

Avanzando en la LLC

De la terapia continua a los tratamientos finitos

LLC: leucemia linfocítica crónica.

Johnson&Johnson

CONFLICTOS DE INTERÉS

- He proporcionado asesoramiento científico a Johnson&Johnson, _____, _____
- He participado en reuniones médicas organizadas por Johnson&Johnson, _____, _____, _____, _____
- He recibido pagos por presentaciones y asesoría de Johnson&Johnson, _____, _____, _____, _____
- Recibo honorarios por esta presentación.

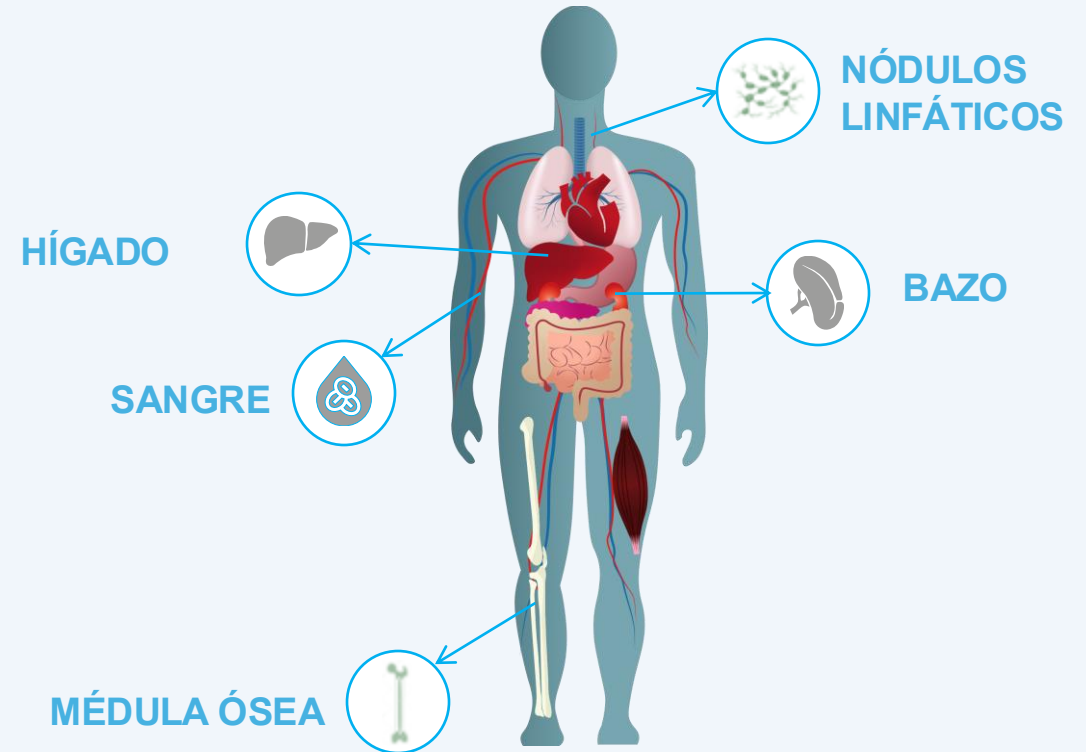
ÍNDICE

Introducción	4
Evolución de los tratamientos	13
Evidencia de ibrutinib + venetoclax	18
Estudio GLOW	23
Estudio CAPTIVATE	26
Estudio CLL17	29
Evidencia real	38
Conclusiones	43

INTRODUCCIÓN

¿Qué es la leucemia linfocítica crónica (LLC)?

- La LLC es una enfermedad clonal multicompartimental caracterizada por la proliferación y acumulación de linfocitos B pequeños, maduros y disfuncionales en la sangre periférica, médula ósea y tejido linfoide (ganglios, bazo etc.)¹
- La incidencia de la LLC aumenta con la edad²
- 2/3 de los pacientes requerirán tratamiento en algún momento de su evolución*³



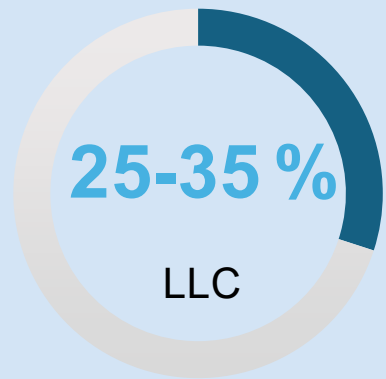
Órganos afectados por la LLC. Adaptada de Hallek M, *et al.* (2018).¹

*1/3 de los pacientes nunca requerirán tratamiento para la LLC.³

LLC: leucemia linfocítica crónica.

1. Hallek M, *et al.* Lancet. 2018. 2. Hallek M. Am J Hematol. 2019. 3. Shadman M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. JAMA 2023;329(11):918-932.

La LLC: una enfermedad prevalente que afecta principalmente a personas mayores¹



La LLC representa aproximadamente **25-35 %** de todas las leucemias en países occidentales

72 años

edad mediana al diagnóstico^{2,3}



> 7 de cada 10 pacientes son mayores de 65 años⁴

Casi el 100 % de los pacientes con LLC tienen **comorbilidades** al momento del diagnóstico^{*5}

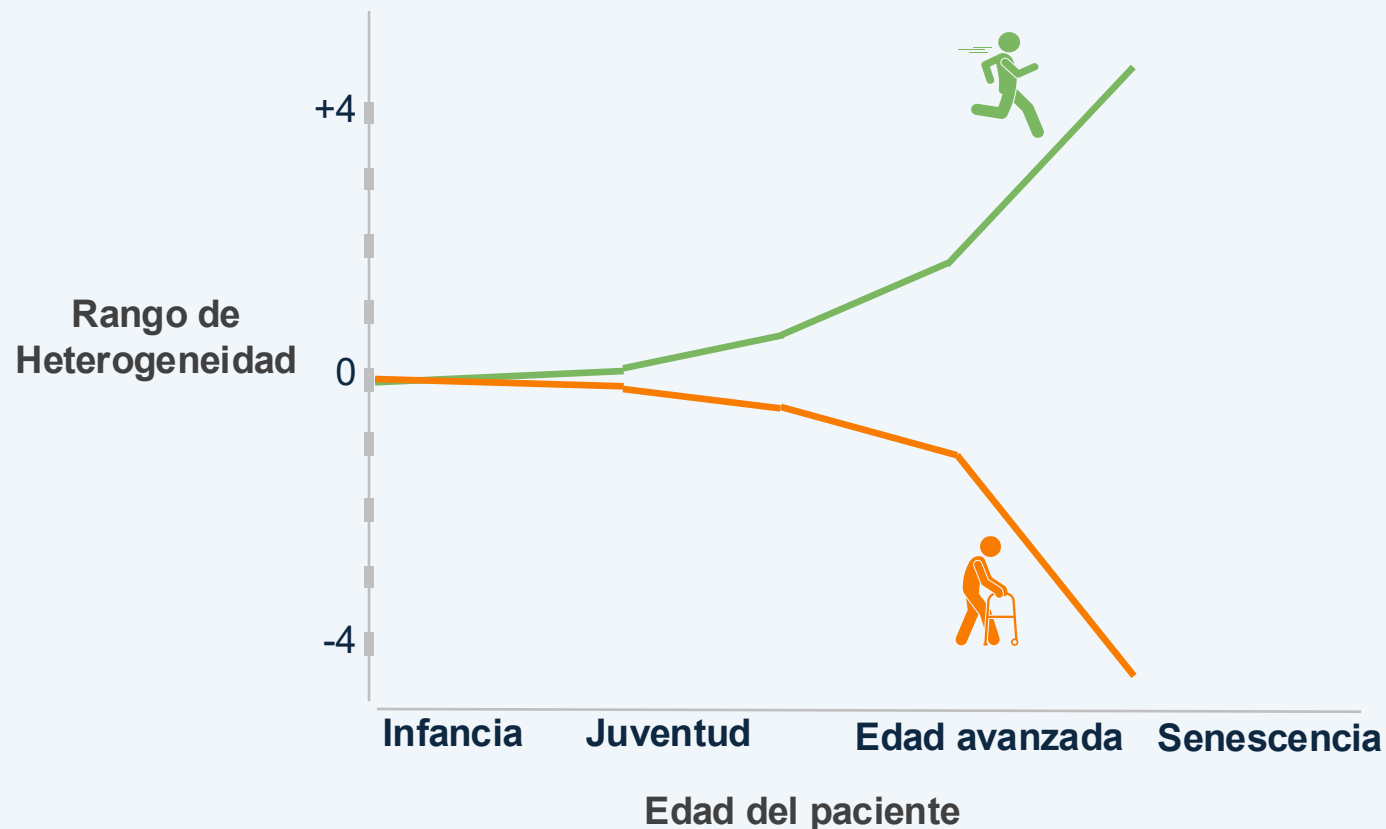
⁴75%.⁴

^{*}El 99,5 % de los pacientes presentaban al menos una comorbilidad en el momento del diagnóstico de la LLC.

LLC: leucemia linfocítica crónica.

1. Ou Y, *et al.* Front. Oncol 2022; 2. Medina A, *et al.* Med Clin. 2025; 3. Hallek M. Am J Hematol. 2019; 4. Mauro F, *et al.* Expert Rev Hematol 2016; 5. Villavicencio A, *et al.* Int J Environ Res Public Health. 2021.

La población de edad avanzada es muy heterogénea¹

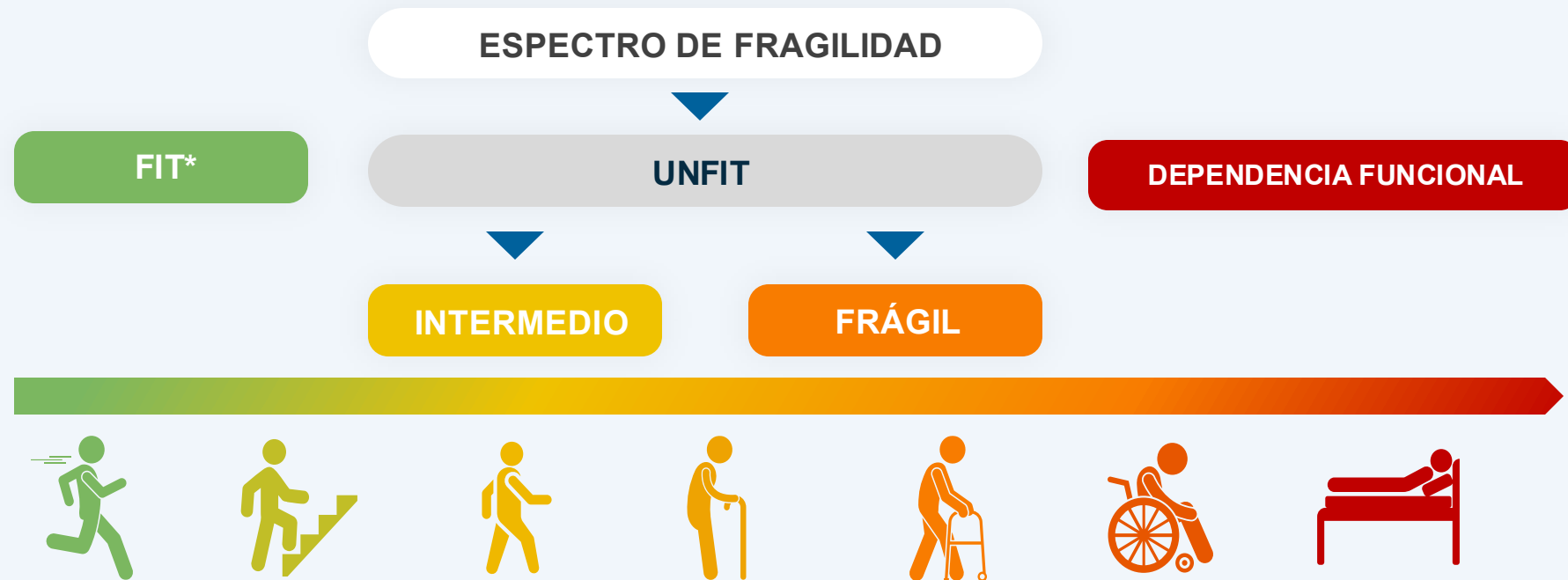


Dos personas con la misma edad pueden tener capacidades funcionales muy dispares²

Esta heterogeneidad individual propia del envejecimiento impide considerar a la **edad cronológica** como el marcador pronóstico modulador de intensidad terapéutica³

Adaptada de Crespo D, *et al.* (2011).¹ Original disponible en anexos.

La edad no define la fragilidad¹

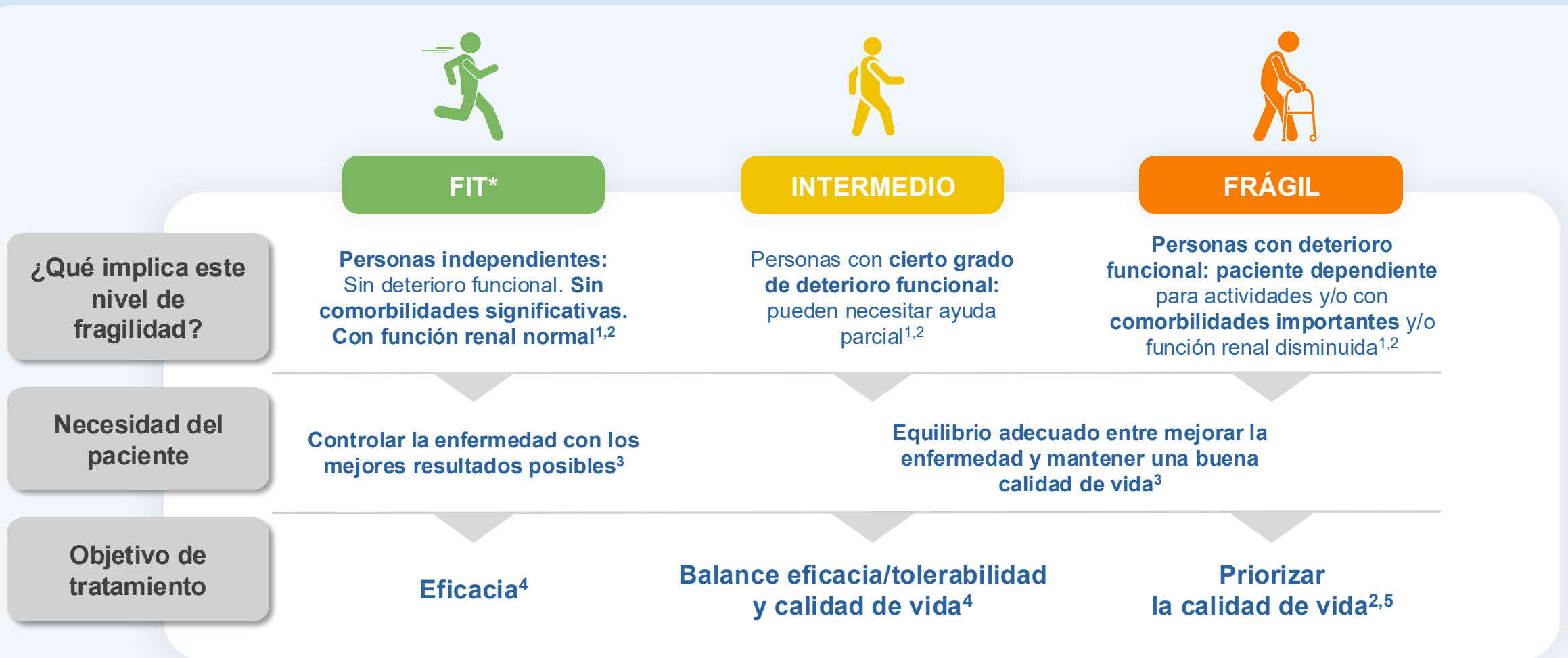


Edad ≠ Fragilidad ≠ Comorbilidad

Adaptada de Dapp *et al.* (2014).¹ Original disponible en anexos.

*La categoría Fit en ocasiones es referida como robusta, y la intermedia como pre-frágil o vulnerable.¹
1. Dapp U, *et al.* BMC Geriatr. 2014;14:141.

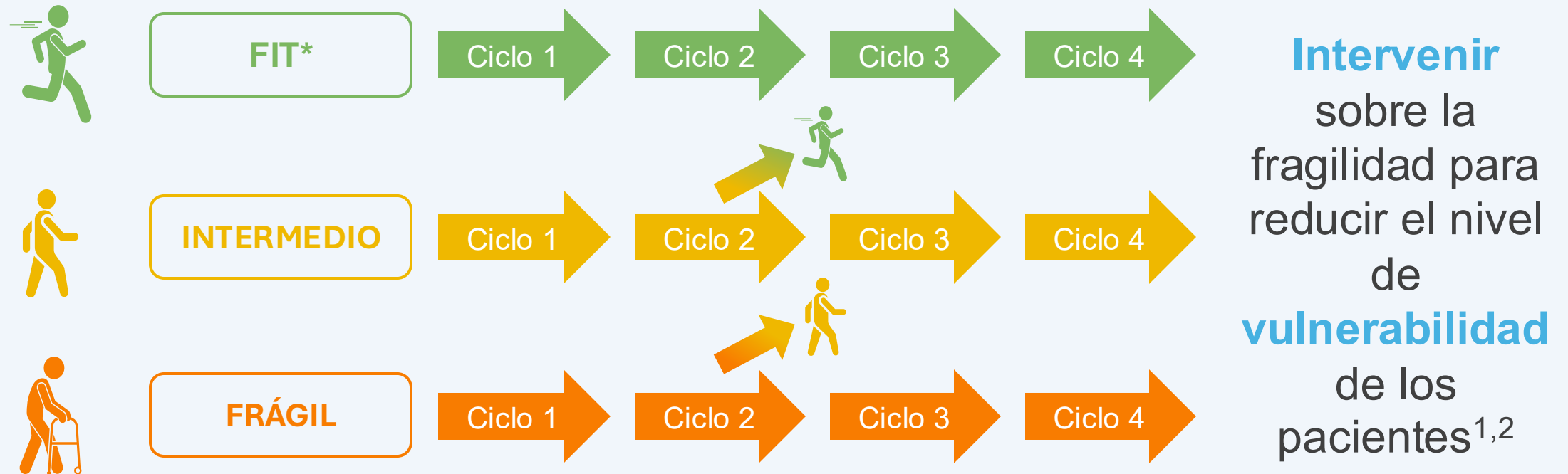
Objetivos de tratamiento por perfil de paciente



*La categoría Fit en ocasiones es referida como robusta, y la intermedia como pre-frágil o vulnerable.¹

1. Dapp U, et al. BMC Geriatrics 2014;14:141. 2. Stauder R, et al. Ann Oncol. 2017;28(2):218-227. 3. Fresa A, et al. J Clin Med. 2021;10(21):5104. 4. González-Gascón-y-Marín I, et al. Cancers 2023;15(17):4391. 5. Goede V, et al. Lancet Healthy Longev. 2021;2:e736-e745.

La fragilidad es potencialmente reversible^{1,2}



Adaptada de Pawlyn C, *et al.* (2022).¹ Original disponible en anexos.

*La categoría Fit en ocasiones es referida como robusta, y la intermedia como pre-frágil o vulnerable.²

1. Pawlyn C, *et al.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):337-348. 2. Dapp U, *et al.* BMC Geriatr. 2014;14:141

¿A qué corresponde la intervención precoz?

Guía de PRÁCTICA CLÍNICA para el
DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO
de la LEUCEMIA LINFOCÍTICA
CRÓNICA y el LINFOMA
LINFOCÍTICO de CÉLULAS
PEQUEÑAS

2024

Iniciar tratamiento en pacientes con un criterio iWCLL¹



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



Esplenomegalia masiva, progresiva o sintomática



Adenopatías de gran tamaño o de crecimiento progresivo o sintomático



Tiempo de duplicación linfocitaria ≤6 meses o aumento mayor del 50 % en 2 meses (>30 x 10⁹/L), excluyendo otros factores que puedan explicarlo (infecciones, esteroides, etc.)



Anemia o trombocitopenia autoinmune que no responden al tratamiento con corticoides



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



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



Astenia (ECOG ≥2)



Fiebre >38 °C sin infección durante más de 2 semanas



Sudoración nocturna durante más de un mes

1 criterio iWCLL = enfermedad activa

No constituyen criterios para iniciar tratamiento la hipogammaglobulinemia, las infecciones, la existencia de una paraproteína monoclonal, la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo o la leucocitosis por sí sola.¹

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; iWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; LLC: leucemia linfocítica crónica.

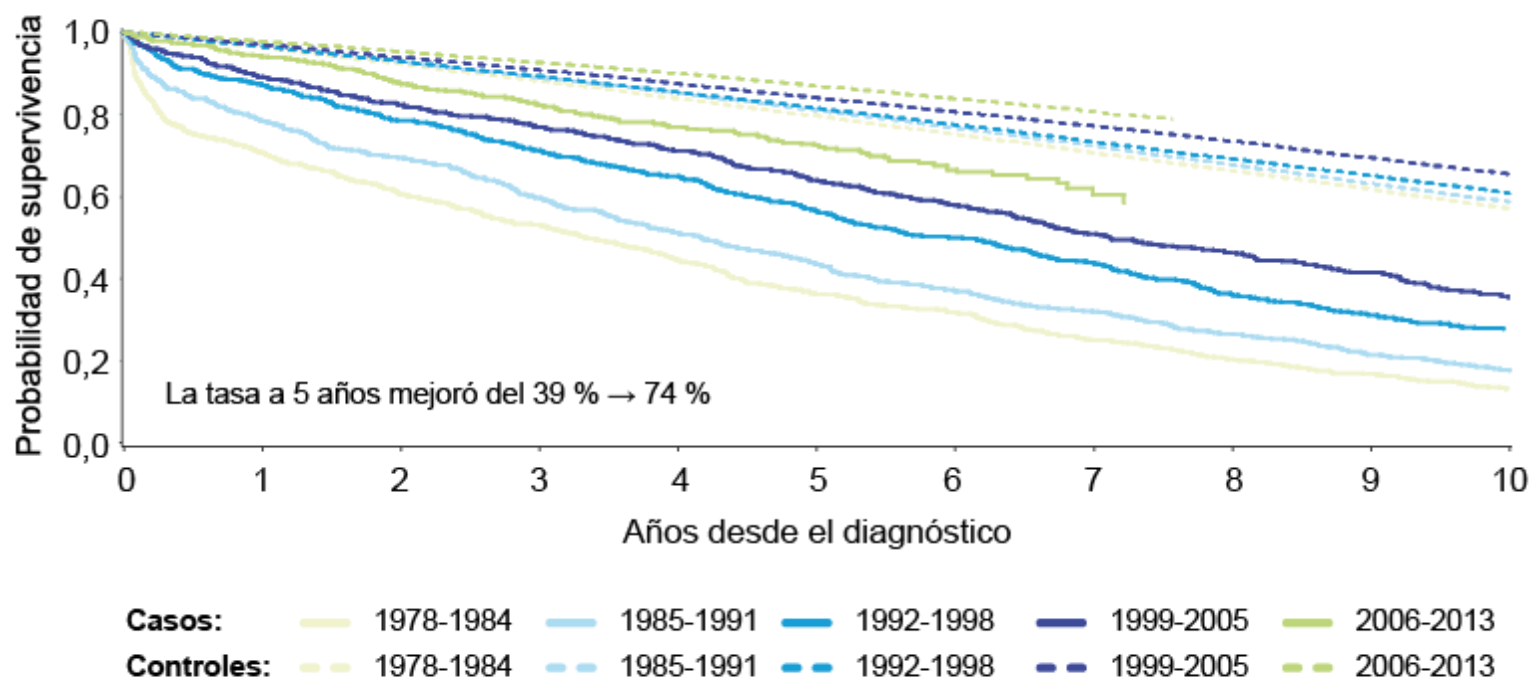
1. Medina A, et al. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Medicina Clínica. 2025;164(6):305-.e17.

EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS EN LLC

Aumento de la supervivencia en LLC gracias al avance de los tratamientos¹

Mejora de la supervivencia en pacientes con LLC

Registro danés de LLC 1978–2013: edad 65–74 años



Reimpreso con permiso de Springer Nature. Nature, Blood Cancer Journal. Mejora de la supervivencia de pacientes diagnosticados de leucemia linfocítica crónica en la era de la quimioinmunoterapia: un estudio poblacional danés de 10.455 pacientes, de Cunha-Bang C, 2016. Adaptada de da Cunha-Bang C, *et al.* (2016).¹ Original disponible en anexos.

Evolución de los tratamientos en la LLC¹

**Años
60-70**

**Agentes
alquilantes**
(clorambucilo,
ciclofosfamida)

1960

Años 80

**Análogos
de la purina**
(fludarabina,
pentostatina,
cladribina)

1980

Años 90

**Combinación
Análogos
Purina +
Alquilantes**

1990

**Finales
de los 90**

Inmunoquimioterapia:
FCR, BR
**Anticuerpos
monoclonales:**
rituximab,
alemtuzumab

2000

2013-2016

**Inhibidores de la
tirosina kinasa de
Bruton**
(ibrutinib)
Inhibidores de PI3K
(idelalisib)
Inhibidores de BCL-2
(venetoclax)

2013

2016

**2019-
Actualidad**

**Terapias
de duración
finita**
(VG, I+V, A+V)

2019

Adaptada de Burger JA, *et al.* (2018).¹ Original disponible en anexos.

**El tratamiento de la LLC evoluciona hacia una nueva fase
centrada en estrategias terapéuticas de duración finita²**

Por primera vez un ensayo fase III compara un ensayo fase III las dos principales estrategias de tratamiento de 1L en la LLC¹



¿Estaríamos ante un cambio de paradigma?

Beneficios de los tratamientos finitos¹⁻⁵

Un menor tiempo de exposición al tratamiento se traduce en:



Mejorar la **calidad de vida** del paciente¹



Disminuir la **carga asistencial**⁴



Poder elegir la **opción preferida** por los pacientes, la **terapia finita**²



Disminuir potencialmente el desarrollo de **resistencias** y la **posibilidad de retratamiento**^{4,5}



Limitar los EA en el tiempo³



Aportar **intervalos libres de tratamiento**⁵

Dadas las ventajas clínicas de la terapia finita, puede considerarse en la mayoría de los pacientes⁵

EA: eventos adversos; I+V: ibrutinib + venetoclax.

1. van der Straten, *et al.* *Blood* (2023) 142 (13): 1131–1142. 2. Ravelo A, *et al.* *Future Oncol.* 2024;20(28):2059-2070. 3. Yassin MA, *et al.* *Front Med(Lausanne).* 2025 Feb 26;12:1509074. 4. Stumpf J, *et al.* *CurrOncol Rep.* 2024;26(2):136-146 5. Al-Sawaf O, *et al.* *N Engl J Med.* 2025.

EVIDENCIA DE IBRUTINIB + VENETOCLAX

Ibrutinib + venetoclax: tratamiento finito y oral¹

Ibrutinib + venetoclax es el único tratamiento oral de una sola toma al día^{1,2}



13,8 meses
de tratamiento I+V¹

3 ciclos*

Ibrutinib

12 ciclos

Ibrutinib +
venetoclax

Los pacientes tienen preferencia
por tratamientos **finitos y orales**
frente a los continuos²

Tiempo libre de tratamiento

Ibrutinib + venetoclax
posee flexibilidad de dosis

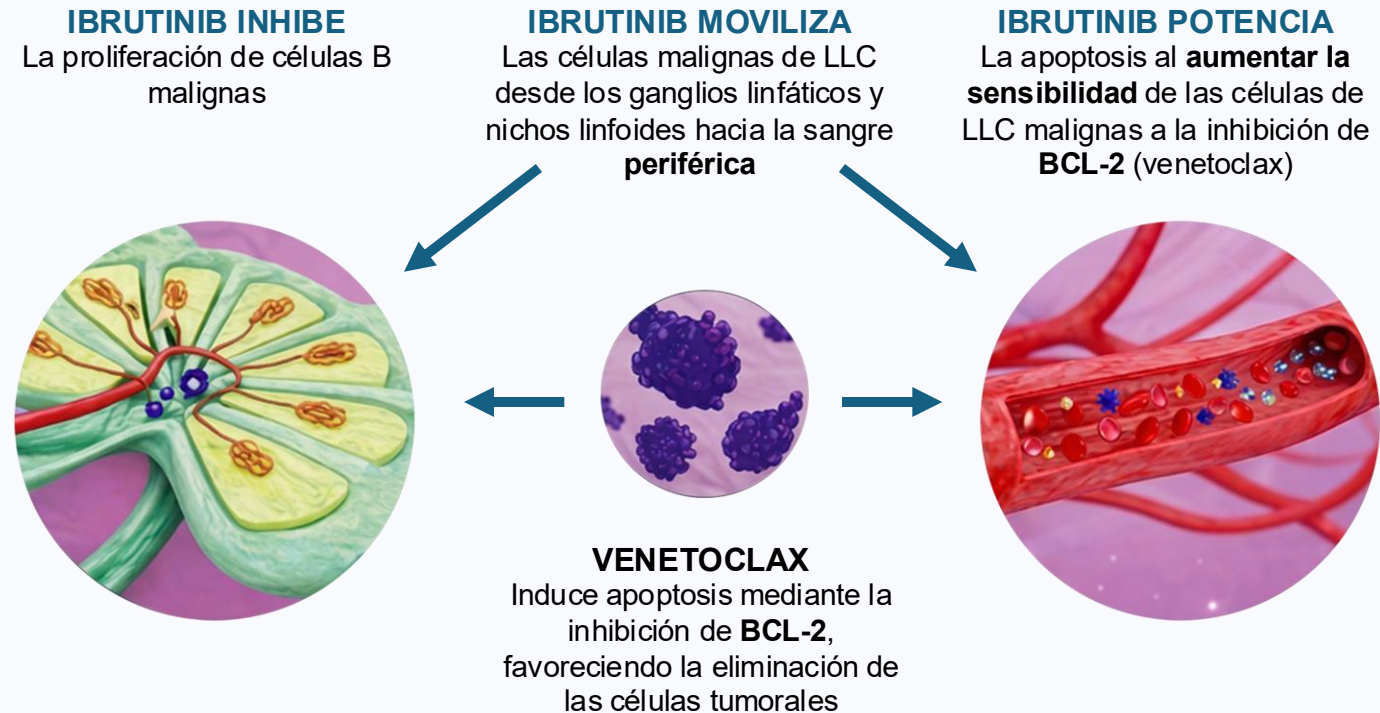
El ajuste de dosis puede ayudar
a manejar los EA manteniendo la eficacia
a largo plazo^{1,3}

*Cada ciclo corresponde a 28 días.
EA: eventos adversos.

La sinergia de I+V

Ibrutinib y venetoclax actúan de forma sinérgica para eliminar las células de LLC en el organismo¹

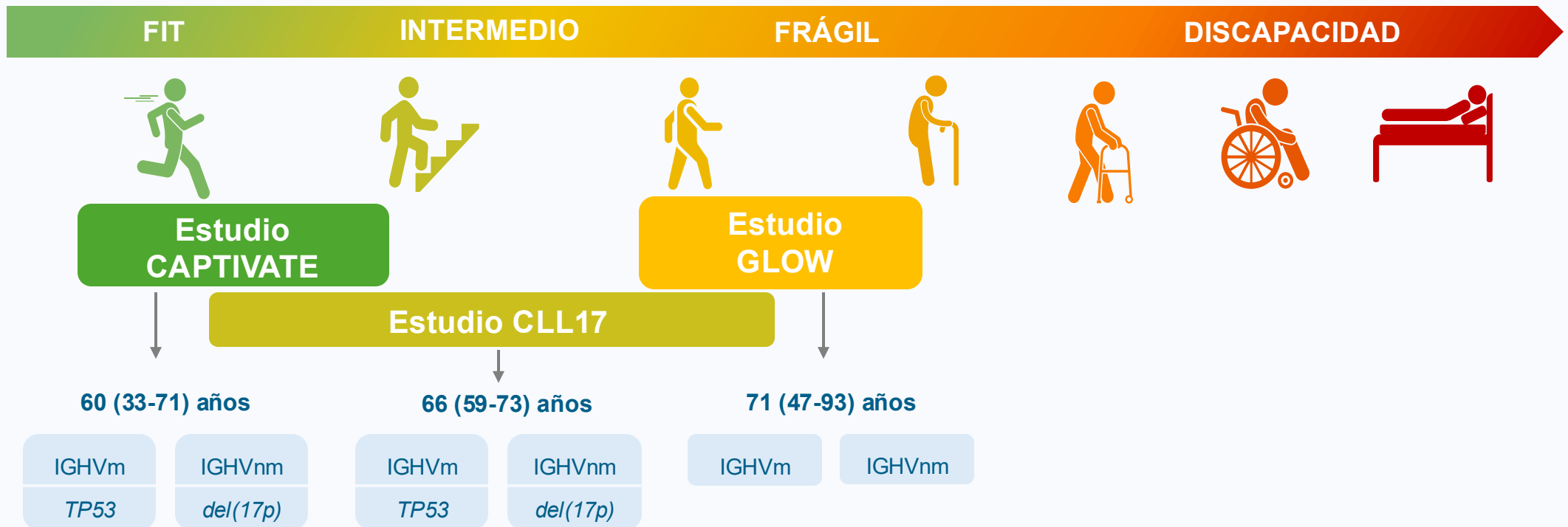
Gracias a su acción dirigida en los ganglios linfáticos y nichos circundantes, **ibrutinib moviliza a las células de LLC hacia la sangre periférica** y las expone a los efectos **apoptóticos y antiproliferativos** de la combinación¹



Adaptada de Munir T, et al. (2025).¹Original disponible en anexos.

I+V es el único tratamiento finito oral con evidencia en todos los perfiles de pacientes¹⁻⁵

Incluidos pacientes con *TP53* mutado o *del(17p)*



Adaptada de Dapp *et al.* (2014)⁶ y Goede V. *et al.* (2021)⁷ Original disponible en anexos.

I+V: ibrutinib + venetoclax; TP53: *tumor protein 53*; del(17p): delección del brazo corto del cromosoma 17; IGHV: región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas; m: mutadas; nm: no mutadas.
1. Tedeschi A, *et al.* Leukemia. 2025. 2. Al-Sawaf O, *et al.* N Engl J Med. 2025. 3. Niemann CU, *et al.* Lancet Oncol. 2023;24:1423–1433. 4. Hernández-Rivas JA, *et al.* Poster #1579. EHA Congress; junio 2025; 5. Kater AP, *et al.* NEJM. 2022;1(7):1-13. 6. Dapp U, *et al.* BMC Geriatr. 2014;14:141. 7. Goede V, *et al.* Lancet Healthy Longev. 2021;2(11):e736-e745.

I+V posee evidencia en ensayos clínicos a largo plazo

Medianas de seguimiento:

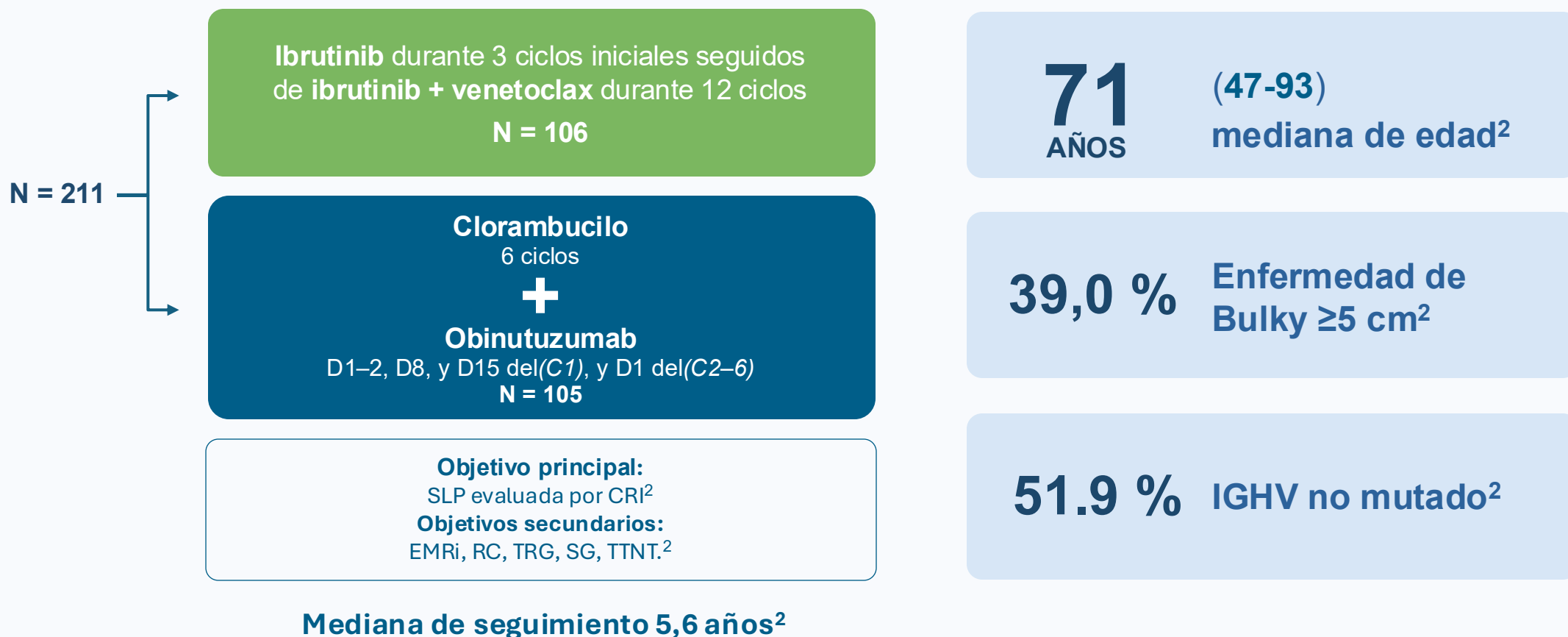


Estudio GLOW, diseño y características basales

Diseño del estudio y características basales

Eficacia

Seguridad



Estudio GLOW, eficacia

Diseño del estudio y características basales

Eficacia

Seguridad

Con I+V

EMR

1 de cada 2 pacientes alcanzan EMRi^{#1}

SG

Única combinación finita con beneficio estadístico en SG^{&1-4}

SLP

En 5,6 años, 1 de cada 2 pacientes no ha recaído ni fallecido^{*1}

TTNT

Se prolonga el TTNT independientemente del estado mutacional de IGHV¹
IGHVm: 80,3 %^{^1} IGHVnm: 79,3 %¹

[#]En sangre periférica a los 3 meses de terminar el tratamiento. La EMRi se evaluó mediante secuenciación de nueva generación (NGS) 10⁻⁴ en el Estudio GLOW. Tasa de EMRi: 64 % con I+V.¹ Extraído de la gráfica C de la Figura 1 de Niemann CU, *et al.* Póster #1871. ASH 2024.

[§]HR: 0,459 (IC 95 %, 0,271-0,776); P = 0,0029. Extraído de la Gráfica A de la Figura 2 de Niemann CU, *et al.* Póster #1871. ASH 2024.

^{*}SLP (I+V): 51,7 % vs. 18,1 %; HR:0,273 (IC 95 %, 0,186-0,401); P <0,0001.¹ Extraído de la Gráfica A de la Figura 1 de Niemann CU, *et al.* Póster #1871. ASH 2024.

[^]TTNT: I+V (IGHVnm): 20,7 % (n = 67); TTNT: I+V (IGHVm): 19,7 % (n = 32). Extraído de la Gráfica B de la Figura 3 de Niemann CU, *et al.* Póster #1871. ASH 2024.

EMR: enfermedad mínima residual; EMRi: enfermedad mínima residual indetectable; HR: hazard ratio; I+V: ibrutinib + venetoclax; IC: intervalo de confianza; IGHV: región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas; m: mutadas; NGS: next-generation sequencing; nm: no mutadas; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TTNT: tiempo hasta el siguiente tratamiento.

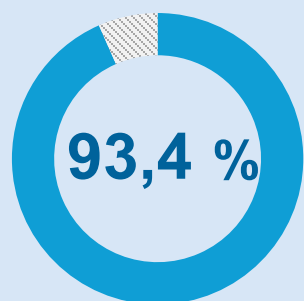
1. Niemann CU, *et al.* Póster #1871. ASH Annual Meeting; diciembre 2024; 2. Eichhorst B, *et al.* NEJM 203; 3. Fischer K, *et al.* NEJM 2019; 4. Woyach JA, *et al.* The Lancet 2024

Estudio GLOW, perfil de seguridad[^]

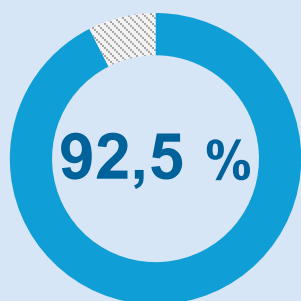
Diseño del estudio y características basales

Eficacia

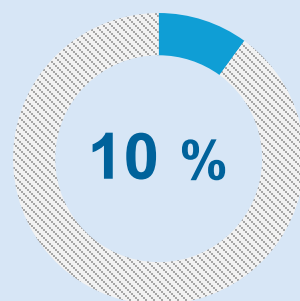
Seguridad



Pacientes libres de FA grado 3/4¹



Pacientes libres de HTA Grado 3/4¹



Pacientes discontinuados por EA¹

Eventos adversos de grado 3 o 4 que ocurrieron en el $\geq 5\%$ en 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 - meses, mediana (rango)	13,8 (0,7-19,5)	
Eventos adversos - n (%)	Grado 3/4	Grado 5
Pacientes con ≥ 1 efecto 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
Insuficiencia cardíaca	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)
Ictus isquémico	0	1 (0,9)
Neoplasia maligna	0	1 (0,9)
Paro cardíaco	0	1 (0,9)
Síndrome de lisis tumoral	0	0

Extraída de Kater AP, et al. (2022).¹

[^]Para mayor información acerca del perfil de seguridad consultar las secciones 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica de Ibrutinib.

Mediana de seguimiento: 27,7 meses.¹

*15 ciclos de 28 días equivalen a 13,8 meses para ibrutinib-venetoclax, y 6 ciclos de 28 días equivalen a 5,5 meses para clorambucilo-obinutuzumab. Los pacientes pueden tener tiempos de exposición al tratamiento que superen estos límites debido a las interrupciones del ciclo.

[†] Incluye "disminución del recuento de neutrófilos". Tasas de neutropenia febril (grado ≥ 3): 1,9% para ibrutinib-venetoclax frente al 2,9% para clorambucilo-obinutuzumab.

[‡] Incluye múltiples términos preferidos. Solo se produjo neumonía (grado ≥ 3) en el 5% o más de los pacientes en los grupos de 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 grupo de ibrutinib-venetoclax, 3 casos de diarrea (grado ≥ 3) se resolvieron o mejoraron tras una mediana de 9,0 días.

EA: eventos adversos; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial;

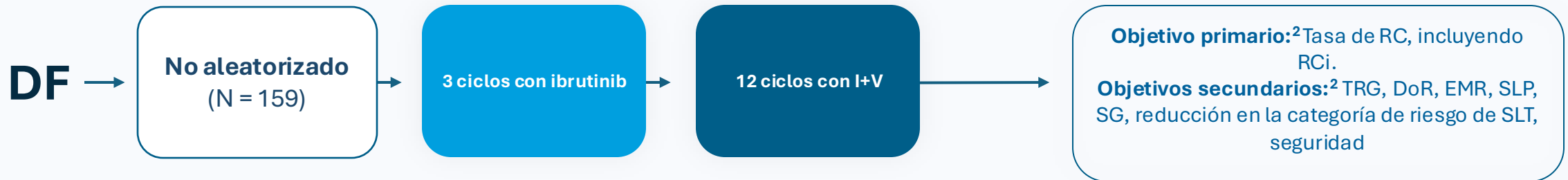
1. Kater AP, et al. NEJM Evid. 2022 Jul;1(7).

Estudio CAPTIVATE-Cohorte DF: diseño del estudio y características basales

Diseño del estudio y características basales

Eficacia

Seguridad



Mediana de seguimiento 5,5 años¹

60 (33-71)
AÑOS¹ Mediana de edad¹

17 %
del(17p) y/o TP53m¹

30 %
Pacientes con enfermedad de Bulky¹

del(17p): delección del brazo corto del cromosoma 17; **DF:** duración fija; **DoR:** duración de la respuesta **EMRi:** enfermedad mínima residual indetectable; **I+V:** ibrutinib + venetoclax; **RC:** respuesta completa; **RCi:** respuesta completa con recuperación incompleta de la médula ósea; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SG:** supervivencia global; **SLT:** síndrome de lisis tumoral; **TP53:** tumor protein 53; **TRG:** tasa de respuesta global; **TTNT:** tiempo hasta el siguiente tratamiento.

1. Wierda WG, *et al.* Comunicación oral #156. EHA Congress; junio 2025; 2. Tam CS, *et al.* Blood. 2022;139(22):3278-3289.

Estudio CAPTIVATE, eficacia

Diseño del estudio y características basales

Eficacia

Seguridad

Con I+V

EMR

3 de cada 4 pacientes alcanzan EMRi*¹

SG

A 5,5 años, el **96 %** de los pacientes **siguen vivos**²

SLP

9 de cada **10[†]** pacientes **sin progresión a 3 años**³

TTNT

6 de cada 10 pacientes **sin progresión a 5,5 años**³
En **5,5 años**, **7 de cada 10** pacientes **NO** iniciaron una 2L de tratamiento²

*Mejor EMRi en sangre periférica reportada en población por intención de tratar. La EMR se evaluó mediante citometría de flujo <10⁻⁴.

†88%

2L: segunda línea; EMRi: enfermedad mínima residual indetectable; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TTNT: tiempo hasta el siguiente tratamiento.

1. Tam CS, *et al.* Blood. 2022;139(22):3278-3289. 2. Wierda WG, *et al.* Comunicación oral #156 presentada en el 30th EHA Congress; junio 2025. 3. Tedeschi A, *et al.* Leukemia. 2025

Estudio CAPTIVATE, perfil de seguridad[^]

Diseño del estudio y características basales

Eficacia

Seguridad

Todos los pacientes tratados (n = 159), n(%)

EA	Cualquier grado	Grado 3/4
EA más comunes*		
Diarrea	99 (62)	5 (3)
Náuseas	68 (43)	2 (1)
Neutropenia	66 (42)	52 (33)
Artralgia	55 (33)	2 (1)
Hipertensión	25 (16)	9 (6)
Reducción del recuento de neutrófilos	16 (10)	8 (5)
Otros EA de interés clínico		
Fibrilación auricular	7 (4)	2 (1)
Hemorragia mayor [†]	3 (2)	2 (1)
Parámetros de seguridad del laboratorio		
Hematología		
Reducción de neutrófilos	115 (72)	60 (38)
Reducción de plaquetas	94 (59)	20 (13)
Reducción de hemoglobina	31 (19)	0
Química		
Reducción del calcio corregido	61 (38)	1 (1)
Reducción de potasio	39 (25)	4 (3)
Reducción ácido úrico	34 (21)	34 (21)
Reducción de la creatinina	27 (17)	0

Extraída de Tam CS, et al. (2022).¹

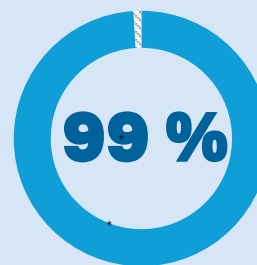
[^]Para mayor información acerca del perfil de seguridad de Ibrutinib consultar las secciones 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica.
Mediana de seguimiento: 27,9 meses.¹

*EA de cualquier grado ocurridos en el 30 % de los pacientes o de grado 3/4 ocurridos en el 5 % de los pacientes.

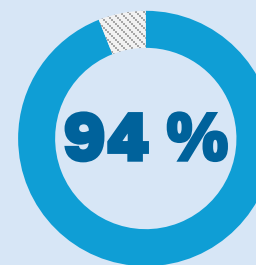
[†]La hemorragia grave se identificó mediante la consulta estandarizada de MedDRA para hemorragia, excluyendo los términos del laboratorio.

EA: eventos adversos; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial.

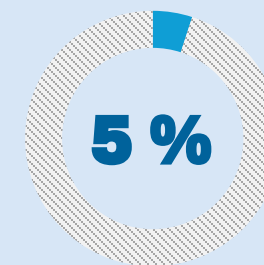
1. Tam CS, et al. Blood. 2022;139(22):3278-3289.



Pacientes libres de FA Grado 3/4¹



Pacientes libres de HTA Grado 3/4¹



Pacientes que discontinuaron por EA¹

92 %

de los pacientes completaron el tratamiento¹

Estudio CLL17, diseño del estudio

Diseño del estudio

Características basales

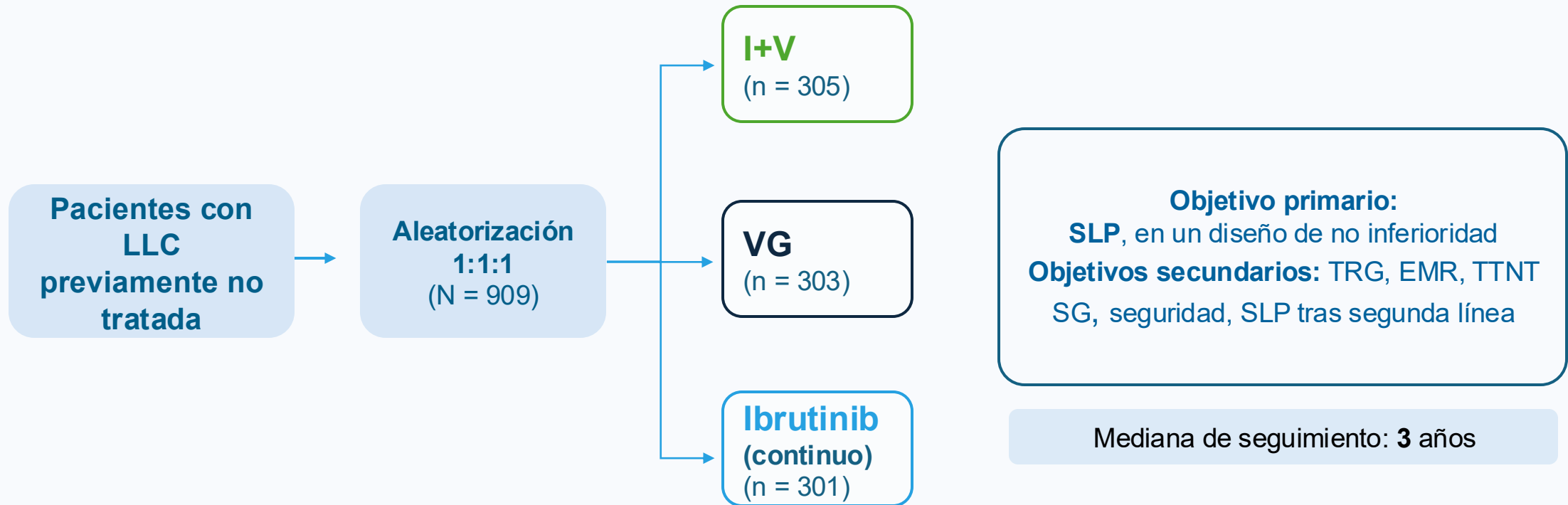
EMR

SLP

TTNT

SG

Seguridad



Estudio CLL17, características basales

Diseño del estudio

Características basales

EMR

SLP

TTNT

SG

Seguridad

	I+V (n = 305)	VG (n = 303)	Ibrutinib (n = 301)
Edad Media, (IQR) >65 años	66 (59-73) 51,8 %	66 (58-71) 51,2 %	65 (59-72) 48,5 %
CIRS score* Media (IQR) Puntuación >6	3 (1-5) 16,1 %	3 (1-6) 18,5 %	3 (1-6) 16,6 %
Pacientes unfit, n ¹ (%) ²	136 (44,6)	134 (44,5)	130 (43,2)
Aclaramiento de creatinina Media, ml/min (IQR)	77,3 (64,3–95,9)	79,3 (64,1–99,2)	80,1 (66,0–98,8)
Mutación IGHV Mutado No mutado NE	42,3 % 56,4 % 1,3 %	42,6 % 56,4 % 1,0 %	41,9 % 56,8 % 1,3 %
Mutación del(17p) o TP53 No alterado Delección, mutación o ambas	91,8 % 8,2 %	92,4 % 7,6 %	93,0 % 7,0 %
Cariotipo <3 mutaciones ≥3 mutaciones [‡]	80,0 % 20,0 %	84,2 % 15,9 %	78,1 % 21,9 %

Un EEC sin restricciones

909 Pacientes
totales

66 AÑOS (59-77)
mediana de
edad²

56,5 % IGHV no
mutado

8,2 % del(17p) y/o
TP53m

44,1 % Pacientes
unfit (CIRS >6
+/- ClCr <70)

Tabla adaptada de Al-Sawaf O, *et al.* (2025) y Al-Sawaf O, *et al.* ASH. (2025).² Originales disponibles en anexos.

*Las puntuaciones en la *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) oscilan entre 0 y 56, y los valores más altos indican un mayor deterioro de la función de los sistemas orgánicos.

¹Definido por una puntuación en *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) >6 y/o una TFG <70 ml/min.

[‡]Los datos de ≥3 mutaciones se han obtenido mediante la suma de las categorías ≥3–<5 y ≥5 de la Tabla 1 de Al-Sawaf O, *et al.* 2025¹

CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*; **Del:** delección; **DF:** duración fija; **EEC:** ensayo clínico; ; **I+V:** ibrutinib + venetoclax ; **IGHV:** regiones variables de cadenas pesadas; **IQR:** rango intercuartílico; **NE:** no evaluado; **VG:** venetoclax + obinutuzumab
1. Al-Sawaf O, *et al.* N Engl J Med. 2025. 2. Al-Sawaf O, *et al.* Presentación oral. ASH Annual Meeting; diciembre 2025.

‡

Estudio CLL17, respuesta global completa y EMR

Diseño del estudio

Características basales

EMR

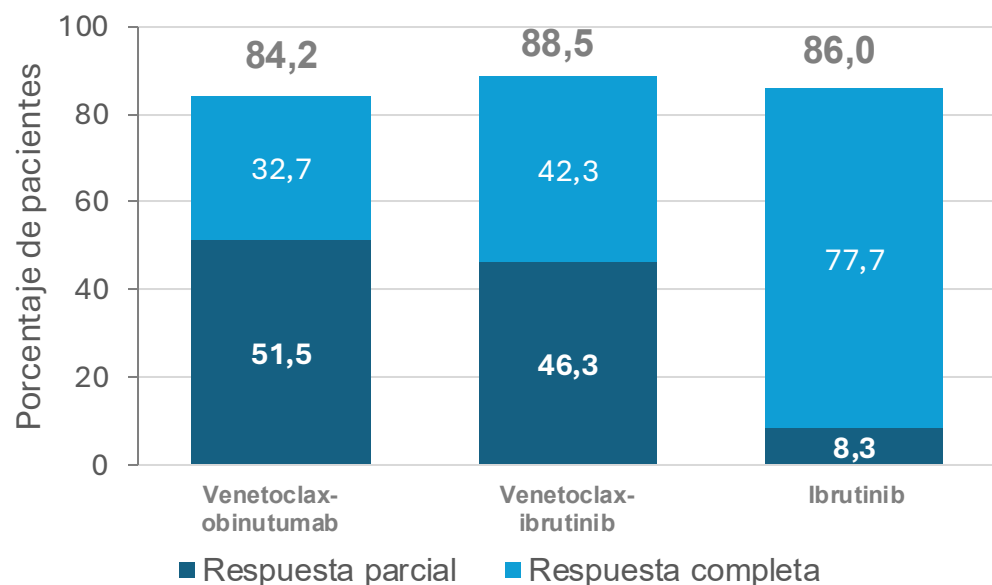
SLP

TTNT

SG

Seguridad

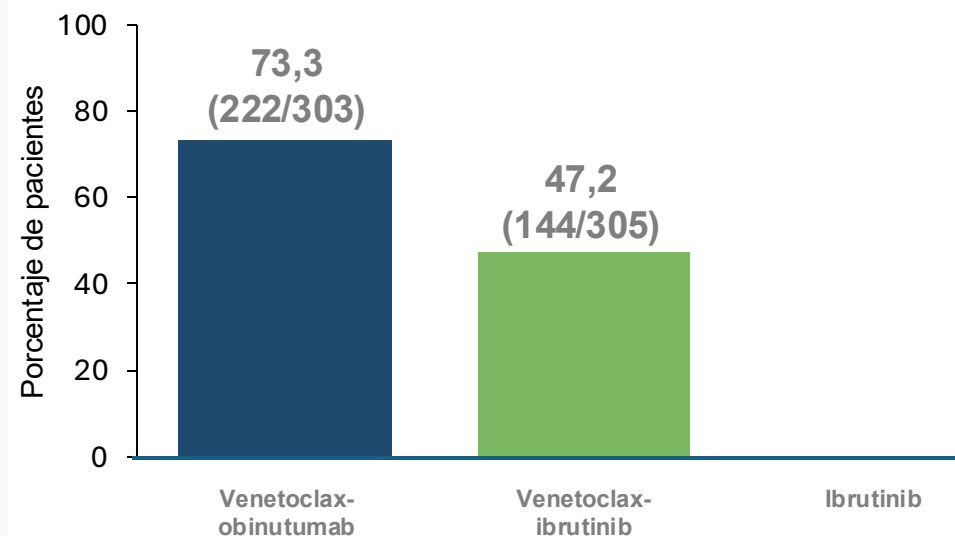
Tasa de respuesta global y completa



Adaptada de Al-Sawaf O, *et al.* (2025).¹ Original disponible en anexos.

Casi $\frac{1}{2}$ de los pacientes alcanzaron RC con I+V

EMR indetectable en sangre periférica



Adaptada de Al-Sawaf O, *et al.* (2025).¹ Original disponible en anexos.

$\frac{1}{2}$ de los pacientes alcanzaron EMRi con I+V*

*47,2 %.

EMR: enfermedad mínima residual; EMRi: enfermedad mínima residual indetectable; I+V: ibrutinib + venetoclax; MO: médula ósea; RC: respuesta completa; SP: sangre periférica.

1. Al-Sawaf O, *et al.* N Engl J Med. 2025.

Estudio CLL17, resultados de SLP a 3 años

Diseño del estudio

Características basales

EMR

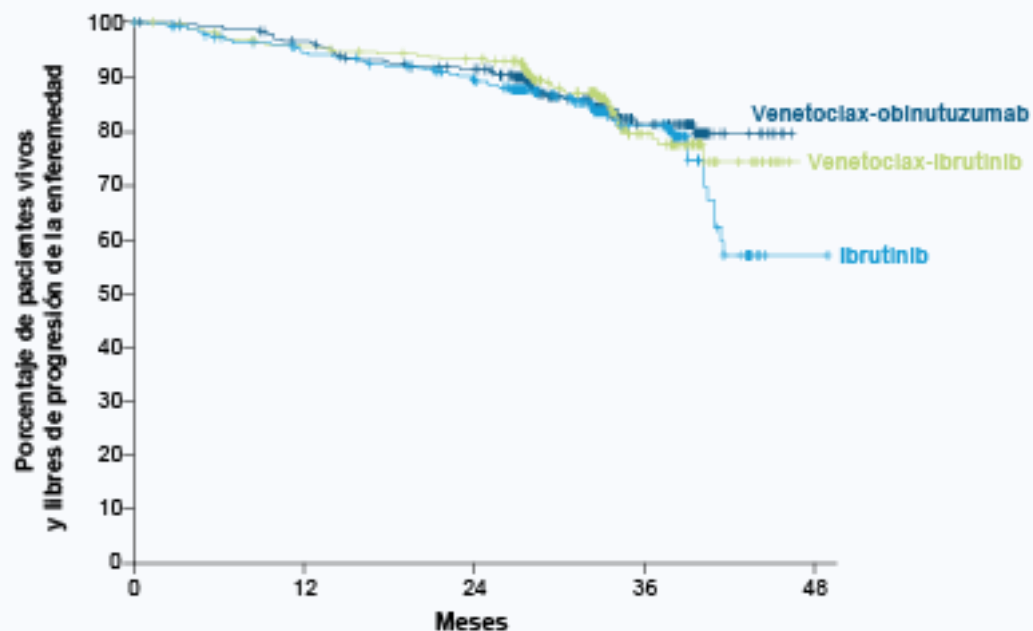
SLP

TTNT

SG

Seguridad

La combinación I+V de duración fija muestra una SLP no inferior frente a ibrutinib continuo



N.º de pacientes en riesgo

I+V	303	278	256	77	0
VG	305	278	267	82	0
I	301	267	243	94	1

SLP a 3 años:

I+V: **79,4 %**

HR 0,84 (IC 98,0 %: 0,53–1,32)

VG: **81,1 %**

Ibrutinib: **81,0 %**

Adaptado de Al-Sawaf O, *et al.* (2025).¹ Original disponible en anexos.

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; I+V: ibrutinib + venetoclax; SLP: supervivencia libre de progresión; VG: venetoclax + obinutuzumab.

1. Al-Sawaf O, *et al.* N Engl J Med. 2025.

Estudio CLL17, resultados de SLP a 3 años

Diseño del estudio

Características basales

EMR

SLP

TTNT

SG

Seguridad

I+V demuestra una SLP consistente, incluso en subgrupos de alto riesgo

	IGHV no mutado	IGHV mutado	<i>del(17p) / TP53</i> mutado	Cariotipo complejo
I+V	78,9 % HR vs. I: 0,81 (IC 95 %: 0,49-1,32)	80,0 % HR vs. I: 0,96 (IC 95 %: 0,51-1,79)	69,0 % HR vs. I: 0,70 (IC 95 %: 0,22-2,16]	82,3 % HR vs. I: 0,90 (IC 95 %: 0,36-2,25)
VG	75,8 % HR vs. I: 0,98 (IC 95 %: 0,61-1,59)	87,6 % HR vs. I: 0,66 (IC 95 %: 0,34-1,32)	62,0 % HR vs. I: 1,20 (IC 95 %: 0,40-3,59)	62,2 % HR vs. I: 1,98 (IC 95 %: 0,92-4,26)
Ibrutinib (continuo)	79,7 %	83,5 %	79,4 %	80,1 %

Adaptado de Al-Sawaf O, *et al.* (2025).¹ Original disponible en anexos.

del(17p): deleción del brazo corto del cromosoma 17; **DF**: tratamiento de duración fija; **HR**: hazard ratio; **I**: ibrutinib; **IC**: intervalo de confianza; **IGHV**: región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas; **I+V**: ibrutinib + venetoclax; **SLP**: supervivencia libre de progresión; **TP53**: *tumor protein p53*; **VG**: venetoclax + obinutuzumab.

1. Al-Sawaf O, *et al.* N Engl J Med. 2025.

Estudio CLL17, tiempo hasta el siguiente tratamiento

Diseño del estudio

Características basales

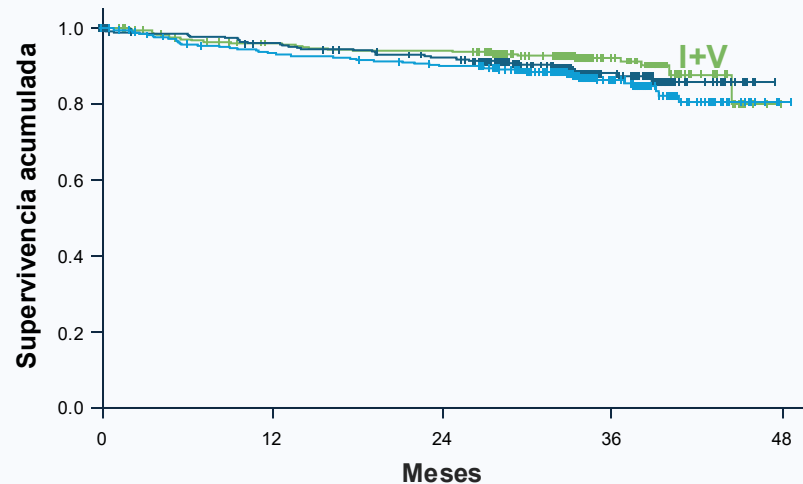
EMR

SLP

TTNT

SG

Seguridad



N.º de pacientes en riesgo

I+V	305	279	273	111	1
VG	303	280	263	95	0
I	301	272	260	130	2

I+V se asocia a un menor número de pacientes que requieren tratamiento posterior, en línea con un TTNT más prolongado

Adaptada de Al-Sawaf O, *et al.* (2025).¹ Original disponible en anexos.

Estudio CLL17, resultados de SG a 3 años¹

Diseño del estudio

Características basales

EMR

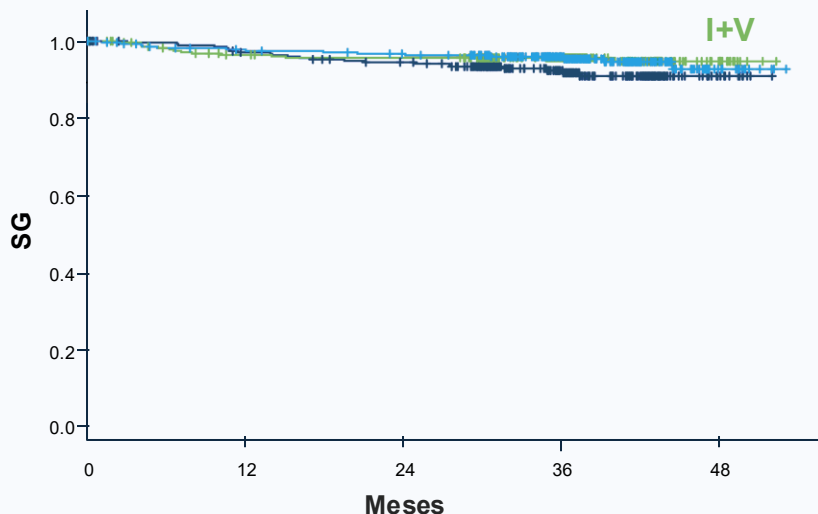
SLP

TTNT

SG

Seguridad

95,7 % con
ibrutinib en
tratamiento
continuo*¹
91,5 % con VG¹



N.º de pacientes en riesgo

I+V	305	281	279	114	1
VG	303	284	269	102	0
I	301	284	276	141	2

I+V muestra una
supervivencia global
a 3 años del
96 %

Adaptada de Al-Sawaf O, *et al.* (2025).¹ Original disponible en anexos.

*Comparación I+V vs I: HR = 0,96 (IC 95 %: 0,45–2,05).

HR: hazard ratio; I+V: ibrutinib + venetoclax; I: ibrutinib; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; VG: venetoclax + obinutuzumab.

1. Al-Sawaf O *et al.* Blood. 2025;146(Suppl 1):1.

Estudio CLL17, perfil de seguridad#

Diseño del estudio

Características basales

EMR

SLP

TTNT

SG

Seguridad

Incidencia de muertes

I+V (n = 303)

13 muertes (4,3 %)



VG (n = 295)

22 muertes (7,3 %)



Ibrutinib
continuo (n = 298)

14 muertes (4,6 %)



Muerte relacionada con una infección



Muerte por causas cardíacas



Otras causas

Adaptada de Al-Sawaf O, *et al.* (2025).¹ Original disponible en anexos.

#Para mayor información acerca del perfil de seguridad de IbrutinibA® consultar las secciones 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica.

*El 22,1 % de los pacientes tratados con I+V notificaron infecciones de grado 3; el 0,7 % de grado 4 y el 2,3 % de grado 5. Datos extraídos de la Tabla 2 de Al-Sawaf O *et al.* NEJM 2025.

§El 29,8 % de los pacientes tratados con I+V notificaron infecciones de grado 3, un 1 % de grado 4 y un 4,1 % de grado 5. Datos extraídos de la Tabla 2 de NEJM 2025.

^El 21,1 % de los pacientes tratados con Ibrutinib continuo notificaron infecciones de grado 3, el 2,7 % de grado 4 y el 1,0 % de grado 5. Datos extraídos de la Tabla 2 de NEJM 2025.

EA: evento adverso; I+V: ibrutinib + venetoclax; SLT: síndrome de lisis tumoral; VG: venetoclax + obinutuzumab.

1. Al-Sawaf O, *et al.* N Engl J Med. 2025.

I+V mostró un perfil de seguridad tolerable, sin que se hayan observado nuevas alertas de seguridad¹

Los eventos cardíacos graves fueron menos frecuentes vs. I continuo¹
(I+V: 6,6 %, VG: 3,4 %, I: 10,4 %)

Las infecciones de grado ≥ 3 fueron 25,1 % I+V*, 34,9 % VG[§], 24,8 % I continuo^{^1}

Sin casos clínicos de SLT con I+V¹

Estudio CLL17, perfil de seguridad#

Diseño del estudio

Características basales

EMR

SLP

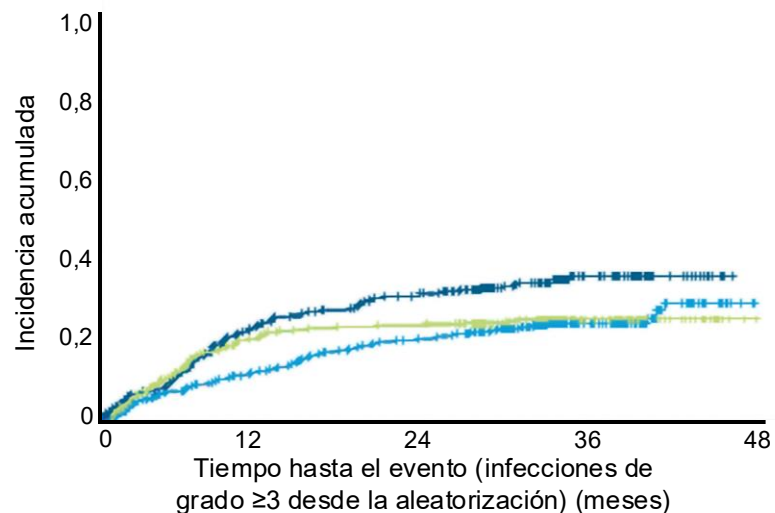
TTNT

SG

Seguridad

Cuando finaliza el tratamiento con I+V, cesa la aparición de EA¹

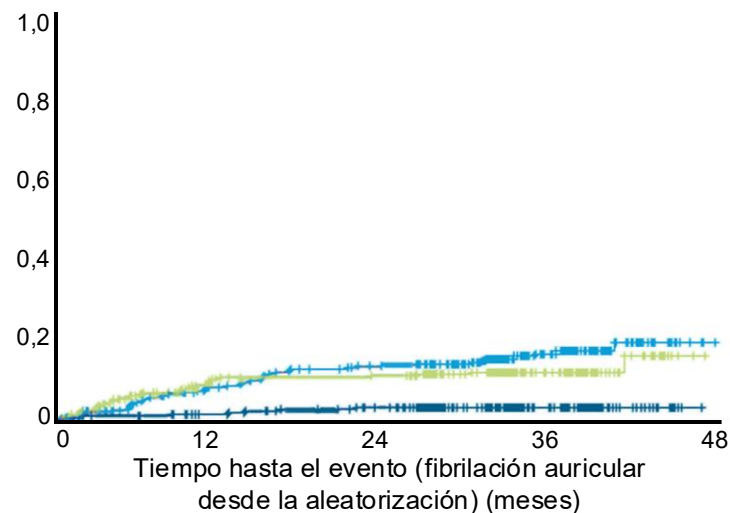
A. Tiempo hasta infección grave



N.º de pacientes en riesgo

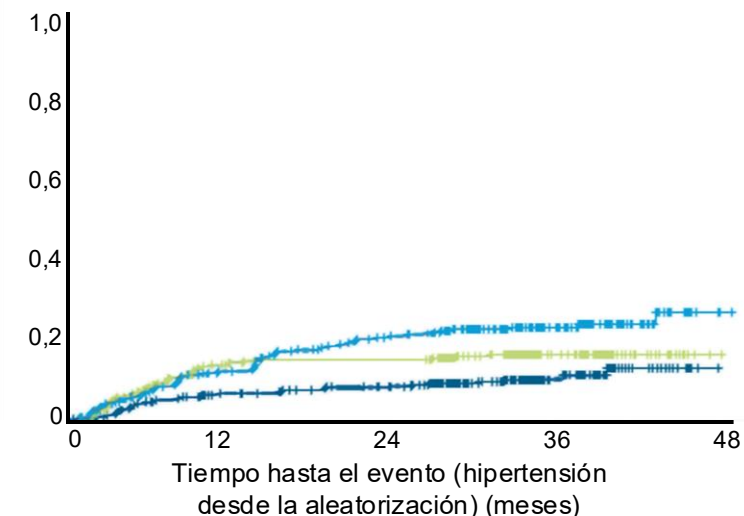
	0	12	24	36	48
I+V	295	221	195	69	0
VG	303	231	223	90	0
I	298	251	225	109	2

B. Tiempo hasta fibrilación auricular



	0	12	24	36	48
I+V	295	278	261	100	0
VG	303	254	249	101	2
I	298	260	239	121	3

C. Tiempo hasta hipertensión



	0	12	24	36	48
I+V	295	261	242	89	0
VG	303	239	233	95	2
I	298	247	216	106	3

Adaptada de Al-Sawaf O, *et al.* (2025)¹ Original disponible en anexos.

#Para mayor información acerca del perfil de seguridad de Ibrutinib consultar las secciones 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica.

ASH: American Society of Hematology; FA: fibrilación auricular; G ≥ 3 : grado ≥ 3 ; HTA: hipertensión arterial; I: ibrutinib; I+V: ibrutinib + venetoclax; VG: venetoclax + obinutuzumab.

1. Al-Sawaf O *et al.* Blood. 2025;146(Suppl 1):1.

EVIDENCIA EN VIDA REAL

Importancia de la evidencia en vida real (RWE)



Adaptada de Katkade *et al.* (2018)¹ Original disponible en anexos.

Evidencia en vida real de I+V: 551 pacientes incluidos

2728

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

Hernández Rivas JA¹, Muntañola Prat A², Sancho Ponce E³, Medina A⁴, Lluch García R⁵, De Oliveira AC⁶, Rodríguez Fernández A⁷, Soler JA⁸, Terol Castera MJ⁹, Machado Machado P¹⁰, Perez Encinas M¹¹, Romero Carmona R¹², Yáñez L¹³, García Martín P¹⁴, Mompó Icardo C¹⁵, Zubillaga Marbán E¹⁵

¹Hospital Universitario Infanta 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 Montecelo, Pontevedra, Spain; ¹³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria, Spain; ¹⁴Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, Spain; ¹⁵Johnson & Johnson, Madrid, Spain.

83 Primeros resultados en vida real de ibrutinib + venetoclax en pacientes con leucemia linfocítica crónica en primera línea: análisis de subgrupos por edad del estudio LI+VE

Hernández Rivas JA¹, Muntañola Prat A², Sancho Ponce E³, Medina A⁴, Lluch García R⁵, De Oliveira AC⁶, Rodríguez Fernández A⁷, Soler JA⁸, Terol Castera MJ⁹, Machado Machado P¹⁰, Perez Encinas M¹¹, Romero Carmona R¹², Yáñez L¹³, García Martín P¹⁴, Mompó Icardo C¹⁵, Zubillaga Marbán E¹⁵

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

Conclusiones

1 La combinación oral y fija de I+V mostró una efectividad prometedoras en pacientes en práctica clínica real. 2 Las características demográficas y clínicas de los pacientes, como edad avanzada, comorbilidades y riesgo CV moderado/alto, podrían seguir un perfil de seguridad mejorado. Los resultados observados redujeron la efectividad y tolerabilidad de I+V en este tipo de pacientes. 3 El perfil de seguridad fue favorable en ambos grupos de edad, con predominio de AAs de grado 1-2 y resolución o mejora de la mayoría de los AAs relacionados con el tratamiento, incluso en pacientes >65 años. Los datos de interrupción temporal y flexibilidad de dosis sugieren que estas estrategias comportan una vía de resolución de AAs exitosa en la mayoría de los casos tratados, en vida real.

TREATABILITY WITH IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX IN PATIENTS WITH CLL IN THE REAL-WORLD. THE ERIC INTERNATIONAL THRIVE STUDY



A. VISENTIN¹, T. CHATZIKONSTANTINOU², L. SCARFO³, P. TALIMTZI⁴, M. ANGELOPOULOU⁵, T. ARPAS⁶, L. BALLOTTA⁷, L. BENETATOS⁸, A. M. BERTOLO⁹, H. BUMBEA¹⁰, M. CAVALLARI¹¹, A. CHATZIDIMITRIOU¹², D. CHRANIUK¹³, A. CHRISTOFORIDOU¹⁴, F. CIBIEN¹⁵, A. CUNEO¹⁶, M.I. DEL PRINCIPLE¹⁷, M. DEODATO¹⁸, E. DERENZINI¹⁹, M. DOUBEK²⁰, F. ESPOSITO²¹, L. FARINA²², G. FAVRIN²³, I. FERRARIN²⁴, A. FRUSTACI²⁵, A. GALITZIA²⁶, M. GENTILE²⁷, I.R. IANCU²⁸, V. INNAO²⁹, K. JAMROZIAK³⁰, E. KALICINSKA³¹, M. KISLOVA³², I. KYRIAKOU³³, L. LAURENTI³⁴, E. LISTA³⁵, J. LOSCERTALES³⁶, A. MACHAIRAS³⁷, G. MARCATO³⁸, N. MASCHIO³⁹, E. MINGA⁴⁰, R. MOIA⁴¹, M. MURRU⁴², M. NICOLOSI⁴³, J. OLIVIERI⁴⁴, C. PAVLOVSKY⁴⁵, M. PAVLOVSKY⁴⁶, S. PEPE⁴⁷, E. PEREZ PERSONA⁴⁸, G. PETRUZZELLIS⁴⁹, G.M. RIGOLINI⁵⁰, A. SANNA⁵¹, M. SIAKANTARIS⁵², P. SPORTELETTI⁵³, O. STANCA⁵⁴, N. STAVROGIANNI⁵⁵, T. TADMOR⁵⁶, A. TOMASSO⁵⁷, M. VARETTONI⁵⁸, T. VASSILAKOPOULOS⁵⁹, E.G. VAZQUEZ⁶⁰, C. VITALE⁶¹, M. YASSIN⁶², M. ZDRENGHEA⁶³, K. ZIELONKA⁶⁴, L. TRENTINI⁶⁵, K. STAMATOPOULOS⁶⁶, P. GHIA⁶⁷

ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN VIDA REAL DE EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA COMBINACIÓN DE IBRUTINIB MÁS VENETOCLAX COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA EN ANDALUCÍA

Fernández de la Mata, M.¹, Aguirre Lora, A.¹, Medina Pérez, A.², García Martín, P.³, Puerta Puerta, JM.⁴, Galindo Navarro, P.⁴, Rodríguez Fernández, A.⁵, de León Marcano, E.⁶, Lamarca Eraso, L.⁷, Delgado Hidalgo, F.⁸, García Montero, M.⁹, Vázquez Díaz, S.¹⁰, Sánchez Ramírez, M.¹¹, Jiménez Moreno, M.¹², de la Cruz Vicente, F.¹³, Padilla Gómez, C.¹⁴, Berrueto Salazar, MJ.¹⁵, Ríos Herranz, E.¹⁶

¹H. Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Córdoba. ²H. Costa del Sol, Marbella. ³H. Clínico San Cecilio, Granada. ⁴H. Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación IBS, Granada. ⁵H. Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ⁶H. Universitario de Jaén. ⁷H. Santa Ana, Motril. ⁸H. Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁹H. de Antequera. ¹⁰H. Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva. ¹¹H. Universitario de Puerto Real. ¹²H. de la Avarquía, Vélez-Málaga. ¹³H. Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ¹⁴H. Universitario Torrecárdenas, Almería. ¹⁵H. Universitario de Jerez. ¹⁶H. Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

EHA2025
Congress
June 12-15 | Milan, Italy



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, Muntañola Prat A², Sancho Ponce E³, Medina A⁴, Lluch García R⁵, De Oliveira AC⁶, Rodríguez Fernández A⁷, Soler JA⁸, Terol Castera MJ⁹, Machado Machado P¹⁰, Perez Encinas M¹¹, Romero Carmona R¹², Yáñez L¹³, García Martín P¹⁴, Mompó Icardo C¹⁵, Zubillaga Marbán E¹⁵

¹Hospital Universitario Infanta 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 Montecelo, Pontevedra, Spain; ¹³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria, Spain; ¹⁴Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, Spain; ¹⁵Johnson & Johnson company, Madrid, Spain.

3903

Real-World Use of Fixed-Duration Ibrutinib+Venetoclax in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Pooled Analysis of REALITY-Worldwide and REALITY-2 Prospective Cohort Studies

Catherine Thieblemont¹, Emmanuelle Tchernonog², Talha Munir³, Oliver Miles⁴, Ingo Schwamer⁵, Ugo Conconi⁶, Vanessa Innao⁷, Anna Mele⁸, Danielle Leab⁹, Adriana Schlegel¹⁰, Ahmed Abou¹¹, Neil Kay¹², Galia Stern¹³, Tamar Tadmor¹⁴, Mark Hoffman¹⁵, Brian Koffman¹⁶, Boi Messaoui¹⁷, Sowmya Srikanthan¹⁸, Ein Fransoochi¹⁹, Christopher Abbassi²⁰, Peng Xu²¹, Christoph Tappach²², Claire Kawaguchi²³, Mohamed Fouad²⁴, Lori Parsi²⁵, Mark Widgust²⁶, Paolo Ghia²⁷

Evidencia de I+V en vida real

Li+VE: 93 pacientes¹

Mediana de edad

63 AÑOS (41-84)

Eficacia

RC/RCi: 61,9 %
Mediana de seguimiento 15,2 meses

Seguridad*

98,9 % de pacientes libres de
EA CV de grado ≥ 3 ⁸

% de discontinuaciones

2,2 %

IVANDA: 75 pacientes²

Mediana de edad

66 AÑOS (43-81)

Eficacia

TRG: 100 % RC: 90 %[†]

Seguridad*

93 % de pacientes libres de
EA CV grado 3/4⁹

% de discontinuaciones

4 %

REALITY –WW/-2³

Mediana de edad

66 AÑOS (37-87)

Eficacia

TRG: 89,8 % RC/RCi: 30,6 %
Seguimiento 9 ciclos

Seguridad*

98,9 % de pacientes libres de
EA CV grado 3/4[‡]

% de discontinuaciones

3,9 %

THRIVE⁴

Mediana de edad

65 AÑOS (56-70)

Eficacia

TRG: 96 %
Seguimiento ≥ 6 ciclos

Seguridad*

95 % de pacientes libres de
EA CV grado 3/4[^]

% de discontinuaciones

3,4 %

CV: cardiovascular; **Disc:** discontinuaciones; **EA:** evento adverso; **FA:** fibrilación auricular; **RC:** respuesta completa; **RCi:** respuesta completa con recuperación hematológica incompleta; **TRG:** tasa de respuesta global.

*Para mayor información acerca del perfil de seguridad de Ibrutinib consultar las secciones 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica.

⁸Extraído de la Tabla 6 de Hernández Rivas JA. Póster 2728 presentado en ASH 2025.

⁹Calculado del 4 % de pacientes que sufrieron FA de grado 3-4, un 3 % de pacientes notificaron HTA grado 3-4. Extraído de la Gráfica de Fernández de la Mata M, *et al.* Póster. SEHH-SETH 2025.

[†]N = 29

[‡]Calculado del 1,1 % de pacientes que presentaron infarto de miocardio de grado 3-4. Extraído de la Tabla 2 de Thieblemont, *et al.* Póster. ASH Annual Meeting; 2025.

[^]Calculado de un 3,0 % de los pacientes que notificaron arritmia supraventricular de grado 3/4, un 2,0 % notificaron hipertensión de grado 3/4. Datos extraídos de la Tabla 2 de Visentin A, *et al.* Póster. ASH 2025.

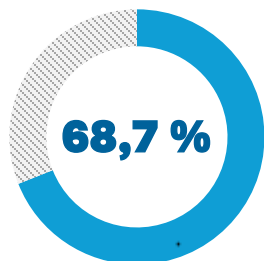
1. Hernández-Rivas A, *et al.* Póster 2728. ASH Annual Meeting; diciembre 2025. 2. Fernández de la Mata M, *et al.* Póster. SEHH-SETH; octubre 2025. 3. Thieblemont, *et al.* Póster. ASH Annual Meeting; diciembre 2025.

4. Visentin A, *et al.* Póster. ASH Annual Meeting; diciembre 2025.

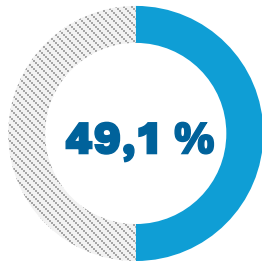
Evidencia de I+V en vida real: más de 1.000 pacientes tratados en España¹

Actualización LI+VE ASH'25

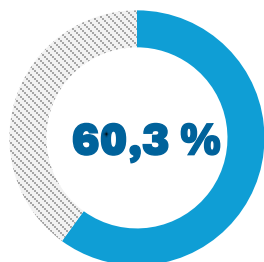
Características basales



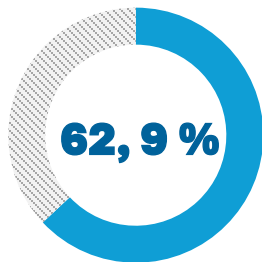
Comorbilidades



≥ 2 Comorbilidades



Riesgo CV medio-alto



Hipertensión basal

Reducción de dosis por EA

La mayoría de los EA que llevaron a discontinuación o a interrupción se resolvieron o mejoraron en pacientes con >2 comorbilidades.

Seguridad

No se notificó ninguna toxicidad cardiovascular que motivara la interrupción del tratamiento

0

**Muertes súbitas
FA grado ≥ 3
SLT
EA CV que llevaron a
discontinuación**

Estos resultados refuerzan la eficacia y seguridad de I+V no solo en pacientes FIT, sino también en pacientes con comorbilidades, de edad avanzada y unfit^{1,2}

CONCLUSIONES

Conclusiones

En la actualidad, **el foco del abordaje terapéutico** está puesto en las **terapias finitas**¹

I+V demostró tener una **eficacia comparable al tratamiento hasta progresión**²

Dadas las ventajas clínicas de la **terapia finita**, puede considerarse en la **mayoría de los pacientes**²

I+V es el único tratamiento finito oral con evidencia en todos los perfiles de pacientes, incluyendo los de alto riesgo, con una mediana de seguimiento de 67 meses²⁻⁴

Los resultados de eficacia y seguridad de I+V pueden observarse en la práctica clínica real mundial y en España, donde ya hay **más de 1.000 pacientes tratados**⁵⁻⁷

I+V: ibrutinib + venetoclax; **LLC**: leucemia linfocítica crónica.

1. Niemann CU, *et al.* Lancet Oncol. 2023. 2. Al-Sawaf O, *et al.* N Engl J Med. 2025. 3. Kater AP, *et al.* NEJM Evid. 2022. 4. Tam CS, *et al.* Blood. 2022. 5. Hernández-Rivas JA, *et al.* Poster. Congreso Tendiendo Puentes; noviembre 2025. 6. Visentin A, *et al.* Poster. ASH Annual Meeting; diciembre 2025. 7. Fernández de la Mata M, *et al.* Poster. SEHH-SETH; octubre 2025

**Se confirmó la eficacia y seguridad de ibrutinib +
venetoclax en todos los perfiles de pacientes¹⁻¹¹
incluso en aquellos de edad avanzada
y con fragilidad¹¹**

**TANTO EN EECC¹⁻⁷
COMO EN VIDA REAL⁸⁻¹¹**

EECC: ensayos clínicos.

1. Tedeschi A, *et al.* Leukemia. 2025. 2. Wierda WG, *et al.* Comunicación oral #156. EHA Congress; junio 2025; 3. Niemann CU, *et al.* Poster #1871. ASH Annual Meeting; diciembre 2024; 4. Al-Sawaf, *et al.* N Engl J Med. 2025 5. Niemann CU, *et al.* Lancet Oncol. 2023;24:1423-1433 (supplementary appendix). 6. Niemann CU, *et al.* Lancet Oncol 2023;24:1423–1433. 7. Hernández-Rivas JA, *et al.* Poster #1579 presentado en el 30th EHA Congress; 12-15 de junio 2025; Milan, Italia. 8. Hernández-Rivas A, *et al.* Póster 2728. ASH Annual Meeting; diciembre 2025. 9. Fernández de la Mata M, *et al.* Póster. SEHH-SETH; octubre 2025.. 10. Thieblemont, *et al.* Póster. ASH Annual Meeting; diciembre 2025. 11. Munir T, *et al.* Futur.Oncol. 2025

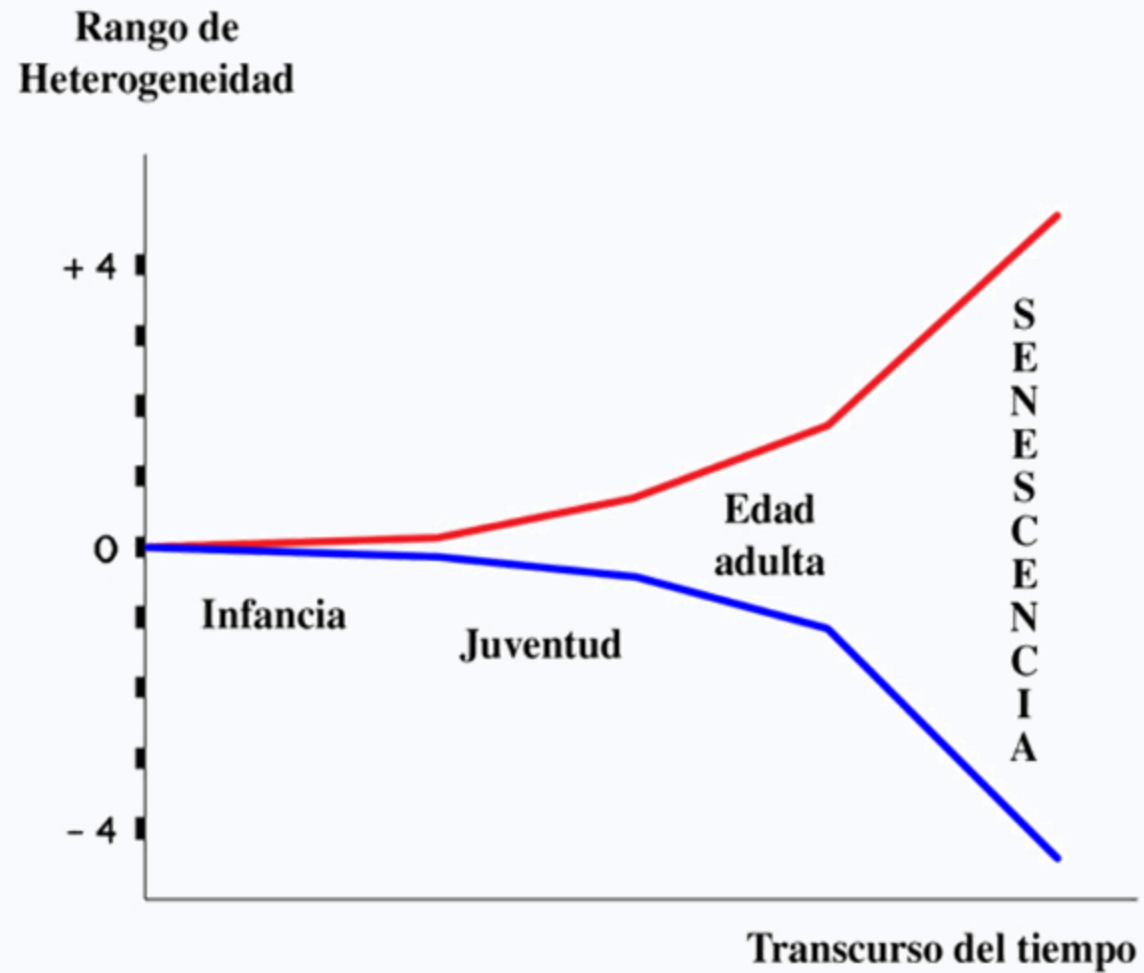
Ficha técnica

Ficha técnica de Ibrutinib disponible [AQUÍ](#)

Muchas gracias

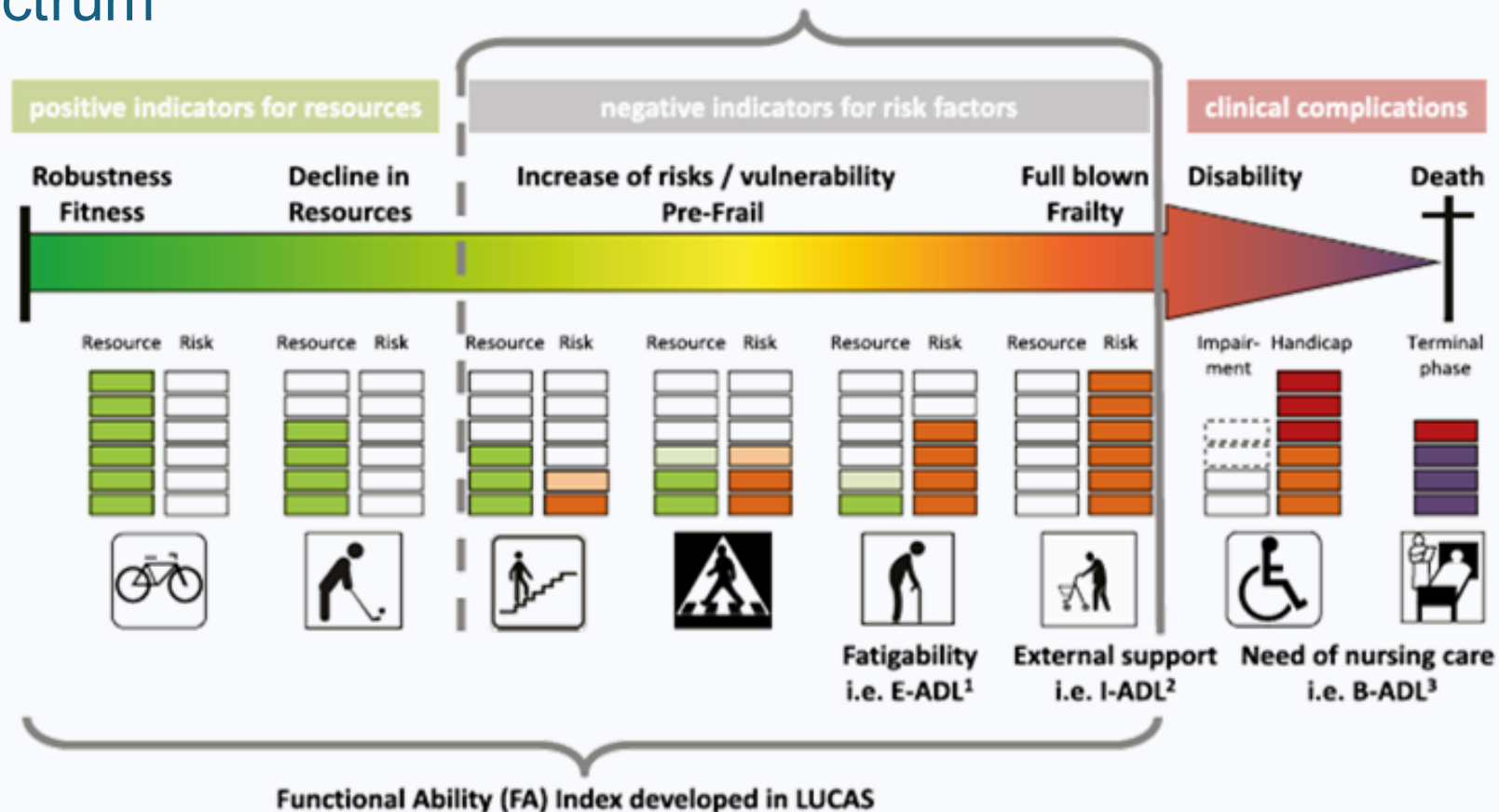
ANEXOS

ANEXO



ANEXO

Frailty spectrum



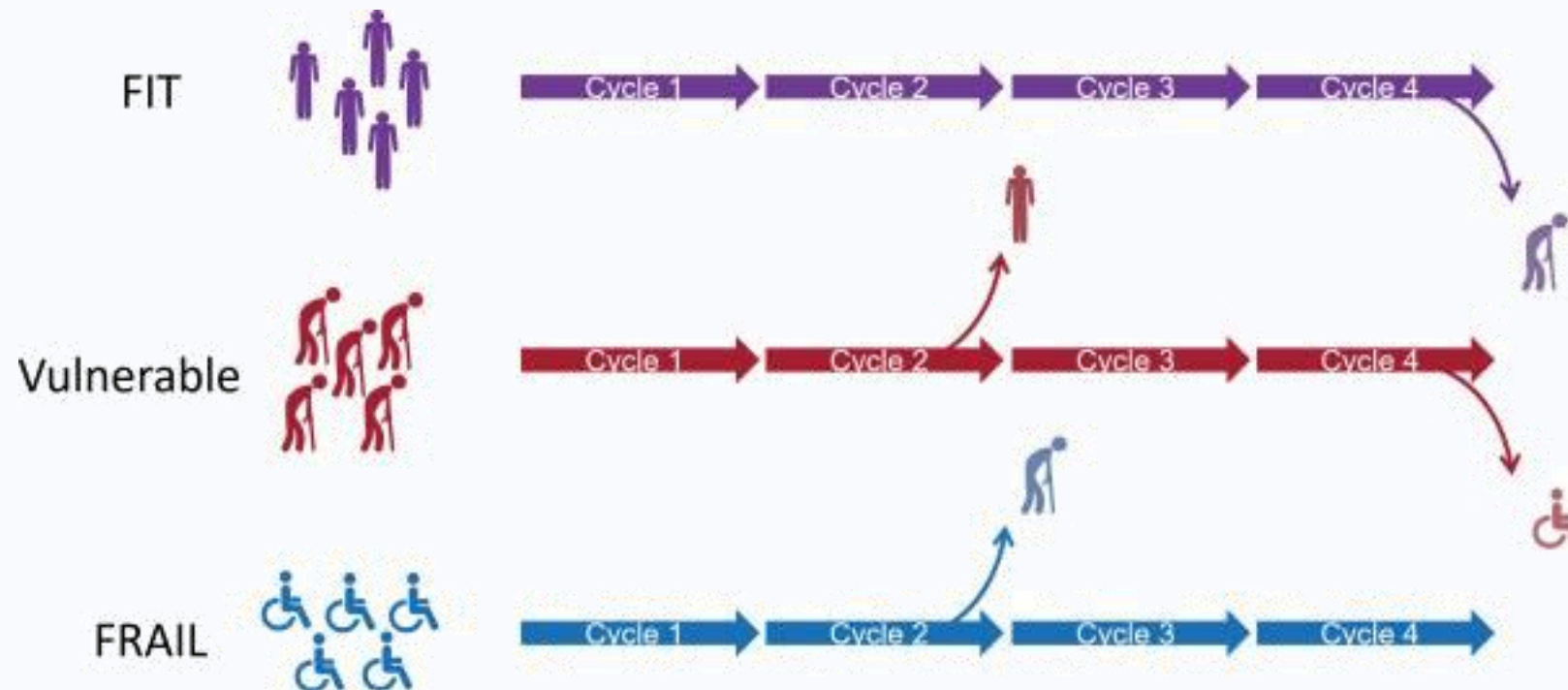
Based on the theoretical models of
Whitson H et al., J Gerontol Biol Sci Med Sci 2007; 62A(7): 728-730 and
Bergman H et al., Gérontology et société 2004; 109:15-29

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 4 Scheme of geriatric functional progression from independence to death underpinned with resources and risk factors in the LUCAS cohort.

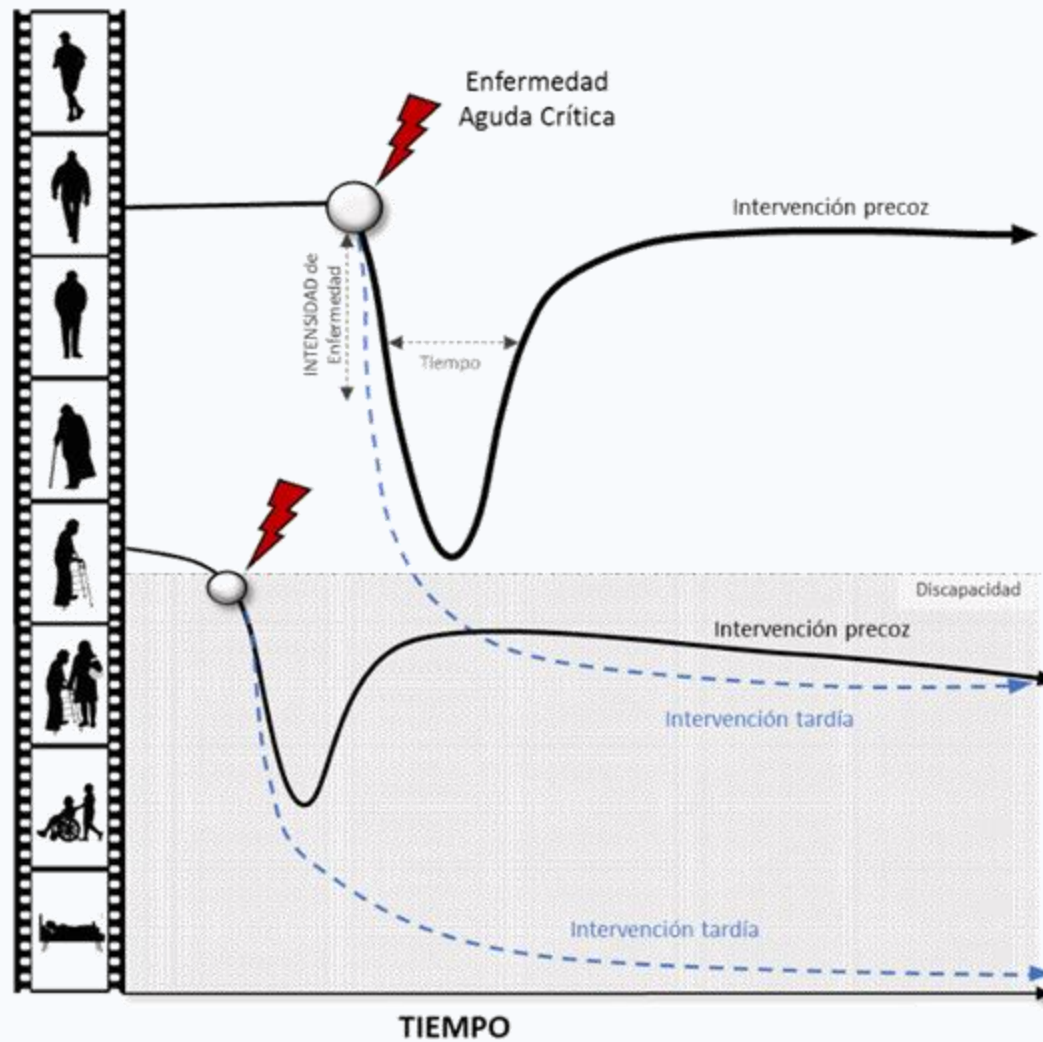
ANEXO

Fitness as a dynamic but potentially modifiable risk factor.

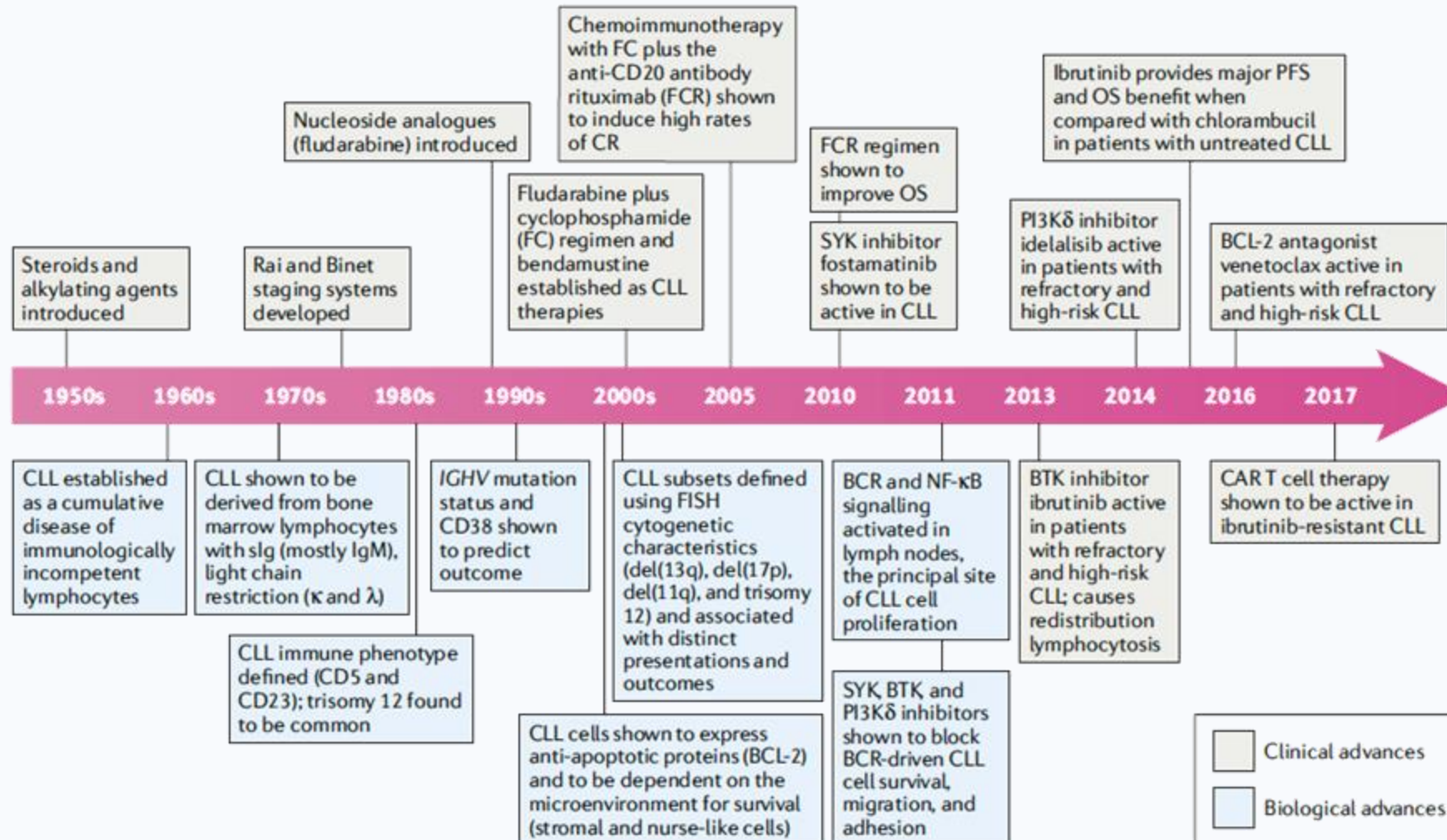


ANEXO

Figura 2



ANEXO

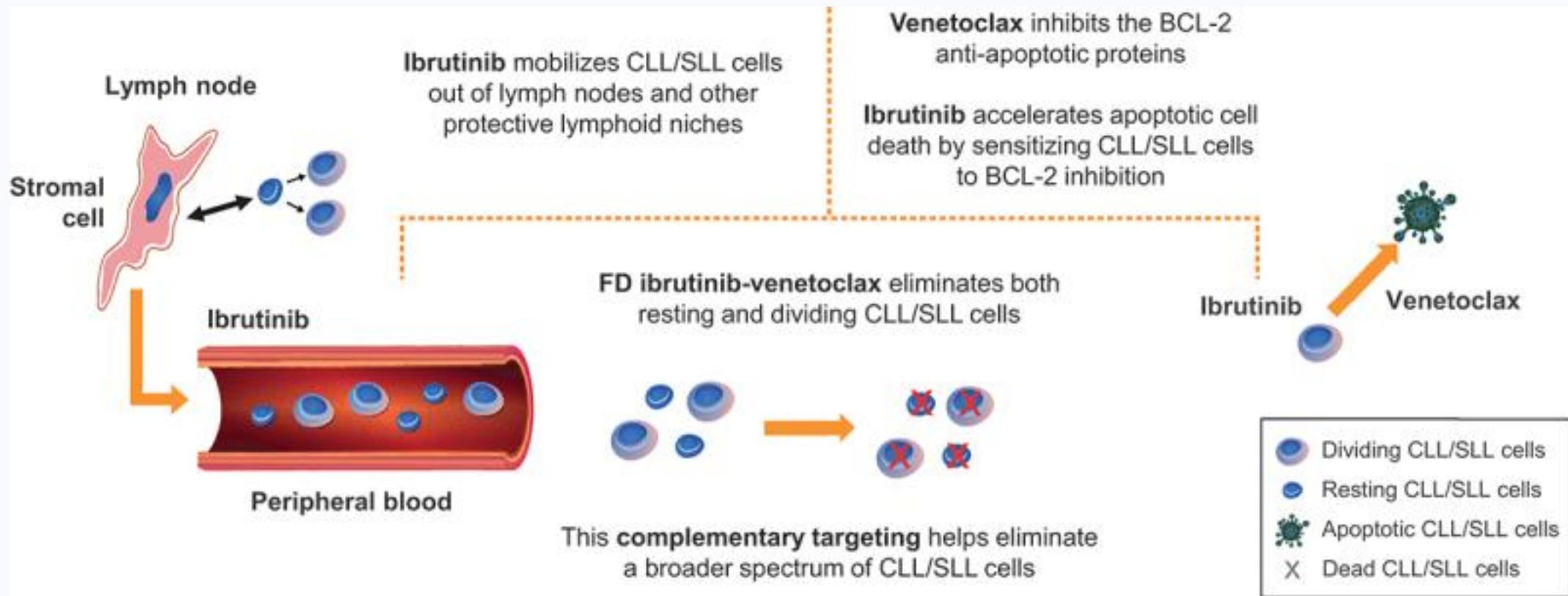


ANEXO

Evolución del tratamiento en la LLC

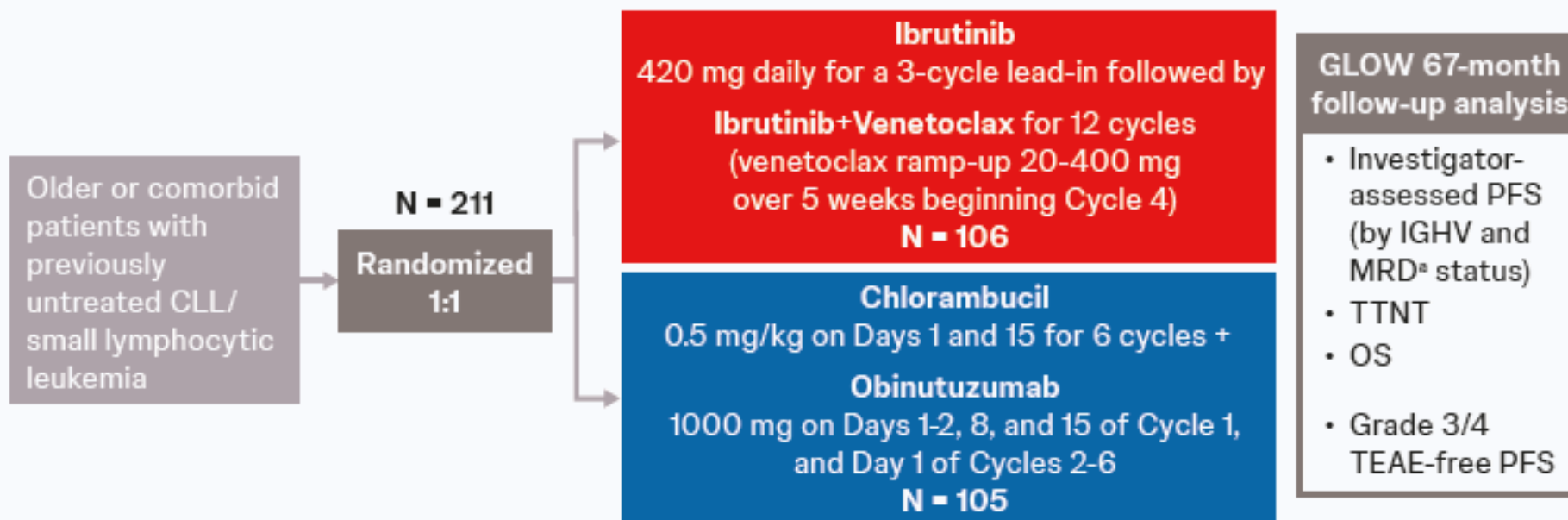


ANEXO



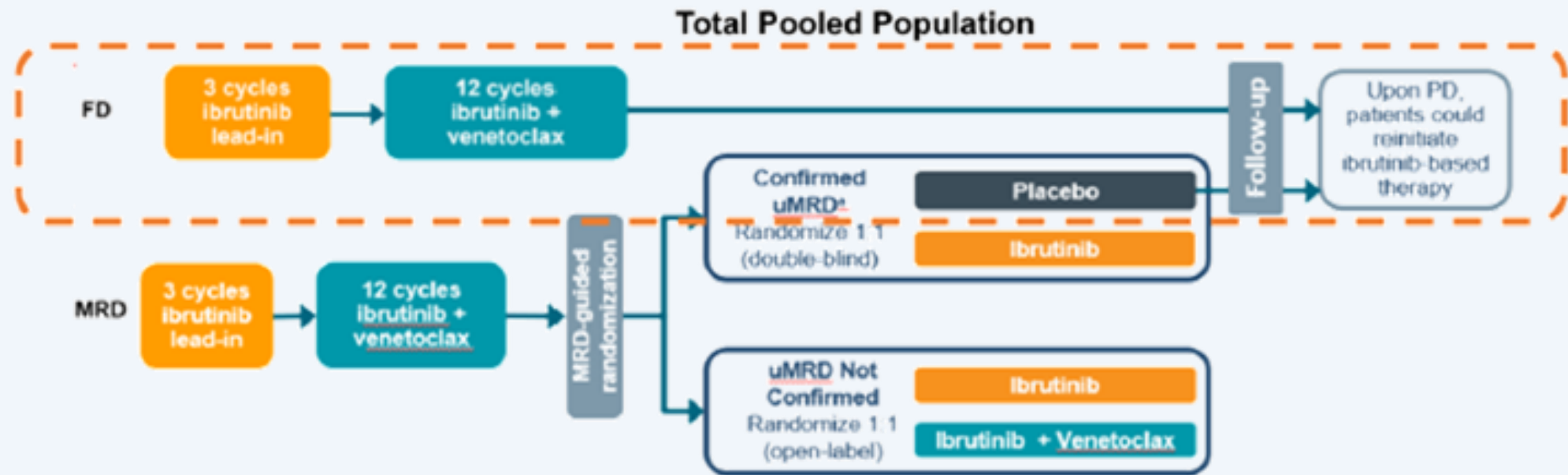
ANEXO

GLOW (NCT03462719) phase 3 clinical study design



^aMRD 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 (< 10⁻⁴); patients with ≥ 1 CLL cell per 10,000 leukocytes (≥ 10⁻⁴) were considered to have detectable MRD.

ANEXO



ANEXO

Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022;139(22):3278–3289.

Table 2. Treatment-emergent AEs

AEs	All treated patients (n = 159), n (%)	
	Any grade	Grade 3/4
Most common AEs*		
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)
Other AEs of clinical interest		
Atrial fibrillation	7 (4)	2 (1)
Major hemorrhage†	3 (2)	2 (1)
Laboratory safety parameters		
Hematology		
Neutrophils decreased	115 (72)	60 (38)
Platelets decreased	94 (59)	20 (13)
Hemoglobin decreased	31 (19)	0
Chemistry		
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 of any grade occurring in ≥30% of patients or grade 3/4 occurring in ≥5% of patients.

†Major hemorrhage was identified using the Standardized MedDRA Query for Hemorrhage, excluding laboratory terms.

ANEXO

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

Characteristic	Venetoclax-Obinutuzumab (N=303)	Venetoclax-Ibrutinib (N=305)	Ibrutinib (N=301)
Age			
Median (IQR) — yr	66 (58-71)	66 (59-73)	65 (59-72)
Age > 65 yr — no. (%)	155 (51.2)	158 (51.8)	146 (48.5)
Male sex — no. (%)	216 (71.3)	204 (66.9)	196 (65.1)
ECOG performance-status score of 0 — no. (%) [†]	184 (60.7)	188 (61.6)	186 (61.8)
CIRS score[‡]			
Median (IQR)	3 (1-6)	3 (1-5)	3 (1-6)
Score > 6 — no. (%)	56 (18.5)	49 (16.1)	50 (16.6)
Median creatinine clearance (IQR) — ml/min	79.3 (64.1-99.2)	77.3 (64.3-95.9)	80.1 (66.6-98.8)
Tumor lysis syndrome risk category — no./total no. (%)[§]			
Low	28/296 (9.5)	35/304 (11.5)	51/296 (17.2)
Intermediate	192/296 (64.9)	199/304 (65.5)	178/296 (60.1)
High	76/296 (25.7)	70/304 (23.0)	67/296 (22.6)
Binet stage — no./total no. (%)[¶]			
A	71/303 (23.4)	92/305 (30.2)	75/300 (25.0)
B	106/303 (35.0)	94/305 (30.8)	111/300 (37.0)
C	126/303 (41.6)	119/305 (39.0)	114/300 (38.0)
Rai stage — no./total no. (%)^{**}			
0	17/303 (5.6)	12/305 (3.9)	14/300 (4.7)
I or II	131/303 (43.2)	144/305 (47.2)	142/300 (47.3)
III or IV	155/303 (51.2)	149/305 (48.9)	144/300 (48.0)
Cytogenetic subgroup — no./total no. (%)			
Deletion in 17p	19/303 (6.3)	12/304 (3.9)	15/300 (5.0)
Deletion in 11q	53/303 (18.2)	49/304 (16.1)	65/300 (21.7)
Trisomy 12	47/303 (15.5)	49/304 (16.1)	51/300 (17.0)
No abnormalities	69/303 (22.8)	81/304 (26.6)	53/300 (17.7)
Deletion in 13q	113/303 (37.3)	113/304 (37.2)	116/300 (38.7)
IGHV mutation status — no. (%)			
Mutated	129 (42.6)	129 (42.3)	126 (41.9)
Unmutated	171 (56.4)	172 (56.4)	171 (56.8)
Could not be evaluated	3 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.3)
del(17p) or TP53 mutation — no./total no. (%)			
Unaltered	280/303 (92.4)	279/304 (91.8)	279/300 (93.0)
Deleted, mutated, or both	23/303 (7.6)	25/304 (8.2)	21/300 (7.0)

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Venetoclax-Obinutuzumab (N=303)	Venetoclax-Ibrutinib (N=305)	Ibrutinib (N=301)
Complex karyotype — no./total no. (%)			
<3 Aberrations	223/265 (84.2)	212/265 (80.0)	207/265 (78.1)
≥3 to <5 Aberrations	27/265 (10.2)	39/265 (14.7)	48/265 (18.1)
≥5 Aberrations	15/265 (5.7)	14/265 (5.3)	10/265 (3.8)

^a The intention-to-treat population included all the patients who underwent randomization. The abbreviation del(17p) denotes chromosome 17p deletions, IGHV immunoglobulin heavy-chain variable-region gene, and IQR interquartile range.

[†] Scores on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scale range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

[‡] Scores on the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) range from 0 to 56, with higher scores indicating greater impairment of organ-system function.

[§] Tumor lysis syndrome risk categories were as follows: low (absolute lymphocyte count <25×10⁹ per cubic milliliter and largest diameter of all measurable lymph nodes <5 cm); intermediate (absolute lymphocyte count ≥25×10⁹ per cubic milliliter or largest diameter of any measurable lymph node ≥5 cm and <10 cm); and high (absolute lymphocyte count ≥25×10⁹ per cubic milliliter and largest diameter of any measurable lymph node ≥5 cm and <10 cm, or largest diameter of any measurable lymph node ≥10 cm, regardless of absolute lymphocyte count).

[¶] Binet stages indicate the degree of advancement of chronic lymphocytic leukemia and are based on organ and lymph-node involvement, hemoglobin levels, and platelet counts.

^{**} Most common International Workshop on CLL treatment indications for patients with early-stage disease (Binet A or Rai 0) were massive or symptomatic lymphadenopathy, severe B symptoms (i.e., weight loss, night sweats, and fever), and short lymphocyte doubling time, as reported by the investigators.

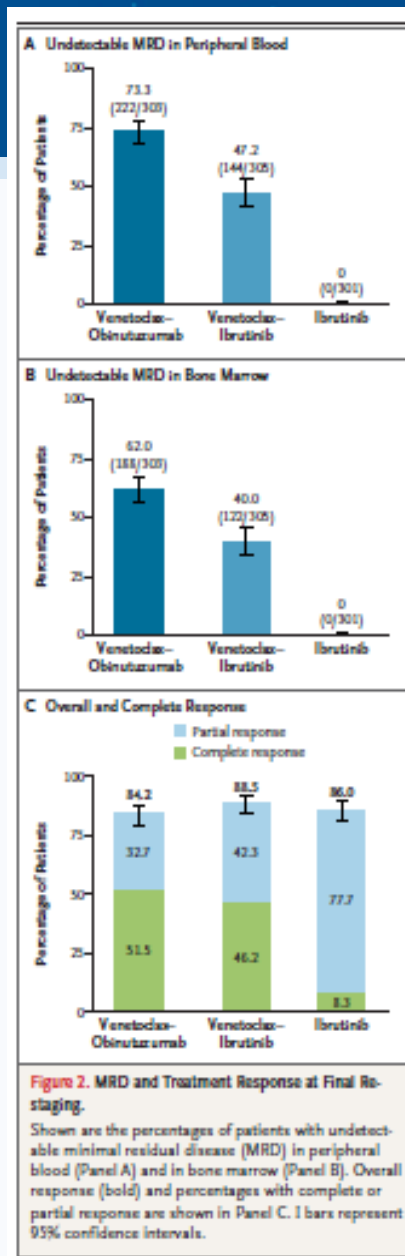
^{***} In the Rai staging system, stage 0 denotes low-risk disease, stage I or II intermediate risk, and stage III or IV high risk.

PATIENT CHARACTERISTICS

		VO	VI	I
N		303	305	301
Demographics	Male (%)	216 (71.3)	204 (66.9)	196 (65.1)
	Median age (range)	66 (40-90)	66 (37-83)	65 (34-85)
	Age >65 (%)	155 (51.2)	158 (51.8)	146 (48.5)
	Median CIRS (range)	3 (0-17)	3 (0-18)	3 (1-15)
	GFR <70 (%)	101 (33.6)	109 (35.7)	95 (31.7)
	Unfit* (%)	134 (44.5)	136 (44.6)	130 (43.2)
Risk factors	High TLS risk (by ALC and LN)	76 (25.7)	70 (23.0)	67 (22.6)
	Unmutated IGHV status	171 (56.4)	172 (56.4)	171 (56.8)
	<i>TP53</i> mut/del17p	23 (7.6)	25 (8.2)	21 (7.0)
	High/Very High CLL-IPI	176 (61.5)	172 (59.3%)	172 (59.9%)
	Binet B/C	232 (76.6%)	213 (69.8%)	225 (75.0%)
	CKT ≥ 3	42 (15.8)	53 (20.0)	58 (21.9)

* Defined by cumulative illness rating scale >6 and/or GFR <70 ml/min

ANEXO



ANEXO

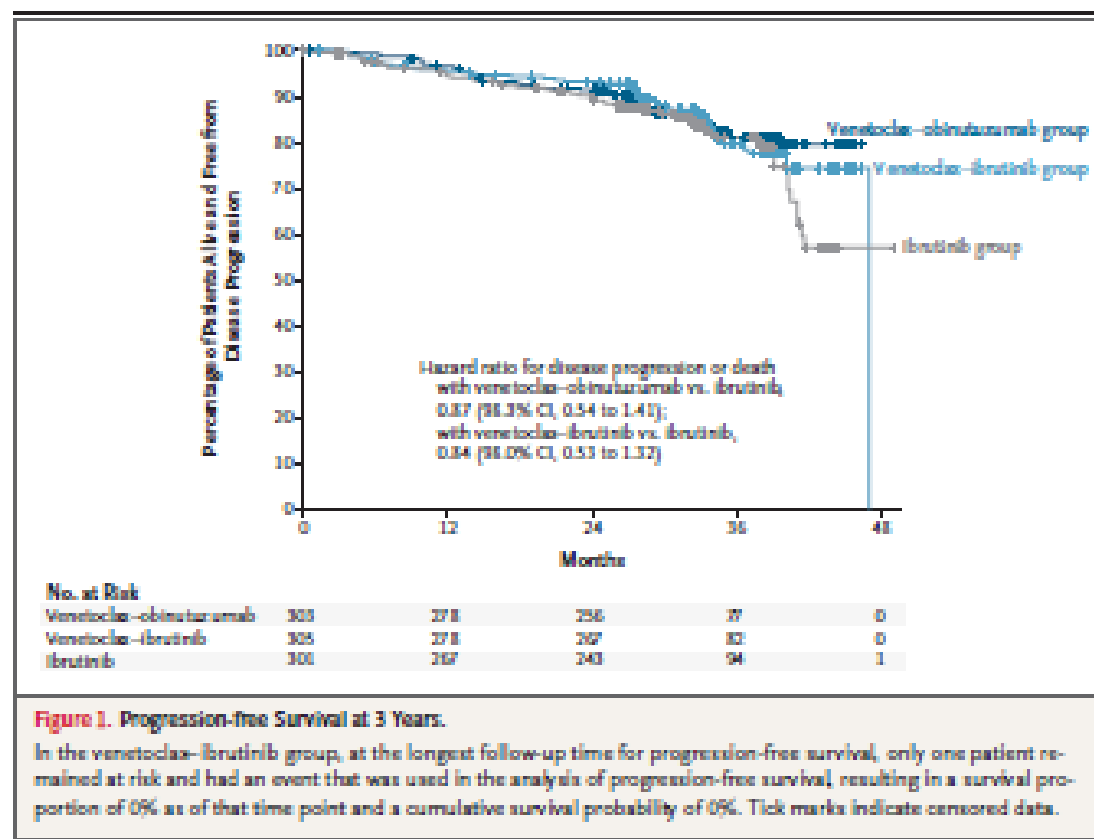
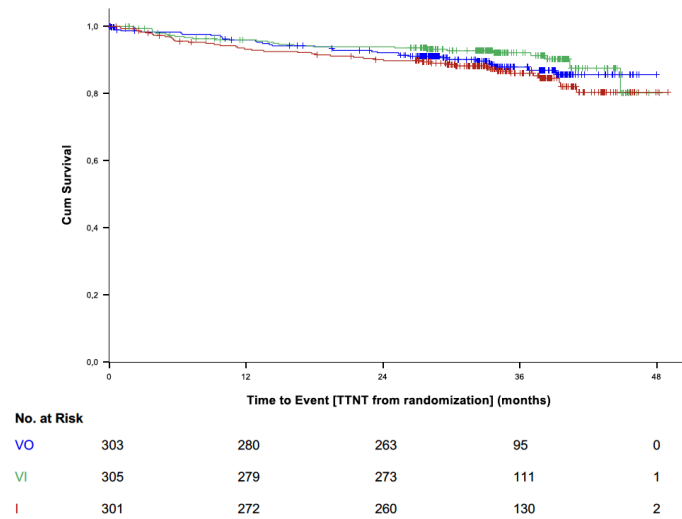


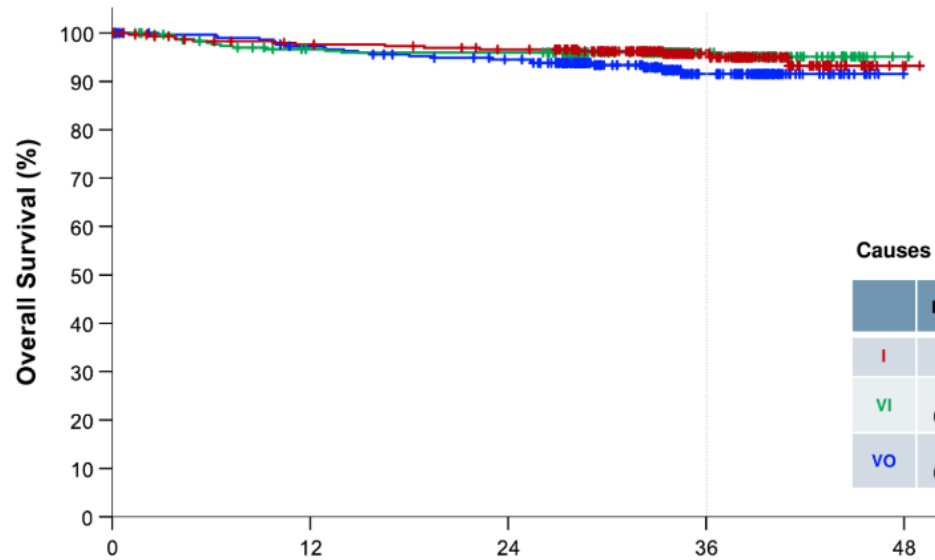
Figure S5. Time to next treatment

A. Time-to-next treatment according to treatment group



ANEXO

OVERALL SURVIVAL



3-year-OS

I 95.7%

VI 96.0%

VO 91.5%

Causes of death

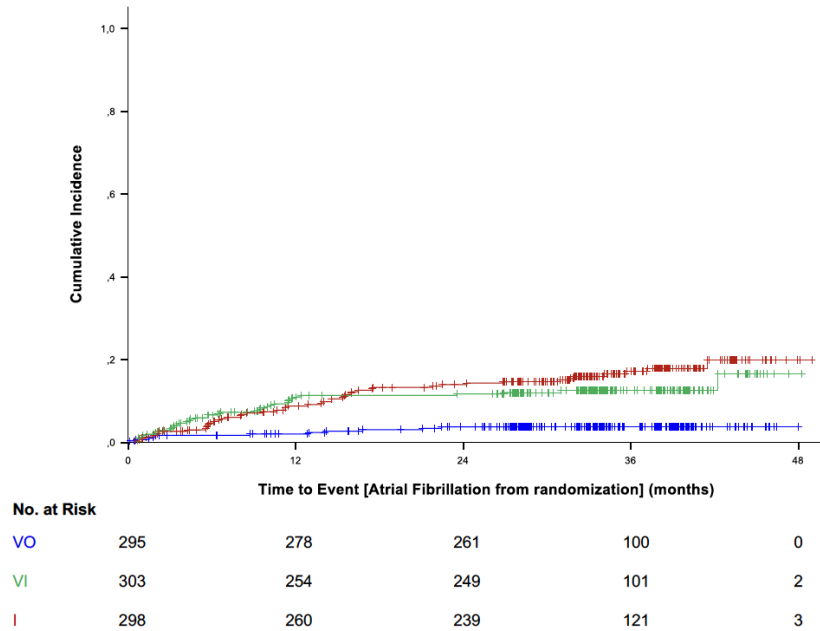
	Infection	Cardio-vascular	PD/RT	SPM	Other	Total
I	3	5	0	2	4	14
VI	7 (2 Covid)	3	0	2	1	13
VO	12 (7 Covid)	5	1	4	0	22

Patients at risk	0	12	24	36	48
VO	303	284	269	102	0
VI	305	281	279	114	1
I	301	284	276	141	2

VI vs I: HR 0.96, 95% CI 0.45-2.05
 VO vs I: HR 1.67, 95% CI 0.86-3.28

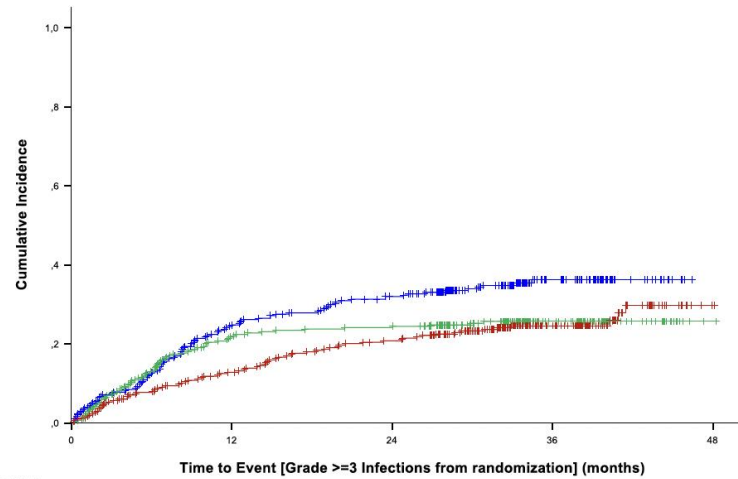
ANEXO

B. Time to atrial fibrillation.



ANEXO

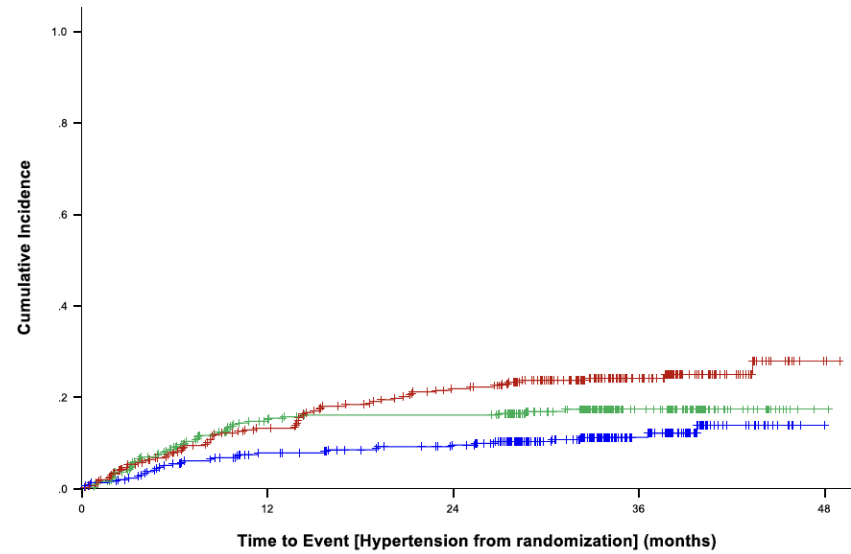
A. Time to severe infection.



No. at Risk

	0	12	24	36	48
VO	295	221	195	69	0
VI	303	231	223	90	2
I	298	251	225	109	2

C. Time to hypertension².



No. at Risk

	0	12	24	36	48
VO	295	261	242	89	0
VI	303	239	233	95	2
I	298	247	216	106	3

ANEXO



ANEXO

