



► 10 Enero, 2022

# Ibrutinib y venetoclax: una combinación sinérgica con impacto positivo en LLC

Carolina Moreno desgrana los resultados de los estudios presentados en ASH 2021 sobre este régimen

**NIEVES SEBASTIÁN**  
 Madrid

La investigación en leucemia linfocítica crónica (LLC) ha dado grandes frutos en los últimos años. Los hallazgos sobre inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton o los inhibidores BCL2 han supuesto un cambio de paradigma. Como se suele decir, la unión hace la fuerza, y en el caso de la LLC es más certero si cabe, puesto que las combinaciones están dando grandes resultados en el abordaje de la enfermedad.

La combinación de ibrutinib y venetoclax ha 'revolucionado' el tratamiento de esta enfermedad, como certifican diversos estudios. En el último congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH 2021) se presentaron nuevos resultados sobre dos estudios: Captivate, en Fase II y Glow en Fase III. Carol Moreno, consultora y jefa de la unidad de leucemia linfocítica crónica en el departamento de Hematología en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau afirma que "en ambos estudios la combinación demuestra que es una estrategia terapéutica altamente efectiva como tratamiento de primera línea y capaz de inducir una alta tasa de respuestas completa y lleva a alcanzar la enfermedad mínima residual en un alto porcentaje de los pacientes". En este sentido agrega que a las ventajas se añade que este efecto "se percibe no solo en sangre periférica, sino también de forma importante en la médula ósea y los ganglios linfáticos".

## COMBINACIÓN 'SINÉRGICA'

Para Moreno, lo que hace "atractiva" la combinación de estos dos tratamientos es que actúan de "forma sinérgica". En este sentido, indica que "ibrutinib permite actuar de forma notoria en los linfocitos que están presentes en los centros de proliferación, ganglios linfáticos y la médula ósea, de manera que moviliza las células leucémicas a la sangre periférica impidiendo además que éstas migren de nuevo a esos centros de proliferación, ade-



más favoreciendo el proceso de muerte celular a través de la inhibición de una proteína antiapoptótica BCL-2; y por su parte, ibrutinib junto con venetoclax, una vez estas células están en sangre periférica, inducen la muerte celular de las mismas".

Respecto a los nuevos resultados presentados en ASH, Moreno apunta que "Glow es el primer estudio de Fase III randomizado que compara esta combinación frente a la quimioinmunoterapia, demostrando que es muy efectiva, ya que se ha observado que reduce el riesgo de progresión en cerca del 80 por ciento de los casos, respecto a la rama comparadora que son los pacientes que reciben quimioinmunoterapia".

En el caso de Captivate, en Fase II, se demuestra "que esta combinación de dos fármacos que se administran por vía oral actúa de forma muy eficaz tanto en sangre periférica como en otros compartimentos como médula ósea y los ganglios linfáticos". En definitiva, estos dos estudios revelan que el mecanismo de acción de los dos fármacos es una opción con grandes beneficios en LLC.

## PRINCIPALES VENTAJAS

Asimismo, Moreno resalta que una de las principales ventajas que aporta esta opción terapéutica es que "se puede adminis-

trar de forma finita en el tiempo, porque un alto porcentaje de los pacientes alcanza la enfermedad residual (EMR) negativa tras la administración de 15 ciclos". También sobre EMR plantea que "en cuanto a la eficacia en erradicación de la EMR tanto en pacientes jóvenes como en aquellos más mayores y con comorbilidades, incluidos en el estudio Captivate y Glow respectivamente, administrando el tratamiento en primera línea se han observado tasas de respuesta de hasta el 54 por ciento y EMR negativa no detectable con tasas de hasta cerca del 70 por ciento, con un análisis a través de métodos muy sensibles y no solo en sangre periférica, también en médula ósea. De esto se deduce, según la especialista, que "con esta combinación se prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) respecto a regímenes de quimioinmunoterapia".

La hematóloga detalla que este límite temporal es relevante para los pacientes. "El tratamiento se administra durante un año, en ese momento se para y esto permite que el paciente quede libre de tratamiento, al menos, durante un tiempo; de momento tenemos datos de seguimiento a tres años en los que vemos que más del 95 por ciento de los pacientes estudiados permanecen libres de progresión". Moreno

considera que esto podría significar que "cada vez un menor número de casos recurra a una segunda línea de tratamiento". Otro beneficio asociado a este límite temporal es que, como indica Moreno, "se evita que se generen mecanismos de resistencia".

Otra ventaja asociada a este tratamiento es su vía de administración. "Influye de forma positiva que su administración sea vía oral puesto que el inicio del tratamiento con ibrutinib es muy sencillo: se precisa de una analítica previa y ya se comienza a administrar, de tal manera que puedes estar administrando el tratamiento de forma única y, después, al reducir el tamaño de los ganglios linfáticos y la carga tumoral del paciente, se suma la administración de venetoclax". Todo esto se traduce en una mayor comodidad para el paciente. "El impacto positivo es muy grande, ya que los pacientes no necesitan ir al hospital a recibir medicación por vía intravenosa, y además se reduce de forma importante el riesgo de síndrome de lisis tumoral de manera que no requieren ser hospitalizados para recibir la combinación en la mayoría de casos", desarrolla Moreno.

## EFICACIA E INDICACIONES

Respecto a la eficacia de esta combinación, Moreno resalta que "es eficaz en todas las subpoblaciones de pacientes, incluyendo a aquellos de alto riesgo, con los genes no mutados de las inmunoglobulinas y con alteraciones de TP53", datos incluidos en el estudio Captivate.

Asimismo, su mecanismo de acción hace que la suma de ibrutinib y venetoclax sea prometedora en otras enfermedades oncohematológicas. "La combinación se está estudiando en otros síndromes linfoproliferativos, como el linfoma de manto; aquí hay datos que apuntan a que permite alcanzar la EMR en un alto porcentaje de pacientes después de 12 meses de tratamiento, evitando que se generen mecanismos de resistencia y que el paciente tenga una mejor calidad de vida", explica.



**Carol Moreno**  
 Consultora y jefa de la unidad de LLC en el Hosp. de la Santa Creu i Sant Pau

"La combinación demuestra que es una estrategia terapéutica efectiva en primera línea"