



Othman Al-Sawaf

Investigador del Hospital Universitario de Colonia



“El estudio CLL14 demostró que el tratamiento con un año del régimen Ven-Obi conduce a una supervivencia libre de progresión significativamente mayor en comparación con la quimioinmunoterapia de un año”

El doctor Othman Al-Sawaf es un referente en la investigación de la Leucemia Linfocítica Crónica LLC en Europa. Actualmente desarrolla su actividad en el Hospital Universitario de Colonia en Alemania. Trabaja dentro de la división de Hematología, Inmunología, Infectología, Cuidados Intensivos y Oncología. Es miembro del Grupo Alemán de LLC (DCLLSC), fundado en 1996 para optimizar el diagnóstico y la terapia de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en el marco de estudios prospectivos controlados, y destaca su actividad como investigador principal y colaboración en numerosos ensayos clínicos en (LLC). En el DCLLSC trabaja en la

investigación básica para comprender cómo se desarrolla la enfermedad e identificar dianas para nuevas terapias y en la determinación de factores pronósticos para identificar pacientes de alto riesgo. Además, en el grupo persiguen la estrategia de tratamiento individualizado de la LLC, es decir, a medida del paciente. Esto depende del estadio de la enfermedad, la forma física, las enfermedades concomitantes y el riesgo genético del paciente.

El doctor Al-Sawaf ha participado en diversos ensayos clínicos en los que investigan la eficacia de los tratamientos disponibles y las posibles combinaciones. Venetoclax está presente en alguno de esos estudios, como, por ejemplo, CLL14, CLL17, CLL2-GIVE o CLL13. En febrero participó en una jornada en Madrid organizada por AbbVie en la que se habló sobre los nuevos avances en las terapias en esta enfermedad. Hemos entrevistado al Dr. Al-Sawaf para conocer más detalles sobre su trabajo.

FBiotec: Usted está subespecializado en la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC). ¿Qué frecuencia tiene la LLC en la población general? ¿Cuál es el perfil de los pacientes con esta enfermedad?

La LLC es el tipo de leucemia más común en Europa, con una incidencia de aproximadamente cinco por cada 100.000 personas al año. Se define como un linfoma no Hodgkin de células B según la clasificación de la OMS.

La mayoría de los pacientes presentan linfocitosis y en muchos casos también linfadenopatía.

FBiotec: La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la enfermedad hematológica maligna más frecuente en adultos. ¿Cree que está infradiagnosticada y por qué?

El término “infradiagnóstico” es complicado, ya que no considera necesariamente el impacto de un diagnóstico en relación con el bienestar del paciente. Muchos pacientes con LLC permanecen inicialmente asintomáticos durante varios años sin conocer el diagnóstico. Por lo tanto, aunque la enfermedad no se diagnostique formalmente, no podemos decir realmente que esté “infradiagnosticada”, ya que la calidad de vida de los pacientes no suele verse afectada. Además, los estudios han demostrado que el tratamiento de la LLC asintomática no prolonga la supervivencia. Por lo tanto, estos son los pacientes que se tratarían con “watch&wait” cuando se confirma el diagnóstico de LLC. En la mayoría de los casos, el diagnóstico de la LLC puede realizarse de forma fiable mediante citometría de flujo de sangre periférica. Los procedimientos de diagnóstico están más o menos bien establecidos y estandarizados.

FBiotec: ¿Está indicado iniciar el tratamiento en todos los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad? ¿Cuáles son las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad?

Los pacientes con LLC, cuya función de la médula ósea es suficiente y están asintomáticos, no necesitan ninguna terapia específica para la LLC. Para estos pacientes el tratamiento estándar es “watch&wait”. Esto significa que se realizan visitas regulares de seguimiento

para comprobar el recuento sanguíneo, los síntomas y cualquier dolencia inducida por la LLC.

Una vez que la enfermedad se vuelve sintomática, hablamos de “LLC activa”, que requiere un tratamiento específico. En la actualidad, los tres pilares del tratamiento de la LLC son la quimioinmunoterapia, la monoterapia continua (BTKi) y la terapia combinada dirigida de duración fija. Todos estos enfoques tienen sus ventajas y desventajas, pero se puede afirmar que para la mayoría de los pacientes con LLC, el tratamiento con agentes dirigidos conduce a un control superior de la enfermedad en comparación con la quimioinmunoterapia, a la vez que induce menos toxicidad.



'El CLL14 es un gran esfuerzo de equipo y una estrecha colaboración entre el mundo académico, los centros de ensayo y el personal de los mismos, los grupos de estudio y los fabricantes de medicamentos'

FBiotec: ¿Ha cambiado el tratamiento de esta enfermedad en los últimos años y de qué manera?

En los últimos años se han producido muchos cambios en el manejo de la LLC. Por un lado, el diagnóstico de la LLC se ha estandarizado más y los procedimientos se han vuelto más sensibles que nunca. Por otro lado,

nuestra mejor comprensión de la biología de la LLC ha llevado al desarrollo de agentes dirigidos que abordan vulnerabilidades específicas de la LLC.

Un avance clave fue el desarrollo de los primeros inhibidores de BTK en pacientes con LLC hace casi 10 años. La señalización de la BTK es fundamental para la supervivencia de las células de la LLC y los primeros inhibidores de la BTK que mostraron una gran eficacia y remisiones a largo plazo, especialmente en el contexto de la terapia continua. Se introdujeron muchos otros agentes dirigidos, incluidos los inhibidores de PI3K y, más recientemente, los inhibidores de BCL2. Además, los anticuerpos contra el CD20 se han ido perfeccionando a lo largo de los años, lo que ha permitido obtener remisiones sustancialmente más profundas.



FBiotech: ¿Cuál es el beneficio de la terapia dirigida en el tratamiento de esta enfermedad?

Cuando los primeros agentes dirigidos se introdujeron en el panorama de la LLC hace más de ocho años, se presentaron como terapias continuas que se tomaban hasta la falta de respuesta o la toxicidad. Aunque este principio es eficaz en general, se hizo evidente que la toxicidad relacionada con el tratamiento, la adherencia al mismo y también las implicaciones financieras de una terapia continua no son ideales. A la luz de estos retos, se introdujeron enfoques de duración fija con agentes dirigidos.

El primer enfoque fue la combinación de venetoclax, un inhibidor oral de BCL2, más obinutuzumab, un anticuerpo contra CD20, que se estableció en el estudio CLL14. La combinación indujo remisiones más profundas en 12 ciclos de terapia, de modo que todos los pacientes pueden abandonar el tratamiento al cabo de un año. La observación a largo plazo muestra que la eficacia se mantiene a pesar de que los pacientes estén fuera de la terapia durante varios años. Por lo tanto, mediante la combinación de agentes dirigidos eficaces, la exposición al tratamiento puede limitarse a un cierto número de ciclos y proporcionar a los pacientes valiosos períodos sin tratamiento.

FBiotech: Como investigador del ensayo CLL14, usted ha conseguido un gran avance, que ha dado la indicación de la combinación de Venetoclax+Obinotuzumab. ¿Podría explicar las ventajas que este tratamiento, aprobado por la FDA y la EMA, aportará a los pacientes?

El CLL14 es un gran esfuerzo de equipo y una estrecha colaboración entre el mundo académico, los centros de ensayo y el personal de los mismos, los grupos de estudio y los fabricantes de medicamentos. Hay varios avances clave que este régimen aporta a los pacientes y a los sistemas sanitarios. En primer lugar, el estudio CLL14 demostró que el tratamiento con un año del régimen Ven-Obi conduce a una supervivencia libre de progresión significativamente mayor en comparación con la quimioinmunoterapia de un año. La mayoría de los pacientes entran en remisiones profundas o muy profundas después de este tratamiento, en el que ya no se puede detectar la enfermedad, es decir, las células malignas circulantes. Esto es especialmente notable si se tiene en cuenta que aproximadamente el 80% de los

Aprobaciones de Venetoclax

Venetoclax es un inhibidor de BCL2

Aprobaciones para venetoclax:

- **EEUU: Food and Drug Administration (FDA):**
 - Mayo de 2019: Tratamiento de pacientes adultos con LLC/LLP.
 - Junio de 2018: Tratamiento de pacientes con LLC o LLP, con o sin del(17p), que hayan recibido al menos una terapia previa.
 - Abril de 2016: Aprobación acelerada para el tratamiento de pacientes con LLC del(17p) que hayan recibido ≥ 1 terapia previa.
- **Europa: European Medicines Agency (EMA):**
 - Marzo de 2020: En combinación con obinutuzumab en pacientes adultos con LLC no tratada previamente.
 - Octubre de 2018: En combinación con rituximab en pacientes adultos con LLC que han recibido ≥ 1 terapia previa.
 - Diciembre de 2016: Aprobación condicional para el tratamiento de pacientes con LLC con del(17p) o mutación en TP53 que no son aptos para BCRi o han fracasado en su tratamiento y pacientes con LLC en ausencia de del(17p) o TP53 que han fracasado tanto en CIT como en iBCR.
- **España: Precio y Reembolso:**
 - 1 de diciembre de 2021: venetoclax en combinación con obinutuzumab.
 - 1 de diciembre de 2019: venetoclax en combinación con rituximab.
 - 1 de abril de 2018: venetoclax en monoterapia.

pacientes que recibieron Ven-Obi permanecen sin ninguna otra terapia contra la LLC durante más de tres años. En segundo lugar, esto se traduce en una menor toxicidad, ya que los pacientes pueden abandonar el tratamiento y, por tanto, evitar los efectos secundarios relacionados con los fármacos. Por último, la reducción de la ingesta de fármacos con una mayor eficacia también debería dar lugar a unos costes de régimen más

asequibles a largo plazo, al tiempo que proporciona un control superior de la enfermedad. Esto podría acabar reduciendo la presión sobre los distintos sistemas sanitarios.

FBiotec: ¿Cree que este tipo de terapia va a suponer un cambio de paradigma en el tratamiento de la LLC y de otras neoplasias hematológicas?

El término cambio de paradigma se define de forma muy imprecisa en medicina y yo evitaría utilizarlo. El régimen Ven-Obi y otras terapias combinadas dirigidas similares han trasladado ciertamente el principio del tratamiento de duración fija, al que estamos muy acostumbrados desde la era de la quimioinmunoterapia en muchos otros cánceres, a la era de los tratamientos dirigidos. Las ventajas de lograr remisiones profundas y, por tanto, de conseguir que los pacientes abandonen el tratamiento son múltiples. De ahí que estemos viendo muchos estudios que exploran y desarrollan estrategias de duración limitada con combinaciones dirigidas

biológicamente informadas en la LLC y en muchas otras enfermedades malignas.

FBiotec: ¿Cuáles cree que son los beneficios de las terapias dirigidas en Hematología y Oncología hoy en día? ¿Cómo influirán las terapias dirigidas en los tratamientos futuros?

Las terapias dirigidas se basan en nuestra mejor comprensión de la patogénesis de la LLC, que nos ha permitido detectar vulnerabilidades específicas de la enfermedad. Éstas pueden aprovecharse desarrollando agentes que se dirijan específicamente a determinadas vías o moléculas en las que la LLC y otras neoplasias malignas podrían depender especialmente. En teoría, esto también debería reducir los efectos y toxicidades fuera del objetivo durante el tratamiento dirigido. Sin embargo, cada vez es más importante comprender los perfiles de toxicidad individuales de cada agente dirigido, ya que pueden ser muy específicos de una clase de agentes y requieren la vigilancia de los médicos ☺



Esterilización y reducción de carga microbiana mediante radiación ionizante:

- Material de acondicionamiento primario
- Apis, excipientes, producto terminado y estupefacientes
- Productos Sanitarios y de laboratorio
- Productos Veterinarios
- Recuperación de productos cosméticos

Your Industrial Sterilization and Crosslinking partner
Providing a tailored solution to your needs now and in the future

IONISOS IBERICA: C/Rocinante, 50 • 16400 Tarancón-Cuenca Tel.: 969 320 496 • info@ionisos.com
ISO 9001- ISO 11137 – ISO 13485 - GMP
www.ionisos.com

