones de la supervivencia neta (SN) a 5 años del diagnóstico para las neoplasias hematológicas por grupos de edad, 2000-2017.

Tipo de cáncer hematológico	SN a 5 años [IC95%]			
	< 40 años	40-59 años	60-74 años	> 74 años
Global	83,6 [82,9; 84,3]	76,8 [76,1; 77,4]	63,7 [63,0; 64,3]	40,6 [39,9; 41,4]
1. Neoplasias linfoides	85,4 [84,6; 86,2]	78,8 [78,1; 79,5]	68,0 [67,3; 68,7]	44,5 [43,5; 45,4]
1.1. Neoplasias linfoides de células precursoras	74,2 [72,0; 76,4]	38,0 [33,1; 43,6]	24,6 [19,7; 30,7]	8,0 [4,6; 14,1]
1.1.1. Leucemia/linfoma linfoblástico B	78,4 [75,0; 81,9]	36,2 [28,6; 45,7]	27,6 [20,0; 38,2]	13,0 [6,3; 26,5]
1.1.2. Leucemia/linfoma linfoblástico T	66,8 [61,5; 72,7]	33,9 [23,2; 49,4]	30,3 [17,2; 53,2]	9,6 [2,2; 42,3]
1.1.3. Leucemia/linfoma linfoblástico, SAI	73,7 [70,5; 77,1]	40,7 [33,8; 49,1]	20,9 [14,8; 29,5]	4,6 [1,8; 11,8]
1.2. Neoplasias de células B maduras	84,8 [83,4; 86,2]	80,4 [79,6; 81,2]	69,7 [68,9; 70,5]	46,8 [45,7; 47,8]
1.2.1. Leucemia linfocítica crónica/Linfoma linfocítico células peq.	92,7 [87,7; 97,9]	91,4 [89,9; 93,0]	86,2 [84,8; 87,6]	67,1 [64,9; 69,4]
1.2.2. Leucemia de células pilosas	97,2 [91,3; 103,6]	98,1 [95,4; 101,0]	85,2 [78,0; 93,2]	65,5 [52,9; 81,2]
1.2.3. Linfoma marginal	98,0 [96,2; 99,9]	93,2 [91,4; 95,0]	87,9 [85,4; 90,5]	68,0 [63,4; 72,9]
1.2.4. Linfoma linfoplasmacítico/Macroglobulinemia de Waldenström	76,9 [59,6; 99,1]	88,3 [84,1; 92,7]	85,0 [81,3; 88,9]	54,2 [49,2; 59,7]
1.2.5. Mieloma múltiple	82,5 [76,3; 89,3]	64,0 [61,7; 66,3]	48,9 [47,3; 50,5]	26,9 [25,4; 28,5]
1.2.6. Linfoma folicular	95,0 [93,0; 97,0]	92,3 [91,2; 93,6]	85,8 [84,1; 87,7]	62,3 [58,6; 66,2]
1.2.7. Linfoma de células del manto	74,6 [57,8; 96,3]	74,9 [70,0; 80,1]	57,1 [52,9; 61,7]	35,8 [30,7; 41,8]
1.2.8. Linfoma difuso de células B grandes	78,0 [75,6; 80,6]	69,8 [68,0; 71,7]	59,5 [57,8; 61,4]	37,2 [35,2; 39,3]
1.2.9. Linfoma/Leucemia de Burkitt	79,6 [75,5; 83,8]	50,5 [43,7; 58,4]	31,3 [22,9; 42,6]	13,3 [6,6; 26,9]
1.2.10. Otras neoplasias de células B especificadas	75,2 [58,6; 96,5]	78,0 [60,5; 100,7]	62,8 [45,4; 86,7]	20,7 [7,9; 54,6]
1.3. Neoplasias de células T y células NK	77,1 [73,5; 81,0]	74,4 [71,8; 77,1]	65,8 [62,9; 69,0]	49,5 [45,3; 54,1]
1.3.1. Micosis fungoides/Síndrome de Sézary	97,7 [95,2; 100,3]	93,3 [90,6; 96,1]	88,3 [84,4; 92,4]	66,8 [59,4; 75,2]
1.3.2. Otros linfomas periféricos de células T y NK	67,6 [62,7; 72,8]	62,9 [59,3; 66,7]	52,2 [48,4; 56,2]	40,1 [35,4; 45,5]
1.4. Linfoma de Hodgkin	94,0 [93,1; 94,9]	85,4 [83,5; 87,4]	67,5 [63,6; 71,6]	35,6 [30,5; 41,6]
1.4.1. Linfoma de Hodgkin, predom. linfocítico nodular	97,5 [95,2; 99,9]	95,5 [90,9; 100,4]	85,0 [73,5; 98,2]	32,7 [16,8; 63,8]
1.4.2. Linfoma de Hodgkin clásico	93,8 [92,9; 94,7]	84,6 [82,6; 86,7]	66,1 [62,1; 70,4]	35,5 [30,3; 41,6]
1.5. Neoplasias linfoides, inespecíficas	65,8 [59,2; 73,2]	63,3 [59,0; 67,9]	49,3 [45,8; 53,1]	23,1 [20,4; 26,1]
2. Neoplasias mieloides	76,3 [74,5; 78,2]	70,5 [69,2; 71,9]	52,9 [51,7; 54,1]	34,6 [33,4; 35,7]
2.1. Neoplasias mieloproliferativas	95,3 [93,8; 96,8]	92,8 [91,6; 94,0]	83,6 [82,0; 85,3]	66,6 [64,1; 69,2]
2.1.1. Leucemia mieloide crónica	91,6 [88,5; 94,7]	89,8 [87,1; 92,5]	76,2 [72,1; 80,5]	37,1 [32,0; 43,2]
2.1.2. Policitemia vera	93,8 [87,7; 100,2]	96,4 [94,2; 98,7]	91,3 [88,2; 94,4]	83,5 [78,1; 89,4]
2.1.3. Mielofibrosis primaria	81,0 [65,9; 99,5]	70,2 [63,0; 78,2]	50,8 [45,3; 56,9]	31,1 [25,2; 38,4]
2.1.4. Trombocitemia esencial	100,2 [99,7; 100,6]	97,8 [96,5; 99,1]	95,3 [93,2; 97,4]	83,5 [79,6; 87,5]
2.1.5. Leucemia neutrofílica/eosinofílica crónica	91,7 [77,9; 107,9]	89,5 [74,8; 107,1]	59,6 [43,0; 82,5]	30,3 [13,1; 70,0]
2.1.6. Neoplasia mieloprolifeativa inespecífica	87,6 [78,4; 97,8]	83,8 [76,8; 91,4]	61,2 [53,5; 69,9]	40,0 [33,6; 47,6]
2.2. Mastocitosis	97,1 [91,2; 103,5]	93,5 [86,0; 101,6]	75,1 [61,4; 91,8]	43,7 [22,2; 86,3]
2.3. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa	66,8 [47,4; 94,2]	49,7 [41,1; 60,2]	39,9 [35,5; 44,8]	25,7 [22,3; 29,7]
2.3.1. Leucemia mielomonocítica crónica	--	51,2 [41,0; 64,0]	39,9 [35,2; 45,3]	25,8 [22,1; 30,0]
2.3.2. Leucemia mieloide crónica atípica	--	37,4 [21,2; 65,9]	25,7 [14,0; 47,2]	17,2 [7,3; 40,4]
2.3.3. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, inespecífica	--	57,8 [38,1; 87,5]	53,5 [37,7; 75,8]	28,4 [18,5; 43,7]

Tipo de cáncer hematológico	SN a 5 años [IC95%]			
	<40 años	40-59 años	60-74 años	>74 años
2.4. Síndromes mielodisplásicos (SMD)	76,7 [69,5; 84,6]	59,2 [55,1; 63,6]	48,8 [46,5; 51,2]	32,0 [30,3; 33,9]
2.4.1. SMD con displasia unilínaje	84,1 [69,1; 102,4]	71,7 [60,2; 85,4]	66,1 [59,9; 72,9]	42,6 [37,5; 48,4]
2.4.2. SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilínaje	--	79,4 [68,2; 92,4]	69,0 [62,7; 75,9]	58,8 [52,1; 66,3]
2.4.3. SMD con displasia multilineaje	81,3 [69,0; 95,9]	77,6 [69,7; 86,4]	53,9 [48,9; 59,4]	39,0 [34,8; 43,6]
2.4.4. SMD con exceso de blastos	54,3 [38,0; 77,6]	29,7 [23,0; 38,4]	21,0 [17,5; 25,1]	13,8 [11,1; 17,3]
2.4.5. SMD asociado a deleción (5q) aislada	--	59,5 [41,2; 86,0]	51,5 [40,5; 65,6]	35,8 [25,7; 49,8]
2.4.6. SMD inclasificable	79,1 [67,8; 92,3]	62,6 [55,6; 70,5]	50,8 [46,6; 55,4]	27,7 [25,2; 30,4]
2.5. Leucemia mieloide aguda y neoplasias de células precursoras	61,2 [58,2; 64,3]	43,1 [40,5; 45,8]	17,0 [15,4; 18,8]	3,5 [2,7; 4,5]
2.5.1. LMA con anomalías citogenéticas recurrentes	80,4 [76,0; 85,0]	74,4 [69,4; 79,6]	45,9 [39,4; 53,6]	13,2 [7,8; 22,5]
2.5.2. LMA con displasia multilineaje	42,6 [28,3; 64,2]	42,2 [32,5; 54,7]	8,7 [5,9; 13,0]	2,8 [1,3; 5,8]
2.5.3. Neoplasia mieloide relacionada con el tratamiento	--	27,1 [17,9; 41,0]	9,6 [4,9; 18,8]	10,1 [4,0; 25,1]
2.5.4. LMA no clasificada en otro lugar (NOC)	54,1 [49,7; 58,9]	35,5 [32,1; 39,2]	15,5 [13,3; 18,1]	3,73 [2,58; 5,39]
2.5.5. LMA inespecífica (NOS)	53,9 [47,3; 61,6]	32,6 [27,4; 38,8]	13,3 [10,5; 16,8]	1,45 [0,75; 2,81]
2.6. Leucemia aguda de linaje ambiguo	49,9 [38,5; 64,8]	23,1 [14,9; 35,6]	8,8 [5,1; 15,2]	0,90 [0,27; 3,05]
2.6.1. Leucemia aguda, inespecífica, (NOS)	53,2 [38,7; 73,1]	15,8 [8,2; 30,4]	7,8 [4,1; 14,9]	0,96 [0,28; 3,26]
2.6.2. Leucemia aguda bifenotípica	45,5 [29,7; 69,8]	38,5 [23,0; 64,5]	12,6 [4,8; 33,3]	0,09 [0,01; 1,05]
2.7. Neoplasia mieloide, inespecífica	39,5 [22,9; 68,2]	57,5 [41,7; 79,2]	37,3 [28,8; 48,2]	16,3 [11,9; 22,3]
2.7.1. Leucemia mieloide, inespecífica, (NOS)	--	49,5 [29,5; 83,1]	30,2 [18,7; 48,6]	12,4 [6,2; 24,9]
2.7.2. Leucemia, inespecífica	40,9 [20,6; 81,1]	65,7 [45,1; 95,5]	39,6 [29,4; 53,5]	17,7 [12,5; 25,0]
3. Histiocitosis	94,7 [90,6; 98,9]	68,2 [55,1; 84,2]	57,4 [42,7; 77,1]	42,5 [22,9; 78,9]

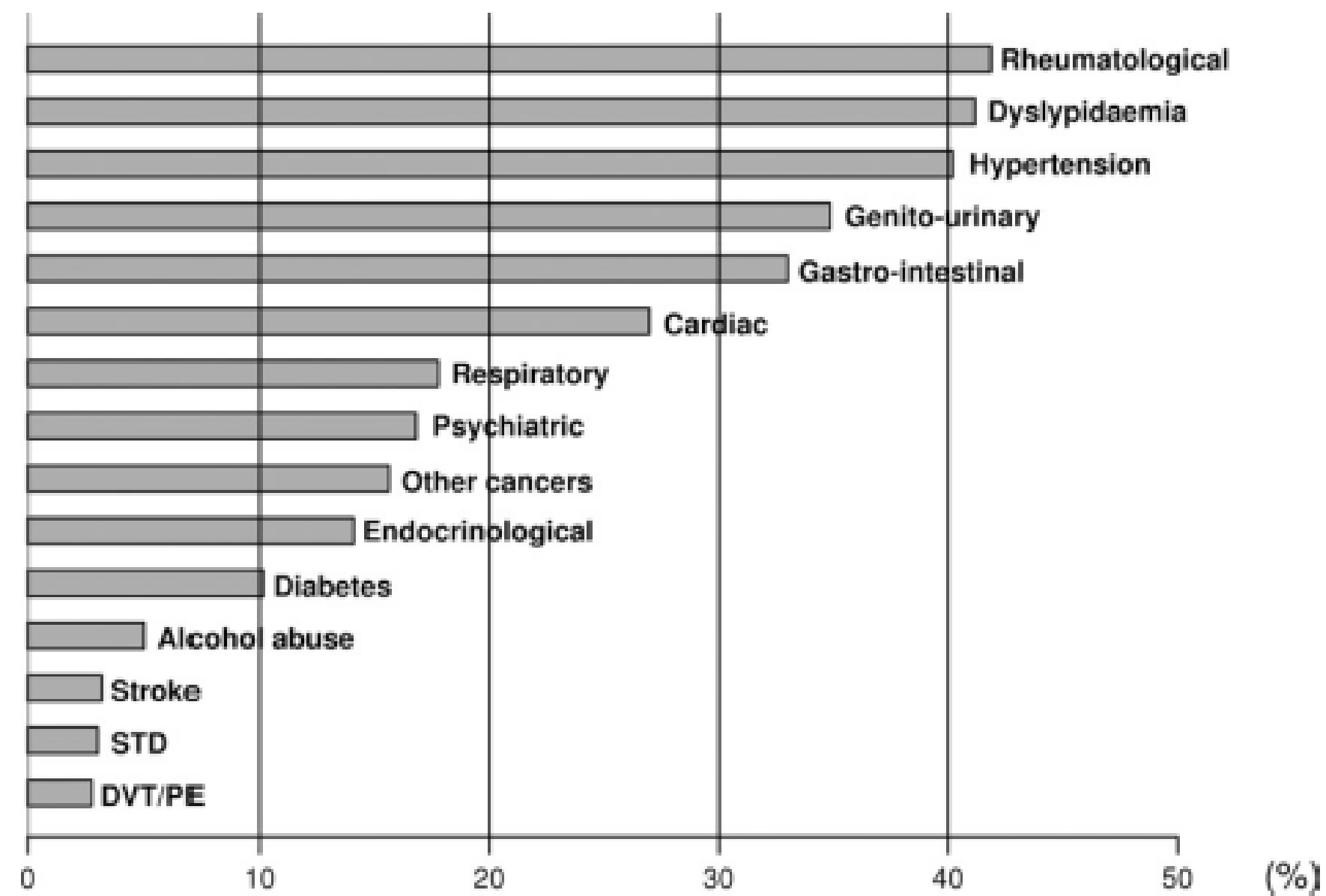


Fig 1. Baseline comorbid health conditions in 1143 CLL patients. DVT, deep venous thrombosis; PE, pulmonary embolism; STD, sexually transmitted disease. ‘Other cancers’ did not include non-melanoma skin cancers.

Table 4 Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society baseline cardiovascular toxicity risk stratification

Baseline CV toxicity risk factors	Anthracycline chemotherapy	HER2-targeted therapies	VEGF inhibitors	BCR-ABL inhibitors	Multiple myeloma therapies	RAF and MEK inhibitors
Previous CVD						
HF/cardiomyopathy/CTRCD	VH	VH	VH	H	VH	VH
Severe VHD	H	H	–	–	–	H
MI or PCI or CABG	H	H	VH	–	–	H
Stable angina	H	H	VH	–	–	H
Arterial vascular disease	–	–	VH	VH	VH	–
Abnormal ankle-brachial pressure index	–	–	–	H	–	–
PH	–	–	–	H	–	–
Arterial thrombosis with TKI	–	–	–	VH	–	–
Venous thrombosis (DVT/PE)	–	–	H	M2	VH	–
Arrhythmia ^a	–	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥ 480 ms	–	–	H	H	–	–
450 ≤ QTc < 480 ms (men); 460 ≤ QTc < 480 ms (women)	–	–	M2	M2	–	–
Prior PI CV toxicity	–	–	–	–	VH	–
Prior IMiD CV toxicity	–	–	–	–	H	–
Cardiac imaging						
LVEF < 50%	H	H	H	H	H	H
LVEF 50–54%	M2	M2	M2	–	M2	M2
LV hypertrophy	–	–	–	–	M1	–
Cardiac amyloidosis	–	–	–	–	VH	–
Cardiac biomarkers						
Elevated baseline cTn ^b	M1	M2	M1	–	M2	M2
Elevated baseline NP ^b	M1	M2	M1	–	H	M2
Age and CVRF						
Age ≥ 80 years	H	H	–	–	–	M1
Age 65–79 years	M2	M2	–	–	–	M1
Age ≥ 75 years	–	–	H	H	H	M1
Age 65–74 years	–	–	M1	M2	M1	M1
Age ≥ 60 years	–	–	–	M1	–	–
CVD 10-year risk score > 20%	–	–	–	H	–	–
Hypertension ^c	M1	M1	H	M2	M1	M2
Chronic kidney disease ^d	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Proteinuria	–	–	M1	–	–	–
DM ^e	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Hyperlipidaemia ^f	–	–	M1	M1	M1	–
Family history of thrombophilia	–	–	–	M1	M1	–

Current cancer treatment						
Dexamethasone > 160 mg/month	–	–	–	–	M1	–
Includes anthracycline before HER2-targeted therapy	–	M1 ^g	–	–	–	–
Previous exposure to						
Anthracycline	H	M2 ^h	H	–	H	H
Trastuzumab	–	VH	–	–	–	–
RT to left chest or mediastinum	H	M2	M1	–	M1	M2
Non-anthracycline chemotherapy	M1	–	–	–	–	–
Lifestyle risk factors						
Current smoker or significant smoking history	M1	M1	M1	H	M1	M1
Obesity (BMI > 30 kg/m ²)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

AF, atrial fibrillation; BCR-ABL, breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; BMI, body mass index; BNP, B-type natriuretic peptide; BP, blood pressure; CABG, coronary artery bypass graft; cTn, cardiac troponin; CTRCD, cancer therapy-related cardiac dysfunction; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVRF, cardiovascular risk factors; DM, diabetes mellitus; DVT, deep vein thrombosis; eGFR, estimated glomerular filtration rate; H, high risk; HbA1c, glycated haemoglobin; HER2, human epidermal receptor 2; HF, heart failure; IMiD, immunomodulatory drugs; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; M, moderate risk; MEK, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; MI, myocardial infarction; MM, multiple myeloma; NP, natriuretic peptides (including BNP and NT-proBNP); NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PCI, percutaneous coronary intervention; PE, pulmonary embolism; PH, pulmonary hypertension; PI, proteasome inhibitors; QTc, corrected QT interval; RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma; RT, radiotherapy; TKI, tyrosine kinase inhibitors; ULN, upper limit of normal; VEGF, vascular endothelial growth factor inhibitors; VH, very high risk; VHD, valvular heart disease.

An expanded version of this table is provided in [Supplementary data, Tables S2–S7](#).

Risk level: **Low risk** = no risk factors OR one moderate/1 risk factor; **moderate risk (M)** = moderate risk factors with a total of 2–4 points (Moderate 1 [M1] = 1 point; Moderate [M2] = 2 points); **high risk (H)** = moderate risk factors with a total of ≥ 5 points OR any high-risk factor; **very-high risk (VH)** = any very-high risk factor.

^aAF, atrial flutter, ventricular tachycardia, or ventricular fibrillation.

^bElevated above the ULN of the local laboratory reference range.

^cSystolic BP > 140 mmHg or diastolic BP > 90 mmHg, or on treatment.

^deGFR < 60 mL/min/1.73 m².

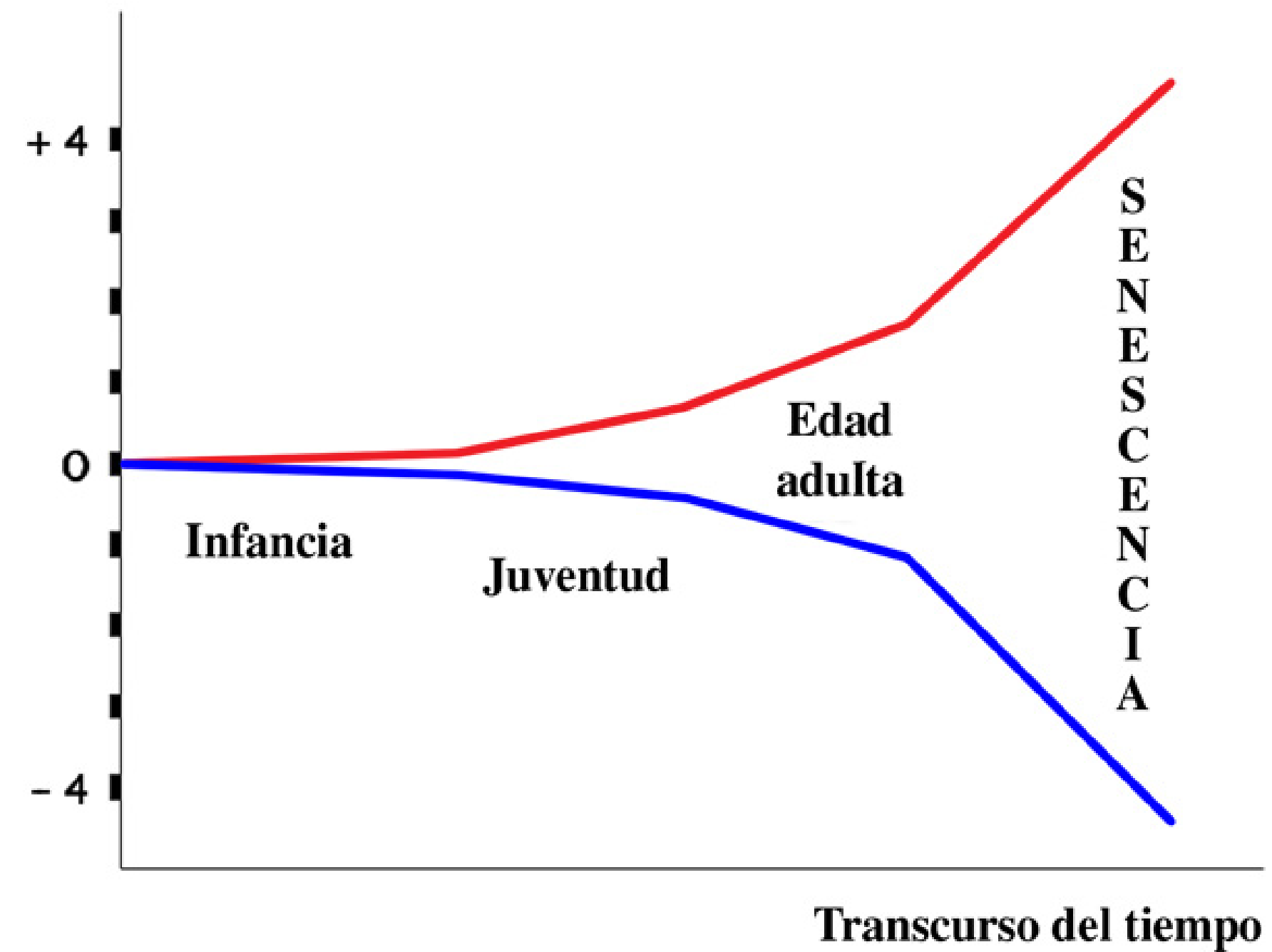
^eHbA1c > 7.0% or > 53 mmol/mol, or on treatment.

^fNon-high density lipoprotein cholesterol > 3.8 mmol/L (> 145 mg/dL) or on treatment.

^gHigh risk if anthracycline chemotherapy and trastuzumab delivered concurrently.

^hPrevious malignancy (not current treatment protocol).

Rango de Heterogeneidad



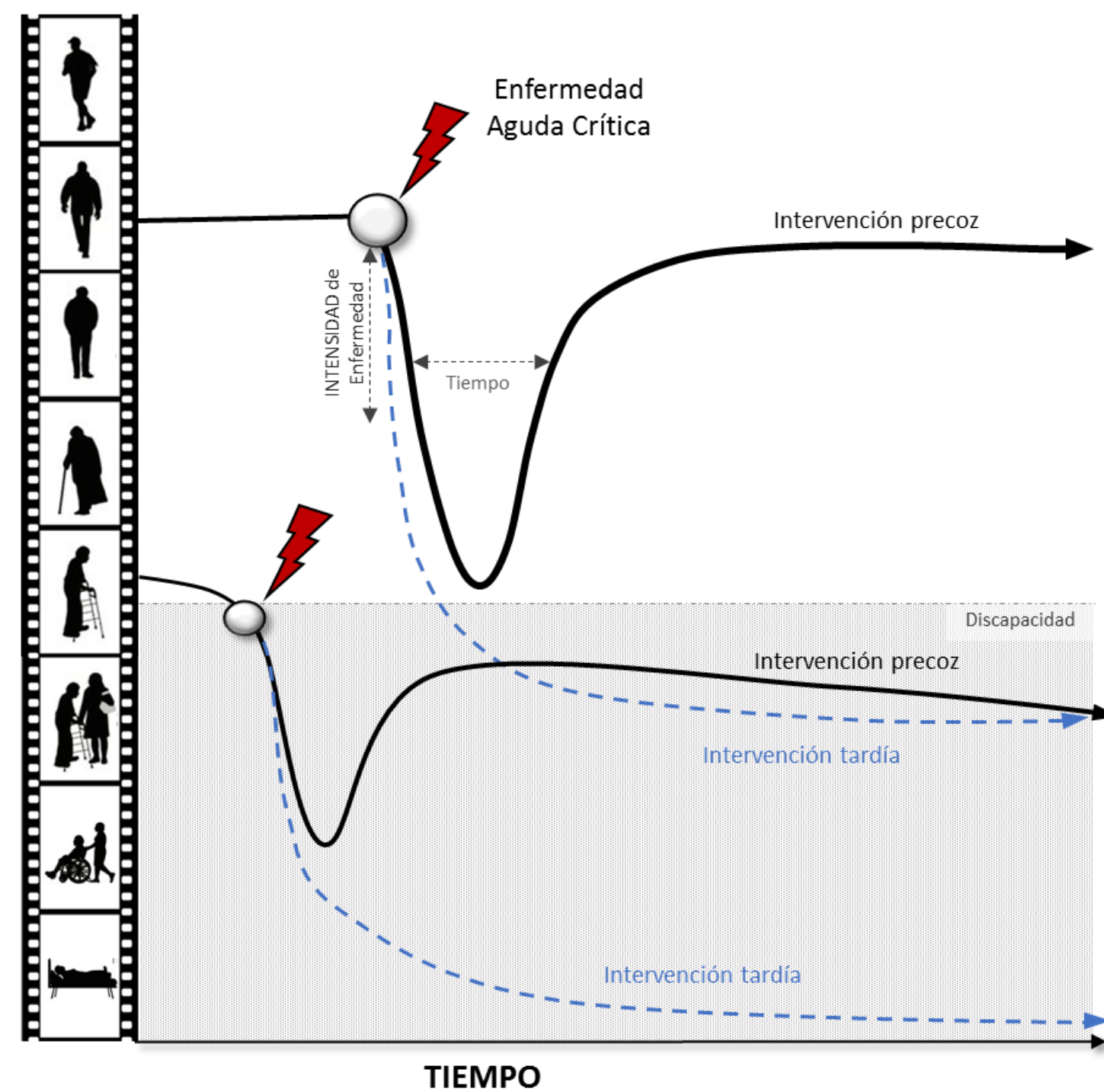
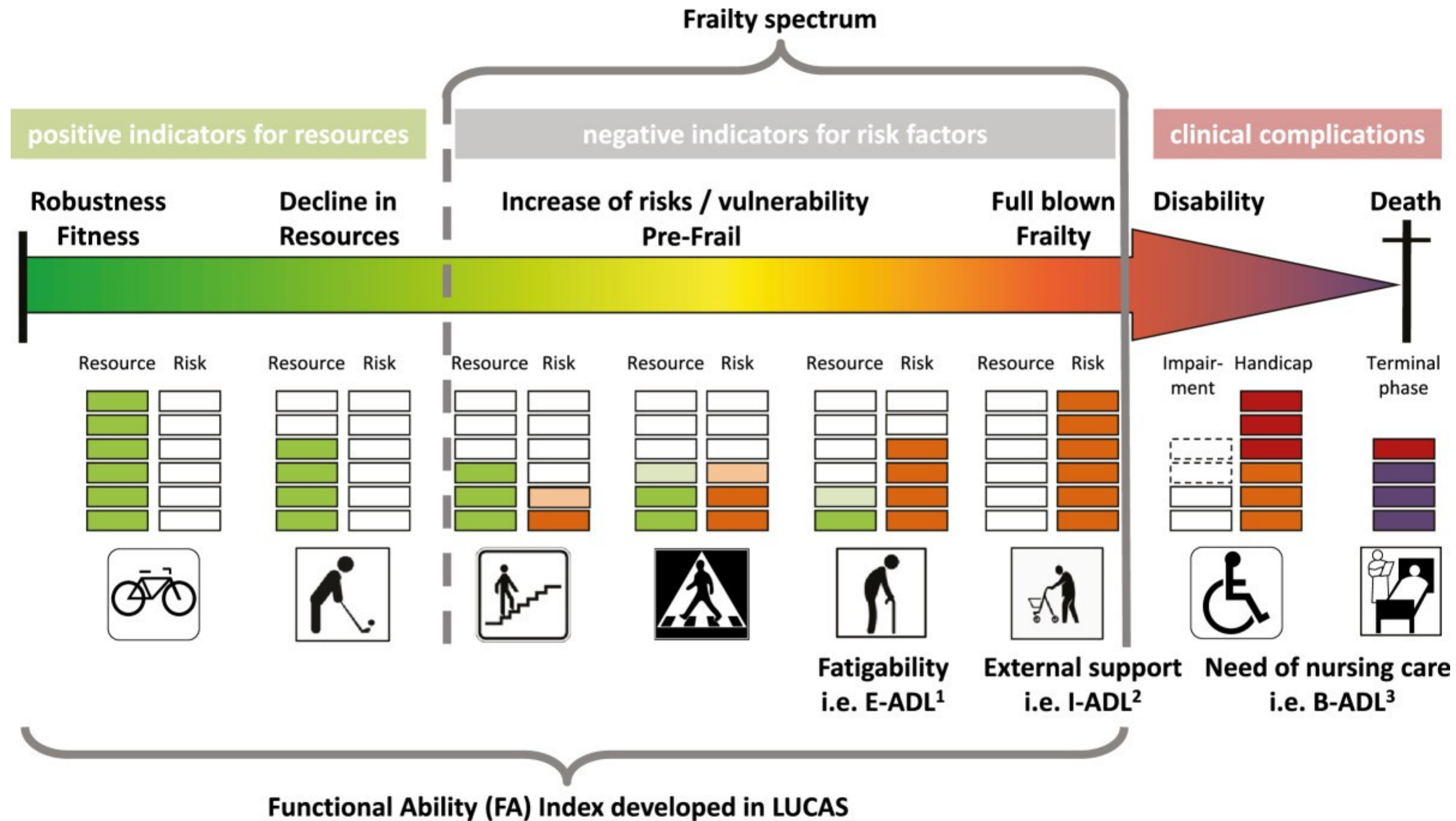


Figura 2: La fragilidad se caracteriza por pérdida de la capacidad adaptativa y de recuperación tras evento agudo asociado a peores resultados de salud. El concepto “tiempo es función” se vuelve más determinante conforme disminuye la reserva fisiológica



Based on the theoretical models of
Whitson H et al., J Gerontol Biol Sci Med Sci 2007; 62A(7): 728-730 and
Bergman H et al., Gérontology et société 2004; 109:15-29

1: E-ADL: External activities of daily living
2: I-ADL: Instrumental activities of daily living
3: B-ADL: Basic activities of daily living

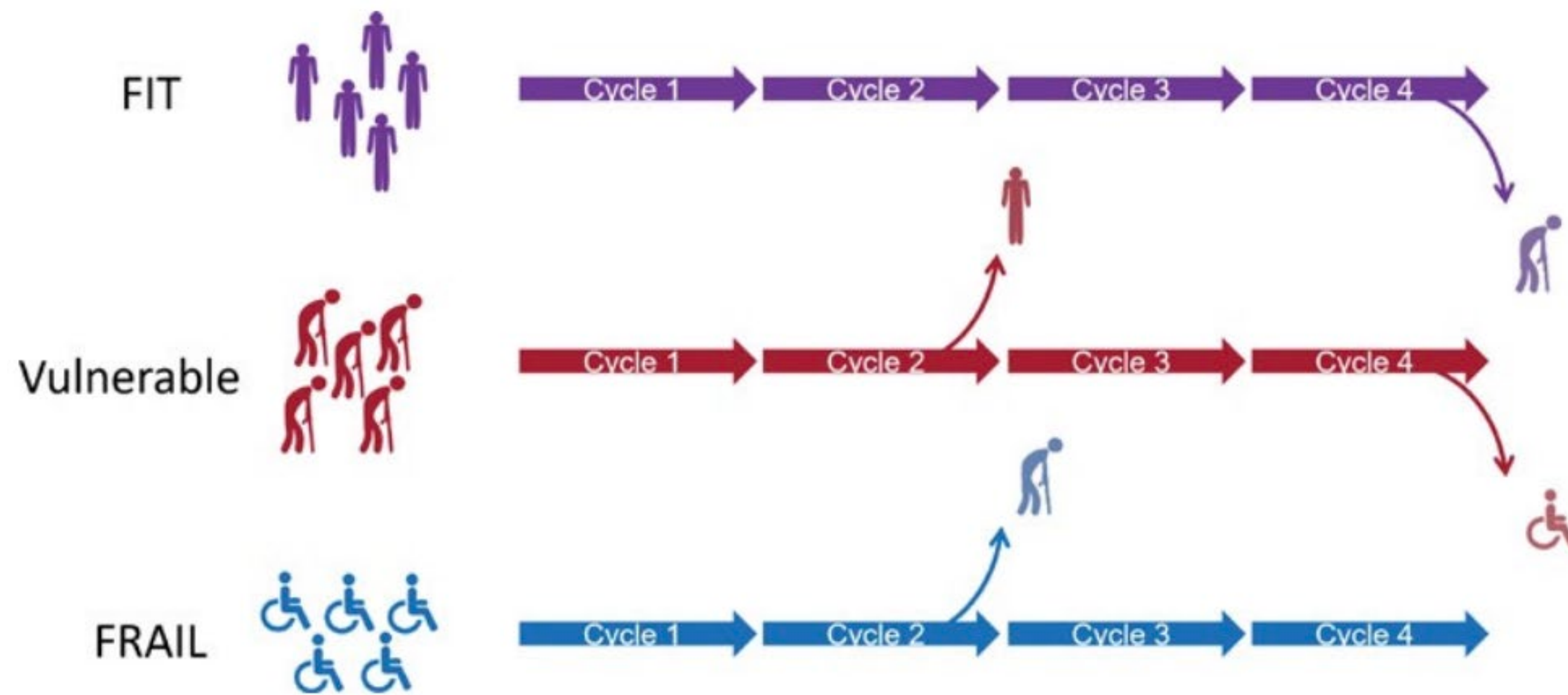


Figure 1. Fitness as a dynamic but potentially modifiable risk factor.

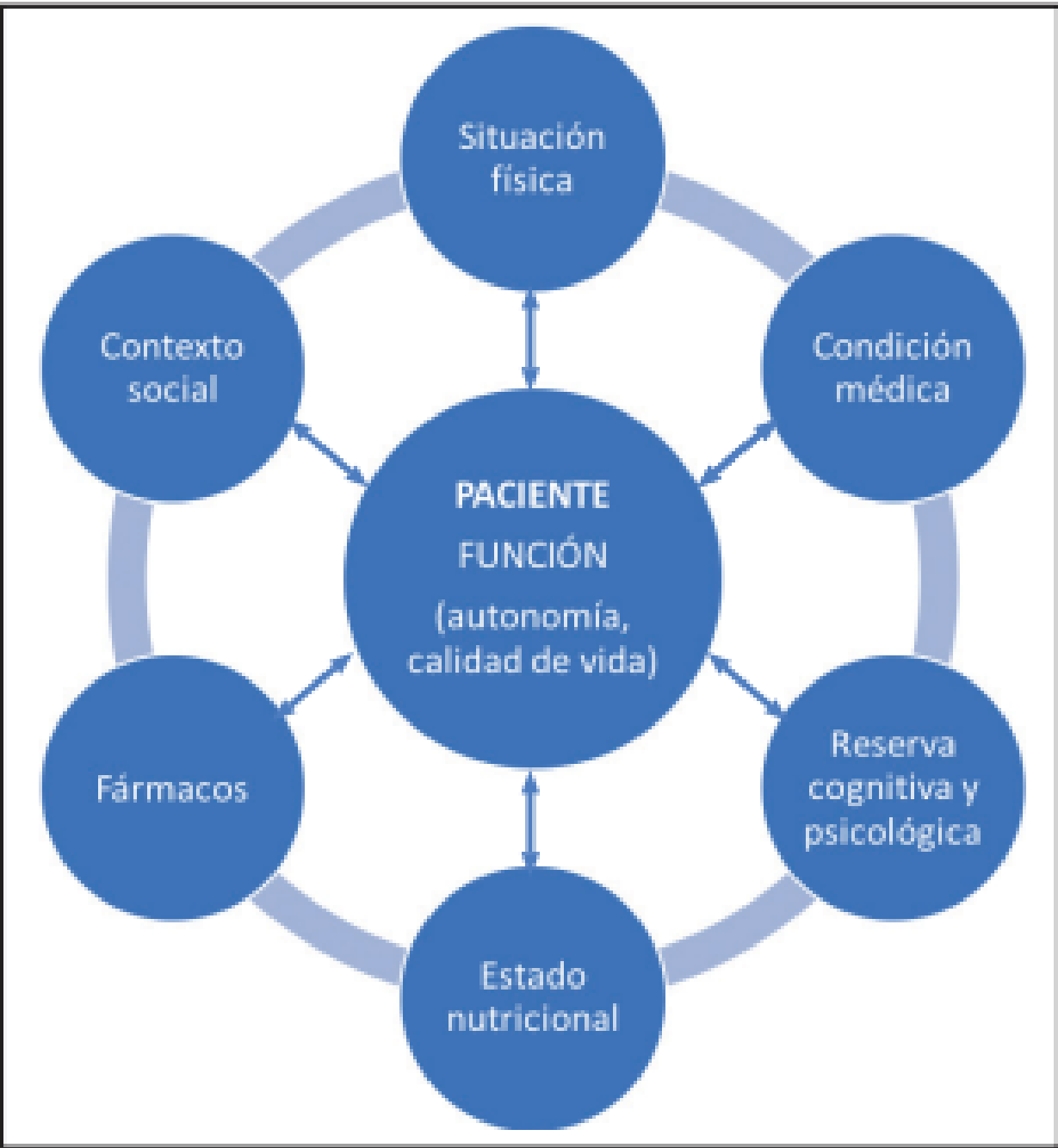


Figura 1.
Dominios de la valoración geriátrica centrados en la función (paciente mayor con cáncer).

Tabla II. Intervenciones geriátricas guiadas por la VGI

Área de intervención	Ejemplos de intervención
Nutricional	Consejo dietético individualizado Soporte nutricional oral (incluye suplementos nutricionales) Abordaje de aspectos no oncológicos que contribuyen a la desnutrición (sds geriátricos) Interconsulta a endocrino/nutrición
Física/Funcional	Prescripción de ejercicio adaptado Terapia ocupacional Fisioterapia respiratoria (preHB)
Psicológica	Prescripción de antidepresivos u otros psicofármacos Derivación a psicología clínica Programas para manejo de ansiedad (preHB)
Farmacológica	Revisión exhaustiva de fármacos Detección de interacciones relevantes Plan de deprescripción/adecuación de la medicación Monitorización de resultados
Comorbilidad	Investigación de comorbilidades previamente no conocidas Optimización de enfermedades crónicas que puedan interferir con el tratamiento oncoespecífico
Cognitiva	Detección de pacientes con alto riesgo de delirium y estrategias de prevención básicamente no farmacológicas Detección de deterioro cognitivo no conocido y manejo Evaluación de la capacidad para firmar consentimientos informados y toma de decisiones
Social	Interconsulta a Trabajo Social si se detecta fragilidad social (por ejemplo, ausencia de cuidador principal, síndrome de sobrecarga del cuidador, alto riesgo de deterioro funcional, etc.)

Table 2

The Simple “FRAIL” Questionnaire Screening Tool

3 or greater = frailty; 1 or 2 = prefrail

Fatigue: Are you fatigued?

Resistance: Cannot walk up 1 flight of stairs?

Aerobic: Cannot walk 1 block?

Illnesses: Do you have more than 5 illnesses?

Loss of weight: Have you lost more than 5% of your weight in the past 6 months?

G8 questionnaire

	Items	Possible answers (score)
A	Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties?	0 : severe decrease in food intake
		1 : moderate decrease in food intake
		2 : no decrease in food intake
B	Weight loss during the last 3 months	0 : weight loss > 3 kg
		1 : does not know
		2 : weight loss between 1 and 3 kgs
		3 : no weight loss
C	Mobility	0 : bed or chair bound
		1 : able to get out of bed/chair but does not go out
		2 : goes out
E	Neuropsychological problems	0 : severe dementia or depression
		1 : mild dementia or depression
		2 : no psychological problems
F	Body Mass Index (BMI (weight in kg) / (height in m ²))	0 : BMI < 19
		1 : BMI = 19 to BMI < 21
		2 : BMI = 21 to BMI < 23
		3 : BMI = 23 and > 23
H	Takes more than 3 medications per day	0 : yes
		1 : no
P	In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his/her health status?	0 : not as good
		0.5 : does not know
		1 : as good
		2 : better
	Age	0 : >85
		1 : 80-85
		2 : <80
	TOTAL SCORE	0 – 17

Table II. Comorbidities present at time of CLL diagnosis.

	N(%)	<i>p</i> -Value for association with survival
Major (malignancy, cardiopulmonary, diabetes)		
CAD/PVD	60 (16.1)	0.094
CVD (Stroke, TIA)	21 (5.6)	0.434
Heart (Cardiomyopathy, valvular disease, afib)	49 (13.1)	0.442
Diabetes Mellitus (DM)	41 (11.0)	0.404
Respiratory (COPD)	26 (7.0)	0.005
Malignancy Prior To CLL (any)	52 (13.9)	0.234
Breast*	12 (8.6)	–
Head & Neck	2 (0.5)	–
Lung	2 (0.5)	–
Melanoma	8 (2.1)	–
Non-Hodgkin's T-cell	1 (0.3)	–
Prostate*	18 (7.7)	–
GI (colon, small intestine)	6 (1.6)	–
Gynecologic*	4 (2.9)	–
Urinary Tract	9 (2.4)	–
At least one major comorbidity	172 (46.1)	0.042
Other		
Hypertension	172 (46.1)	0.560
Rheum/Joint	166 (44.5)	0.162
Hyperlipidemia	125 (33.5)	0.127
GI (Peptic ulcer, inflammatory bowel disease)	75 (20.1)	0.565
Psychiatric illness	53 (14.2)	0.726
Endocrine other than DM (e.g., Thyroid)	43 (11.5)	0.279
GU (e.g., BPH)	38 (10.2)	0.097
Ethanol abuse	18 (4.8)	0.103
PE/DVT	9 (2.4)	0.211
Any comorbidity	333 (89.3)	0.370

*Percentage calculated in appropriate gender.

Table 1. Baseline Patient Demographics and Disease Characteristics (Intent-to-Treat Population).^{*}

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)
Ann Arbor stage (SLL only)	10	4
IV	10 (100)	4 (100)
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)
Del(11q)	20 (18.9)	18 (17.1)
TP53 mutation	7 (6.6)	2 (1.9)

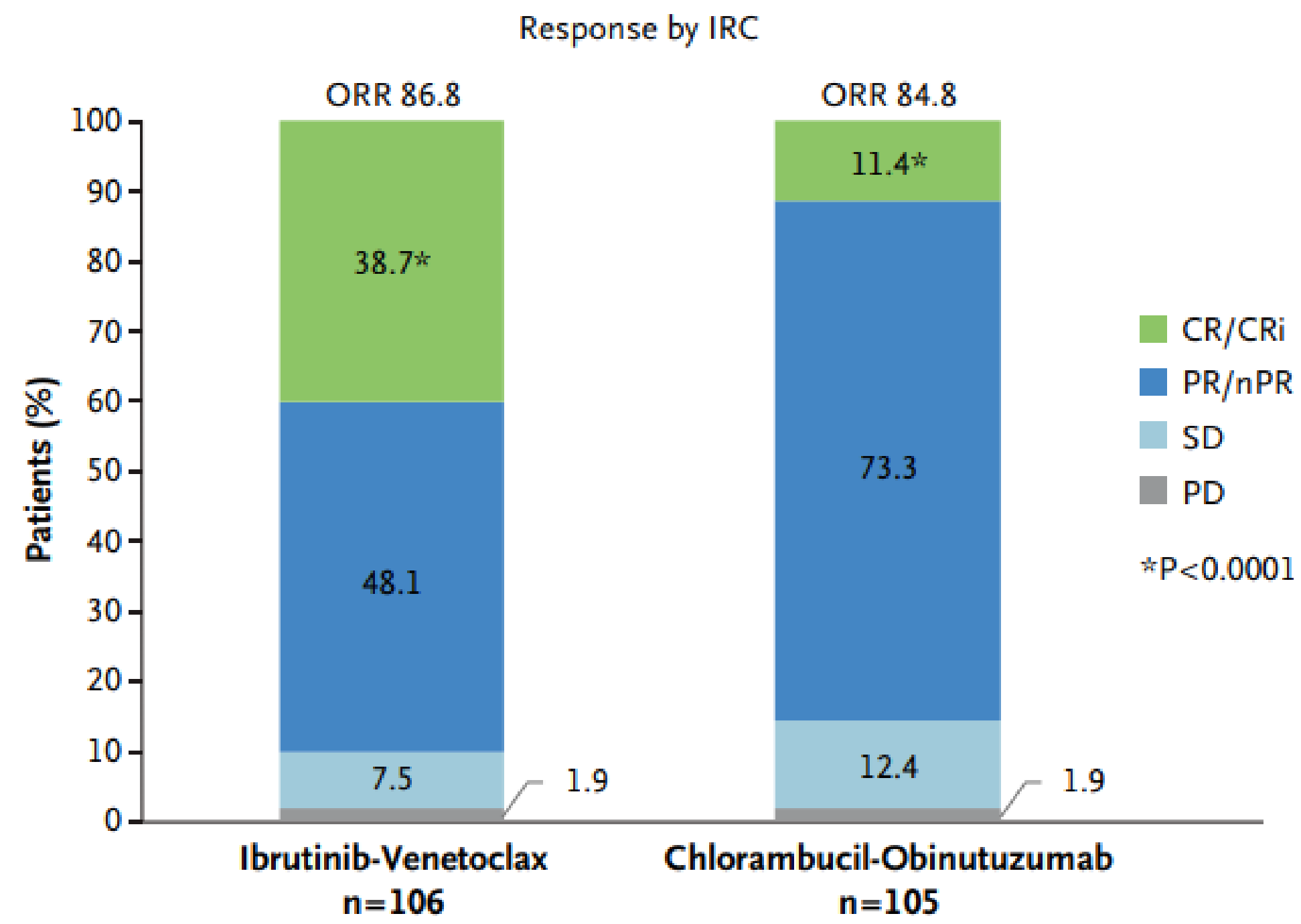
* Data are presented as the mean (range), n (%), or n. CIRS denotes Cumulative Illness Rating Scale, CLL chronic lymphocytic leukemia, CrCl creatinine clearance, Del(11q) 11q deletion, ECOG PS Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IGHV immunoglobulin heavy-chain variable region, LDH lactate dehydrogenase, and SLL small lymphocytic leukemia.

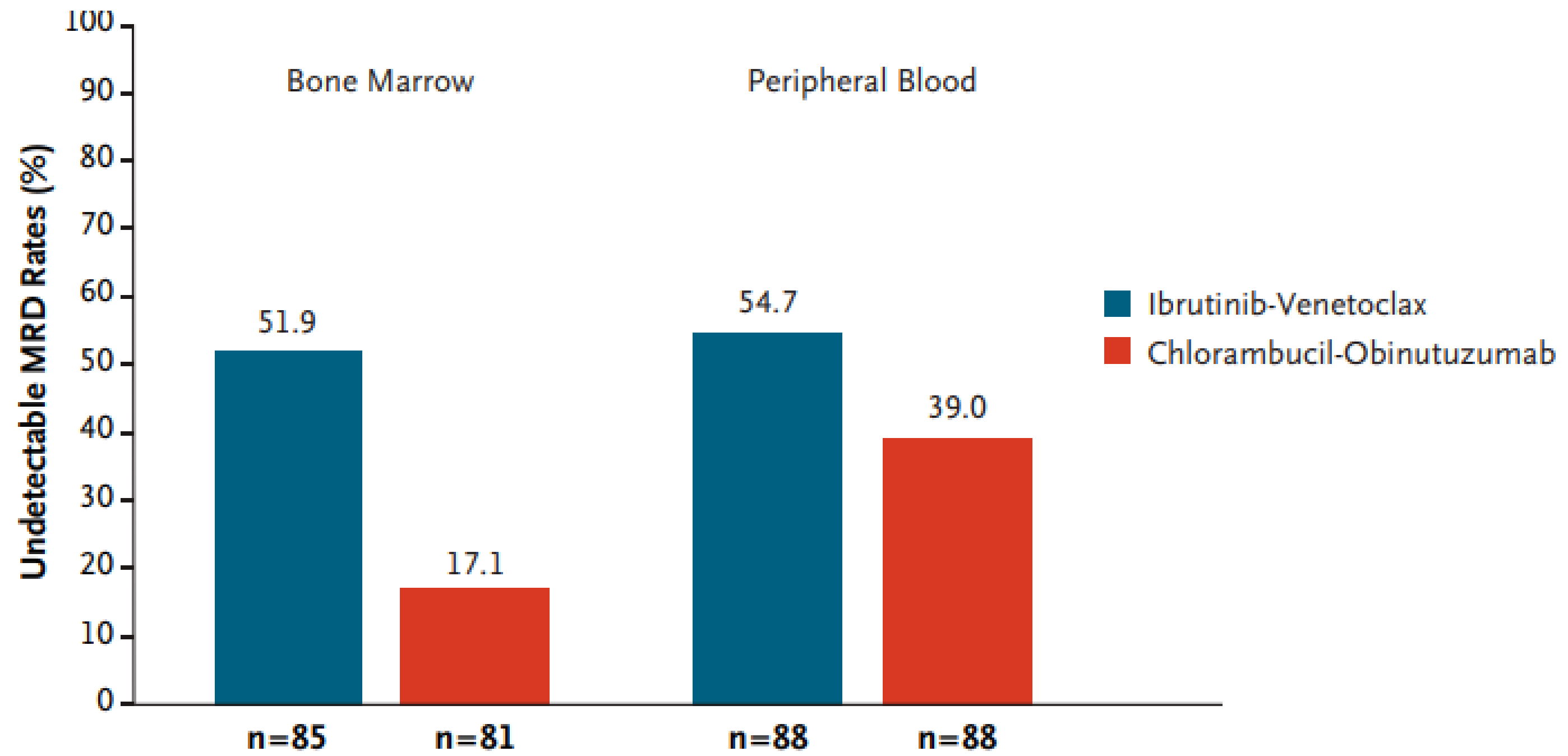
† CIRS scores range from 0 to 56, with higher scores indicating more impaired function of organ systems. There was a >10% numerical difference between arms for individuals with a CIRS greater than 6.

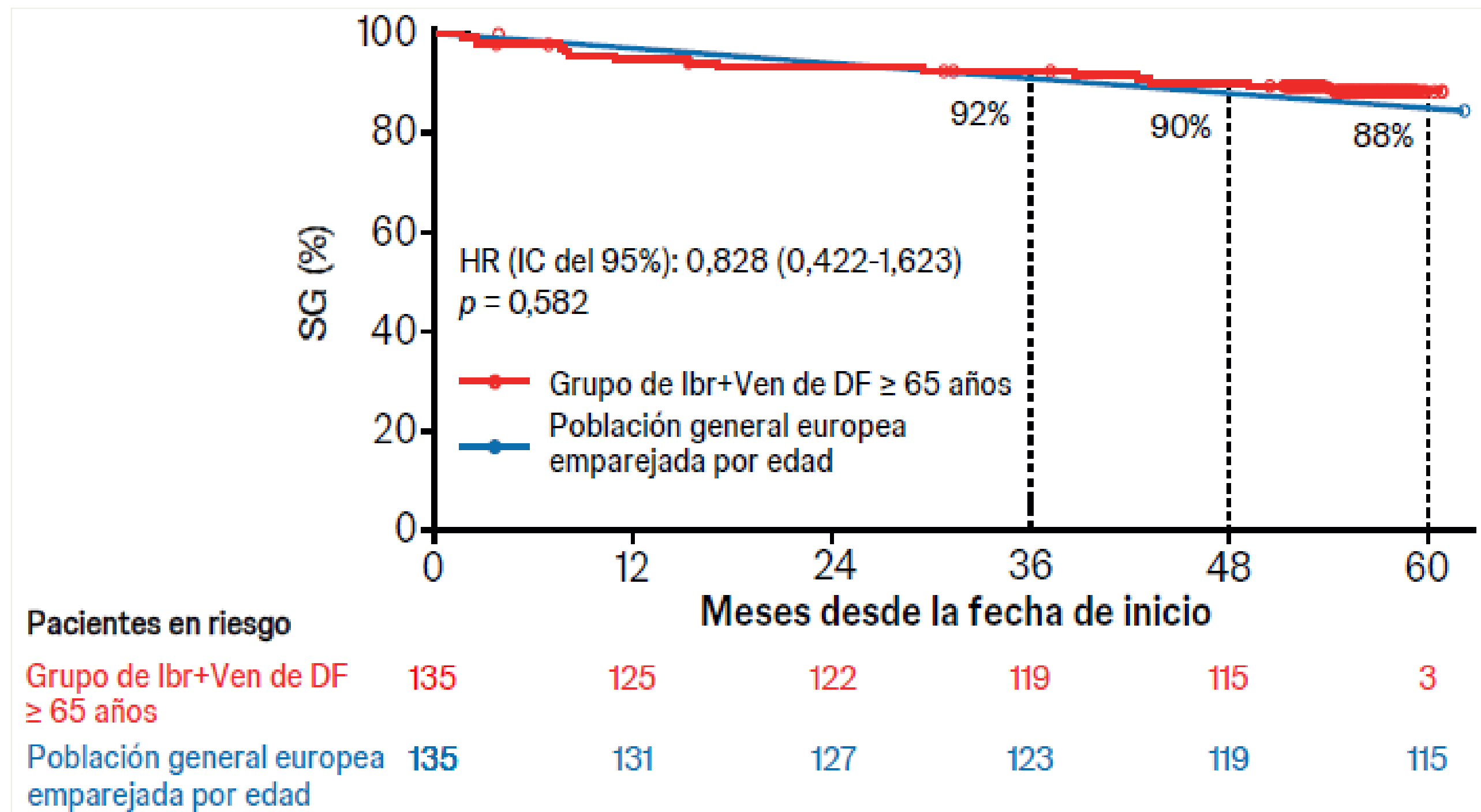
‡ Using the Cockcroft-Gault equation.

§ Rai stage ranges from 0 to IV, with higher numbers indicating more severe disease.

¶ Denotes a >10% numerical difference between arms.



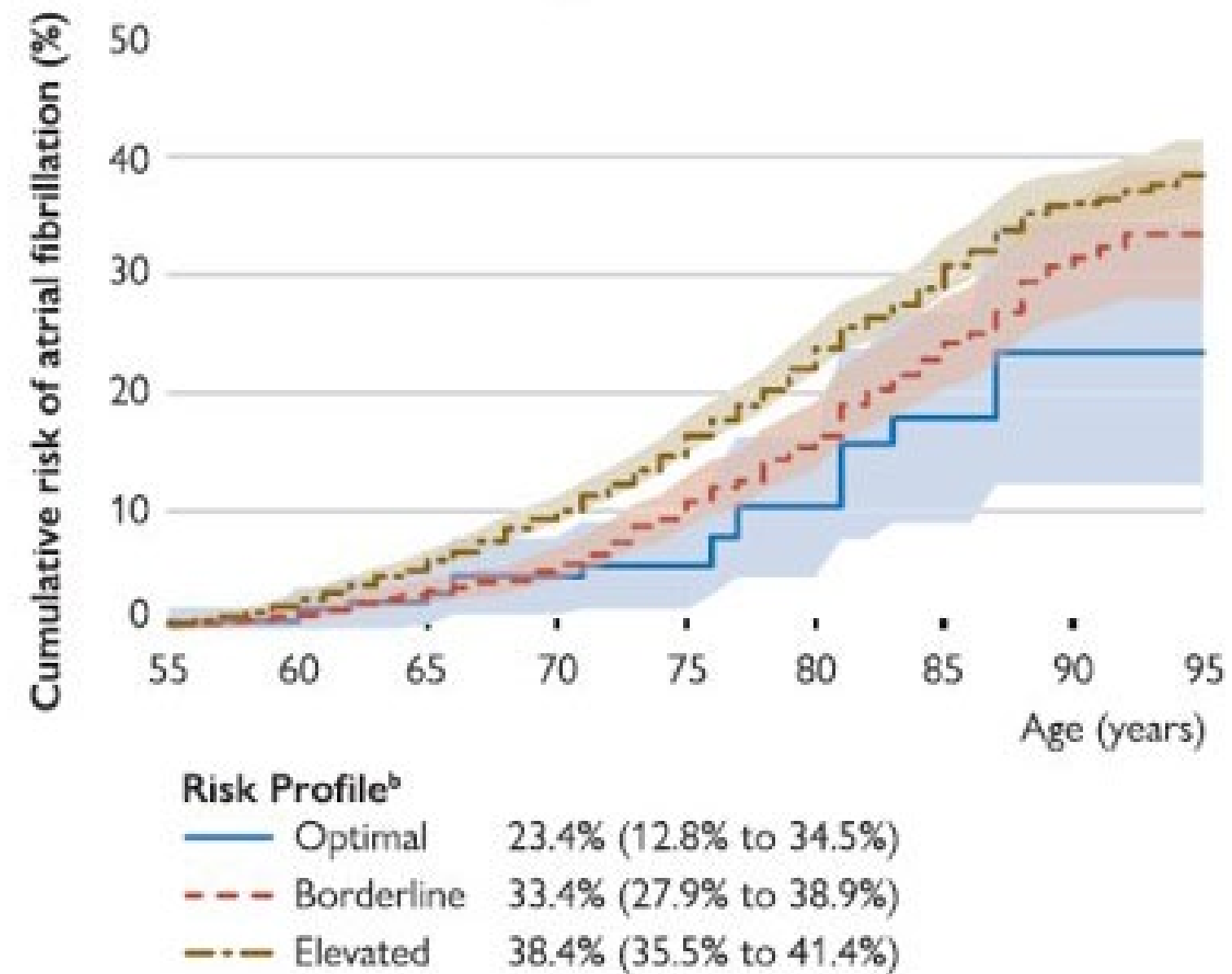




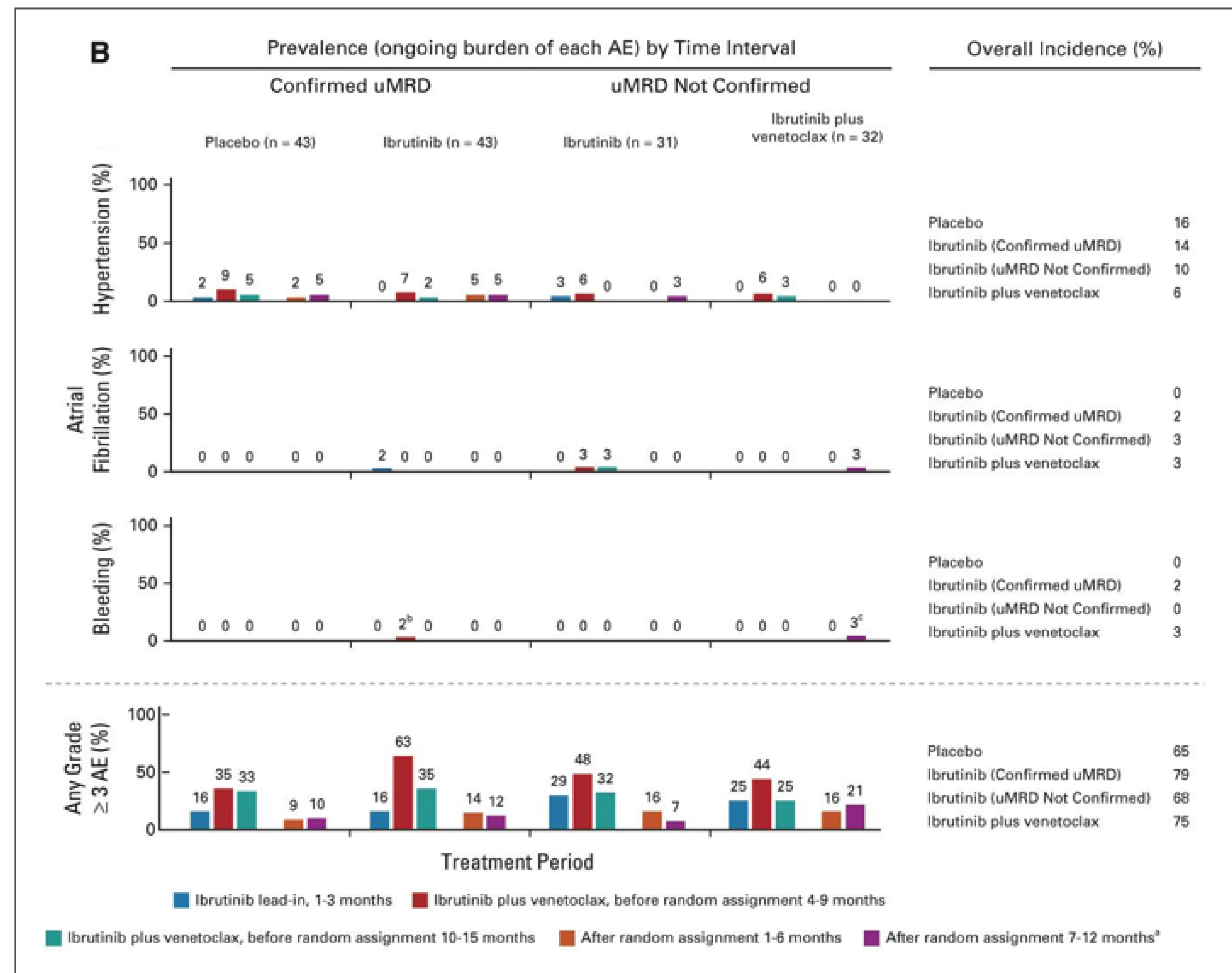
Drug	Atrial Fibrillation	Ventricular Arrhythmias	Hypertension	Heart Failure	Bleeding
FDA-approved drugs					
Ibrutinib	+++	++	+++	+	+++
Acalabrutinib	++	++	++	?	++
Zanubrutinib	++	?	++	?	++
Pirtobrutinib	+	?	?	?	++
Other BTK inhibitors in early phase testing					
Other (reversible) BTK inhibitors	+	?	?	?	++
Other drug therapies ^a					
Venetoclax	—	—	—	—	+
Idelalisib	+	—	++	+	—
Rituximab	—	—	—	—	—

Table 4. Frequency and temporal changes in adverse events reported in clinical trials of BTK inhibitors in B-cell malignancies.

Adverse Event	AE Frequency (Range Based on Clinical Trial Data) ^{a,c}			Change in AE Prevalence Over Time ^b
	Ibrutinib	Acalabrutinib	Zanubrutinib	
Diarrhea	24–58%	18–40%	14–16%	Highest prevalence in first year, stable decrease thereafter
Rash	12–17%	6–15%	10–13%	Highest prevalence in first year, gradual decrease thereafter
Headache	20% ^d	22–51%	11% ^d	Highest prevalence in first 3 months, drastic decrease thereafter
Arthralgia	16–27%	16–20%	13–15%	Prevalence generally stable over time
Fatigue	13–50%	9–31%	10–19%	Highest prevalence in first year, generally stable thereafter
Atrial fibrillation	9–16%	5–9%	3–8%	Prevalence generally stable or gradually increases over time
Hypertension	16–29%	3–18%	12–22%	Prevalence gradually increases over time
Major hemorrhage	4–12%	1–5%	4–8%	Prevalence generally stable over time
Pneumonia	12–24%	6–19%	5–11%	Prevalence generally stable over time
Grade 3/4 infection	20–45%	15–31%	16–27%	Highest prevalence in first year, gradual decrease thereafter
Grade 3/4 neutropenia	13–25%	11–20%	12–20%	Highest prevalence in first 6 months, stable decrease thereafter
Grade 3/4 thrombocytopenia	3–13%	4–10%	2–6%	Highest prevalence in first 3 months, stable decrease thereafter
Grade 3/4 anemia	3–13%	5–12%	1–5%	Highest prevalence in first 3 months, stable decrease thereafter



Recomendaciones ²	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Monitorización y manejo de la TA		
Se recomienda la medición de la TA a pacientes tratados con iBTKs en todas las visitas clínicas	I	B
Se debe considerar la monitorización semanal domiciliaria durante los primeros 3 meses de tratamiento con iBTKs y después, mensualmente.	IIa	C
Ecocardiografía		
Se recomienda una ecocardiografía basal en pacientes de alto riesgo* que vayan a recibir iBTKs.	I	C
Se recomienda un ETT en todos los pacientes que desarrollan FA durante el tratamiento con iBTKs.	I	C
FA		
Se recomienda el cribado oportunista de la FA mediante toma de pulso o tira de ritmo de ECG en cada visita clínica durante el tratamiento con iBTKs.	I	C



Evento	Cualquier grado	Grado ≥ 3
EAs de cualquier grado	26 (96.3%)	17 (63%)
Fibrilación auricular	0 (0%)	0 (0%)
Paro cardíaco	0 (0%)	0 (0%)
Insuficiencia cardíaca	0 (0%)	0 (0%)
Diarrea	11 (40.7%)	2 (7.4%)
Hipertensión	7 (25.9%)	1 (3.7%)
Hiponatremia	0 (0%)	0 (0%)
Ictus isquémico	0 (0%)	0 (0%)
Síndrome de lisis tumoral	0 (0%)	0 (0%)
Neutropenia	15 (55.6%)	13 (48.1%)
Muerte súbita	0 (0%)	0 (0%)
Trombocitopenia	8 (29.6%)	4 (14.8%)

§ Todos los eventos son emergentes del tratamiento; los recuentos y los porcentajes representan el número de pacientes con al menos un acontecimiento adverso.

First-Line Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab in Elderly or Comorbid Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: GLOW Study 67-Month Follow-up and Adverse Event-Free Progression-Free Survival Analysis

Carsten U Niemann¹, Talha Munir², Carolyn Owen³, George Follows⁴, José-Angel Hernández-Rivas⁵, Ohad Benjamin⁶, Ann Janssens⁷, Mark-David Levin⁸, Tadeusz Robak⁹, Martin Simkovic¹⁰, Sergey Voloshin¹¹, Vladimir Vorobyev¹², Loïc Ysebaert¹³, Natasha Schuier¹⁴, Kurt Baeten¹⁵, Ping Xu¹⁶, Nguyen Tran¹⁷, Bennett Levitan¹⁸, Claire Kavanagh¹⁹, Arnon P Kater²⁰

¹Nyctingale Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; ²St James's Hospital, Leeds, UK; ³Thames Valley Cancer Centre, Calgary, Alberta, Canada; ⁴Odette Cancer Hospital, Cambridge, UK; ⁵Hospital Universitario de Navarra, Universidad Complutense, Madrid, Spain; ⁶Yale Medical Center, Hospital, Israel; ⁷University of Leuven, Leuven, Belgium; ⁸Yale Medical Center, Hospital, Israel; ⁹Medical University of Lodz, Lodz, Poland; ¹⁰Department of Internal Medicine - Hematology, Faculty of Medicine, Jagiellońska, University Hospital and Jagiellońska University, Jagiellońska, Kraków, Poland; ¹¹Research Institute of Hematology and Hematology, Jagiellońska, Kraków, Poland; ¹²Research Institute of Hematology and Hematology, Jagiellońska, Kraków, Poland; ¹³Research Institute of Hematology and Hematology, Jagiellońska, Kraków, Poland; ¹⁴Research Institute of Hematology and Hematology, Jagiellońska, Kraków, Poland; ¹⁵Research Institute of Hematology and Hematology, Jagiellońska, Kraków, Poland; ¹⁶Research Institute of Hematology and Hematology, Jagiellońska, Kraków, Poland; ¹⁷Research Institute of Hematology and Hematology, Jagiellońska, Kraków, Poland; ¹⁸Research Institute of Hematology and Hematology, Jagiellońska, Kraków, Poland; ¹⁹Research Institute of Hematology and Hematology, Jagiellońska, Kraków, Poland; ²⁰Research Institute of Hematology and Hematology, Jagiellońska, Kraków, Poland

Key Takeaway



Ibr+Ven continues to deliver superior clinical responses versus Clb+O at an extended follow-up of 67 months in the phase 3 GLOW study in older or comorbid patients with previously untreated CLL.

Conclusions



At 67-month median follow-up, Ibr+Ven continues to show superior PFS, reduced risk of requiring 2L treatment, and sustained OS advantage versus Clb+O in patients with previously untreated CLL.



Fixed-duration Ibr+Ven achieves longer grade 3/4 TEAE-free PFS by more than 21 months compared with Clb+O, without ongoing toxicity associated with continuous treatment



Please scan QR code

Poster

Supplementary material

<https://www.congresshub.com/ASH/2024/Oncology/Ibrutinib/Niemann>

This QR code is intended to provide scientific information for individual references and the information should not be altered or reproduced in any way.

Acknowledgments

Writing assistance was provided by Jennifer Vande, PhD, of Pivotal. This study is sponsored by Janssen Research & Development, LLC, a Johnson & Johnson company.

Disclosures

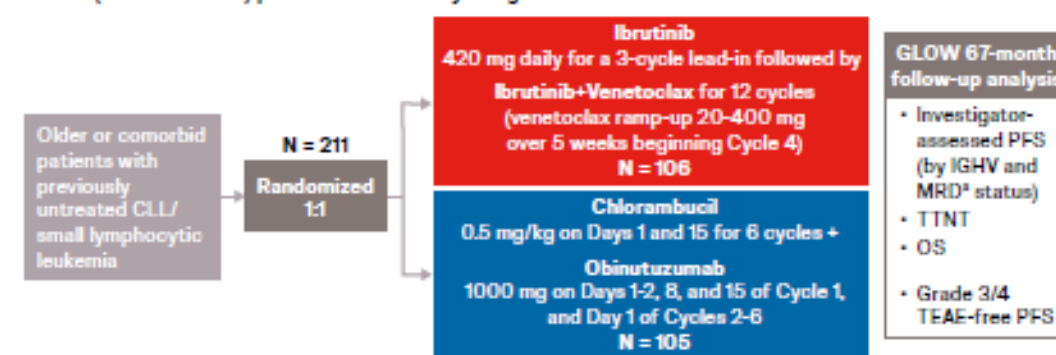
CU Niemann: Research funding from Roche, AstraZeneca, Janssen, Novartis, Merck, Bristol-Myers Squibb, and Octapharma; consultant for Janssen, AstraZeneca, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Merck, Bristol-Myers Squibb, and Octapharma; Janssen Therapeutics, and Janssen.

Introduction

- The GLOW primary analysis (27.7-month median follow-up) showed superior progression-free survival (PFS) and deeper, more durable responses with Ibrutinib+Venetoclax (Ibr+Ven) versus Chlorambucil+Obinutuzumab (Clb+O) in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL)¹
- This analysis of the GLOW study presents:
 - PFS, overall survival (OS), and time to next treatment (TTNT), including subgroup analysis by IGHV and minimal residual disease (MRD) status, at 67-month median follow-up
 - Assessment of grade 3/4 treatment-emergent adverse event (TEAE)-free PFS

Methods

GLOW (NCT03462719) phase 3 clinical study design



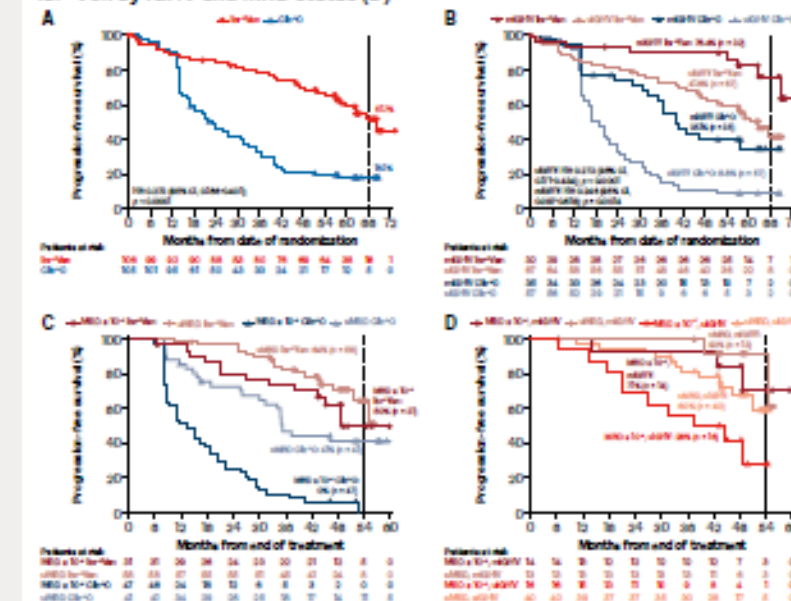
*MRD in peripheral blood was measured by next-generation sequencing 3 months post end of treatment (EOT+3), with undetectable MRD (uMRD) defined as <1 CLL cell per 10,000 leukocytes (<10⁻⁵); patients with a 1 CLL cell per 10,000 leukocytes (>10⁻⁵) were considered to have detectable MRD.

Results

Progression-free survival (Figure 1 and Supplementary Material)

- PFS was improved with Ibr+Ven versus Clb+O (hazard ratio [HR] 0.273 [95% confidence interval (CI), 0.186-0.401]; nominal $p < 0.0001$) (Figure 1A)
- PFS was prolonged with Ibr+Ven over Clb+O regardless of IGHV (Figure 1B) or MRD status at EOT+3 (Figure 1C)
- uMRD at EOT+3 was more critical for long-term PFS in patients with unmutated IGHV (uIGHV) versus those with mutated IGHV (mIGHV) treated with Ibr+Ven (Figure 1D)

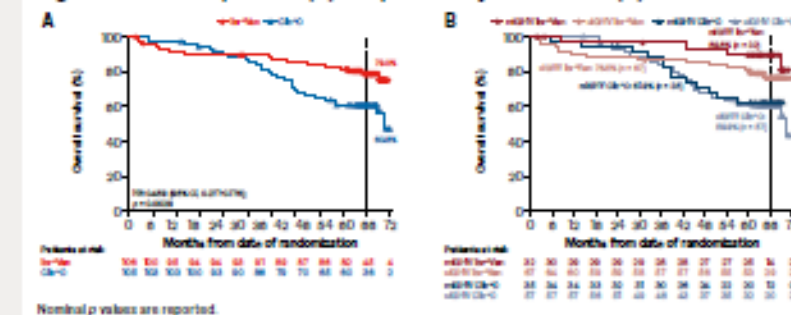
Figure 1: PFS for all patients (A) by IGHV status (B), by MRD status (C), and for Ibr+Ven by IGHV and MRD status (D)



Overall survival (Figure 2 and Supplementary Material)

- OS was improved with Ibr+Ven versus Clb+O (HR 0.459 [95% CI, 0.271-0.776]; nominal $p = 0.0029$) (Figure 2A)
- There was a trend toward improved OS observed for Ibr+Ven over Clb+O for both mIGHV and uIGHV groups (Figure 2B)

Figure 2: OS for all patients (A) and patients by IGHV status (B)



Time to next treatment and treatment-free survival (Figures 3 and 4 and Supplementary Material)

- Ibr+Ven reduced the risk of need for second-line (2L) therapy by 77% versus Clb+O in all patients (Figure 3A), and by 83% in patients with uIGHV (Figure 3B)
- Few patients with mIGHV required 2L therapy at 67-month follow-up; no difference in TTNT was observed between Ibr+Ven and Clb+O (Figure 3B)
- Ibr+Ven prolonged treatment-free survival time by 66% versus Clb+O (Figure 4)

Figure 3: TTNT for all patients (A) and patients by IGHV status (B)

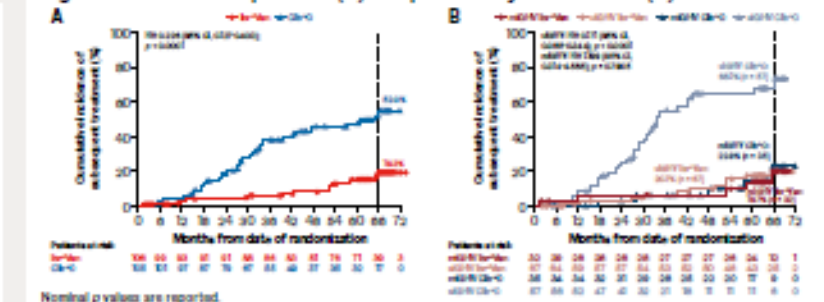
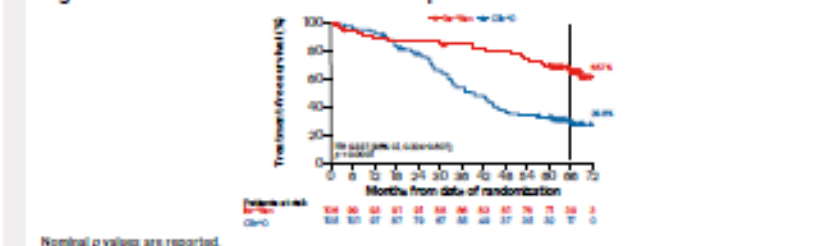


Figure 4: Treatment-free survival for all patients



Patient management after disease progression (Table 1 and Supplementary Material)

- 8 patients in the Ibr+Ven group and 31 patients in the Clb+O group received single-agent ibrutinib
- Best responses for patients in the Ibr+Ven group who received single-agent ibrutinib: 1 complete response, 3 partial responses; 4 did not have disease assessment at clinical cutoff

Table 1: Subsequent treatments following disease progression

Subsequent treatment in patients with PD, n (%)	Ibr+Ven (n = 28)	Clb+O (n = 76)
Patients with subsequent therapy	16 (57.1)	46 (60.5)
Bruton's tyrosine kinase inhibitors		
Single-agent ibrutinib	8 (28.6)	31 (40.8)
Zanubrutinib	1 (3.6)	0
Acalabrutinib	0	7 (9.2)
Other targeted agents		
Venetoclax	3 (10.7)	12 (15.8)
Idelalisib	1 (3.6)	1 (1.3)
Monoclonal antibodies	6 (21.4)	13 (17.1)

PD, disease progression.

Second primary malignancies (Supplementary Material)

- 14 patients (13.2%) who received Ibr+Ven and 18 (17.1%) who received Clb+O had second primary malignancies

Grade 3/4 TEAE-free PFS analysis

- Median (range) treatment duration was 13.8 months (0.7-19.5) for Ibr+Ven versus 5.1 months (1.8-7.9) for Clb+O, resulting in a > 2.5-fold longer AE collection for Ibr+Ven versus Clb+O (AEs collected ≤ 30 days post final dose)
- AEs occurring after this period were not considered treatment emergent unless specifically considered treatment related by the investigator
- 3 distinct health states were defined: time with grade 3/4 TEAEs before progression (TOX time), time without grade 3/4 TEAEs before progression (grade 3/4 TEAE-free PFS time), time after progression (post-progression survival time)
- Health states were estimated using Kaplan-Meier curves, and the mean durations for each state were estimated by calculating the area under the curve using restricted mean survival time (RMST) for grade 3/4 TEAE TOX, PFS, and OS
- Mean duration of grade 3/4 TEAE-free PFS and post-progression survival time were computed as the difference in RMST between PFS and TOX and between PFS and OS, respectively

Grade 3/4 TEAE-free PFS (Figures 5 and 6 and Supplementary Material)

- Compared with Clb+O, patients in the Ibr+Ven group spent more time in the no grade 3/4 TEAEs, no progressive disease health state (Figure 5)
- Areas under the curve for grade 3/4 TEAE TOX time, grade 3/4 TEAE-free PFS, and alive post progression are generated from partition curves for Ibr+Ven and Clb+O (Figure 6)
- Patients treated with Ibr+Ven spent longer time in the grade 3/4 TEAE TOX time state versus Clb+O (1.9 versus 1.1 months, nominal $p = 0.004$)
- Patients in the Ibr+Ven group spent more than 21 months longer in grade 3/4 TEAE-free PFS compared with Clb+O (51.6 versus 30.2 months, nominal $p = 0.0052$)

Figure 5: Patients in the Ibr+Ven group spent more time in the no grade 3/4 TEAEs/no disease progression health state

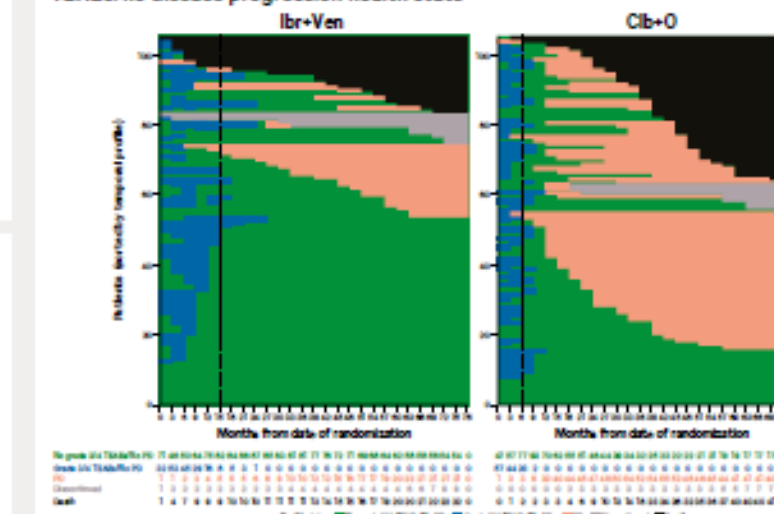
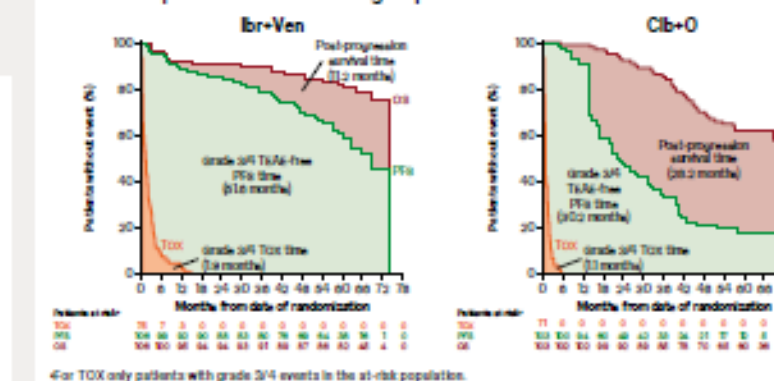


Figure 6: Patients in the Ibr+Ven group spent more time in grade 3/4 TEAE-free PFS versus patients in the Clb+O group



Please see our ASH 2024 poster on the comparison of OS estimates between patients receiving fixed-duration Ibrutinib+Venetoclax to an age-matched general European population (Poster 3254)

B-cell Malignancies



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.

PS1579

First worldwide real-life data on fixed-duration Ibrutinib+Venetoclax treatment for previously untreated CLL/ SLL patients: initial interim analysis of Spain's LI+VE observational study

Hernández-Rivas JA¹, Muntafola Prat A², Sancho Ponce E³, Medina A⁴, Lluch García R⁵, De Oliveira AC⁶, Rodríguez Fernández A⁷, Soler JA⁸, Terol Castaño M⁹, Machado Machado P¹⁰, Pérez-Encinas M¹¹, Romero Carmona R¹², Yafiez L¹³, García Martín P¹⁴, Bolomburu Cámara C¹⁵, Alfayate Lobo A¹⁶

¹Hospital Universitario Infantil Leonor, Madrid, Spain; ²Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ³Hospital General de Granollers, Barcelona, Spain; ⁴Hospital Universitario Costa del Sol, Málaga, Spain; ⁵Hospital Universitario de la Ribera, Valencia, Spain; ⁶Instituto Catalán de Oncología (ICO) Hospitalet, Barcelona, Spain; ⁷Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain; ⁸Hospital Universitario Parc Taulí, Barcelona, Spain; ⁹Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ¹⁰Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain; ¹¹Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain; ¹²Hospital Universitario Moralesco, Pontevedra, Spain; ¹³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria, Spain; ¹⁴Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, Spain; ¹⁵Janssen-Cilag, S.A., a Johnson & Johnson company, Madrid, Spain

Key takeaway

To date, this is the first real-world study of I+V worldwide, providing initial results regarding the use of I+V in untreated patients with CLL/SLL based on clinical practice in Spain. Our findings are aligned with clinical trial data, supporting once-daily fixed-duration (FD) I+V effectiveness and safety across all patient profiles.

Conclusions

- The patient population receiving I+V in this study is diverse and reflects how, in a real-world setting, previously untreated patients with CLL/SLL exhibit a high prevalence of cardiovascular disease and other comorbidities, with the majority receiving multiple concomitant medications.
- The preliminary results of this real-world study suggest that I+V is an effective treatment for previously untreated CLL/SLL patients, including those with comorbidities, elderly and unfit characteristics. Nearly half of the patients (45.2%) achieved early confirmed clinical responses and no progressions were reported.
- In this real-world study, ibrutinib lead-in significantly reduced the tumor burden category for TLS monitoring and prophylaxis. I+V was well tolerated, with a very low discontinuation rate and no discontinuations attributed to cardiovascular toxicity. Additionally, there were no treatment-related deaths or severe cardiovascular AEs. These early results may suggest a better tolerability of a FD regimen vs. continuous treatment. Future follow-up will shed light on this matter.

Please scan QR code

Poster

Narrated poster video

Supplementary material

<https://www.congresshub.com/EHA2025/Oncology/Ibrutinib/Hernandez-Rivas>

This QR code is intended to provide scientific information for individual reference and the information should not be altered or reproduced in any way.

Disclosure declaration

The authors declare fees for lectures, consultations, travel support, assistance to congresses, advisory meetings, teaching or research from: Helsus, Johnson & Johnson, Roche, AbbVie, Glaxo, MSD, Celgene, Amgen, Takeda, Novartis, AstraZeneca, Sanofi, Novartis, Celgene, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Lilly, MSD, MPV, Johnson & Johnson, AbbVie, AstraZeneca, Roche, Incyte, Glaxo, and BeiGene; SPE, Johnson & Johnson, AbbVie, BeiGene, AstraZeneca, and Sanofi; MA, Lilly, Johnson & Johnson, AbbVie, and AstraZeneca; LGR, Johnson & Johnson, AbbVie, BeiGene, AstraZeneca, Roche, and Lilly; DCA, AbbVie, Alkermes, AstraZeneca, BeiGene, Janssen-Cilag, and Roche; RPA, Johnson & Johnson, AbbVie, BeiGene, and AstraZeneca; SGA, Johnson & Johnson, AbbVie, BeiGene, Roche, AstraZeneca, Amgen, and Sanofi; TCM, Johnson & Johnson, Roche, AbbVie, Celgene, Takeda, Novartis, AstraZeneca, and BeiGene; WMP, no conflicts of interest; PEM, Johnson & Johnson; RCR, AbbVie, Amgen, BeiGene, Celgene, Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson, Novartis, Sanofi, Shire, Takeda, Janss, and Zambon; YL, AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, CSL Behring, Jazz, Johnson & Johnson, GlaxoSmithKline, Lilly, MSD, Pfizer, and Sobi; GMP, AbbVie, AstraZeneca, Johnson & Johnson, BeiGene, and Roche; GPP, and ALA are employees of Janssen-Cilag.

Acknowledgments

The authors thank the patients, caregivers and investigators. The authors thank María Yuste (Evidence Health España S.L.U.) for medical writing support, which was funded by Janssen-Cilag S.A. in accordance with the Good Publication Practices (GPP 2022) guidelines (<https://www.imspp.org/gpp-2022>). This study has been funded by Janssen-Cilag S.A.

Poster presented at: 36th EHA Congress, June 12 – 15, 2025 (Milan, Italy).

Background

- Ibrutinib plus venetoclax (I+V) is the first all-oral, chemotherapy-free, once-daily fixed-duration (FD) therapy with EMA approval since August 2022 for previously untreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) patients.¹
- Due to their distinct and complementary mechanisms of action, I+V work synergistically to eradicate CLL by eliminating both dividing and resting leukemic subpopulations, inducing deep responses with time-limited therapy, enabling treatment-free remissions for patients.^{2,4}
- Ibrutinib, alone or in combination with venetoclax, has significantly improved overall survival (OS) in CLL patients, with some trials demonstrating OS rates comparable to the age-matched healthy population.⁵
- I+V shows durable responses and manageable safety across all patient profiles in previously untreated CLL/SLL patients with high progression-free survival (PFS) and OS rates, even in elderly patients or those with high-risk genomic features.^{4,6,8}
- Despite the evidence from clinical trials, real-world data on CLL/SLL patients treated with this regimen in routine practice remains scarce. In this context,

Results

Patient characteristics

At cut-off date of November 11th, 2024, 93 patients were included in this study. The median age was 63 (range: 41–84) years, with 29.7% ≥70 years. A high proportion of patients (69.8%) had cardiovascular (CV) risk factors, with hypertension (63.3%) being the most common. Overall, 61.2% pts were at medium/high CV risk. Most of the patients had ≥1 comorbidity (66.3%) of which 49.1% had ≥2 co-existing diseases. In particular, CV comorbidity was present in 15.1%. In addition, 30.2% and 28.3% of patients had nervous system and gastrointestinal disorders, and 13.2% had respiratory disorders and previous or concomitant neoplasms (Table 1). The most common reason for I+V initiation was lymph node enlargement (63.1%), followed by the presence of systemic symptoms (31.0%).

Table 1. Demographics and baseline characteristics of the patients

Characteristic	Value (N=93)
Age (years), median (range) [n= 91]	63 (41-84)
≥70 years	27 (29.7)
Male, n (%) [n= 92]	63 (68.5)
Histology, n (%) [n= 86]	
Chronic lymphocytic leukemia	75 (87.2)
Small lymphocytic lymphoma	11 (12.8)
RAI stage 0-II, n (%) [n= 87]	59 (67.8)
ECOG, n (%) [n= 88]	61 (69.3)
0	46 (52.3)
1	13 (14.8)
2	2 (2.3)
Not done	27 (30.7)
Bulky disease ≥5 cm, n (%) [n= 83]	26 (31.3)
ALC x 10 ⁹ /L, median (range)	54.4 (1.5-391.4)
High-risk genomic features, n (%) [n= 86]	
Unmutated IGHV	47 (54.7)
del(11q)	10 (11.6)
del(17p)/mutated TP53	5 (5.8)
Unmutated IGHV/del(17p)/TP53 mutation/del(11q)	52 (60.5)
Cardiovascular risk, n (%) [n= 85]	
High	10 (11.8)
Medium	42 (49.4)
Low	33 (38.8)
Cardiovascular risk factors (≥20%), n (%) [n= 86]	60 (69.8)
Hypertension	38 (63.3)
Dyslipidemia	34 (56.7)
Obesity	13 (21.7)
Diabetes Mellitus	12 (20.0)
Active Smoking	12 (20.0)
Patients with comorbidities (≥10%), n (%) [n= 80]	53 (66.3)

The number of patients with available data is shown in square brackets. CV risk according Online calculator 'Fundación Española del Corazón'. ALC, Absolute lymphocyte count.

Concomitant medications

The majority of patients were receiving concomitant medication at I+V treatment initiation (78.2%), with more than half of patients (56.9%) receiving ≥3 medications. The most commonly used drugs were antihypertensives (43.5%) and proton pump inhibitors (33.9%).

References

1. Tam CS et al. Blood 2022 Jun;139(25):3278–3289.
2. Dan J et al. Leukemia. 2017 Oct;31(10):2075–2084.
3. Lu P et al. Blood Cancer J. 2021 Feb;11(2):38.

the LI+VE study aims to provide the first real-life data on I+V FD combination worldwide.

Objective

- To assess the effectiveness, safety, and clinical management of first-line I+V treatment in CLL/SLL patients in routine clinical practice in Spain.

Methods

- LI+VE is an ambispective, multicenter, observational study, conducted in 40 centers in Spain. Patients included in the study had to have been diagnosed with CLL/SLL, initiated first-line treatment with I+V according to clinical practice and have completed ≥1 cycle of ibrutinib before signing the informed consent form (visit 1).
- At the time of patients' inclusion in the study (Visit 1), a retrospective data collection was performed, which included characteristics of the patients as well as measures of the effectiveness, safety, and tolerability of I+V. During the prospective observational period, effectiveness and safety data will be collected at Visits 2, 3, and 4 (Figure 1).

Patient status at Visit 1

At Visit 1, all patients were alive, and 93.1% remained on treatment, with a median time on treatment of 9.8 months (range: 2.3–17.4) and a median of 6 completed cycles. Three patients had completed the I+V regimen. In addition, 85.1% had completed the 3-cycle ibrutinib lead-in. Of the 19 patients with a documented response, 16 (84.2%) achieved a complete response, while 3 (15.8%) had a partial response, according to the iwCLL2018 criteria as per routine clinical practice. No cases of disease progression were reported (Table 2).

Table 2. Treatment status and clinical responses at visit 1

Variable	Value (N=93)
Treatment with ibrutinib+venetoclax	
Venetoclax initiation, n (%) [n= 93]	69 (74.1)
Ramp-up completed, n (%) [n= 68]	59 (86.8)
Achieved 400mg daily at the end of ramp-up	56 (84.9)
Time on treatment (months), median (range) [n= 87]	9.8 (2.3-17.4)
Treatment cycles completed, median (range) [n= 87]	6 (0-16)
Response assessment performed, n (%) [n=86]	42 (48.8)
Confirmed response (iwCLL2018)	19 (45.2)
Complete response	16 (84.2)
Partial response	3 (7.1)
Disease progression	0 (0.0)
Survival status	
Alive, n (%) [n= 88]	88 (100.0)

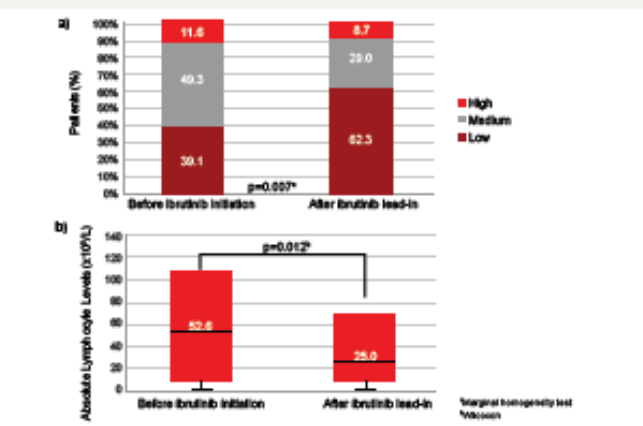
The number of patients with available data is shown in square brackets. iwCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

TLS risk category and indication for hospitalization

At cut-off date, 75.0% (6/8) of patients with a high risk of TLS prior to treatment shifted to medium or low TLS risk categories after ibrutinib lead-in. Only 8.7% remained in the high TLS risk category (p=0.007); (Figure 2a). Lymphocyte levels decrease significantly after ibrutinib lead-in from a median of 52.6x10⁹/L (range: 1.5-391.4) to 25.0 x10⁹/L (range: 1.3-439.6) (p=0.012) (Figure 2b).

Only 6 patients were hospitalized during the venetoclax ramp-up phase, all for TLS monitoring and prophylaxis per venetoclax prescribing information. No clinical or laboratory TLS occurred.

Figure 2. Impact of single-agent ibrutinib lead-in on TLS risk category (a) and on lymphocytes count (b)



- The primary objective of objectives include description of response, OS, duration
- Here we present the patients' baseline characteristics, tolerability, and effectiveness

Figure 1. Study design



Treatment modifications

Dose reductions were infrequent, ibrutinib was reduced in only 2 patients (2.2%) due to arrhythmia (n=1) and neutropenia (n=1) and venetoclax was reduced in 5 patients (5.4%) due to diarrhea (n=2), abdominal pain (n=1), thrombocytopenia (n=1) and food poisoning (n=1) (Table 3). As a result of dose flexibility, all adverse events (AEs) leading to ibrutinib dose reductions were resolved. Among those resulting in venetoclax dose reductions 67% were resolved (n=3) or partially resolved (n=1). Treatment was permanently discontinued in 1 patient. No cardiovascular toxicity leading to discontinuation was reported.

Table 3. Dose modification, and discontinuation of therapy

Characteristic	Value (N=93)
Dose reductions, n (%) [n= 93]	6 (6.5)
Ibrutinib (280mg/day) (cycle 3 and 8)	2 (2.2)
Venetoclax (cycles 4-7)	5 (5.4)
100 mg/day	1 (20.0)
200 mg/day	2 (40.0)
300 mg/day	2 (40.0)
Discontinuation of therapy (pyoderma gangrenosum), n (%) [n= 93]	1 (1.1)

Safety

Overall, I+V was well tolerated. 51/93 patients (54.8%) experienced ≥1 AEs. The rate of AEs generally decreased over time. The most common all grade AEs were diarrhea (15%), and neutropenia (13%). AEs were grade 1-2 in the majority of patients (60%), and the most common grade ≥3 AE was neutropenia (9.7%). Filgrastim was used in 16% of patients. Table 4 shows the description of AEs.

Table 4. Adverse events

AEs	Any grade	Grade ≥4
Patients with any AE, n (%)	51 (54.8)	18 (19.4)
Most common AEs (≥ 6%), n (%)		
Diarrhea	14 (15.1)	2 (2.2)
Neutropenia	12 (12.9)	9 (9.7)
Infection	11 (11.8)	2 (2.2)
Bleeding (including confusion)	10 (10.8)	1 (1.1)
Nausea	6 (6.5)	0 (0.0)
Arthralgia	5 (5.4)	0 (0.0)
Headache	5 (5.4)	0 (0.0)
Other AEs of clinical interest, n (%)		
Arrhythmia	1 (1.1)	1 (1.1)
Atrial fibrillation	2 (2.2)	0 (0.0)
Palpitations	1 (1.1)	0 (0.0)
Hypertension	2 (2.2)	0 (0.0)
TLS	0 (0.0)	0 (0.0)
Second primary malignancy	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs, n (%)	10 (10.8)	9 (9.7)

AE, adverse event; TLS, tumor lysis syndrome; SAE, severe adverse event

B-cell malignancies



4. Kater AP et al. NEJM Evid. 2022 Jul;1(7):EVID0220006.
5. Oliva P et al. Blood 2022 Nov;140(Supplement 1):4159–4161.
6. Oliva P et al. Hemasphere. 2023 Aug;7(Suppl 1):e2023042.
7. Tenebreira N et al. Blood Neoplasia 2024 Sep;1(3):100034.

8. Nannery C et al. Presented at the 68th ASH Annual Meeting 2024, December 7-10, 2024, San Diego, CA, USA.
9. Jacobs R et al. Presented at the 29th European Hematology Association (EHA) Hybrid Congress, June 13-16, 2024, Madrid, Spain

Results – Symptom scales w. clinically relevant change

