

2022 vs.1

GUÍA DE

Leucemia
Linfocítica
Crónica (LLC)

Linfoma
Linfocítico de
célula pequeña
(LLCP)



Sociedad Castellano-Leonesa de
Hematología y Hemoterapia

Grupo de Síndromes Linfoproliferativos
de Castilla y León

2022 vs.1

GUÍA DE

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

Linfoma Linfocítico de célula pequeña (LLCP)



Sociedad Castellano-Leonesa de
Hematología y Hemoterapia

**Grupo de Síndromes Linfoproliferativos
de Castilla y León**

Grupo de Síndromes
Linfoproliferativos de Castilla y León



Sociedad Castellano-Leonesa de
Hematología y Hemoterapia

Editado por: Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia

ISBN-13: 978-84-09-46557-6

Depósito legal: ZA 144-2022

imprentas**antos** sl Burgos

© Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción o transmisión por procedimientos electrónicos o mecánicos sin el permiso del autor.



autores

Abelardo Bárez García
Complejo Asistencial de Ávila

Marcos González Díaz
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Almudena Navarro Bailón
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Alicia Smucler Simonovich
Hospital El Bierzo

María Jesús Vidal Manceñido
Complejo Asistencial Universitario de León

índice

1. Diagnóstico	7
2. Estadiaje y Factores pronósticos	7
3. Evaluación a diagnóstico y pre-tratamiento	10
4. Tratamiento	11
5. Valoración de respuesta según el Grupo IWCLL	14
6. Manejo de la transformación del Síndrome de Richter	15
7. Dosificación de los esquemas terapéuticos	16
8. Profilaxis anti-infecciosa	16
9. Tratamiento de las citopenias inmunes	17
Anexo 1. Resumen de los ensayos clínicos relevantes de los esquemas más empleados en LLC en primera línea y en LLC en recaída y refractaria	19
Anexo 2. LLC y segundas neoplasias en ensayos clínicos	20
Anexo 3. Aspectos prácticos en el manejo de los nuevos fármacos en LLC y LLCP	21
Bibliografía	31

1. DIAGNÓSTICO

Leucemia linfocítica crónica (LLC): Más de $5 \times 10^9/L$ linfocitos B monoclonales en sangre periférica, durante al menos 3 meses, con morfología de linfocito pequeño, con un fenotipo característico: CD19+, CD5+, CD20 débil, CD23+, expresión débil y restricción de inmunoglobulinas de superficie (marcadores requeridos por EuroFLOW). Otros marcadores recomendados: CD43+, CD79b débil, CD81 débil, CD200+, CD10-, ROR1+ [1-4]. Puede haber o no adenopatías y/o hepato-esplenomegalia.

- FROTIS: Valorar morfología, % de prolinfocitos y % de sombras de Grumpecht [5].
- Diagnóstico diferencial con otros síndromes linfoproliferativos B, especialmente Linfoma de Células del Manto (CD5+/CD23-/CD200-/ciclina D1+) [6].

Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP): el número absolutos de linfocitos clonales en sangre periférica es $<5 \times 10^9/L$, con adenopatías $>1,5$ cm y/o hepato-esplenomegalia. Es importante corroborar el diagnóstico con histopatología de un ganglio, siempre que sea posible.

Linfocitosis B Monoclonal (LBM): el número absolutos de linfocitos clonales en sangre periférica es $<5 \times 10^9/L$, sin síntomas ni adenopatías ni hepatoesplenomegalia. Hay dos tipos de LBM, 1) de bajo recuento ($<0,5 \times 10^9/L$), que raramente evoluciona a LLC, y 2) de alto recuento ($>0,5 \times 10^9/L$), que puede evolucionar a LLC con una incidencia del 1-2% por año [3,4,7,8].

2. ESTADIAJE Y FACTORES PRONÓSTICOS

ESTADIAJE CLÍNICO

Tabla-1: Sistemas de estadiaje clínico de Rai y Binet.

SISTEMA	ESTADIO	CRITERIO	SUPERVIVENCIA*
RAI			
Bajo Riesgo	0	Linfocitosis	>15 años
Riesgo Intermedio	I	Adenopatías	5-8 años
	II	Hepato- y/o esplenomegalia	
Alto Riesgo	III	Hb <11 g/dL	3-5 años
	IV	Plaquetas <100x10 ⁹ /L	
BINET			
Bajo riesgo	A	<3 áreas ganglionares	>15 años
Riesgo Intermedio	B	≥3 áreas ganglionares	6-8 años
Alto riesgo	C	Hb <10 g/dL	3-5 años
		o Plaquetas <100x10 ⁹ /L	

(Áreas ganglionares uni- o bilaterales: cervical, axilar, inguinal, bazo e hígado: determinados por exploración física).

* La supervivencia descrita es en la época de la quimioinmunoterapia.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INMUNOQUIMIOTERAPIA [9]

2.2.1. Factores asociados a la enfermedad

- **Marcadores séricos de mal pronóstico:** niveles elevados de LDH y β_2 -microglobulina (β_2 -m).
- **Estado mutacional** de los genes variables de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (*IGHV*): **mutado** (>2% de mutaciones somáticas): **pronóstico favorable**; **no mutado** (<2% de mutaciones somáticas): **pronóstico desfavorable**.
- **Citometría de flujo:** expresión de CD38 ($\geq 30\%$) y/o CD49d ($> 30\%$): pronóstico desfavorable.
- **FISH:**

Desfavorable	Neutral	Favorable
del(11q) (gen ATM)	Normal	del(13q) como única anomalía
del(17p) (gen TP53)	+12	

- **Citogenética convencional** (con estimulación específica): el cariotipo complejo (≥ 3 [10,11] ó ≥ 5 [12] alteraciones cromosómicas) es de pronóstico desfavorable.
- **Mutaciones genéticas:**

Pronóstico desfavorable: mutaciones de *TP53*, *ATM*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *EGR2*, *BIRC3* y *POT1*.

Pronóstico favorable: mutaciones de *MYD88*.

2.2.2. Factores dependientes del paciente que se consideran de mal pronóstico: edad >65 años, sexo varón, comorbilidad (escala CIRS) >6, aclaramiento de creatinina <70 mL/min, estado funcional del paciente (escala ECOG) >1.

2.2.3. Respuesta al tratamiento previo y duración de la respuesta: recaída < y > de 36 meses: pronóstico desfavorable y favorable, respectivamente.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL: CLL-IPI [9]

Tabla-2: IPI-LLC

(metaanálisis en pacientes tratados con inmuno-quimioterapia incluidos en ocho ensayos clínicos fase III)

Factores predictivos de supervivencia		Puntuación
– Edad >65 años		1
– Estadio Clínico Rai>0		1
– del17p/TP53 mutado		4
– <i>IGHV</i> no mutado		2
– Beta 2 microglobulina >3,5 mg/dL		2
Grupos de Riesgo	Puntuación de factores de riesgo	SG a 5 años
Bajo	0-1	93%
Intermedio	2-3	79%
Alto	4-6	64%
Muy alto	7-10	23%

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS DIANA

En la era de los tratamientos diana específicos, en dos estudios retrospectivos realizados en pacientes incluidos en ensayos clínicos los biomarcadores pronósticos identificados fueron (Tabla-3): niveles elevados de β_2 -m y LDH, anemia y tiempo desde del anterior tratamiento <24 meses en pacientes tratados con Ibrutinib, Idelalisib o Venetoclax, en un estudio (índice BALL) [13] y TP53 alterado, tratamiento previo y niveles elevados de β_2 -m y LDH en pacientes tratados con ibrutinib en el otro (índice 4-factores) [14].

Tabla-3

Índice pronóstico BALL [13] (Pacientes tratados con Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax) Factores de Riesgo:	Grupo de riesgo / N° de factores	SG 2 años Ibrut./Idelal./Veneto.	
• β_2microglobulina > 5 mg/dL • LDH elevada • Hb <11gr/dL (mujeres) o <12gr/dL (hombres) • Tiempo <24 meses desde el último tratamiento	Bajo riesgo/ 0-1	92.0% / 82.6% / 95.1%	
	Riesgo intermedio/ 2-3	76.4% / 61.8% / 84.6%	
	Alto riesgo/ 4	66.7% / 49.5% / 82.2%	
Índice pronóstico "4 factores" [14] (Pacientes tratados con Ibrutinib) Factores de riesgo:	Grupo de riesgo / N° de factores	SLP 3 años	SG 3 años
• β_2microglobulina > 5 mg/dL • LDH elevada • Alteración de TP53 • Tratamiento previo	Bajo riesgo/ 0-1	87%	93%
	Riesgo intermedio/ 2	74%	83%
	Alto riesgo/ 3-4	47%	73%

La alteración de TP53 (deleción y/o mutación) es factor predictivo de supervivencia libre de progresión (SLP) con inhibidores BTK y venetoclax + anti-CD20 [15-18]. El cariotipo complejo es predictivo de SLP en pacientes tratados con ibrutinib y con venetoclax-rituximab (LLC en recaída o refractariedad) [17,19,20], pero no con venetoclax-obinutuzumab en primera línea [21].

3. EVALUACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y PRE-TRATAMIENTO

Tabla-4

ESTUDIO	PRÁCTICA GENERAL
Diagnóstico	
Hemograma con fórmula leucocitaria y reticulocitos y frotis de SP	Siempre
Inmunofenotipo (SP/MO/adenopatía)	Siempre (panel EuroFLOW)
En general, no está indicado realizar estudios citogenéticos/moleculares (FISH, mutaciones, etc.) al diagnóstico, solo pretratamiento de primera o sucesivas líneas	
Pretratamiento	
Historia clínica, síntomas B, ECOG, comorbilidades	Siempre
Exploración física: medición de adenopatías y visceromegalias	Siempre
Bioquímica general (creatinina con aclaramiento, LDH, urato, pruebas de función hepática)	Siempre
Beta-2 microglobulina	Siempre
Coombs directo	Siempre
Proteinograma, dosificación de Ig; inmunofijación si CM	Siempre
Serología viral (VHB, VHC, VIH, CMV, VEB), COVID19	Siempre
Aspirado y biopsia de MO	Recomendable en caso de citopenias ^a
Citogenética convencional (cariotipo)	Recomendable
FISH: del(13q), del(11q), +12, del 17p	Siempre ^b
Estudio de mutaciones <i>TP53</i> (al menos exones 4-10; recomendable exones 2-11)	Siempre ^b
Mutaciones de otros genes: <i>ATM</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>ERG2</i> , <i>BIRC3</i> y <i>POT1</i> (<i>mal pronóstico</i>) y <i>MYD88</i> (<i>buen pronóstico</i>)	Solo ensayos clínicos
Estado mutacional de IGVH	Siempre ^c
RX Tórax. Ecografía abdominal. Electrocardiograma	Recomendable
TC+/- PET	No, generalmente ^d

a: No se precisa para el diagnóstico. Realizar en caso de ensayo clínico y cuando existan citopenias no aclaradas; **b:** Se debe realizar previo al primer tratamiento y en las sucesivas recaídas previo al inicio del tratamiento. **c:** No es necesario repetir en las recaídas. Solicitar solo en caso de transformación de Richter (TR) para diagnosticar TR clonalmente relacionada o no (se debe tomar la muestra que contenga células tumorales del linfoma de alto grado). **d:** TC, aconsejable en pre-tratamiento con Venetoclax en paciente con alto riesgo de progresión y frecuente afectación retroperitoneal (del17p, del11q); PET, si sospecha de transformación a linfoma agresivo (transformación de Richter).

4. TRATAMIENTO

INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

Se debe iniciar el tratamiento en los pacientes con enfermedad activa definida por la presencia de uno de los siguientes criterios de la iwCLL [5]:

- Fallo medular progresivo: anemia (<11 g/dL), trombocitopenia progresiva ($<100 \times 10^9/L$).
- Síntomas relacionados con la enfermedad: astenia severa (ECOG >2), sudación nocturna (>1 mes), fiebre $>38^\circ C$ (sin infección durante >2 semanas), o pérdida de peso ($>10\%$ en 6 meses).
- Esplenomegalia progresiva o masiva (>6 cm por debajo del reborde costal).
- Conglomerados adenopáticos de gran tamaño (>10 cm) o adenopatías de crecimiento progresivo.
- Tiempo de duplicación linfocitaria ≤ 6 meses o incremento $>50\%$ de la linfocitosis en 2 meses (únicamente aplicable si linfocitosis $>30 \times 10^9/L$).
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmune refractaria a la corticoterapia.
- Afectación sintomática o funcional de otros órganos o tejidos: piel, riñón, pulmón...

En pacientes asintomáticos y con buen estado general que como único criterio de tratamiento tengan el tiempo de duplicación linfocitaria o trombopenia en torno a $100 \times 10^9/L$, valorar realizar observación estrecha con visitas mensuales antes de iniciar tratamiento, dado que en algunos casos pueden permanecer estables por periodos largos de tiempo.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

(Nota: Desde el punto de vista terapéutico la LLC y el LLCP deben considerarse como una única entidad).

Como indicación terapéutica general se recomienda, siempre que sea posible, **incluir al paciente en ensayo clínico**.

TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

Tabla-5

IGHV mutado No del11q No del17p No mut. TP53 < y >65 años Fit/unfit	1ª opción: *Acalabrutinib [22,23] / ibrutinib [24-27] / venetoclax + obinutuzumab [18,28-32] 2ª opción: Fit, < 65 años: FCR [33-35] > 65 años: BR [36,37] Unfit: clorambucilo + obinutuzumab [38] FCR: Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab; BR: Bendamustina Rituximab
Pacientes de alto riesgo (del17p, y/o mutación de TP53)	*Acalabrutinib [22,23] / ibrutinib [24-26,39] / venetoclax + obinutuzumab [18,28-31] Si imposibilidad de anteriores tratamientos: Venetoclax en monoterapia [40] Idelalisib + rituximab [41]
Resto de pacientes	*Acalabrutinib [22,23] / ibrutinib [24,25,39] / Venetoclax + obinutuzumab [18,28-32]
Paciente anciano frágil no go	Agentes alquilantes (clorambucilo, ciclofosfamida) +/- esteroides dosis bajas

* Los esquemas terapéuticos situados en la misma fila y separados por barras diagonales no indican orden de preferencia y los fármacos están listados por orden alfabético (ver consideraciones para la elección del tratamiento).

- Paciente “fit”, “robusto”, “go-go”: paciente sin comorbilidad significativa.
- Paciente “unfit”, “vulnerable”, “slow-go”: paciente con comorbilidad significativa.
- Paciente frágil, “no go”: Paciente frágil por comorbilidades y/o factores asociados a la edad que lo hacen inhábil para tratamiento efectivo.

Consideraciones para la elección del tratamiento de primera línea

La decisión del esquema a emplear se deberá tomar de forma individualizada teniendo en cuenta las características del paciente (comorbilidades –insuficiencia renal, cardiopatía...–, edad, estado general, preferencias personales del paciente), los resultados de eficacia y ventajas en cada uno de los subtipos biológicos de LLC (ver tablas 6-7), así como las desventajas de cada tipo de tratamiento (toxicidades, interacciones, efectos adversos... ver tabla 8) y la evidencia demostrada de cada tratamiento (Anexo 1).

LLC mutada sin del11q ni alteración (del/mut) de *TP53*. Pacientes *fit* y *unfit*

Tabla-6

Esquema	Ventajas
FCR	• Amplia experiencia • SLP 53,9% a 12,8 años [34] • Excelente SLP en pacientes que alcanzan EMR negativa (79,8% a 12,8 años) [34]
BR	• Menos tóxico que FCR, se puede emplear en pacientes >65 años [36] • Mediana SLP 5,7 años [37]
Obinutuzumab-clorambucilo	• Menos tóxico que FCR y que BR, se puede emplear en pacientes <i>unfit- slow go</i> [38] • Mediana SLP en torno a 4,5 años [22,30]
Ibrutinib	• En pacientes <i>fit</i> superior a FCR en comparación directa con el seguimiento actual : ○ SLP a 5 años ibrutinib + rituximab 83% vs. FCR 68% [42] ○ Ibrutinib-rituximab parece no ser superior a ibrutinib [39] • Amplia experiencia en pacientes <i>unfit</i>: ○ SLP 68% a 7 años [43,44]
Acalabrutinib	• Probablemente equivalente a ibrutinib en datos de eficacia • SLP 81% a 4 años en pacientes <i>unfit</i> [22,23]
Venetoclax – obinutuzumab	• Tratamiento finito • Menos tóxico que FCR • Pendiente de confirmar superioridad frente a FCR (ensayo CLL-13) [32] • SLP 85% a 4 años en pacientes <i>unfit</i> [18,30], 93% a 3 años en pacientes <i>fit</i> [45]

Tabla-7

Ventaja de cada esquema/fármaco	IGHV no mutada / del11q	del17p / mutación de TP53
Ibrutinib	• Amplia experiencia • SLP 58% a 7 años en pacientes <i>unfit</i> [43,44] • SLP 90, 7% a 3 años en pacientes <i>fit</i> [27]	• Amplia experiencia • SLP 56-79% a 4 años [15,26,46]
Acalabrutinib	• Probablemente no inferior a ibrutinib en datos de eficacia • SLP 77% a 4 años en pacientes <i>unfit</i> [22,23]	• Probablemente no inferior a ibrutinib en datos de eficacia • SLP 76% a 4 años en pacientes <i>unfit</i> [22,23]
Venetoclax – obinutuzumab	• Tratamiento finito • SLP 68% a 4 años en pacientes <i>unfit</i> [18,30] • SLP 82,9% a 3 años en pacientes <i>fit</i> [45]	• Tratamiento finito • SLP 53% a 4 años en pacientes <i>unfit</i> [18,30] • Posiblemente, al ser un tratamiento finito, menor selección clonal

Desventajas de los esquemas de tratamiento de primera línea

Tabla-8

Esquema	Inconvenientes
FCR [33,34,36,47]	• Neutropenia prolongada (17%), infecciones grado 3-4 (23-40%) • SMD/LMA (3-4%) • Contraindicado si aclaramiento de creatinina <70 mL/min • Solo indicado en pacientes <i>fit</i>, <65 años, sin comorbilidades
BR [36,37]	• Infecciones grado 3-4 (26%) • No evidencia de <i>plateau</i> en las curvas de supervivencia
Obinutuzumab-clorambucilo [38]	• Neutropenia grado 3-4 (35%) • Infecciones grado 3-4 (11%)
Ibrutinib [24,27,39,48]	• Tratamiento continuo hasta progresión • Eventos hemorrágicos graves (1-10%) • Interacciones (citocromo P450) • HTA (grados 3-4) 19-32%; FA (cualquier grado) 7-17%; descritas taquicardias ventriculares. • Infecciones grado 3-4 (9-37%)
Acalabrutinib [22,49,50]	• Tratamiento continuo hasta progresión • Eventos hemorrágicos (3%) • Interacciones (citocromo P450), incompatible con inhibidores de la bomba de protones • HTA (grados 3-4) 3%, FA (cualquier grado) 6%. En el ensayo de comparación directa con ibrutinib en pacientes tratados hubo menos eventos cardiovasculares en la rama de acalabrutinib; descritas arritmias ventriculares • Infecciones grado 3-4 (16%)
Venetoclax – obinutuzumab [29]	• Más visitas iniciales al hospital durante el tratamiento comparado con iBCR y posibilidad de ingreso • Neutropenia grado 3-4 (53%), diarrea grado 3-4 (4%), infecciones grado 3-4 (17%) • Interacciones (citocromo P450) • Precaución en pacientes con función renal alterada por riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT)

TRATAMIENTO DE LA LLC EN RECAÍDA O REFRACTARIA

Definiciones [5]:

- **Recaída:** progresión de la enfermedad al menos 6 meses después de conseguir RC o RP.
- **Refractaria:** fallo para conseguir al menos una respuesta parcial con un tratamiento de quimioinmunoterapia (excluye inhibidores de BTK, ver criterios de respuesta) o progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último tratamiento recibido.

Las recaídas asintomáticas no deben tratarse y solamente se tratarán los pacientes con **enfermedad activa** según recomendación del IWCLL, como en 1ª línea [5].

Algoritmo de tratamiento de la LLC en recaída/refractaria

Tabla-9

Inmuno-QT previa (FCR, BR, Anti-CD20+CIb) (independientemente del tiempo a la recaída)	* Acalabrutinib [49,51,52] / Ibrutinib [24,25,53] / Venetoclax-rituximab [17,54]
Intolerancia a inhibidor BCR previo (Acalabrutinib, Ibrutinib, Idelalisib)	• Intolerancia a iBTK [55]: valorar probar con el otro iBTK si el efecto adverso no ha sido grave [56], venetoclax-rituximab [54,17] • Intolerancia a idelalisib [55]: *acalabrutinib, ibrutinib, venetoclax-rituximab
Recaída tras inhibidor de BCR previo (Acalabrutinib, Ibrutinib, Idelalisib)	Venetoclax-rituximab [17,54,55]
Venetoclax previo	* Acalabrutinib / Ibrutinib [17] / Retratamiento con venetoclax-rituximab [17]**

* Los esquemas terapéuticos separados por barras diagonales se presentan por orden alfabético y no por orden de preferencia (ver consideraciones para la elección del tratamiento y Anexo 1).

** Si recaída >24 meses. Si recaída 12-24 meses valorar respuesta inicial, citogenética y disponibilidad de otros tratamientos (54).

- Considerar **trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de intensidad reducida** en pacientes de alto riesgo (del17p, mutación TP53), menores de 70 años con donante disponible que hayan fracasado tras al menos una línea con nuevos agentes (iBTK o venetoclax). En pacientes sin del17p/mutación TP53, se deberá individualizar la indicación de trasplante según las líneas de tratamiento disponibles, la respuesta a los tratamientos recibidos, el estado general y las preferencias del paciente. Si se dispone de análisis de citogenética convencional, la presencia de un cariotipo complejo puede ayudar a la toma de decisiones mediante la identificación de pacientes de muy alto riesgo.
- El tratamiento con **linfocitos T CAR** se encuentra en el momento actual disponible solo en ensayo clínico. Los estudios reportados hasta la fecha muestran una tasa de respuesta global hasta el 95% con tasas de respuestas completas, entre 25-65% en pacientes altamente pretratados [58-63]. En caso de disponibilidad, podría ser una buena opción terapéutica en pacientes en recaída/refractariedad tras al menos 2 líneas de tratamiento, e incluso en pacientes potencialmente candidatos a trasplante alogénico como alternativa menos tóxica.

5. VALORACIÓN DE RESPUESTA SEGÚN EL GRUPO IWCLL [5]

- Para tratamientos de inmunoquimioterapia, la evaluación de la respuesta se hará en torno a los 2 meses de finalizar el tratamiento.
- Para tratamientos continuos (iBCR, iBCL2), la evaluación debe hacerse a los 2 meses de conseguir la máxima respuesta, sin necesidad de suspender el fármaco.

Tabla 10

Parámetro	Remisión Completa	Remisión Parcial	Progresión
GRUPO A*			
Adenopatías	Ninguna >1,5 cm	Descenso >50%	Aumento >50%
Hepatomegalia	No	Descenso >50%	Aumento >50%
Esplenomegalia	No	Descenso >50%	Aumento >50%
Linfocitos (SP)	<4 x 10 ⁹ /L**	Descenso 50% del basal	Aumento 50% del basal
Médula ósea (MO)	Normocelular; <30% linfocitos; no nódulos linfoides B; MO hipocelular: RCi***	>30% de linfocitos o nódulos linfoides	Aumento de linfocitos >30%
GRUPO B*			
Plaquetas	>100 x 10 ⁹ /L	>100 x10 ⁹ /L o aumento del 50% del basal	Descenso >50% del basal (por infiltración)
Hemoglobina	>11 g/dL	>11 g/dL o aumento del 50% del basal	Descenso > 2g/dL del basal (por infiltración)
Neutrófilos	>1,5 x 10 ⁹ /L	>1,5 x10 ⁹ /L o aumento del 50% del basal	--

Remisión completa (RC): debe cumplir todos los criterios y no tener sintomatología relacionada con la enfermedad; Remisión parcial: al menos 2 criterios de grupo A y uno del grupo B; Enfermedad progresiva: al menos 1 criterio del grupo A o B.

*Grupo A: datos de carga tumoral; Grupo B: funcionamiento de la hematopoyesis

** El criterio de linfocitos <4 x 10⁹/l es el criterio del IWCLL-1996. En los criterios de IWCLL de 2008, para considerar RC se precisa ausencia de linfocitos B clonales por citometría. Desde la introducción de los inhibidores de BCR (ibrutinib, idelalisib etc.), nuevo concepto de respuesta: **Respuesta Parcial con Linfocitosis** [64] que además no implica peor pronóstico.

***RCi (RC incompleta): reúne todos los criterios de RC, pero persisten citopenias aparentemente no relacionadas con la LLC sino con toxicidad por el tratamiento: realizar biopsia de médula ósea para su estudio.

Estudio de Enfermedad Mínima Residual (EMR)

Aunque existe evidencia firme que la negatividad de la EMR con una sensibilidad mayor de una célula tumoral en 10⁴ células se asocia a SLP y SG más prolongada, en la práctica clínica diaria no está indicado solicitar estudio de EMR (solo en ensayo clínico) ya que en la actualidad no se considera que se deba prolongar el tratamiento con el objetivo de alcanzar EMR negativa dado que del resultado de EMR no se sigue ningún cambio terapéutico. Hay ensayos clínicos en marcha para analizar su utilidad para incluirlo en práctica clínica diaria, pero en el momento actual no estaría indicado.

6. MANEJO DE LA TRANSFORMACIÓN DE RICHTER

- El riesgo de transformación a un linfoma agresivo, generalmente linfoma B difuso de células grandes, es de aproximadamente 0,5-1% anual en los pacientes de LLC.
- Se debe sospechar en caso de aparición de síntomas B, crecimiento rápido o asimétrico de adenopatías o elevación de LDH.
- En caso de sospecha de transformación, la realización de PET-TC está indicada para localizar el lugar más rentable para obtener la biopsia.
- El diagnóstico de transformación se debe realizar mediante biopsia, preferiblemente escisional o incisional, siendo aceptables las biopsias con aguja gruesa cuando las lesiones no sean accesibles.
- Es importante el estudio de la relación clonal con la LLC de cara al pronóstico (desfavorable en transformación de Richter clonalmente relacionada). Asimismo, es recomendable estudiar la presencia de mutación de *TP53* en la muestra de la transformación, así como el panel de FISH empleado en LBDCG (*C-MYC*, *BCL2*, *BCL6*) y del17p.

- El tratamiento clásico se basa en R-CHOP, con una mediana de SLP en torno a 6-10 meses [65,66].
- Debido a este pobre pronóstico, estos pacientes deben ser considerados de muy alto riesgo y valorar su inclusión en ensayos clínicos. En caso de no disponibilidad, se deben considerar estrategias de consolidación tras el tratamiento con R-CHOP como el trasplante alogénico o los linfocitos T CAR [67].

7. DOSIFICACIÓN DE LOS ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

- **FCR:** 6 ciclos/28 días. Fludarabina 25 mg/m² IV días 1-3 (alternativa: 25 mg/m² VO días 1-5), Ciclofosfamida 250 mg/m² IV días 1-3 (alternativa: 150 mg/m² VO días 1-5), Rituximab 375 mg/m² IV día 1 ciclo 1, después 500 mg/m² día 1 ciclos 2-6.
- **BR:** 6 ciclos/28 días: **1ª línea:** Bendamustina 90 mg/m² IV días 1 y 2, Rituximab 375mg/m² IV día 1, ciclo 1, después 500 mg/m² día 1 ciclos 2-6. **>2ª línea:** Bendamustina 70 mg/m², resto del esquema igual a 1ª línea.
- **R-Clb:** Clorambucilo: 10 mg/m²/día VO días 1-7 o 0,5 mg/kg días 1 y 15 de cada ciclo; Rituximab 375mg/m² IV día 1 ciclo 1, después 500 mg/m² día 1 ciclos 2-6, cada 28 días.
- **Obinutuzumab-Clorambucilo:** Clorambucilo 0,5 mg/kg días 1 y 15 de cada ciclo; Obinutuzumab 1.000 mg días 1, 8 y 15 del 1º ciclo y día 1 de ciclos 2-6, cada 28 días.
- **Clorambucilo:** 0,4-0,8 mg/kg/día, VO cada 15-28 días. Ciclos/15 días hasta 6 meses y ciclos/28 días hasta 1 año si respuesta.
- **Clorambucilo en monoterapia** (paliativo): 2-6 mg VO diario para controlar síntomas.
- **Ciclofosfamida** (paliativo): 50 mg/día VO para controlar síntomas.
- **Prednisona** (paliativo): 20 mg cada 24 horas VO para controlar síntomas.
- **Acalabrutinib:** 100 mg/12 horas VO hasta progresión.
- **Ibrutinib:** 420 mg/día VO hasta progresión.
- **Idelalisib-Rituximab:** Idelalisib 150 mg/12h VO hasta progresión. Rituximab 375mg/m² IV día 1 ciclo 1, seguido de 500 mg/m² cada 2 semanas x 4 dosis y cada 4 semanas x 3 dosis (total de 8 dosis).
- **Venetoclax:** Rampa semanal iniciando 20 mg/día VO y duplicando la dosis cada semana hasta 400 mg/día. Profilaxis de síndrome de lisis tumoral (SLT) con alopurinol, valorar rasburicasa en paciente de alto riesgo de SLT.
 - o En combinación con **obinutuzumab:** 1.000 mg IV días 1, 8 y 15 del 1º ciclo y día 1 de ciclos 2-6, cada 28 días. Se inicia rampa de venetoclax en el C1D22. Duración limitada 12 meses.
 - o En combinación con **rituximab:** 375 mg/m² en el día 1 del ciclo 1, seguido de 500 mg/m² en el día 1 de ciclos 2-6. Se inicia rampa de venetoclax en el C1D1. Duración limitada 24 meses.

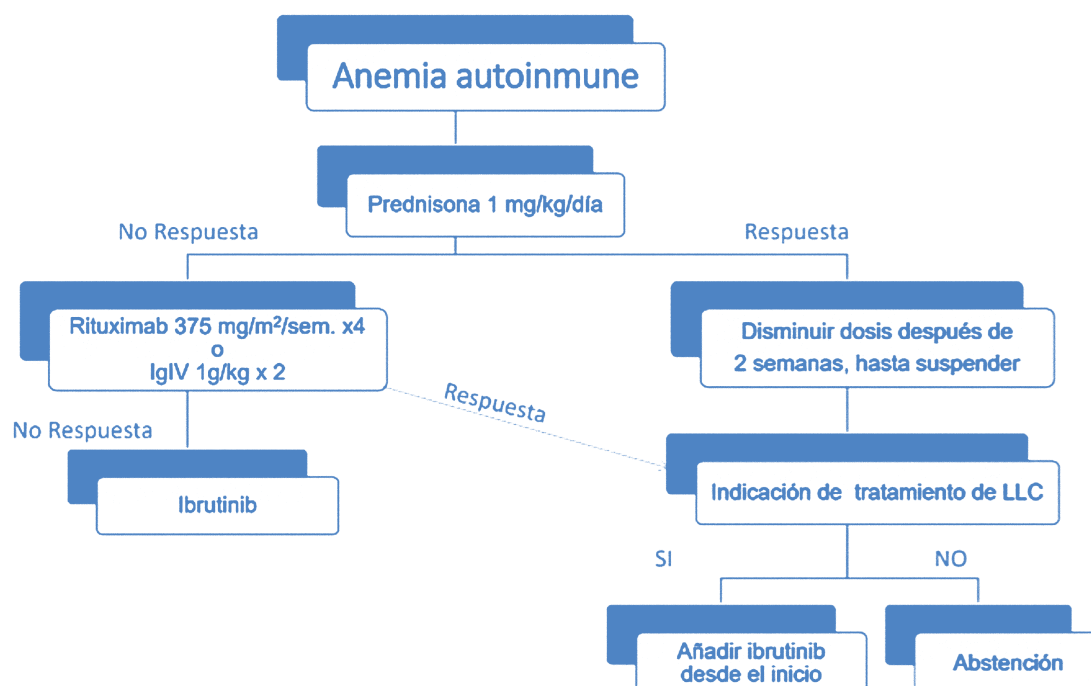
8. PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA

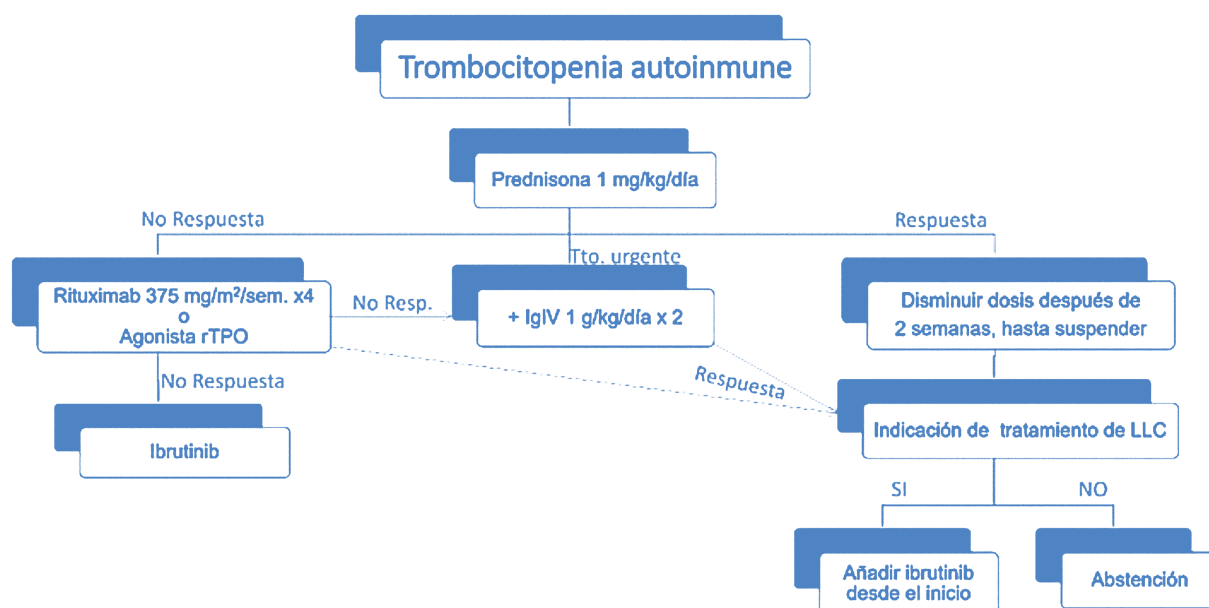
- ***Pneumocystis jirovecii*:** Pacientes en tratamiento con esteroides/análogos de purinas/idelalisib: Trimetoprim-Sulfametoxazol (160/800 mg cada 24 horas, tres días a la semana o cada 12 horas, dos días a la semana) o alternativas: Pentamidina inhalada (300 mg inhalada al mes) o dapsona (100 mg/día VO). Indicar en pacientes en tratamiento con iBTK en recaída/refractoriedad tras tratamiento previo con análogos de las purinas, y valorar en los primeros 6 meses de tratamiento en el caso de primera línea según otros factores de riesgo.
- **Reactivación de herpes simple y herpes zóster:** pacientes con serología IgG+ y análogos de purinas: Aciclovir 400-800 mg/12 horas. Valorar Aciclovir en pacientes en tratamiento con iBTK en recaída/refractoriedad con antecedentes de reactivaciones de VHS/VVZ. Ver vacunaciones más abajo.
- **Monitorización de citomegalovirus (CMV):** En caso de tratamiento con idelalisib al menos mensual.

- **Antifúngicos:** solo en caso de tratamiento con esteroides de forma prolongada: Fluconazol: 200 mg/día. Si se combina con iBTK se pueden emplear isavuconazol o anfotericina B inhalada semanal.
- **Inmunoglobulinas intravenosas:** 0,3-0,5 g/kg mensual, solo si infecciones de repetición graves e IgG <500 mg/dL.
- **Tuberculosis:** Profilaxis durante 6 meses si Quantiferon positivo: Cemidon B6 (300 mg/día).
- **Hepatitis B [68-71]:**
 - a) **Hepatitis B crónica (HBsAg positivo):** valorar derivar al servicio de Digestivo tratamiento/profilaxis y monitorización durante el tratamiento de la LLC. En general:
 - DNA-VHB > 2.000 UI/mL: tratamiento de la hepatitis crónica
 - DNA-VHB < 2.000 UI/mL: Profilaxis con Tenofovir (245 mg/día) o Entecavir (0.5 mg/día): se recomienda iniciarlo 2-3 semanas antes del tratamiento de la LLC hasta un mínimo de 12 meses de finalizado el tratamiento antineoplásico (18 meses en casos de antiCD20). Control de carga viral (DNA) y GPT (ALT) basal y cada/3-6 meses hasta 12-18 meses de finalizado el tratamiento antineoplásico.
 - b) **Hepatitis B pasada (HBsAg negativo, HBcAc positivo):**
 - DNA-VHB detectable o DNA-VHB no detectable y tratamientos con alto riesgo de reactivación de VHB (Anti-CD20): Profilaxis con Tenofovir (245 mg/día) o Entecavir (0.5 mg/día): se recomienda iniciarlo 2-3 semanas antes del tratamiento de la LLC hasta un mínimo de 12 meses de finalizado el tratamiento antineoplásico (18 meses en casos de antiCD20). Control de carga viral (DNA) y GPT (ALT) basal y cada/3-6 meses hasta 12-18 meses de finalizado el tratamiento antineoplásico.
 - DNA-VHB no detectable y tratamientos con riesgo moderado o bajo de reactivación de VHB (esteroides >20 mg/día x 4 semanas, antraciclinas, BTKi, Idelalisib monoterapia y Venetoclax monoterapia): control de GPT, DNA-VHB y HBsAg cada/1-3 meses e iniciar tratamiento antiviral con Tenofovir (245 mg/día) o Entecavir (0.5 mg/día) si se positiviza el HBsAg o la carga viral de VHB. (En caso de no poder realizar controles periódicos de carga viral y HBsAg, se recomienda profilaxis antiviral).
- **Vacunaciones:** Seguir el calendario vacunal correspondiente a su edad: influenza anual y anti-neumocócica. Evitar vacunas con microorganismos vivos (triple vírica, varicela con Zostavax). Vacunación frente a SARS-COV2 según las recomendaciones vigentes en cada momento. Si disponible, se recomienda la vacuna inactivada contra el herpes zóster (Shingrix®).

9. TRATAMIENTO DE LAS CITOPENIAS [72-76]



- **Anemia Hemolítica Autoinmune:** El manejo inicial de la anemia hemolítica autoinmune sería con prednisona. En caso de que el paciente cumpla criterios de tratamiento de la LLC, este debería instaurarse lo antes posible, preferiblemente con ibrutinib. En caso de no respuesta, se podrían emplear en segunda línea rituximab o inmunoglobulinas intravenosas. En tercera línea, se plantearía tratamiento de la LLC con ibrutinib (ver algoritmo).



- **Trombocitopenia Autoinmune:** El manejo inicial de la trombopenia inmune sería con esteroides. En caso de que el paciente requiriera aumento urgente de la cifra de plaquetas, se podrían asociar inmunoglobulinas. Al igual que con la Anemia Hemolítica Autoinmune, si hay indicación de tratamiento de la LLC, lo indicado sería empezar tratamiento lo antes posible, preferentemente con ibrutinib. En caso de no respuesta a esteroides, se podrían usar rituximab, agonistas de receptores de trombopoyetina (rTPO) (dosis inicial de agonistas de rTPO: eltrombopag 75 mg/día, romiplostim 3-5 mcg/kg/semana, ver ajuste práctico de dosis en Al-Samkari *et al.* [75]). El manejo es similar a la PTI: se puede valorar disminuir dosis progresivamente y suspender en pacientes con recuentos estables de plaquetas >50-100.000/μL durante 3-6 meses [77]. Por último, en caso de no respuesta, se podría plantear tratamiento con ibrutinib como terapia de la LLC (ver algoritmo).
- **Trombocitopenia central y/o refractaria:**
 - Análogos de la trombopoyetina (indicación fuera de ficha técnica: eltrombopag dosis inicial 75 mg/día, romiplostim dosis inicial 5 mcg/kg/semana, discontinuar tratamiento en 8 semanas si no respuesta, valorar discontinuación en caso de respuesta) [78].
- **Anemia no hemolítica:** darbopoyetina 500 UI subcutánea cada 15 días, ó eritropoyetina 450 UI/kg subcutánea una vez a la semana.
 - Transfundir productos irradiados en caso de estar recibiendo o haber recibido tratamiento con análogos de purinas (fludarabina, bendamustina).

ANEXO 1.-

Resumen de ensayos clínicos relevantes de los esquemas más empleados en LLC

PRIMERA LÍNEA

ACALABRUTINIB

- Estudio ELEVATE-TN: En pacientes mayores de 65 años o con comorbilidades, acalabrutinib demuestra una mediana de SLP (mSLP) significativamente mayor que obinutuzumab-clorambucilo en la población por intención de tratar (HR: 0,19), en LLC con *IGHV* no mutada (HR: 0,10) y con *del(17p)* y/o *TP53* mutado (HR: 0,18) [23].

FCR

- Estudio CLL8: FCR es superior a FC tanto en mSLP (HR: 0,59) como en SG (HR: 0,68) [33].
- Estudio CLL10: En pacientes *fit* sin *del(17p)*, la mSLP fue inferior con BR frente a FCR (HR: 1.59). Para los pacientes >65 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas [37].
- Estudio CTRIAL-IE (ICORG 07-01): Se demuestra una mediana de tiempo hasta el fracaso terapéutico de 71,1 meses en pacientes que alcanzaron EMR negativa tras 4 ciclos y pararon el tratamiento en ese momento (34% de todos los pacientes tratados) [79].

IBRUTINIB

- Estudio RESONATE-2: En pacientes mayores de 65 años sin *del(17p)*, demuestra una mediana de SLP (mSLP) significativamente mayor que clorambucilo en la población por intención de tratar (HR: 0,15), en LLC con *IGHV* no mutada (HR: 0,11) y con *del(11q)* (HR:0,03). La mediana de SLP a 7 años con ibrutinib fue de 59% en la rama de ibrutinib [44].
- Estudio FLAIR: En pacientes menores de 75 años sin *del(17p)*, demuestra una mediana de SLP (mSLP) significativamente mayor que FCR en la población por intención de tratar (HR: 0,44), especialmente en LLC con *IGHV* no mutada (HR: 0,41), pero por el momento no en LLC con *IGHV* mutada (HR: 0,66; $p=0.179$) [48].
- Estudio ECOG1912: En pacientes “fit”, ibrutinib-rituximab ofrece una mSLP significativamente mayor que FCR (HR: 0,37), tanto en LLC con *IGHV* mutada (HR: 0,27) como en no mutada (HR: 0,27), así como una supervivencia global significativamente mayor (HR: 0,35) en *IGHV* no mutada [42].
- Estudio ALLIANCE: En pacientes mayores de 65 años o con comorbilidades, ibrutinib tiene una mSLP mayor que bendamustina-rituximab (HR: 0,36), incluido en *TP53* mutado (HR: 0,07) [80].
- Estudio iLLUMINATE: En pacientes mayores de 65 años o con comorbilidades, ibrutinib tiene una mSLP significativamente mayor que clorambucilo-obinutuzumab (HR: 0,25), tanto en LLC con *IGHV* mutada (HR: 0,20) como no mutada (HR: 0,17), y en la población de alto riesgo, *del(17p)* y/o mutación *TP53*, *del(11q)* y/o *IGHV* no mutada (HR: 0,17) [81].

VENETOCLAX

- Estudio CLL14: En pacientes con comorbilidades, venetoclax-obinutuzumab demuestra una mSLP significativamente mayor que clorambucilo-obinutuzumab (HR: 0,33), tanto en LLC con *IGHV* mutada como no mutada (HR: 0,25), y en *del(17p)* (HR: 0,44) [30].

LLC EN RECAÍDA/REFRACTARIA (R/R)

ACALABRUTINIB

- Estudio ASCEND: acalabrutinib ofrece una mSLP significativamente mayor que idelalisib-rituximab (HR: 0,27) y bendamustina-rituximab (HR: 0,29) [52].
- Estudio ELEVATE-RR: acalabrutinib demuestra no inferioridad en SLP frente a ibrutinib en pacientes no mutados y/o *del17p* [49].

IBRUTINIB

- Estudio PCYC-1102/PCYC-1103: en el estudio pivotal fase Ib/II ibrutinib ofrece una mSLP en los pacientes en R/R de 52 meses, la SLP estimada a 7 años es del 34% [82].
- Estudio RESONATE: ibrutinib demuestra una mayor mSLP frente a ofatumumab en monoterapia (HR: 0.15), incluyendo pacientes con del(17p), mutación de *TP53*, del(11q) y/o *IGHV* no mutada (HR: 0.11). La mediana de SLP en la rama de ibrutinib fue de 44,1 meses [83].

VENETOCLAX

- Estudio MURANO: Venetoclax-rituximab ofrece una mSLP significativamente mayor que bendamustina-rituximab (HR: 0,26) [17].

ANEXO 2.-

LLC y segundas neoplasias en ensayos clínicos

Ensayo	Esquema terapéutico	Tumores sólidos (excluyendo basocelular)	SMD/LMA	Richter
CLL8 [33] Mediana edad 61	FCR FC	6% 7%	2% 3%	3% 6%
CLL10 [37]	FCR	≤65 años 6% >65 años 16%	≤65 años 3% >65 años 7%	≤65 años 1% >65 años 4%
	BR	≤65 años 8% >65 años 6%	≤65 años 1% >65 años 1%	≤65 años 4% >65 años 2%
ALLIANCE [80] > 65 años Mediana edad 71	Ibrutinib BR	13% 13%		0% 0%
ECOG1912 [42] Mediana edad 58	Ibrutinib -R FCR	15% 9%	0% 2%	0% 0%
FLAIR [48] Mediana edad 62	Ibrutinib -R FCR		0% 1%	
ELEVATE -TN [23] >65 años Mediana edad 70	Acalabrutinib Clb-O	6% 2%		

ANEXO 3.-

Aspectos prácticos en el manejo de los nuevos fármacos en LLC y LLCp

INHIBIDORES DE BTK (ibrutinib y acalabrutinib) [84,85]

Ibrutinib y acalabrutinib son los dos inhibidores de tirosín quinasa de Bruton (iBTK) covalentes (unión irreversible) comercializados y financiados por la AEMPS.

Posología: ibrutinib 420 mg 1 vez al día y acalabrutinib 100 mg cada 12 horas, independientemente de alimentos, aunque estos favorecen la absorción.

El espectro de efectos secundarios es similar, aunque acalabrutinib es más selectivo de BTK con menor inhibición de otras quinasas (efecto "off-target").

Con ambos iBTK la incidencia de la mayoría de efectos secundarios disminuye a partir de los dos primeros años de tratamiento.

1-. Linfocitosis por redistribución compartimental (liberación de linfocitos desde ganglios y bazo a sangre periférica): generalmente transitoria al inicio del tratamiento, aunque puede durar meses. A pesar de casos de linfocitosis masiva (>500.000 linfocitos/ μL) son extremadamente raros los casos de leucostasis y síndrome de lisis tumoral; Tampoco se han descrito complicaciones en casos de cifras de linfocitos muy elevadas previas al inicio del tratamiento. Ninguna de las dos situaciones precisa medidas profilácticas específicas [86].

2-. Patología cardiovascular [87-89]: Ibrutinib y acalabrutinib son arritmógenos, probablemente por inhibición *off-target* de otras quinasas (como la TEC-quinasa y la vía ATK) especialmente en pacientes con patología cardiovascular previa.

Hipertensión arterial: Efecto secundario con incidencia mantenida en el tiempo. Más frecuente con ibrutinib (21-26%) [46,83] que con acalabrutinib (9%) (90).

Fibrilación auricular (FA): Más frecuente con ibrutinib (incidencia acumulada de hasta 12-16%) (*Riesgo Relativo (RR) de 4,41 frente a la población general*) [46,83,91] que con acalabrutinib (incidencia acumulada 4-9%) [90]. La incidencia de casos grado III/IV (4,5 vs 3,4%) es similar con los dos iBTK y la reaparición de FA en pacientes con historia previa es superior en los pacientes con acalabrutinib que con ibrutinib (40 vs 11,9 %). Mediana de aparición más precoz con ibrutinib que con acalabrutinib (16 vs 28 meses respectivamente) (49).

Taquicardia ventricular/muerte súbita [92-94]: descritas con ibrutinib (RR 1,96 frente a la población general y RR 12,4 frente a pacientes no tratados con ibrutinib). La coronariopatía y cardiomiopatía aumentan la incidencia. Actualmente en revisión si está en relación con la ingesta concomitante de ibrutinib con IECAs –*inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina*– [95]. También descritas con acalabrutinib (RR 8.2 frente a pacientes no tratados con BTKi) [50].

Recomendaciones [94,96]

2.1. Realizar electrocardiograma previo al inicio del tratamiento con iBTK y posteriormente seriados (cada 3-6 meses o más frecuentemente si existen factores de riesgo para FA o FV) especialmente en el primer año de tratamiento. Recomendable realizar también ecocardiograma previo en pacientes con patología cardiovascular previa (HTA, coronariopatía, valvulopatía, o antecedentes de FA o insuficiencia cardíaca congestiva).

2.2. Intentar controlar factores de riesgo cardiovascular (TA, diabetes, dislipemia...) previo al inicio del tratamiento con iBTK. Se recomienda mantener TA en torno a 130/75 especialmente en pacientes mayores de 70 años.

2.3. En caso de FA y/o tratamiento anticoagulante previo: valorar otra alternativa de tratamiento a iBTK.

2.4. En caso de afectación cardíaca grado 3-4: valorar otra alternativa de tratamiento.

2.5. En caso de síncope de origen no aclarado: valorar otra alternativa de tratamiento.

2.6. La aparición de FA durante el tratamiento no contraindica el tratamiento con el mismo. En casos leves-moderados (grado 1-2) no se requiere interrupción de los iBTK; en casos severos (grado 3-4) interrumpir el tratamiento y reiniciarlo una vez que se haya controlado la FA. En caso de no conseguir buen control de la FA y/o sintomatología secundaria valorar otra alternativa de tratamiento a iBTK.

2.7. Tratamiento de la FA: se prefiere el control de la frecuencia cardiaca con betabloqueantes al uso de anti-arrítmicos. En caso de precisar digoxina administrar con una separación de al menos 6 horas de la toma del iBTK y monitorizar los niveles de forma estrecha. No se recomienda usar diltiazem, verapamilo ni amiodarona de forma conjunta con iBTK por interacción medicamentosa.

3-. Riesgo hemorrágico [90,97]:

Los iBTK interfieren con la agregación plaquetaria a varios niveles: disminuye la agregación plaquetaria mediada por colágeno y factor von Willebrand, así como la adhesión plaquetaria al fibrinógeno y la activación de CLEC-2 (estabilidad del trombo plaquetario). El riesgo relativo de hemorragia de cualquier grado durante tratamiento con ibrutinib es de 2.7 y el de hemorragia mayor es de 1.66. No hay diferencias de sangrado mayor con acalabrutinib.

3.1. Trombopenia: en casos de trombopenia moderada-severa, sobre todo al inicio del tratamiento con iBTK, pueden observarse equimosis que pueden ser extensas pero que no requieren suspender el tratamiento ni disminución de dosis, a no ser que acompañen de sintomatología hemorrágica a otros niveles.

3.2. Sangrado: en casos de hemorragia grado 3-4 se recomienda transfusión de plaquetas (en cantidad suficiente para asegurar un 50% de plaquetas frescas). Existe controversia actual en el beneficio de realizar transfusión de plaquetas en cualquier caso de sangrado en SNC en paciente antiagregado.

3.3. Cirugía programada: suspender iBTK 3-7 días antes y después de la intervención según sea cirugía menor o mayor. **Atención**: al retirar iBTK puede existir un efecto de rebote (*tumor-flare*) que se trataría con esteroides. Cirugía urgente: transfusión de plaquetas (en cantidad suficiente para asegurar un 50% de plaquetas frescas).

3.4. Antiagregación: en prevención secundaria de infarto agudo de miocardio o ictus se recomiendan dosis bajas de ácido acetil salicílico (100 mg/día). En pacientes que precisen doble anti-agregación valorar otra alternativa de tratamiento a iBTK.

- Evitar uso continuado de complementos de vitamina E o aceite de pescado.
- Evitar uso continuado de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) no selectivos.
- Los AINEs COX-1 selectivos como celecoxib (no interfiere con la agregación plaquetaria) y meloxicam (interfiere mínimamente) pueden usarse junto a iBTK.

3.5. Anticoagulación [94,98]: en pacientes que precisen iniciar anticoagulación, usar anticoagulantes de acción directa (ACODs). No hay consenso en cuál es el mejor y generalmente se recomienda usar la menor dosis eficaz (los iBTK aumentan los niveles de los ACODs). Apixabán, edoxabán y rivaroxabán parecen los más adecuados por mínima interacción con ibrutinib. Algunos expertos prefieren dabigatrán por la posibilidad de antídoto (idarucizumab) en caso de hemorragia mayor. Sin embargo, parece que es el ACOD que más podría verse afectado por iBTK porque su metabolito activo es sustrato de la glicoproteína-P intestinal y habría que administrarlos con una separación de al menos 6 horas.

– Pacientes previamente anticoagulados con anti-vitámicos K (AVK): En ficha técnica de la EMA tanto de ibrutinib como de acalabrutinib se recomienda **NO** usar de forma conjunta con anti-vitámicos K y éstos se han excluido de la mayoría de los ensayos clínicos de los iBTK.

En casos muy seleccionados de pacientes con niveles de AVK muy estables, sin complicaciones hemorrágicas previas y/o con contraindicación para ACODs (valvulopatía, insuficiencia renal...), se podría seguir con el tratamiento con una vigilancia muy estrecha, aunque de forma general se recomienda valorar otras alternativas de tratamiento a los iBTK en caso de no poder usarse ACODs.

4-. Clínica infecciosa [68,86,99-101]:

La inhibición de la BTK afecta la inmunidad innata (reconocimiento antigénico por receptores *toll-like*, maduración y función de neutrófilos y macrófagos, función de tirosin quinasa inducible por IL-12...).

Son frecuentes las infecciones, más en pacientes tratados previamente con inmunosupresión que en primera línea. Generalmente aparecen en los primeros 6-12 meses de tratamiento. La neumonía es la complicación infecciosa grave más frecuente.

4.1. Hepatitis B: ver "apartado de profilaxis anti-infecciosa, página 16".

4.2. Vacunación anti-neumocócica antes del inicio del tratamiento. Vacunación anti-gripal estacional anual, aunque los iBTK parecen afectar de forma importante la respuesta serológica.

4.3. COVID-19: realizar vacunación/profilaxis según recomendaciones vigentes.

4.4. *Pneumocystis jirovecii* [101,102]: aunque inicialmente se describió un aumento de incidencia en los 6-12 primeros meses de tratamiento con ibrutinib en pacientes en primera línea sin factores de riesgo clásicos (no esteroides prolongados previos, cifras de linfocitos T CD4+ > 200/ μ L), no parece que se haya reportado un aumento de la incidencia por lo que no hay una recomendación de hacer profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol en primera línea. En pacientes con LLC en recaída que han recibido previamente fludarabina se recomienda profilaxis (Septrin Forte®: 1 comprimido/12 horas dos días a la semana o 1 comprimido al día los lunes, miércoles y viernes) los 6-12 primeros meses de tratamiento y posteriormente valorar continuar en pacientes de alto riesgo para padecer esta infección.

4.5. Hongos: riesgo aumentado de aspergilosis invasiva en pacientes con los iBTK y tratamiento prolongado esteroideo (especialmente linfoma cerebral). En caso de precisar profilaxis en pacientes de alto riesgo (esteroides prolongados, infección fúngica previa...) valorar isavuconazol.

4.6. Virus: En pacientes con inmuno-quimioterapia previa y/o antecedentes de herpes zoster, se recomienda profilaxis oral o vacuna recombinante. No se precisa monitorización de CMV. Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con ibrutinib que habían recibido tratamiento inmunosupresor previo o concomitante.

5-. Otras complicaciones [46,83,86,90,99]:

Consultar tabla de ajuste de dosis más abajo en caso de complicaciones graves o que no se resuelvan con el tratamiento de soporte.

5.1. Diarrea: aparece al inicio del tratamiento (3-4 primeras semanas) y suele ser leve y autolimitada: no precisa suspender el tratamiento. La incidencia de diarrea grado 3 es escasa, pero más frecuente con ibrutinib (5%) que con acalabrutinib (1%). En caso de ser de mayor intensidad (una vez descartada la etiología infecciosa), asociar loperamida.

5.2. Artralgias y espasmos musculares: grado 1-2 la mayoría. Más frecuentes con ibrutinib (23% y 13%) que con acalabrutinib (16% y 6%). Aparecen al inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente. En caso de precisar tratamiento valorar paracetamol y si no hay respuesta: celecoxib, meloxicam o metamizol.

5.3. Rash cutáneo: poco frecuente, generalmente leve y autolimitado; más frecuente en pacientes con historia de hipersensibilidad a otros fármacos. En caso de precisar tratamiento: esteroides tópicos y antihistamínicos.

5.4. Citopenias autoinmunes previas activas o resueltas: no son contraindicación para inicio de los iBTK, que generalmente ayudan en el control de las mismas. Ocasionalmente puede aparecer *flare* transitorio. En caso de citopenia autoinmune emergente durante el tratamiento con los iBTK (muy baja frecuencia), se puede iniciar tratamiento dirigido a la citopenia inmune (esteroides, rituximab), valorando el riesgo infeccioso añadido.

5.5. Enfermedad intersticial pulmonar (EPI): Descrita en casos de tratamiento con ibrutinib pero hasta la fecha no por acalabrutinib. Interrumpir de forma transitoria ibrutinib; en caso de no resolución o reaparición de síntomas, valorar alternativa de tratamiento a ibrutinib.

5.6. Tos: generalmente leve, grado 1-2. Más frecuente con acalabrutinib (29%) que con ibrutinib (21%).

5.7. Cáncer cutáneo diferente al melanoma: aumento de incidencia en pacientes bajo iBTK. Recomendación de protección solar adecuada.

5.8. Cefalea: generalmente leve, grado 1-2. Más frecuente con acalabrutinib (35%; 2% de grado 3) que con ibrutinib (20%; 0% grado 3). Buena respuesta a cafeína.

5.9. Astenia: generalmente leve, grado 1-2. Incidencia general similar entre ambos iBTK (17% ibrutinib, 20% acalabrutinib), pero más frecuente grado 3 con acalabrutinib (3% vs. 0%).

5.10. Dispepsia: generalmente leve, grado 1-2. Más frecuente con ibrutinib (12%) que con acalabrutinib (4%).

5.11. Reflujo gastroesofágico: 12% con ibrutinib, no descrito con acalabrutinib. No hay contraindicación para el empleo de inhibidores de bomba de protones con ibrutinib, pero no se deben usar con acalabrutinib.

6-. Metabolismo e interacciones medicamentosas:

La eliminación renal de ibrutinib y acalabrutinib es mínima. Sin embargo, no hay datos de farmacocinética en casos de filtrado glomerular severamente reducido (menor de 30 mL/min) ni en pacientes en diálisis, por lo que se recomienda usar con precaución en estos contextos.

Ambos iBTK se metabolizan a través del **citocromo CYP3A**, por lo que hay que vigilar la interacción de fármacos de uso frecuente que también se metabolizan por esta vía y ajustar la dosis de ambos fármacos en caso de inhibidores-inductores potentes:

	IBRUTINIB	ACALABRUTINIB
Inhibidor de CYP3A (Aumenta los niveles del iBTK)	Modificación de dosis	Modificación de dosis
Potente: Ritonavir/lopinavir; voriconazol, posaconazol, itraconazol; claritromicina, telitromicina ...	-Reducir dosis a 140 mg/día -En caso de periodo corto (p.e. tratamiento antibiótico de 6-7 días) se puede interrumpir ibrutinib durante ese tiempo.	-Evitar uso conjunto -En caso de periodo corto (p.e. tratamiento antibiótico de 6-7 días) se puede interrumpir acalabrutinib durante ese tiempo.
Moderado: Fluconazol, isavuconazol, eritromicina, ciprofloxacino, atazanavir, crizotinib, Amiodarona, dronedarona, diltiazem, verapamilo, imatinib, aprepitant ...	Reducir dosis a 280 mg/día	No necesita ajuste de dosis
Débil: Azitromicina, fluvoxamina ...	No necesita ajuste de dosis	No necesita ajuste de dosis
Inductor de CYP3A (Disminuye los niveles del iBTK)	Modificación de dosis	Modificación de dosis
Potente: Carbamazepina, rifampicina, fenitoína ...	Evitar uso conjunto	Evitar uso conjunto

- **Inhibición de Glicoproteína-P y BCRP intestinales**, por lo que aumenta los niveles de fármacos que se metabolizan por esta vía (p.e. digoxina, dabigatrán, carvedilol, ciprofloxacino, diltiazem, metotrexate, losartán, sirolimus, everolimus...) y se recomienda separar su administración de los iBTK al menos 6 horas, especialmente los que tienen un margen terapéutico estrecho.
- Evitar comer pomelo, fruta de la estrella ni la variedad de naranja amarga (naranja de Sevilla): son inhibidores potentes del CYP3 y aumentan los niveles de los iBTK.
- Contraindicado el uso conjunto con preparados que contengan hipérico o hierba de San Juan: son inductores potentes del CYP3A y disminuyen los niveles de los iBTK.
- **Reductores del pH gástrico y acalabrutinib:**
 - Inhibidores de la bomba de protones (IBP): evitar uso concomitante.
 - Anti-H2: tomar acalabrutinib 2 horas antes o 10 horas después.
 - Antiácidos: tomar acalabrutinib 2 horas antes o después.
- **Inhibición de MATE1** por acalabrutinib: Aumenta los niveles de exposición de fármacos como la metformina, cuya eliminación depende de esta proteína transportadora.

7-. Los iBTK deben interrumpirse en caso de toxicidad grado 3-4 y reanudar en cuanto remitan los síntomas hasta un grado 1 o hasta su situación basal:

IBRUTINIB		ACALABRUTINIB	
. Toxicidad extrahematológica grado 3 o mayor . Neutropenia grado 3 ($1.000/\text{mm}^3$) o mayor con fiebre o infección. . Toxicidad hematológica grado 4		. Toxicidad extrahematológica grado 3 o mayor. . Trombocitopenia grado 3 ($<50.000/\text{mm}^3$) con hemorragia . Trombocitopenia grado 4 ($<25.000/\text{mm}^3$) . Neutropenia grado 4 ($500/\text{mm}^3$) de más de 7 días de duración.	
Episodio de toxicidad	Modificación de dosis	Episodio de toxicidad	Modificación de dosis
Primero	Reanudar con 420 mg/día	Primero	Reanudar 100mg/12horas
Segundo	Reanudar con 280 mg/día	Segundo	Reanudar 100mg/12horas
Tercero	Reanudar con 140 mg/día	Tercero	Reanudar 100mg/día
Cuarto	Suspender	Cuarto	Suspender

8-. En caso de progresión de la LLC, el paciente debe continuar el tratamiento con los iBTK al menos hasta el inicio de la siguiente línea de tratamiento, pues se describen casos de *flare* (recrescimiento) brusco de la enfermedad al suspenderlo. Si es posible (p. e. en el caso de cambio de línea a venetoclax), se deben solapar ambas medicaciones hasta desaparición de linfocitosis y adenopatías.

IDELALISIB [103,104]

1-. Infecciones: riesgo alto de infecciones oportunistas, recomendándose de forma sistemática profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* (hasta 2-6 meses tras suspender Idelalisib) y controles de carga viral de CMV por PCR cada 4 semanas; en caso de carga viral positiva: suspender temporalmente idelalisib e iniciar tratamiento anticipatorio con ganciclovir intravenoso o valganciclovir (Valcyte®) oral. Profilaxis de reactivación de hepatitis B: ver “apartado de profilaxis anti-infecciosa, página 16”.

2-. Reactividad del sistema inmune: colitis, neumonitis, hepatitis, tiroiditis. Especialmente frecuentes cuando se usa en primera línea y en pacientes jóvenes:

2.1. Diarrea: descartar siempre causa infecciosa. Diarrea leve-moderada (4-6 deposiciones/día): no suspender idelalisib; Diarrea severa (>7 deposiciones/día u hospitalización por la diarrea): suspender temporalmente idelalisib; Diarrea grave (grado 4): suspender idelalisib de forma definitiva.

2.1.1. Diarrea temprana (8 primeras semanas de tratamiento): generalmente leve-moderada (grado 1-2) y autolimitada; buena respuesta a loperamida.

2.1.2. Diarrea tardía ($>5-6$ meses de tratamiento): mala respuesta a antidiarreicos (loperamida); Iniciar tratamiento esteroideo intestinal (budesonida) y esteroide sistémico (oral o intravenoso). En caso de no resolución en 1-2 semanas o aparición de componente hemorrágico, realizar colonoscopia para descartar otras causas.

2.2. Transaminitis: control GOT/GPT cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y luego cada 3 meses de forma indefinida: GOT/GPT $< 3 \times \text{LAN}$ (límite alto de normalidad): no modificar dosis; GOT/GPT $>3-5 \times \text{LAN}$: controlar semanalmente y no modificar dosis; GOT/GPT $5-20 \times \text{LAN}$: suspender temporalmente idelalisib y reiniciar a 100 mg/12 horas cuando los niveles de transaminasas sean $<1 \times \text{LAN}$; GOT/GPT $>20 \times \text{LAN}$: suspender idelalisib definitivamente.

2.3. Neumonitis: suspender idelalisib en cualquier caso de tos, disnea, infiltrados intersticiales o disminución $>5\%$ en la saturación basal de oxígeno; descartar causa infecciosa; valorar esteroides empíricos. Valorar tratamiento alternativo a idelalisib en neumonitis de cualquier grado.

3-. Idelalisib debe interrumpirse en caso de toxicidad hematológica y extrahematológica grado 3 y reiniciarse a dosis de 100 mg/día en cuanto la toxicidad sea grado ≤ 1 y posteriormente intentar escalar dosis a 150 mg/12 horas.

VENETOCLAX (105,106)

1-. Síndrome de lisis tumoral (SLT): Se consideran factores de riesgo la linfocitosis mayor o igual a 25.000/ μ L, las adenopatías de tamaño mayor o igual a 5 cm y la insuficiencia renal.

1.1. Medidas preventivas de lisis tumoral según carga tumoral:

CARGA TUMORAL ^b	PROFILAXIS ^c	BIOQUÍMICA SANGUÍNEA ^{a,f}
Bajo Todos GL < 5 cm y RAL < 25x10 ⁹ /L	Hidratación oral (1,5-2L) Alopurinol ^d	Monitorización ambulatoria - Pre-dosis, 6 a 8, 24 h (1ª dosis de 20 mg y 50 mg) - Pre-dosis en los siguientes escalados de dosis
Medio Algún GL 5 cm hasta < 10 cm o RAL ≥ 25x10 ⁹ /L	Hidratación oral (1,5-2L) y considerar hidratación IV adicional Alopurinol	Monitorización ambulatoria - Pre-dosis, 6 a 8, 24 h (1ª dosis de 20 mg y 50 mg) - Pre-dosis en los sig. escalados de dosis. - Considerar hospitalización si CrCl < 80 ml/min en la 1ª dosis de 20 mg y 50 mg
Alto Algún GL ≥ 10 cm o RAL ≥ 25x10 ⁹ /L y GL ≥ 5 cm	Hidratación oral (1,5-2L) e IV (150-200 mL/h según se tolere) Alopurinol o febuxostat Considerar Rasburicasa si ác. úrico basal elevado	Monitorización en hospital (1ª dosis de 20 mg y 50 mg) - Pre-dosis, 4, 8, 12, 24 h Monitorización ambulatoria (sig. escalados de dosis) - Pre-dosis, 6 a 8, 24 h

Tabla proporcionada por Abbvie.
GL: Ganglio; RAL: recuento absoluto de linfocitos

- Los pacientes con Filtrado Glomerular (FG) menor de 80 mL/min y carga tumoral media se consideran de alto riesgo. Se recomienda realizar tomografía computarizada de tórax, abdomen, pelvis (TC TAP) o ecografía abdominal para valoración de masas adenopáticas previo al inicio de tratamiento.

1.2. Escalada progresiva de dosis según rampa de 5 semanas (*ramp-up*):

1º semana	20 mg/día
2º semana	50 mg/día
3º semana	100 mg/día
4º semana	200 mg/día
5º semana y siguientes	400 mg/día (dosis de mantenimiento)

- Tomar la medicación con alimentos (mejora la absorción).

2-. Toxicidad: Los efectos secundarios más frecuentes (> 20% de los pacientes) fueron:

- Muy frecuentes: neutropenia, síntomas gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, náuseas -vómitos), y astenia.
- Frecuentes: anemia, Síndrome de Lisis Tumoral (SLT), aumento de la creatinina.

2.1. Infecciones: el riesgo infeccioso por venetoclax parece asociado a neutropenia, que ocurre generalmente en los primeros meses de tratamiento. Profilaxis de reactivación de hepatitis B: ver “apartado de profilaxis anti-infecciosa, página 16”.

2.2. Modificación de dosis de venetoclax por toxicidad:

Toxicidad		Modificación de dosis
SLT (cualquier grado)	Analítico	-Suspender la dosis del día siguiente. -Si se resuelve en 24-48 h, reiniciar a la misma dosis. -Si requiere >48 h para resolverse reducir un nivel la dosis.
	Clínico*	-Suspender la dosis del día siguiente. -Reiniciar cuando se resuelva la clínica y reducir un nivel la dosis.
Toxicidad no hematológica grado 3-4		1º episodio: suspender hasta toxicidad grado 1 y reiniciar a la misma dosis.
		≥ 2º episodio: suspender hasta toxicidad grado 1 y reducir 1 nivel de dosis al reiniciar (reducciones mayores según criterio médico).
Neutropenia grado 3-4 ($<1.000 \text{ mm}^3$) con fiebre o infección		1º episodio: suspender hasta toxicidad grado 1 y asociar G-CSF. Reiniciar a la misma dosis.
		≥ 2º episodio: suspender hasta toxicidad grado 1, asociar G-CSF y reducir 1 nivel de dosis al reiniciar
Anemia, trombopenia grado 3-4 (Hb $<10 \text{ g/dL}$, plaq $<50.000/\text{mm}^3$)		1º episodio: suspender hasta toxicidad grado 1 y reiniciar a la misma dosis
		≥2º episodio: suspender hasta toxicidad grado 1 y reducir 1 nivel de dosis al reiniciar.

* Datos analíticos de SLT con consecuencias clínicas como insuficiencia renal, arritmia, convulsiones, muerte súbita.

Reducción de nivel de dosis por toxicidad:	
400 mg → 300 mg	100 mg → 50 mg
300 mg → 200 mg	50 mg → 20 mg
200 mg → 100 mg	20 mg → 10 mg

Considerar suspender el tratamiento si precisa reducciones a menos de 100 mg/día durante más de dos semanas.

3-. Interacciones medicamentosas:

Venetoclax, al igual que los iBTK, se metaboliza a través del **citocromo CYP3A**, por lo que hay que vigilar la interacción de fármacos, muchos de uso frecuente, que también se metabolizan por esta vía para ajustar la dosis de venetoclax, especialmente durante el inicio y escalada de dosis:

Inhibidor de CYP3A (Aumenta los niveles de Venetoclax)	VENETOCLAX	
	Inicio y fase de escalada de dosis	Dosis de mantenimiento
Potente: Ritonavir/Lopinavir; voriconazol, posaconazol, itraconazol; claritromicina, telitromicina ...	Contraindicado	Evitar la combinación. Si es imprescindible: reducir la dosis de venetoclax un 75% como mínimo.
Moderado: Fluconazol, isavuconazol, eritromicina, ciprofloxacino, atazanavir, crizotinib, amiodarona, dronedarona, aprepitant, diltiazem, verapamilo, imatinib ...	Evitar la combinación. -Si es imprescindible: reducir la dosis de venetoclax un 50% como mínimo.	Evitar la combinación. -Si es imprescindible: reducir la dosis de venetoclax un 50% como mínimo.
Débil: Azitromicina, fluvoxamina ...	No necesita ajuste de dosis	No necesita ajuste de dosis
Inductor de CYP3A (Disminuye los niveles de Venetoclax)	Inicio y escalada de dosis	Dosis de mantenimiento
Potente/moderado: Carbamazepina, rifampicina, fenitoína/ bosentan, efavirenz ...	Evitar combinación	Evitar combinación

- Evitar comer pomelo, fruta de la estrella ni la variedad de naranja amarga (naranja de Sevilla): son inhibidores potentes del CYP3 y aumentan los niveles de venetoclax.
- Contraindicado el uso conjunto con preparados que contengan hipérico o hierba de San Juan: son inductores potentes del CYP3A y disminuyen los niveles de venetoclax.
- **Inhibición de la glicoproteína-P intestinal y BCRP**, por lo que aumenta los niveles de fármacos que se metabolizan por esta vía (p.e. digoxina, dabigatrán, carvedilol, ciprofloxacino, diltiazem, metotrexate, losartán, sirolimus, everolimus...) y se recomienda separar su administración de venetoclax al menos 6 horas, especialmente los que tienen un margen terapéutico estrecho.
- **Inhibición de OATP1B1**: vigilar toxicidad de estatinas, ya que se metabolizan por esta vía.
- Secuestradores de ácidos biliares (resincolestiramina, colestipol): disminuyen la absorción de venetoclax. Evitar uso concomitante.
- Warfarina: venetoclax aumenta los niveles de antivitamina K: vigilar y ajustar INR.

OBINUTUZUMAB [107]

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal de tipo II, con menor citotoxicidad mediada por complemento (CDC) pero con mayor inducción de toxicidad mediada por anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad directa que rituximab.

Son frecuentes las reacciones relacionadas con la perfusión (RPR) en probable relación con liberación de citocinas y el SLT, por lo que es muy importante seguir las indicaciones de fraccionamiento y velocidad de perfusiones y una premedicación adecuada.

Síntomas más frecuentes asociados a RPR: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareo, fatiga, escalofríos, pirexia, hipotensión, rubefacción, hipertensión, taquicardia, disnea, broncoespasmo, irritación de la laringe y la garganta, sibilancias, edema laríngeo y síntomas cardíacos como fibrilación auricular.

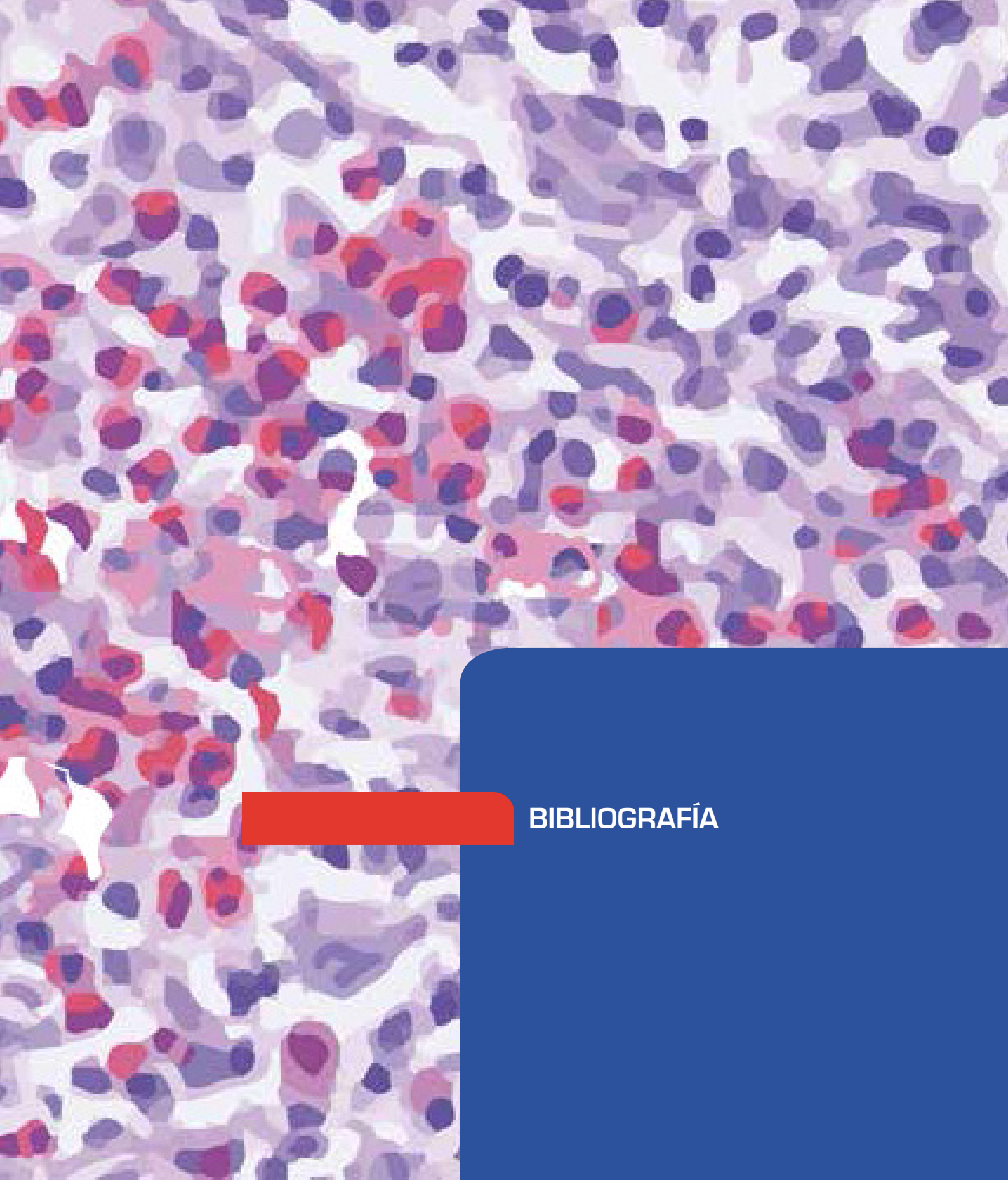
			Velocidad de perfusión
CICLO 1	Día 1	100 mg	25 mg/ hora durante 4 horas (no aumentar la velocidad de perfusión)
	Día 2	900 mg	Si no se producen reacciones en la perfusión del día 1: iniciar a 50 mg/h. Realizar incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad de perfusión máxima de 400 mg/h.
	Día 8	1.000 mg	Si no se producen reacciones durante la perfusión anterior: Iniciar a 100 mg/h. Realizar incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad de perfusión máxima de 400 mg/h.
	Día 15	1.000 mg	
CICLOS 2-6	Día 1	1.000 mg	Iniciar a 100 mg/h. Realizar incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad de perfusión máxima de 400 mg/h.
Premedicación			
CORTICOIDE IV*: Dexametasona 20 mg ó metilprednisolona 80 mg	Siempre antes de las 2 primeras dosis del ciclo 1 En dosis posteriores solamente si: -Reacción grado 3 con la dosis anterior o -Cifra de linfocitos $>25 \times 10^9/L$		Debe finalizar al menos 1 hora antes de la perfusión de obinutuzumab
ANTIISTAMÍNICO IV o VO: Dexclorfeniramina 5 mg ó difenhidramina 50 mg	Siempre antes de las 2 primeras dosis del ciclo 1 En dosis posteriores solamente si reacción en ciclo previo.		Debe finalizar al menos 30 minutos antes de la perfusión de obinutuzumab
ANTIPIRÉTICO IV o VO: Paracetamol 1gr	Antes de todas las dosis en todos los ciclos		Debe finalizar al menos 30 minutos antes de la perfusión de obinutuzumab

* La premedicación de obinutuzumab es diferente en LLC/LLCP que en otros linfomas, por mayor riesgo de RPR.

- Factores de riesgo para reacciones infusionales (RPR): alta carga tumoral, >25.000 linfocitos/ μL , FG menor de 50 mL/min o escala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) >6 y FG menor de 70 mL/min.
- La hidrocortisona no fue eficaz para prevenir las reacciones infusionales.
- Es frecuente la hipotensión arterial durante la perfusión de obinutuzumab: Se recomienda suspender los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes y 1 hora después de finalizada cada infusión.

Obinutuzumab e infección:

- No se debe administrar obinutuzumab en presencia de infecciones activas. Los pacientes con CIRS >6 y FG menor de 70 mL/min tienen más riesgo de infecciones.
- Está contraindicado su uso en caso de hepatitis B activa. Profilaxis de reactivación de hepatitis B: ver “apartado de profilaxis anti-infecciosa, página 16”.
- Se han notificado casos leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con obinutuzumab: considerar esta posibilidad en pacientes con clínica neurológica de nueva aparición o empeoramiento de clínica neurológica pre-existente.



BIBLIOGRAFÍA

- [1] van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VHJ, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012 Sep;26(9):1908-75.
- [2] Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(1):121-8.
- [3] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Jun 2;blood.2022015851.
- [4] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-48.
- [5] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-60.
- [6] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: World Health Organization Classification of Tumours. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
- [7] Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015 Jul 23;126(4):454-62.
- [8] Rawstron AC, Shanafelt T, Lanasa MC, Landgren O, Hanson C, Orfao A, et al. Different biology and clinical outcome according to the absolute numbers of clonal B-cells in monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78 Suppl 1:S19-23.
- [9] International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):779-90.
- [10] Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, Davis Z, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. *Am J Hematol*. 2014 Mar;89(3):249-55.
- [11] Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019 Mar 14;133(11):1205-16.
- [12] Baliakas P, Espinet B, Mellink C, Jarosova M, Athanasiadou A, Ghia P, et al. Cytogenetics in Chronic Lymphocytic Leukemia: ERIC Perspectives and Recommendations. *HemaSphere*. 2022 Apr;6(4):e707.
- [13] Soumerai JD, Ni A, Darif M, Londhe A, Xing G, Mun Y, et al. Prognostic risk score for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia treated with targeted therapies or chemoimmunotherapy: a retrospective, pooled cohort study with external validations. *Lancet Haematol*. 2019 Jul;6(7):e366-74.
- [14] Ahn IE, Tian X, Ipe D, Cheng M, Albitar M, Tsao LC, et al. Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib: Development and Validation of a Four-Factor Prognostic Model. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):576-85.
- [15] Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase II study. *Blood*. 2018 Jan 1;blood-2017-12-820910.
- [16] Brieghel C, Aarup K, Torp MH, Andersen MA, Yde CW, Tian X, et al. Clinical Outcomes in Patients with Multi-Hit TP53 Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2021 Aug 15;27(16):4531-8.
- [17] Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):4042-54.
- [18] Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Sep;21(9):1188-200.
- [19] Kittai AS, Miller C, Goldstein D, Huang Y, Abruzzo LV, Beckwith K, et al. The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib. *Blood*. 2021 Dec 9;138(23):2372-82.
- [20] Rigolin GM, Del Giudice I, Bardi A, Melandri A, García-Jacobo RE, Cura F, et al. Complex karyotype in unfit patients with CLL treated with ibrutinib and rituximab: the GIMEMA LLC114 phase 2 study. *Blood*. 2021 Dec 23;138(25):2727-30.
- [21] Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J, Robrecht S, Fink AM, Patz M, et al. High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020 Mar 12;135(11):866-70.
- [22] Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020 Apr 18;395(10232):1278-91.
- [23] Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022 Jan 1;1-5.
- [24] O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-Agent Ibrutinib in Treatment-Naïve and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A 5-Year Experience. *Blood*. 2018 Feb 2;
- [25] O'Brien SM, Byrd JC, Hillmen P, Coutre S, Brown JR, Barr PM, et al. Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis. *Am J Hematol*. 2019 May;94(5):554-62.
- [26] Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, Moreno C, O'Brien SM, Li J, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *Br J Haematol*. 2022 Feb;196(4):947-53.
- [27] Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019 Aug 1;381(5):432-43.

- [28] Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019 Jun 27;133(26):2765-75.
- [29] Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2225-36.
- [30] Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S, et al. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Oct 28;JCO2101181.
- [31] Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Zhang C, Sail K, Tandon M, et al. Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *Am J Hematol*. 2021 Sep 1;96(9):1112-9.
- [32] Eichhorst B. A Randomized Phase III Study of Venetoclax-Based Time-Limited Combination Treatments (R_{Ve}, G_{Ve}, G_{IVe}) Vs Standard Chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in Frontline Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) of Fit Patients: First Co-Primary Endpoint Analysis of the International Intergroup GAIA (CLL13) Trial. In ASH; 2021 [cited 2022 Feb 4]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper146161.html>
- [33] Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):208-15.
- [34] Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):303-9.
- [35] Chai-Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV-mutated CLL. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2278-82.
- [36] Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):928-42.
- [37] Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, Franklin J, Zhang C, Maurer C, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *HemaSphere*. 2020 Jan 27;4(1):e336.
- [38] Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1101-10.
- [39] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2517-28.
- [40] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):311-22.
- [41] O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015 Dec 17;126(25):2686-94.
- [42] Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paietta EM, O'Brien S, Barrientos JC, et al. Long-term Outcomes for Ibrutinib-Rituximab and Chemoimmunotherapy in CLL: Updated Results of the E1912 Trial. *Blood*. 2022 Apr 15;blood.2021014960.
- [43] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2425-37.
- [44] Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8 Years Follow-up From RESONATE-2: First-Line Ibrutinib Treatment for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood Adv*. 2022 Apr 4;bloodadvances.2021006434.
- [45] Eichhorst B, Niemann C, Kater A, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. TIME-LIMITED VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB +/- IBRUTINIB IS SUPERIOR TO CHEMOIMMUNOTHERAPY IN FRONTLINE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL): PFS CO-PRIMARY ENDPOINT OF THE RANDOMIZED PHASE 3 GAIA/CLL13 TRIAL. In Vienna; 2022 [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/366209>
- [46] Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020 Mar;34(3):787-98.
- [47] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.
- [48] Hillmen P. Ibrutinib Plus Rituximab Is Superior to FCR in Previously Untreated CLL: Results of the Phase III NCRI FLAIR Trial. In ASH; 2021 [cited 2022 May 16]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper152319.html>
- [49] Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441-52.
- [50] Bhat SA, Gambriel JA, Azali L, Chen ST, Rosen L, Palettas M, et al. Ventricular Arrhythmias and Sudden Death Events following Acalabrutinib initiation. *Blood*. 2022 Aug 2;blood.2022016953.
- [51] Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):323-32.
- [52] Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Sep 1;38(25):2849-61.
- [53] Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):169-76.
- [54] Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Mar 22;378(12):1107-20.

- [55] Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 May 1;28(5):1050-6.
- [56] Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman JP, Cheson BD, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021 Sep 1;106(9):2364-73.
- [57] Lew TE, Tam CS, Seymour JF. How I treat chronic lymphocytic leukemia after venetoclax. *Blood*. 2021 Aug 5;138(5):361-9.
- [58] Porter DL, Frey NV, Melenhorst JJ, Hwang WT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells directed against CD19 in patients (pts) with relapsed, refractory (R/R) CLL. *J Clin Oncol*. 2016 May 20;34(15_suppl):3009-3009.
- [59] Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, Hay KA, Lymp J, Li DH, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CART cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood*. 2020 May 7;135(19):1650-60.
- [60] Geyer MB, Rivière I, Sénéchal B, Wang X, Wang Y, Purdon TJ, et al. Safety and tolerability of conditioning chemotherapy followed by CD19-targeted CART cells for relapsed/refractory CLL. *JCI Insight*. 2019 Apr 2;5:122627.
- [61] Wierda WG, Dorritie KA, Munoz J, Stephens DM, Solomon SR, Gillenwater HH, et al. Transcend CLL 004: Phase 1 Cohort of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Combination with Ibrutinib for Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):39-40.
- [62] Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, Stephens DM, Riedell PA, Arnason JE, et al. Updated Follow-up of Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Treated with Lisocabtagene Maraleucel in the Phase 1 Monotherapy Cohort of Transcend CLL 004, Including High-Risk and Ibrutinib-Treated Patients. *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):40-1.
- [63] Ortiz-Maldonado V, Frigola G, Español-Rego M, Balagué O, Martínez-Cibrián N, Magnano L, et al. Results of ARI-0001 CART19 Cells in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Transformation. *Front Oncol*. 2022;12:828471.
- [64] Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel Targeted Agents and the Need to Refine Clinical End Points in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 10;30(23):2820-2.
- [65] Eyre TA, Clifford R, Bloor A, Boyle L, Roberts C, Cabes M, et al. NCRI phase II study of CHOP in combination with ofatumumab in induction and maintenance in newly diagnosed Richter syndrome. *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(1):43-54.
- [66] Langerbeins P, Busch R, Anheier N, Dürig J, Bergmann M, Goebeler ME, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol*. 2014 Dec;89(12):E239-243.
- [67] Condoluci A, Rossi D. Biology and Treatment of Richter Transformation. *Front Oncol*. 2022;12:829983.
- [68] Teh BW, Tam CS, Handunnetti S, Worth LJ, Slavin MA. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Mitigating risk in the era of targeted therapies. *Blood Rev*. 2018 Apr 23;
- [69] Morillas RM, López Sisamón D. Reactivación de la hepatitis B asociada a agentes inmunodepresores y a quimioterapia. Historia natural, factores de riesgo y recomendaciones para prevenirla. *Med Clínica*. 2019 Feb 1;152(3):107-14.
- [70] Reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor [Internet]. [cited 2022 Oct 17]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososuhumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_11-2014-inmunosupresores/
- [71] Mustafayev K, Torres H. Hepatitis B virus and hepatitis C virus reactivation in cancer patients receiving novel anticancer therapies. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2022 Oct;28(10):1321-7.
- [72] Vitale C, Ahn IE, Sivina M, Ferrajoli A, Wierda WG, Estrov Z, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*. 2016 Jun;101(6):e254-258.
- [73] Hampel PJ, Larson MC, Kabat B, Call TG, Ding W, Kenderian SS, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(3):421-7.
- [74] Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2016 Feb;30(2):346-50.
- [75] Al-Samkari H, Grace RF, Kuter DJ. The role of romiplostim for pediatric patients with immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2020 Apr 28;11:2040620720912992.
- [76] Podda GM, Fiorelli EM, Birocchi S, Rambaldi B, Di Chio MC, Casazza G, et al. Treatment of immune thrombocytopenia (ITP) secondary to malignancy: a systematic review. *Platelets*. 2022 Jan 2;33(1):59-65.
- [77] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019 Jun 1;104(6):1112-23.
- [78] Vasudevan Nampoothiri R, Kumar R. Eltrombopag: Role in Cytopenias Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020 Apr;36(2):238-45.
- [79] Appleby N, O'Brien D, Quinn FM, Smyth L, Kelly J, Parker I, et al. Risk adjusted therapy in chronic lymphocytic leukemia: a phase II cancer trials Ireland (CTRIAL-IE [ICORG 07-01]) study of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab therapy evaluating response adapted, abbreviated frontline therapy with FCR in non-del(17p) CLL. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jun 3;59(6):1338-47.
- [80] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):639.
- [81] Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica*. 2022 Sep 1;107(9):2108-20.
- [82] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res*. 2020 Aug 3;26(15):3918-27.

- [83] Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019 Dec;94(12):1353-63.
- [84] FICHA TECNICA IMBRUVICA 140 MG CAPSULAS DURAS [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114945001/FT_114945001.html
- [85] FICHA TECNICA CALQUENCE 100 MG CAPSULAS DURAS [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201479002/FT_1201479002.html
- [86] Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Ghia P, Hillmen P, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol*. 2018 Mar;180(5):666-79.
- [87] Lentz R, Feinglass J, Ma S, Akhter N. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jun;60(6):1447-53.
- [88] Archibald WJ, Rabe KG, Kabat BF, Herrmann J, Ding W, Kay NE, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with ibrutinib: risk prediction, management, and clinical outcomes. *Ann Hematol*. 2021 Jan;100(1):143-55.
- [89] Brown JR, Byrd JC, Ghia P, Sharman JP, Hillmen P, Stephens DM, et al. Pooled Analysis of Cardiovascular Events from Clinical Trials Evaluating Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):52-4.
- [90] Seymour JF, Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, et al. Characterization of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi)-Related Adverse Events in a Head-to-Head Trial of Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):3721.
- [91] Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2019;14(2):e0211228.
- [92] Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, Barrientos JC, Jacobsen ED, Banerji V, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood*. 2017 May 4;129(18):2581-4.
- [93] Munir T, Pitchford A, Bloor A, Broom A, Young M, Kennedy B, et al. Sudden or Cardiac Deaths on Ibrutinib-Based Therapy Were Associated with a Prior History of Hypertension or Cardiac Disease and the Use of ACE-Inhibitors at Study Entry: Analysis from the Phase III NCRI FLAIR Trial. *Blood*. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):2636.
- [94] Tang CPS, Lip GYH, McCormack T, Lyon AR, Hillmen P, Iyengar S, et al. Management of cardiovascular complications of bruton tyrosine kinase inhibitors. *Br J Haematol*. 2022 Jan;196(1):70-8.
- [95] EMA. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 30 August - 2 September 2021 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2022 Jun 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-30-august-2-september-2021>
- [96] López Fernández T. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation: A Practical Approach. *Ann Hematol Oncol*. 2018 May 22;5.
- [97] Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost JTH*. 2017 May;15(5):835-47.
- [98] Chai KL, Rowan G, Seymour JF, Burbury K, Carney D, Tam CS. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2017 Dec;58(12):2811-4.
- [99] Mauro FR, Caputo MD, Rosati S, Pepe S, De Benedittis D, De Luca ML, et al. Balancing efficacy and toxicity of targeted agents currently used for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2018 Aug;11(8):601-11.
- [100] Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. *Blood Rev*. 2018 Sep;32(5):387-99.
- [101] Maschmeyer G, De Greef J, Mellinghoff SC, Nosari A, Thiebaut-Bertrand A, Bergeron A, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2019 Apr;33(4):844-62.
- [102] Classen AY, Henze L, von Lilienfeld-Toal M, Maschmeyer G, Sandherr M, Graeff LD, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol*. 2021 Jun;100(6):1603-20.
- [103] FICHA TECNICA Zydelig 150 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114938002/FT_114938002.html
- [104] Coutré SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2779-86.
- [105] FICHA TECNICA VENCLYXTO 10 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138002/FT_161138002.html
- [106] Davids MS, Hallek M, Wierda W, Roberts AW, Stilgenbauer S, Jones JA, et al. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2018 Sep 15;24(18):4371-9.
- [107] FICHA TECNICA GAZYVARO 1000 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114937001/FT_114937001.html



Sociedad Castellano-Leonesa de
Hematología y Hemoterapia

**Grupo de Síndromes Linfoproliferativos
de Castilla y León**