

Subgrupos	Bendamustina + rituximab (N = 195)		Venetoclax + rituximab (N = 194)		Cociente de riesgos instantáneos	IC 95 % de Wald	Venetoclax + rituximab mejor	Bendamustina + rituximab mejor
	n total	n	Mediana (meses)	n				
Todos los pacientes	389	195	17,0	194	53,6	0,21	(0,16, 0,27)	
Deleción cromosoma 17p (central)								
Normal	250	123	21,6	127	55,1	0,19	(0,13, 0,27)	
Anormal	92	46	14,6	46	47,9	0,27	(0,16, 0,45)	
Mutación en p53 y/o deleción 17p (central)								
No mutado	201	95	22,9	106	56,6	0,18	(0,12, 0,26)	
Mutado	147	75	14,2	72	45,3	0,26	(0,17, 0,38)	
Grupo de edad 65 (años)								
< 65	186	89	15,4	97	49,0	0,20	(0,14, 0,29)	
≥ 65	203	106	21,7	97	57,0	0,20	(0,14, 0,30)	
Grupo de edad 75 (años)								
< 75	336	171	16,4	165	53,5	0,21	(0,16, 0,28)	
≥ 75	53	24	20,0	29	64,5	0,24	(0,12, 0,51)	
Número de tratamientos previos								
1	228	117	16,4	111	54,0	0,18	(0,13, 0,26)	
> 1	161	78	18,6	83	53,1	0,25	(0,17, 0,38)	
Gran masa tumoral (ganglios linfáticos de diámetro máximo)								
< 5 cm	197	97	16,6	100	53,8	0,21	(0,14, 0,30)	
≥ 5 cm	172	88	15,8	84	48,4	0,19	(0,13, 0,29)	
Estado mutacional de IgVH al inicio								
Mutado	104	51	24,2	53	NE	0,14	(0,07, 0,26)	
No mutado	246	123	15,7	123	52,2	0,19	(0,13, 0,26)	
Resistente frente a recidiva con el tratamiento previo más reciente								
Resistente al tratamiento	59	29	13,6	30	31,9	0,34	(0,17, 0,66)	
Recidiva	330	166	18,6	164	53,8	0,19	(0,14, 0,25)	

El estado relativo a la deleción 17p se determinó sobre la base de los resultados del laboratorio central. El Hazard ratio no estratificado se muestra en el eje X con escala logarítmica. NE = no evaluable.

Venetoclax en monoterapia para el tratamiento de pacientes con LLC portadores de deleción 17p o mutación del gen TP53-estudio M13-982. La seguridad y eficacia de venetoclax se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo (M13-982), en 107 pacientes con LLC y deleción 17p tratados previamente. Los pacientes siguieron un esquema de ajuste de dosis de 4 a 5 semanas, comenzando con 20 mg y aumentándola a 50 mg, 100 mg, 200 mg y, finalmente, a 400 mg una vez al día. Los pacientes continuaron recibiendo venetoclax 400 mg una vez al día hasta que se observó progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad fue de 67 años (intervalo: de 37 a 85 años); el 65% eran varones y el 97%, de raza blanca. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 6,8 años (intervalo: de 0,1 a 32 años; N = 106). La mediana del número de tratamientos previos contra la LLC fue de 2 (intervalo: de 1 a 10 tratamientos); el 49,5% con un análogo nucleosídico, el 38% con rituximab y el 94% con un agente alquilante (incluido un 33% con bendamustina). Al inicio del estudio, el 53% de los pacientes tenía uno o más ganglios de tamaño ≥5 cm y el 51%, un RAL ≥25 × 10⁹/l. El 37% (34/91) de los pacientes eran resistentes a fludarabina, el 81% (30/37) portaban genes *IgVH* no mutados y el 72% (60/83) tenía mutaciones en *TP53*. La mediana de duración del tratamiento en el momento de la evaluación fue de 12,1 meses (intervalo: de 0 a 22 meses). La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI), mediante las directrices del NCI-WG actualizadas por el IWCLL (2008). Los resultados de la eficacia se muestran en la Tabla 11. Se presentan datos de eficacia en 107 pacientes con fecha de corte de los datos de 30 de Abril de 2015. Se incluyeron 51 pacientes adicionales en una cohorte de expansión de seguridad. Se presentan los resultados de eficacia evaluados por los investigadores en 158 pacientes, con una fecha de corte de los datos posterior, a 10 de Junio de 2016. La mediana de tiempo de tratamiento para los 158 pacientes fue de 17 meses (intervalo: de 0 a 34 meses).

Tabla 11: Resultados de eficacia en pacientes con LLC tratada previamente y con deleción 17p (estudio M13-982).

Variable	Evaluación del CRI (N = 107) ^a	Evaluación de los investigadores (N = 158) ^b
Fecha de corte de datos	30 de abril de 2015	10 de junio de 2016
TRG, %	79	77
(IC 95 %)	(70,5 - 86,6)	(69,9 - 83,5)
RC + RCI	7	18
RPg, %	3	6
RP, %	69	53
Mediana de DdR, meses (IC 95%)	NA	27,5 (26,5 – NA)
SLP, % (IC 95%)		
Cálculo a 12 meses	72 (61,8 – 79,8)	77 (69,1 – 82,6)
Cálculo a 24 meses	ND	52 (43 – 61)
Median de SLP, meses (IC 95%)	NA	27,2 (21,9 – NA)
Mediana del TPR, meses (intervalo)	0,8 (0,1 – 8,1)	1,0 (0,5 – 4,4)

^a Un paciente no presentaba la deleción 17p.
^b Incluye 51 pacientes adicionales de la cohorte de expansión de seguridad
IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCI = remisión completa con recuperación medular incompleta; DR = duración de la respuesta; CRI = comité de revisión independiente; RPg = RP ganglionar; NA = no alcanzada; ND = no disponible; TRG = tasa de respuesta global; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = remisión parcial; TPR = tiempo hasta la primera respuesta.

La enfermedad mínima residual (EMR) se evaluó mediante citometría de flujo en 93 de 158 pacientes que lograron una remisión completa (RC), una remisión completa con recuperación medular incompleta (RCI) o una remisión parcial (RP) con enfermedad residual limitada, con el tratamiento con venetoclax. La ausencia de EMR se definió como un resultado inferior a 0,0001 (<1 célula de LLC por cada 10⁴ leucocitos en la muestra). El veintisiete por ciento (42/158) de los pacientes no tenían EMR en sangre periférica, incluidos 16 pacientes que tampoco presentaban EMR en la médula ósea. *Venetoclax en monoterapia para el tratamiento de pacientes con LLC que han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de linfocitos B - estudio M14-032.* La eficacia y seguridad de venetoclax en pacientes con LLC que habían recibido previamente ibrutinib o idelalisib y para los que dicho tratamiento no había funcionado, se evaluó en un estudio fase II abierto, multicéntrico y no aleatorizado (M14-032). Los pacientes recibieron venetoclax mediante un esquema de ajuste de la dosis recomendado. Los pacientes continuaron recibiendo venetoclax 400 mg una vez al día hasta que se observó progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En la fecha de corte de los datos (26 de julio de 2017), se habían incluido y tratado con venetoclax 127 pacientes. De estos, 91 pacientes habían recibido tratamiento previo con ibrutinib (grupo A) y 36 con idelalisib (grupo B). La mediana de edad fue de 66 años (intervalo: de 28 a 85 años), el 70% eran varones y el 92%, de raza blanca. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 8,3 años (intervalo: de 0,3 a 18,5 años; N = 96). Las alteraciones cromosómicas fueron deleción 11q (34%, 43/127), deleción 17p (40%, 50/126), mutaciones en *TP53* (38%, 26/68) y genes *IgVH* no mutados (78%, 72/92). Al inicio del estudio, el 41% de los pacientes tenían uno o más ganglios de tamaño ≥5 cm y el 31%, un RAL ≥25 × 10⁹/l. La mediana del número de tratamientos oncológicos previos fue de 4 (intervalo: de 1 a 15) en los pacientes tratados con ibrutinib y de 3 (intervalo: de 1 a 11) en los pacientes tratados con idelalisib. En total, el 65% de los pacientes había recibido anteriormente un análogo nucleosídico, el 86% rituximab, el 39% otros anticuerpos monoclonales y el 72% un alquilante (el 41% bendamustina). En el momento de la evaluación, la mediana de duración del tratamiento con venetoclax era de 14,3 meses (intervalo: de 0,1 a 31,4 meses). La variable principal de eficacia fue la TRG según las directrices del NCI-WG actualizadas por el IWCLL. Las evaluaciones de la respuesta se realizaron a las 8 semanas, a las 24 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas.

Tabla 12: Resultados de eficacia evaluados por los investigadores en pacientes con fracaso del tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de linfocitos B (estudio M14-032)

	Grupo A (fracaso de ibrutinib) (N = 91)	Grupo B (fracaso de idelalisib) (N = 36)	Total (N = 127)
TRG, %	65	67	65
(IC 95 %)	(54,1-74,6)	(49,0-81,4)	(56,4-73,6)
RC + RCI	10	11	10
RPg, %	3	0	2
RP, %	52	56	53
SLP, % (IC 95%)			
estimada a los 12 meses	75 (64,7- 83,2)	80 (63,1- 90,1)	77 (68,1-83,4)
estimada a los 24 meses	51 (36,3-63,9)	61 (39,6- 77,4)	54 (41,8-64,6)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	25 (19,2- NA)	NA (16,4- NA)	25 (19,6-NA)
SG, % (IC 95%) estimada a los 12 meses	91 (82,8- 95,4)	94,2 (78,6- 98,5)	92 (85,6-95,6)
Mediana del TPR, meses (intervalo)	2,5 (1,6-14,9)	2,5 (1,6-8,1)	2,5 (1,6-14,9)
TRG según el estado de deleción 17p y/o mutación en TP53 (IC 95%)			
Si	(n = 28) 61 (45,4-74,9)	(n = 7) 58 (27,7- 84,8)	(n = 35) 60 (46,6-73,0)
No	(n = 31) 69 (53,4-81,8)	(n = 17) 71 (48,9-87,4)	(n = 48) 70 (57,3-80,1)

IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCI = remisión completa con recuperación medular incompleta; RPg = RP ganglionar; NA = no alcanzado; TRG = tasa de respuesta global; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = remisión parcial; TPR = tiempo hasta la primera respuesta.

Los datos de eficacia fueron evaluados asimismo por un CRI, dando una TRG combinada de 70% (Grupo A: 70%; Grupo B: 69%). Un paciente (del grupo con fracaso a ibrutinib) logró una remisión completa con recuperación medular incompleta. La TRG para pacientes con deleción 17p y/o mutación en *TP53* fue de 72% (33/46) (IC 95%: 56,5-84,0) en el Grupo A y de 67% (8/12) (IC 95%: 34,9-90,1) en el Grupo B. Para pacientes sin deleción 17p y/o mutación en *TP53*, la TRG fue de 69% (31/45) (IC 95%: 53,4-81,8) en el Grupo A y de 71% (17/24) (IC 95%: 48,9-87,4) en el Grupo B. La mediana de SG y DR no se alcanzó con una mediana de seguimiento de 14,3 meses para el Grupo A y 14,7 meses para el Grupo B. El veinticinco por ciento (32/127) de los pacientes no presentaba EMR en sangre periférica, incluidos 8 pacientes que también fueron EMR negativo en la médula ósea. *Leucemia Mieloides Aguda.* Venetoclax se estudió en pacientes adultos ≥75 años o que tenían comorbilidades que impedían el uso de quimioterapia de inducción intensiva basado en, al menos uno de los siguientes criterios: estado funcional basal según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG), por sus siglas en inglés) de 2-3, comorbilidad cardíaca o pulmonar grave, insuficiencia hepática moderada, aclaramiento de creatinina (ACr) <45 ml/min u otra comorbilidad. *Venetoclax en combinación con azacitidina para el tratamiento de pacientes con LMA de nuevo diagnóstico - Estudio M15-656 (VALE-A).* El estudio VALE-A era un estudio fase 3, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado (2:1) en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de venetoclax

en combinación con azacitidina en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico que no eran candidatos a recibir quimioterapia intensiva. Los pacientes del estudio VALE-A completaron el calendario de ajuste de dosis de 3 días hasta una dosis final de 400 mg una vez al día durante el primer ciclo de tratamiento (ver la sección 4.2) y recibieron venetoclax 400 mg una vez al día por vía oral los Días 1-28 y azacitidina 75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea los Días 1-7 de cada ciclo de 28 días comenzando el Día 1 del Ciclo 1. Durante el ajuste de dosis, los pacientes recibieron profilaxis para el SLT y fueron hospitalizados para su seguimiento. Una vez que la evaluación de la médula ósea confirma la remisión, definida como menos del 5% de blastos leucémicos con citopenia de grado 4 tras el Ciclo 1 de tratamiento, se suspendió la administración de venetoclax o placebo durante un máximo de 14 días o hasta obtener un valor de RAN ≥500/microlitro y un recuento de plaquetas ≥50 × 10⁹/microlitro. En el caso de pacientes con enfermedad resistente al final del Ciclo 1, se realizó una evaluación de la médula ósea después del Ciclo 2 ó 3 cuando estaba clínicamente indicado. Tras la suspensión, la administración de azacitidina se reanudó el mismo día que venetoclax o placebo (ver la sección 4.2). En el ensayo clínico se implementó la reducción de la dosis de azacitidina para manejar la toxicidad hematológica (ver la ficha técnica de azacitidina). Los pacientes continuaron recibiendo ciclos de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se aleatorizaron un total de 431 pacientes: 286 al brazo de venetoclax + azacitidina y 145 al brazo de placebo + azacitidina. Las características demográficas basales y de la enfermedad fueron similares entre los brazos de venetoclax + azacitidina y placebo + azacitidina. En general, la mediana de edad fue de 76 años (intervalo: 49 a 91 años), el 76% eran de raza blanca, el 60% eran varones y el estado funcional general según el ECOG al inicio del estudio fue de 0 o 1 en el 55% de los pacientes, 2 en el 40% de los pacientes y 3 en el 5% de los pacientes. El 75% de los pacientes tenían LMA *de novo* y el 25% tenían LMA secundaria. Al inicio del estudio, el 29% de los pacientes tenían un recuento de blastos en médula ósea <30%, el 22% de los pacientes tenían un recuento de blastos en médula ósea de ≥30% - <50%, y el 49% tenían ≥50%. El 63% y el 37% de los pacientes presentaban un riesgo citogenético intermedio o desfavorable, respectivamente. Se identificaron las siguientes mutaciones: mutaciones en *TP53* en el 21% (52/249), mutación en *IDH1* o *IDH2* en el 24% (89/372), 9% (34/372) con *IDH1*; 16% (58/372) con *IDH2*; 16% (51/314) con *FLT3* y 18% (44/249) con *NPM1*. Las variables principales de eficacia del estudio fueron la supervivencia global (SG), determinada desde la fecha de la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, y la tasa de remisión completa compuesta (remisión completa + remisión completa con recuperación incompleta del hemograma [RC + RCI]). La mediana global del tiempo de seguimiento para el análisis fue de 20,5 meses (intervalo: <0,1 a 30,7 meses). Venetoclax + azacitidina demostró una reducción del 34% en el riesgo de muerte en comparación con placebo + azacitidina (P <0,001). Los resultados se muestran en la Tabla 13.

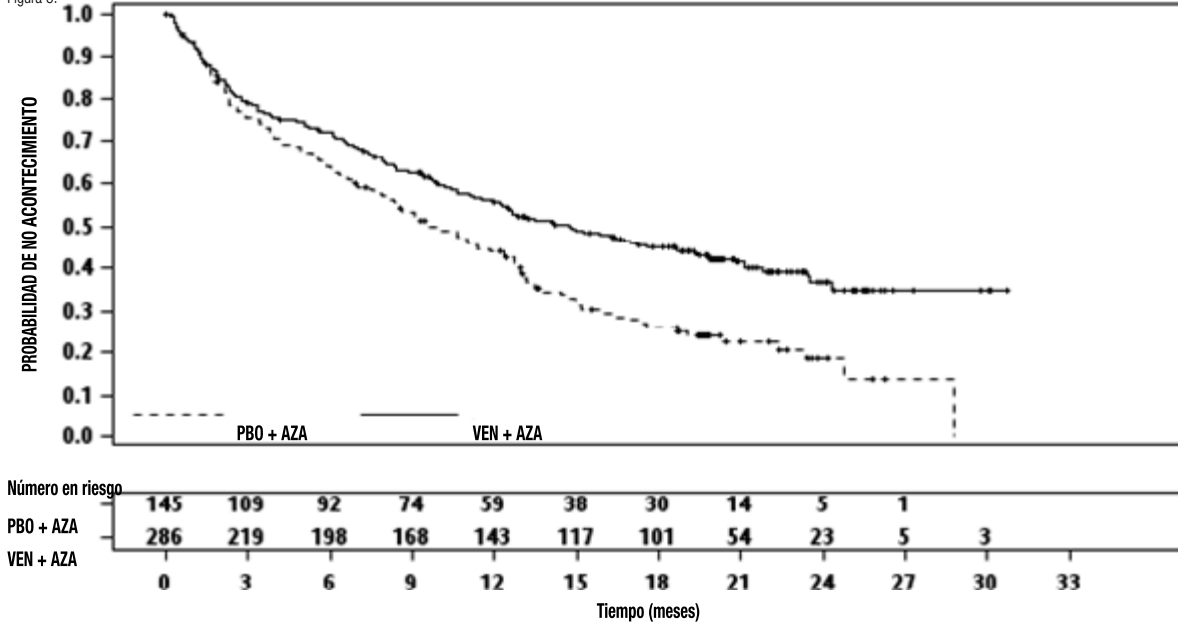
Tabla 13: Resultados de eficacia en el estudio VALE-A

Variable	Venetoclax + azacitidina (N = 286)	Placebo + azacitidina (N = 145)
Supervivencia global ^a		
Número de eventos, n (%)	161 (56)	109 (75)
Mediana de supervivencia, meses	14,7	9,6
(IC del 95 %)	(11,9-18,7)	(7,4-12,7)
Hazard ratio ^b	0,66	
(IC del 95 %)	(0,52-0,85)	
Valor de p ^c	<0,001	
Tasa de RC+RCI ^d	(N = 147)	(N = 79)
n (%)	96 (65)	20 (25)
(IC del 95 %)	(57-73)	(16-36)
Valor de p ^e	<0,001	

IC = intervalo de confianza; RC = (remisión completa) se definió como un recuento absoluto de neutrófilos >1000/microlitro, recuento de plaquetas >100 000/microlitro, independencia transfusional de eritrocitos y médula ósea con blastos <5%. Ausencia de blastos circulantes y blastos con bastones de Auer; ausencia de enfermedad extramedular; RCI = remisión completa con recuperación incompleta del hemograma.

^a Estimación de Kaplan-Meier en el segundo análisis provisional (fecha de corte de los datos 4 de enero de 2020). ^b La estimación del hazard ratio (venetoclax + azacitidina frente a placebo + azacitidina) se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por citogenética (riesgo intermedio, riesgo desfavorable) y edad (18-<75, ≥75) según lo asignado en la aleatorización; valor de p basado en la prueba de rango logarítmico estratificada según los mismos factores. ^c La tasa de RC+RCI se calcula a partir de un análisis provisional programado de los primeros 226 pacientes aleatorizados con 6 meses de seguimiento en el primer análisis provisional (fecha de corte de los datos 1 de octubre de 2018). ^d El valor de p corresponde a la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por edad (18-<75, ≥75) y riesgo citogenético (riesgo intermedio, riesgo desfavorable) según lo asignado en la aleatorización.

Figura 5:



Las principales variables secundarias de eficacia se presentan en la Tabla 14.

Tabla 14: Variables de eficacia adicionales en VALE-A

Variable	Venetoclax + azacitidina N = 286	Placebo + azacitidina N = 145
Tasa de RC		
n (%)	105 (37)	26 (18)
(IC del 95%)	(31-43)	(12-25)
Valor de p ^a	<0,001	
Mediana de DdR ^b , meses	17,5	13,3
(IC del 95 %)	(15,3-NA)	(8,5-17,6)
Tasa de RC+RCI		
n (%)	190 (66)	41 (28)
(IC del 95%)	(61-72)	(21-36)
Mediana de DdR ^b , meses	17,5	13,4
(IC del 95 %)	(13,6-NA)	(5,8-15,5)
Tasa de RC+RCI al inicio del		
Ciclo 2, n (%)	124 (43)	11 (8)
(IC del 95 %)	(38-49)	(4-13)
Valor de p ^a	<0,001	
Tasa de independencia transfusional, plaquetas		
n (%)	196 (69)	72 (50)
(IC del 95 %)	(63-74)	(41-58)
Valor de p ^a	<0,001	
Tasa de independencia transfusional, eritrocitos		
n (%)	171 (60)	51 (35)
(IC del 95 %)	(54-66)	(27-44)
Valor de p ^a	<0,001	
Tasa de RC+RCI y respuesta EMRd		
n (%)	67 (23)	11 (8)
(IC del 95 %)	(19-29)	(4-13)
Valor de p ^a	<0,001	
Supervivencia libre de eventos	191 (67)	122 (84)
Nº de eventos, n (%)	9,8	7,0
Mediana de SLE ^e , meses (IC 95%)	(8,4-11,8)	(5,6-9,5)
Hazard ratio (IC del 95%) ^f	0,63 (0,50-0,80)	
Valor de p ^a	<0,001	

IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación incompleta del hemograma; DiR = duración de la respuesta; FLT = tirosina quinasa similar a FMS; IDH = isocitrato deshidrogenasa; EMR = enfermedad mínima/medible residual; n = número de respuestas o número de eventos; NA = no alcanzada.

La RC (remisión completa) se definió como un recuento absoluto de neutrófilos >1000/microlitro, recuento de plaquetas >100 000/microlitro, independencia transfusional de eritrocitos y médula ósea con <5% de blastos. Ausencia de blastos con bastones de Auer y de blastos circulantes; ausencia de enfermedad extramedular. La independencia transfusional se definió como un periodo de al menos 56 días consecutivos (≥56 días) sin transfusiones después de la primera dosis del fármaco del estudio y durante o antes de la última dosis del fármaco del estudio +30 días, o antes de la recidiva o la progresión de la enfermedad o antes del inicio de terapia después del tratamiento, lo que suceda antes.

¹ El valor de p corresponde a la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por edad (18 <75, >75) y riesgo citogenético (riesgo intermedio, riesgo desfavorable) según lo asignado en la aleatorización.

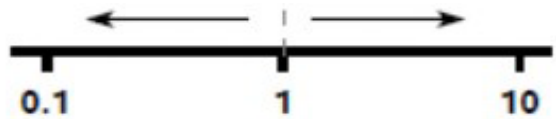
² La DiR (duración de la respuesta) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de RC para la DiR de RC, desde la primera respuesta de RC o RCi para la DiR de RC+RCi, hasta la primera fecha de recidiva morfológica confirmada, progresión de la enfermedad confirmada o muerte debida a la progresión de la enfermedad, lo que suceda antes. La mediana de la DiR se calcula a partir de la estimación de Kaplan-Meier. ³ La estimación del hazard ratio (venetoclax + azacitidina frente a placebo + azacitidina) se basa en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por edad (18 <75, >75) y citogenética (riesgo intermedio, riesgo desfavorable) según lo asignado en la aleatorización; valor de p basado en la prueba de rango logarítmico estratificada según los mismos factores. ⁴ La tasa de RC+RCi y respuesta EMR se define como el porcentaje de pacientes que consiguen una RC o RCi y demuestran una respuesta EMR de <10-3 blastos en la médula ósea determinado mediante un ensayo de citometría de flujo multicolor central estandarizado. ⁵ Estimación de Kaplan-Meier.

En los pacientes con mutación en FLT3, las tasas de RC+RCi fueron del 72% (21/29; [IC del 95%: 53-87]) y del 36% (8/22; [IC del 95%: 17-59]) en los brazos venetoclax + azacitidina y placebo + azacitidina, respectivamente (p=0,021). En los pacientes con mutaciones en IDH1/IDH2, las tasas de RC+RCi fueron del 75% (46/61; [IC del 95%: 63-86]) y del 11% (3/28; [IC del 95%: 2-28]) en los brazos venetoclax + azacitidina y placebo + azacitidina, respectivamente (p <0,001). De los pacientes que dependían de transfusiones de eritrocitos al inicio del estudio y que fueron tratados con venetoclax + azacitidina, el 49% (71/144) dejaron de depender de transfusiones. De los pacientes que dependían de transfusiones de plaquetas al inicio del estudio y que fueron tratados con venetoclax + azacitidina, el 50% (34/68) dejaron de depender de transfusiones.

La mediana de tiempo hasta la primera respuesta de RC o RCi fue de 1,3 meses (intervalo: 0,6 a 9,9 meses) con tratamiento con venetoclax + azacitidina. La mediana de tiempo hasta la mejor respuesta de RC o RCi fue de 2,3 meses (intervalo: 0,6 a 24,5 meses).

Figura 6: Forest plot de la supervivencia global por subgrupos de VIALE-A

	Placebo + azacitidina		Venetoclax + azacitidina		HR (IC del 95%) Venetoclax + azacitidina frente a Placebo + azacitidina
	n/N (%)	Mediana (meses)	n/N (%)	Mediana (meses)	
Todos los sujetos	109/145 (75,2)	9,6	161/286 (56,3)	14,7	0,64 (0,50-0,82)
Edad (años)					
18-<65	3/5 (60,0)	13,2	7/10 (70,0)	15,2	0,95 (0,24-3,69)
65-<75	33/53 (62,3)	15,2	59/102 (57,8)	15,2	0,88 (0,57-1,35)
≥75	73/87 (83,9)	8,5	95/174 (54,6)	14,1	0,54 (0,39-0,73)
ECOG inicial					
Grado <2	65/81 (80,2)	10,6	89/157 (56,7)	16,2	0,61 (0,44-0,84)
Grado ≥2	44/64 (68,8)	8,6	72/129 (55,8)	13,3	0,70 (0,48-1,03)
Tipo de LMA					
De Novo	80/110 (72,7)	9,6	120/214 (56,1)	14,1	0,67 (0,51-0,90)
Secundaria	29/35 (82,9)	10,6	41/72 (56,9)	16,4	0,56 (0,35-0,91)
Relacionada con la terapia					0,55 (0,23-1,32)
Riesgo citogenético					
Intermedio	62/89 (69,7)	12,4	84/182 (46,2)	20,8	0,57 (0,41-0,79)
Desfavorable	47/56 (83,9)	6,0	77/104 (74,0)	7,6	0,78 (0,54-1,12)
Marcador molecular por el laboratorio					
FLT3	19/22 (86,4)	8,6	19/29 (65,5)	12,7	0,66 (0,35-1,26)
IDH1/2	24/28 (85,7)	6,2	29/61 (47,5)	-	0,34 (0,20-0,60)
TP53	13/14 (92,9)	5,4	34/38 (89,5)	5,8	0,76 (0,40-1,45)
NPM1	14/17 (82,4)	13,0	16/27 (59,3)	15,0	0,73 (0,36-1,51)
LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia (LMA-CRM)					
Si	38/49 (77,6)	11,3	56/92 (60,9)	12,7	0,73 (0,48-1,11)
No	71/96 (74,0)	8,5	105/194 (54,1)	16,4	0,62 (0,46-0,83)
Recuento de blastos de médula ósea					
<30%	28/41 (68,3)	12,4	46/85 (54,1)	14,8	0,72 (0,45-1,15)
30-<50%	26/33 (78,8)	12,4	36/61 (59,0)	16,8	0,57 (0,34-0,95)
≥50%	55/71 (77,5)	8,4	79/140 (56,4)	12,4	0,63 (0,45-0,89)



NA = no alcanzada.

Para la variable secundaria preespecificada de SG en el subgrupo con mutación en IDH1/2, p <0,0001 (prueba de rango logarítmico no estratificada). El hazard ratio (HR) no estratificado se muestra en el eje X con escala logarítmica. Venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina para el tratamiento de pacientes con LMA de nuevo diagnóstico - Estudio M14-358. El estudio M14-358 era un ensayo clínico fase 1/2 no aleatorizado de venetoclax en combinación con azacitidina (n = 84) o decitabina (n = 31) en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico que no eran candidatos a recibir quimioterapia intensiva. Los pacientes recibieron venetoclax con ajuste de dosis diaria hasta una dosis final de 400 mg una vez al día. La administración de azacitidina en el estudio M14-358 fue similar a la del estudio aleatorizado VIALE-A. Decitabina se administró a 20 mg/m² por vía intravenosa los Días 1-5 de cada ciclo de 28 días comenzando el Día 1 del Ciclo 1. La mediana de seguimiento fue de 40,4 meses (intervalo: 0,7 a 42,7 meses) para venetoclax + decitabina. La mediana de edad de los pacientes tratados con venetoclax + decitabina fue de 72 años (intervalo: 65-86 años), el 87% eran de raza blanca, el 48% eran varones y el 87% tenían una puntuación ECOG de 0 ó 1. La tasa de RC+RCi fue del 74% (IC del 95%: 55-88) en combinación con decitabina. Pacientes de edad avanzada. De los 194 pacientes con LLC previamente tratados que recibieron venetoclax en combinación con rituximab, el 50% tenían 65 años de edad o más. De los 107 pacientes en los que se evaluó la eficacia en el estudio M13-982, el 57% tenían 65 años de edad o más. De los 127 pacientes en los que se evaluó la eficacia en el estudio M14-032, el 58% tenían 65 años de edad o más. De los 352 pacientes en los que se evaluó la seguridad en 3 ensayos clínicos abiertos en monoterapia, el 57% tenían 65 años de edad o más. De los 283 pacientes con LMA de nuevo diagnóstico tratados en VIALE-A (venetoclax + azacitidina), el 96% tenían ≥65 años y el 60% tenían ≥75 años. De los 31 pacientes tratados con venetoclax en combinación con decitabina en M14-358, el 100% tenían ≥65 años y el 26% tenían ≥75 años. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes más mayores y los más jóvenes en el estudio del tratamiento combinado ni en los estudios en monoterapia. Población pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Venetoclax en todos los grupos de la población pediátrica en la LLC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Venetoclax en uno o más subgrupos de la población pediátrica en la LMA (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). 5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción. Tras múltiples administraciones orales, la concentración plasmática máxima de venetoclax se alcanzó a las 5-8 horas después de la dosis. El AUC de venetoclax en estado estacionario aumentó proporcionalmente a lo largo del intervalo de dosis de 150-800 mg. Tras una comida baja en grasas, la media (± desviación estándar) de la C_{max} de venetoclax en estado estacionario fue de 2,1 ± 1,1 µg/ml y el AUC₂₄ de 32,8 ± 16,9 µg·h/ml a la dosis de 400 mg una vez al día. Efecto de los alimentos. La administración con una comida baja en grasas aumentó la exposición a venetoclax en aproximadamente 3,4 veces y la administración con una comida rica en grasas aumentó la exposición a venetoclax de 5,1 a 5,3 veces, en comparación con la administración en ayunas. Se recomienda que venetoclax se administre junto con una comida (ver sección 4.2). Distribución. Venetoclax se encuentra unido en gran medida a proteínas plasmáticas humanas, siendo la fracción libre en plasma <0,01 en un intervalo de concentración de 1-30 µM (0,87-26 µg/ml). La media del cociente en sangre/plasma fue de 0,57. El valor poblacional estimado del volumen de distribución aparente (V_{dss}) de venetoclax estuvo comprendido entre 256-321 L en los pacientes. Biotransformación. Los estudios *in vitro* demostraron que venetoclax es metabolizado principalmente por el citocromo P450 CYP3A4. M27 fue identificado como uno de los metabolitos principales en plasma, con una actividad inhibitoria de BCL-2 al menos 58 veces inferior a la de venetoclax *in vitro*. Estudios de interacciones *in vitro*. Administración concomitante con sustratos del CYP y la UGT. Estudios *in vitro* indicaron que venetoclax no es inductor ni inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4, a concentraciones clínicamente relevantes. Venetoclax es un inhibidor débil del CYP2C8, CYP2C9 y UGT1A1 *in vitro*, pero no está previsto que cause una inhibición clínicamente relevante. Venetoclax no es un inhibidor de UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ni UGT2B7. Administración concomitante con sustratos/inhibidores de transportadores. Venetoclax es un sustrato de la gp-P y la BCRP, así como un inhibidor de la gp-P y la BCRP y un inhibidor débil del OATP1B1 *in vitro* (ver sección 4.5). No está previsto que venetoclax inhiba el OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ni MATE2K a concentraciones clínicamente relevantes. Eliminación. El valor poblacional estimado de la semivida de eliminación terminal de venetoclax fue de aproximadamente 26 horas. Venetoclax presenta una acumulación mínima con un cociente de acumulación de 1,30-1,44. Tras una única administración por vía oral de 200 mg de [¹⁴C]-venetoclax radiomarcado a sujetos sanos, una cantidad >99,9% se recuperó en las heces y una cantidad <0,1% se excretó en la orina en un plazo de 9 días. Venetoclax inalterado supuso el 20,8% de la dosis radiactiva administrada excretada en las heces. La farmacocinética de venetoclax no cambia a lo largo del tiempo. Poblaciones especiales. Insuficiencia renal. Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 321 participantes con insuficiencia renal leve (ACr ≥60 y <90 ml/min), 219 participantes con insuficiencia renal moderada (ACr ≥30 y <60 ml/min), 5 participantes con insuficiencia renal grave (ACr ≥15 y <30 ml/min) y 224 participantes con un funcionamiento renal normal (ACr ≥90 ml/min), la exposición a venetoclax en casos de insuficiencia renal leve, moderada o grave es similar a la observada cuando el funcionamiento renal es normal. La farmacocinética de venetoclax no se ha estudiado en pacientes con ACr <15 ml/min ni en pacientes que reciben diálisis (ver sección 4.2). Insuficiencia hepática. Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a 74 participantes con insuficiencia hepática leve, 7 participantes con insuficiencia hepática moderada y 442 participantes con un funcionamiento hepático normal, la exposición a venetoclax en casos de insuficiencia hepática leve o moderada es similar a la observada cuando el funcionamiento hepático es normal. La insuficiencia hepática leve se definió como un valor de bilirrubina total normal y de aspartato-aminotransferasa (AST) > límite superior de la normalidad (LSN) o de bilirrubina total >1,0 a 1,5 veces el LSN; la insuficiencia hepática moderada, como un valor de bilirrubina total >1,5 a 3,0 veces el LSN; y la insuficiencia hepática grave, como bilirrubina total >3,0 veces el LSN. La farmacocinética de venetoclax se está estudiando en pacientes con insuficiencia hepática grave. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, la C_{max} y el AUC en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n=6) o moderada (Child-Pugh B; n=6), la insuficiencia hepática fue similar en pacientes con una función hepática normal tras recibir una dosis única de 50 mg de venetoclax. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C; n=5), la C_{max} media fue similar a pacientes con una función hepática normal, pero la media del AUC_{inf} para venetoclax fue 2,7 veces mayor (intervalo: sin cambios hasta 5 veces mayor) que el AUC_{inf} en pacientes con la función hepática normal (ver sección 4.2). Efectos de la edad, el sexo, el peso y la raza. Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, la edad, el sexo y el peso no afectan al aclaramiento de venetoclax. La exposición es un 67% superior en sujetos asiáticos en comparación con sujetos no asiáticos. La diferencia no se considera clínicamente relevante. 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad. Las reacciones adversas observadas en estudios en animales con venetoclax fueron reducciones dependientes de la dosis de linfocitos y de la masa eritrocitaria. Ambos efectos fueron reversibles tras la interrupción de la administración de venetoclax; la recuperación de los linfocitos ocurrió 18 semanas después del tratamiento. Tanto los linfocitos B como los linfocitos T se vieron afectados, pero los descensos más significativos se produjeron con los linfocitos B. Venetoclax también causó necrosis unicelular en diversos tejidos, como la vesícula biliar y el páncreas exocrino, sin signos de alteración de la integridad tisular ni de disfunción orgánica; la magnitud de estos hallazgos fue de mínima a leve. Después de aproximadamente 3 meses de administración diaria en perros, venetoclax causó una discromía blanca progresiva de la capa de pelo, debido a la pérdida de melanina en el pelo. Carcinogenicidad/genotoxicidad. Venetoclax y el metabolito humano principal M27 no fueron carcinógenos en un estudio de carcinogenicidad de 6 meses de duración en ratones transgénicos (Tg.rasH2) en dosis por vía oral de hasta 400 mg/kg/día de venetoclax y un único nivel de dosis de 250 mg/kg/día de M27. Los márgenes de exposición (AUC), relativos a la AUC clínica con 400 mg/día, fueron aproximadamente 2 veces para venetoclax y 5,8 veces para M27. Venetoclax no fue genotóxico en la prueba de mutagenicidad en bacterias, el análisis de aberraciones cromosómicas *in vitro* ni en el análisis de micronúcleos de ratón *in vivo*. El metabolito M27 no fue genotóxico en la prueba de mutagenicidad en bacterias ni en el análisis de aberraciones cromosómicas. Toxicidad para la reproducción. No se observaron efectos sobre la fertilidad en los estudios de fertilidad y desarrollo embrionario inicial en ratones de ambos sexos. La toxicidad testicular (pérdida de células germinales) se observó en los estudios de toxicidad general en perros a exposicio-

nes de 0,5 a 18 veces la exposición en seres humanos, expresada como el AUC, a una dosis de 400 mg. No se ha mostrado la reversibilidad de este hallazgo. En estudios de desarrollo embrionario en ratones, venetoclax se asoció con un aumento de las pérdidas posimplantación y con una disminución del peso corporal fetal tras exposiciones 1,1 veces superior al AUC a una dosis de 400 mg. El metabolito humano principal M27 se asoció con pérdida tras la implantación y reabsorciones en exposiciones de aproximadamente 9 veces superiores al AUC de M27 humano en una dosis de 400 mg de venetoclax. En conejos, venetoclax produjo toxicidad materna, pero no toxicidad fetal, tras exposiciones 0,1 veces superior al AUC a una dosis de 400 mg en humanos. 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Venetoclax 10 mg comprimidos recubiertos con película. Núcleo del comprimido. Copovidona (K 28). Sílice coloidal anhídrida (E551). Polisorbato 80 (E433). Estearil fumarato de sodio. Hidrogenofostato de calcio anhídrido (E341 [ii]). Cubierta pelicular. Óxido de hierro amarillo (E172). Alcohol polivinílico (E1203). Dióxido de titanio (E171). Macrogol 3350 (E1521). Talco (E553b). Venetoclax 50 mg comprimidos recubiertos con película. Núcleo del comprimido. Copovidona (K 28). Sílice coloidal anhídrida (E551). Polisorbato 80 (E433). Estearil fumarato de sodio. Hidrogenofostato de calcio anhídrido (E341 [ii]). Cubierta pelicular. Óxido de hierro amarillo (E172). Óxido de hierro rojo (E172). Óxido de hierro negro (E172). Alcohol polivinílico (E1203). Dióxido de titanio (E171). Macrogol 3350 (E1521). Talco (E553b). Venetoclax 100 mg comprimidos recubiertos con película. Núcleo del comprimido. Copovidona (K 28). Sílice coloidal anhídrida (E551). Polisorbato 80 (E433). Estearil fumarato de sodio. Hidrogenofostato de calcio anhídrido (E341 [ii]). Cubierta pelicular. Óxido de hierro amarillo (E172). Alcohol polivinílico (E1203). Dióxido de titanio (E171). Macrogol 3350 (E1521). Talco (E553b). 6.2 Incompatibilidades. No procede. 6.3 Periodo de validez. Venetoclax 10 mg comprimidos recubiertos con película 2 años. Venetoclax 50 mg comprimidos recubiertos con película 2 años. Venetoclax 100 mg comprimidos recubiertos con película 3 años. 6.4 Precauciones especiales de conservación. No requiere condiciones especiales de conservación. 6.5 Naturalaleza y contenido del envase. Los comprimidos recubiertos con película de Venetoclax se presentan en blísters de PVC/PE/PCTFE con lámina de aluminio que contienen 1, 2 o 4 comprimidos recubiertos. Venetoclax 10 mg comprimidos. Los comprimidos recubiertos con película se presentan en estuches que contienen 10 o 14 comprimidos (en blísters de 2 comprimidos). Venetoclax 50 mg comprimidos. Los comprimidos recubiertos con película se presentan en estuches que contienen 5 o 7 comprimidos (en blísters de 1 comprimido). Venetoclax 100 mg comprimidos. Los comprimidos recubiertos con película se presentan en estuches que contienen 7 (en blísters de 1 comprimido) o 14 comprimidos (en blísters de 2 comprimidos); o en envase múltiple que contiene 112 comprimidos (4 x 28 comprimidos) (en blísters de 4 comprimidos). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. 6.6 Precauciones especiales de eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse. 67061 Ludwigshafen Alemania. 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 comprimidos). EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 comprimidos). EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 comprimidos). U/1/16/1138/004 (50 mg, 7 comprimidos). U/1/16/1138/005 (100 mg, 7 comprimidos). EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 comprimidos) EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) comprimidos). 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. Fecha de la primera autorización: 05/Diciembre/2016 Fecha de la última renovación: 06/Septiembre/2018. 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. 05/2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. 11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REEMBOLSO. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. 12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO. Venetoclax 10 mg, 14 comprimidos recubiertos con película / C.N. 714136 / P.V.L IVA: 87,09 € Venetoclax 50 mg, 7 comprimidos recubiertos con película / C.N. 714137 / P.V.L IVA: 217,72 € Venetoclax 100 mg, 7 comprimidos recubiertos con película / C.N. 714138 / P.V.L IVA: 435,44 € Venetoclax 100 mg, 14 comprimidos recubiertos con película / C.N. 714139 / P.V.L IVA: 870,89 €. Venetoclax 100 mg, 112 comprimidos recubiertos con película / C.N. 714140 / P.V.L IVA: 6.967,06 €. *La indicación relativa al uso de Venetoclax en combinación con obinutuzumab para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva se encuentran pendientes de su decisión de precio y financiación para su inclusión en el SNS. ** Estos formatos no están comercializados en España.

FT_P_VEN12_MAY 2021

ES-VNCLY-200096 ABR 2021