

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-240/V1/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de zanubrutinib (Brukinsa®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Zanubrutinib (Brukinsa®)	3
Farmacología ²⁷	4
Eficacia	4
Estudio BGB-3111-304 (SEQUOIA) ⁱⁱ	4
Estudio BGB-3111-305 (ALPINE) ⁱⁱ	6
Seguridad ^{27, 29, 30, 32, 33}	8
Discusión.....	9
Conclusión.....	12
Grupo de expertos.....	14
Anexo.....	15
Referencias.....	26

Introducción

La leucemia linfática crónica o leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad hematológica definida por la presencia de una linfocitosis clonal de $\geq 5 \times 10^9/L$ linfocitos en sangre periférica mantenida en el tiempo durante al menos 3 meses ⁱ. En la actualidad, la LLC y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) se consideran la misma enfermedad con diferente expresión clínica ⁱⁱ. La LLC es la leucemia más frecuente en Occidente, con una incidencia de 4,2 casos/100.000 habitantes/año; esta incidencia aumenta a más de 30 casos/100.000 habitantes/año en población anciana de más de 80 años ⁱⁱⁱ. La mediana de edad al diagnóstico es de 72 años, solo el 10% de los pacientes son diagnosticados antes de los 55 años. La LLC es más frecuente en el sexo masculino con una proporción 2:1 ^{iv}. El riesgo de padecer LLC es 6 a 9 veces mayor en familiares de pacientes con LLC, aunque no se recomienda el screening de rutina ^v.

Para poder evaluar el pronóstico y la predicción de respuesta, es obligado realizar estudio citogenético en sangre periférica mediante hibridación in situ fluorescente (FISH), incluyendo al menos el estudio de alteraciones en los cromosomas 11 (deleción 11q), 12 (trisomía 12), 13 (deleción 13q) y 17 (deleción 17p), además se debe realizar estudio de mutaciones del gen TP53 (TP53mut) (antes de iniciar una nueva línea de tratamiento) y del gen de las cadenas



pesadas de las inmunoglobulinas (IGHV), que únicamente se analiza en el momento del diagnóstico, debido a la inmutabilidad de la misma ^{i, vi, vii}.

Las escalas clínicas de estadios de la clasificación de Rai y Binet aportan información relativa a la carga tumoral y al pronóstico de los pacientes, pero no identifican pacientes con un comportamiento más agresivo, sobre todo en estadios iniciales, ni la posible respuesta a un determinado tratamiento.

La mayoría de los pacientes debutan con una linfocitosis asintomática que no precisa tratamiento. Su presentación en edades avanzadas, implica que alrededor de la mitad de los casos no reciben tratamiento, aunque sí requieren un seguimiento periódico. Se debe iniciar tratamiento en los pacientes con enfermedad activa (tanto en 1ª línea como en las recaídas) que se define por la presencia de uno de los criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) ⁱ. Las recomendaciones de tratamiento dependen de la presencia o no de factores pronósticos adversos tales como: del(17p), TP53mut, del(11q) y el estado mutacional de IGHV (mutado/no mutado), así como del estado funcional del paciente, la presencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes ^{viii}. Para el tratamiento de primera línea, tanto las guías americanas (NCCN, versión 2.2023), como las europeas (ESMO, actualizadas en 2020) y españolas (GELLC, actualizada en septiembre 2023), en su algoritmo terapéutico, dividen a los pacientes en función de comorbilidades, estado mutacional de IGHV y la presencia de deleciones del(11q), del(17p) y mutación TP53mut ^{ix, x, xi}.

Los pacientes con LLC constituyen una población heterogénea con distintos estados mutacionales y diferentes comorbilidades. En los últimos años, se han ido incorporando nuevos medicamentos al arsenal terapéutico de la LLC, tanto en 1ª línea como en líneas posteriores (refractoriedad/recaída). Aparte de los esquemas de quimio-inmunoterapia más clásicos, se dispone en la actualidad de inhibidores del receptor célula B (acalabrutinib ^{xii}, ibrutinib ^{xiii} e idelalisib ^{xiv}) e inhibidores de BCL2 (venetoclax ^{xv}) que bien en monoterapia como en combinación, están indicados en 1ª línea y como una alternativa en situación de recaída y/o refractoriedad. No obstante, sigue siendo necesario el desarrollo de tratamientos dirigidos a dianas más eficaces y con un mejor perfil de seguridad, especialmente en pacientes con del(17p) y TP53mut.

En pacientes con enfermedad no activa, Binet A-B o Rai 0-II, de modo general, no se recomienda tratamiento. En aquellos pacientes con enfermedad activa Binet C o Rai III-IV si se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico ⁱ.

La tabla 1 muestra los posibles tratamientos en función de las mutaciones/ deleciones detectadas ^{ix, x, xi, xvi, xvii, xviii, xix, xx, xxi, xxii, xxiii, xxiv, xxv, xxvi}.

Tabla 1. Principales tratamientos de 1ª línea en pacientes con enfermedad activa, Binet C o Rai III-IV. (Se ordenan por preferencia y con misma preferencia por orden alfabético)

del(17p) y/o TP53mut	IGHV	Tratamiento
Sí	Irrelevante	Acalabrutinib Zanubrutinib <u>Otras opciones de menor preferencia:</u> - Ibrutinib - Ibrutinib + Venetoclax - Venetoclax + Obinutuzumab
No	Mutado	-Ibrutinib + Venetoclax -Venetoclax + Obinutuzumab <u>Otras opciones de menor preferencia:</u>



		-Acalabrutinib / zanubrutinib -lbrutinib Si no es posible alguno de los mencionados por circunstancias clínicas: valorar esquema de inmunoterapia según edad y/o comorbilidades (FCR/BR o clorambucilo-obinutuzumab)
	No Mutado	- Acalabrutinib - lbrutinib + Venetoclax - Venetoclax + Obinutuzumab - Zanubrutinib <u>Otras opciones de menor preferencias:</u> - lbrutinib

En cuanto al tratamiento de rescate de recidivas o refractarios a 1ª línea, la tabla 2 muestra las distintas alternativas en función de cuando se produce la recidiva o progresión.

Tabla 2: Resumen de tratamientos tras recidiva o progresión.

Respuesta a 1ª línea de tratamiento	Tratamiento
Refractario o progresión en los 2-3 primeros años	Inmunoquimioterapia previa: - del(17p) y/o TP53mut: inhibidores de BTK (iBTK) - No del(17p) y/o TP53mut: iBTK / venetoclax + Rituximab iBTK previo: iBTK alternativo / venetoclax + Rituximab iBCL2 previo: iBTK
Progresión después de 3 años	No del(17p) y/o TP53mut: iBTK / Venetoclax + Rituximab

La Tabla 1 del anexo muestra los detalles de las distintas alternativas.

Zanubrutinib (Brukinsa®) ^{xxvii}

Zanubrutinib está autorizado para el tratamiento de distintos tipos de cáncer en adultos.

En monoterapia, se indica para:

- La macroglobulinemia de Waldenström (MW) en pacientes que han recibido al menos una terapia previa o como tratamiento de 1ª línea en pacientes que no son candidatos a quimio-inmunoterapia (no fit).
- El linfoma de la zona marginal (LZM) en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo basado en anti-CD20.
- Leucemia linfática crónica (LLC).
- En combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractario o recaída que han recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos.

Esta última indicación, en monoterapia para el tratamiento de LLC, es el objeto del presente informe.

Farmacología ^{xxvii}

Zanubrutinib es un medicamento inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), mediante la formación de una unión covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo que bloquea su actividad tirosina cinasa. La BTK es una molécula que participa en la señalización del receptor antigénico de linfocitos B (RBQ) y de las vías receptoras de citocinas. En los linfocitos B, la señalización de la BTK es necesaria para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de estas células. Cada cápsula de zanubrutinib contiene 80 mg del medicamento. Se recomienda una dosis diaria total de 320 mg, que se puede tomar de una sola vez (cuatro cápsulas de 80 mg) o se puede dividir en dos tomas de 160 mg cada una (dos cápsulas de 80 mg). El tratamiento con zanubrutinib debe continuar hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Eficacia ^{xxviii}

Estudio BGB-3111-304 (SEQUOIA) ^{xxix, xxx, xxxi}

Es un estudio de fase III, internacional, abierto y aleatorizado, con control activo (bendamustina y rituximab [B+R]), que compara el efecto de zanubrutinib con el de la combinación de (B+R) en pacientes con LLC o LLCP que no han recibido tratamiento previo.

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia de los diferentes tratamientos en la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes de la cohorte 1, evaluada por un comité de revisión independiente (CRI). El estudio se llevó a cabo en las siguientes cohortes y brazos de tratamiento:

- Cohorte 1: pacientes sin del(17p) fueron asignados aleatoriamente a dos brazos de tratamiento en una relación 1:1. La aleatorización se estratificó de acuerdo con 4 factores pre-especificados: edad (<65 vs. ≥65 años), estado Binet (C vs. A/B), mutación de IGHV (mutado vs. no mutado) y región geográfica (América del Norte vs. Europa vs. Asia-Pacífico).
 - Brazo A (n=241): tratamiento con zanubrutinib.
 - Brazo B (n=238): tratamiento con B+R
- Cohorte 1a: pacientes procedentes de China sin delección del(17p) fueron asignados aleatoriamente a 2 brazos de tratamiento en una relación 1:1, siguiendo los mismos factores de estratificación que en la cohorte 1, excepto por la región geográfica. Los datos de eficacia y seguridad de este informe no tienen en cuenta los datos de esta cohorte, aún no han sido publicados.
 - Brazo A (n = 40): tratamiento con zanubrutinib.
 - Brazo B (n = 40): tratamiento con B+R.
- Cohorte 2/Brazo C (n=111): pacientes con del(17p)/del(13q), tratados con zanubrutinib a dosis de 160 mg 2 veces al día.

Los pacientes asignados a los brazos A y C recibieron zanubrutinib a dosis de 160 mg vía oral 2 veces al día en ciclos de 28 días hasta que se produjera la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes asignados al brazo B recibieron bendamustina a dosis de 90 mg/m²/día durante los 2 primeros días de cada ciclo durante 6 ciclos, y rituximab a dosis de 375 mg/m² para el primer ciclo y a dosis de 500 mg/m² para los ciclos 2 a 6.

La variable principal de eficacia fue la SLP evaluada por CRI en la cohorte 1, siguiendo las pautas del Grupo de trabajo internacional sobre leucemia linfática crónica (IWCLL) con modificaciones para la linfocitosis relacionada con el tratamiento. La SLP se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha en que se

documentó por primera vez la progresión de la enfermedad o la muerte, lo que ocurriera primero. Los pacientes que aún estaban vivos en la fecha de corte y que no cumplieron con el criterio de progresión fueron censurados.

Las variables secundarias de eficacia principales fueron:

- Para la cohorte 1: tasa de respuesta global (TRG) definida como la proporción de pacientes que logran una respuesta completa, respuesta completa con recuperación medular incompleta, respuesta parcial o respuesta parcial con linfocitosis, evaluada por CRI y por el investigador, la supervivencia global (SG), la duración de la respuesta, la SLP evaluada por el investigador, la calidad de vida (CdV) evaluada con los cuestionarios EQ-5D-5L y EORTC QLQ-C30.
- Para la cohorte 2: TRG, SLP, y la duración de la respuesta, todas ellas evaluadas por el CRI y el investigador.

Los principales criterios de inclusión para participar en el estudio fueron: no ser candidato a tratamiento con quimioinmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR); definido como 65 años o más, o entre 18 y 64 años y tener comorbilidades, tener un diagnóstico confirmado de LLC o LLCP CD20+ según los criterios del LLCⁱ, tener enfermedad medible por imagen, tener un estado funcional ECOG ≤ 2 , tener una esperanza de vida de al menos 6 meses y tener función adecuada de la médula ósea, riñón e hígado.

Los principales criterios de exclusión para participar en el estudio fueron: haber recibido tratamiento sistémico previo para LLC o LLCP, necesitar tratamiento continuo con corticosteroides, tener leucemia prolinfocítica conocida o sospecha de síndrome de Richter en el pasado, tener enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, haber padecido neoplasia maligna en los 3 años previos (excepto tratamientos curativos para carcinoma basocelular de células escamosas, cáncer superficial de vejiga, carcinoma in situ del cuello uterino o de mama, o cáncer de próstata localizado con puntuación de Gleason 6).

En cuanto a los datos demográficos de la población y las características de la enfermedad, la edad media fue de 69 años, siendo la mayoría de los pacientes mayores de 65 años (80%), los hombres representaron el 66% y la raza blanca fue la más representada (83%). El 99% de los pacientes fueron negativos para el antígeno HCV. En cuanto al estado ECOG, un 43% tenían un valor de 0 y un 48% tenían un valor de 1. En cuanto al estado de Binet, el 70% tenía un valor de A/B, y la mediana de tiempo desde el primer diagnóstico fue de 2,20 años. En general, las características demográficas y de la enfermedad estuvieron equilibradas entre el brazo A (zanubrutinib) y el brazo B (BR) de la cohorte 1.

Resultados

En el análisis de la eficacia se tuvo en cuenta la población por intención de tratar (ITT). La distribución de la SLP, incluyendo su mediana y la tasa de SLP en los puntos temporales de 12, 24 y 26 meses, se resumen de manera descriptiva mediante las curvas de Kaplan-Meier para cada brazo de tratamiento. La hipótesis nula fue que el HR (brazo A/ brazo B) = 1; la hipótesis alternativa fue que el HR (brazo A/ brazo B) < 1 .

En análisis final de la cohorte 1, se espera que el estudio tenga una potencia del 83,5% para detectar una reducción del 42% (HR=0,58) en el riesgo de progresión o muerte para el tratamiento zanubrutinib en comparación con el tratamiento B+R, utilizando un nivel de significación del 0,05 bilateral, con un total de 450 pacientes y 118 eventos de supervivencia (progresión o muerte).

Se planificaron 2 análisis intermedios (AI) de SG en el momento del AI y final de la SLP. El análisis final de SG se realizará al final del estudio, aproximadamente 5 años después de la aleatorización del primer paciente.

Análisis intermedio

El AI preespecificado de la SLP se llevó a cabo cuando se registraron 86 eventos (73% del número objetivo de eventos para el análisis final) en los brazos A y B de la cohorte 1. Se estimó que este punto se alcanzaría a los 33 meses.

Para la cohorte 1, con una mediana de seguimiento de 26,2 meses, se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLP en el tratamiento con zanubrutinib en comparación con el tratamiento con B+R. Se registraron 36 eventos (14,9%) en el brazo de zanubrutinib y 71 eventos (29,8%) en el brazo de B+R, con un HR=0,42 (IC95%: 0,28 a 0,63; $p < 0,0001$). Además, se cumplieron los criterios preespecificados de superioridad en el AI. La SLP estimada en el mes 24 fue del 85,5% (IC95%: 80,1 a 89,6) en el brazo de zanubrutinib y del 69,5% (IC95%: 62,4 a 75,5) en el brazo B+R. La mediana de SLP no se alcanzó en ninguno de los dos brazos. Ver figura 1 en el anexo.

Los análisis de sensibilidad exploratorios sin datos censurados, no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en los resultados del análisis principal.

En el análisis de subgrupos preespecificados de SLP evaluada por CRI, se observó que la SLP fue consistentemente más prolongada con el tratamiento zanubrutinib en comparación con el tratamiento B+R, independientemente de la edad, el sexo o el estado de la enfermedad de alto riesgo, incluido el estadio C de Binet, la alta carga de enfermedad o del (11q). Sin embargo, la diferencia en la SLP entre los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa entre los pacientes con IGHV mutado ni para los pacientes con una TP53mut. Ver figura 2 en el anexo con el gráfico de forest plot.

En la cohorte 1, se observaron resultados similares en la SLP evaluada por el investigador (variable secundaria). En el brazo zanubrutinib, 29 pacientes de 241 (12%) progresaron o murieron, en comparación con 57 pacientes de 238 (24%) en el brazo B+R, con un HR=0,42 (IC95%: 0,27 a 0,66; $p = 0,00011$). En cuanto a la supervivencia general (SG), a la fecha de corte, 16 (7%) de los 241 pacientes del brazo de zanubrutinib y 14 (6%) de 238 pacientes en el brazo B+R habían fallecido. La mediana de la SG no se alcanzó en ninguno de los brazos. La SG estimada en el mes 24 fue del 94,3% (IC95%: 90,4 a 96,4) en el brazo de zanubrutinib y del 94,6% (IC95%: 90,6 a 96,9) en el brazo de B+R. No se encontraron diferencias significativas en la SG entre los dos brazos, con un HR=1,07 (IC95%: 0,51 a 2,22; $p = 0,87$). Ver figura 3 en el anexo.

Los resultados de las variables secundarias, en general, apoyan los resultados obtenidos para la variable principal, pero debido a la falta de control de la multiplicidad, no se pueden obtener conclusiones firmes sobre ellas.

Respecto a la cohorte 2 (variables secundarias), su última actualización de datos se realizó con una mediana de seguimiento de 27,9 meses, se observó que un 14% (15/110) de los pacientes habían sufrido una progresión de la enfermedad o muerte, según la evaluación del CRI. La mediana de la SLP evaluada por CRI no se alcanzó. En el mes 24, la SLP estimada según CRI fue del 88,9% (IC95%: 81,3 a 93,6). La mediana de la SLP evaluada por el investigador tampoco se alcanzó. De igual manera, en la estimación en el mes 24 de la SLP según el investigador fue de 87,0% (IC95%: 79,0 a 92,1), la SG estimada fue 93,6% (IC95%: 87,1 a 96,9), y la TRG fue del 90,0% (IC95%: 82,8 a 94,9) según la evaluación del CRI y del 96,4% (IC95%: 91,0 a 99,0) según la evaluación del investigador. Ver figura 4 en el anexo.

Los resultados de la variable principal y principales variables secundarias se muestran en la tabla 2 y 3 del anexo.

Estudio BGB-3111-305 (ALPINE) xxxii, xxxiii, xxxiv

Es un estudio de fase III, multicéntrico, paralelo, abierto y con control activo con ibrutinib. Se incluyeron a 652 pacientes con LLC/LLCP recidivante o resistente después de al menos un tratamiento sistémico previo. Se aleatorizó en un esquema 1:1 a recibir 160 mg de zanubrutinib vía oral 2 veces al día o a 420 mg de ibrutinib vía oral 1 vez al día, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se estratificó por edad (<65 años vs. ≥65 años), región geográfica (China vs. fuera de China), estado resistente (sí vs. no) y la presencia o ausencia de mutaciones en el gen del (17p) / TP53mut. No se permitió el cruce entre brazos.

El objetivo principal de este estudio fue comparar la eficacia de zanubrutinib e ibrutinib en términos de la TRG determinada por el investigador, utilizando los criterios de la guía IWCLL modificados para el tratamiento de la

linfocitosis en pacientes con LLC. La TRG se definió como una respuesta completa o una respuesta completa con recuperación incompleta de la médula ósea, una respuesta parcial nodular, o una respuesta parcial. Otras variables secundarias de eficacia que se evaluaron incluyen: SLP evaluada por el investigador y por el CRI, la incidencia de fibrilación/flutter auricular, la TRG evaluada por el CRI, la duración de la respuesta evaluada por el CRI y por el investigador, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento y la SG.

Los principales criterios de inclusión en este estudio fueron: tener al menos 18 años de edad, tener un diagnóstico confirmado de LLC o LLCP de acuerdo a los criterios IWCLL, ser resistente a al menos un tratamiento sistémico previo para LLC/LLCP, tener una carga de enfermedad medible por imágenes, tener un estado funcional ECOG ≤ 2 , tener una esperanza de vida de al menos 6 meses, tener una función adecuada de la médula ósea, renal y hepática.

Los principales criterios de exclusión de este estudio fueron: tener una leucemia prolinfocítica conocida o sospecha de síndrome de Richter en el pasado, tener una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, haber tenido una neoplasia maligna en los 3 años anteriores (excepto tratamientos curativos para carcinoma basocelular de células escamosas, cáncer superficial de vejiga o carcinoma in situ del cuello uterino o de mama), haber tenido un accidente cerebrovascular o hemorragia intracraneal en los 180 días previos al inicio del estudio, tener historial de trastornos hemorrágicos graves o de sangrado espontáneo que requirió transfusión de sangre u otra intervención médica, estar infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) o tener infección activa de hepatitis B o C, haber recibido tratamiento previo con un inhibidor de la BTK.

El análisis principal de eficacia se basó en demostrar que zanubrutinib es no inferior a ibrutinib en términos de la TRG, utilizando la población ITT. Se estableció un margen de no inferioridad de 0,8558 para la TRG. Si la no inferioridad en la TRG es estadísticamente significativa, entonces se evaluará la superioridad de zanubrutinib frente a ibrutinib en TRG. Una vez evaluada la superioridad de zanubrutinib frente a ibrutinib en términos de TRG, en el análisis final de SLP, se evaluará la hipótesis de no inferioridad de SLP según la evaluación del investigador en todo el conjunto de análisis por ITT utilizando una prueba de Wald estratificada con un nivel de significancia unilateral de 0,02498. Si la no inferioridad de zanubrutinib frente a ibrutinib en la SLP según la evaluación del investigador es estadísticamente significativa, entonces se probará la superioridad en la SLP.

Se planificó un AI aproximadamente 12 meses después de que 415 pacientes fueran aleatorizados, y el análisis final de la TRG ocurrirá aproximadamente 12 meses después de que 600 pacientes hayan sido aleatorizados. La prueba de hipótesis para la no inferioridad de la TRG en el AI se basará únicamente en los primeros 415 pacientes aleatorizados y tuvo un nivel de significación unilateral de 0,005. De estos 415 pacientes, 207 fueron aleatorizados a recibir zanubrutinib en monoterapia y 208 a recibir ibrutinib en monoterapia. Los resultados de la eficacia se presentan en las tablas 4 y 5 del anexo.

En cuanto a los datos demográficos de la población y las características de la enfermedad, la edad media fue de 66 y 67 años en los grupos que recibieron zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente. La mayoría de los pacientes tenía entre 65 y 75 años, representando el 42% y 41% en cada grupo, respectivamente. Los hombres fueron el 68,6% y 75% de los participantes en los grupos zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente. La raza blanca fue la más representada en ambos grupos, con un 81% y 85%, respectivamente. Además, el 71% de los pacientes en ambos grupos resultaron negativos para el antígeno HCV. En cuanto al ECOG, un 98,1% y 95,7% de los pacientes en los grupos zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente, tenían un valor de 0 a 1. Por otro lado, la mayoría de los pacientes (59%) en ambos grupos tenían un valor de A/B en el estado Binet. Además, el 56% y 53% de los pacientes en los grupos zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente, habían recibido un tratamiento previo. Dentro de estos porcentajes, el 27% y el 24% habían recibido dos tratamientos previos, mientras que el 9% y el 13% habían recibido tres tratamientos, respectivamente. En general, se observó que las características demográficas y de la enfermedad fueron equilibradas entre los dos grupos.

Resultados

A los 12 meses, después de la aleatorización de los primeros 415 pacientes en la población ITT, se evaluó la eficacia en relación con la TRG evaluada por el investigador (AI preespecificado). Los resultados mostraron la no inferioridad de zanubrutinib comparado a ibrutinib en la variable principal (78,3% vs. 62,5%) con un p valor unilateral $<0,0001$, zanubrutinib también resultó superior a ibrutinib con un p valor bilateral de 0,0006. Además, la TRG determinada por el CRI (variable secundaria) también demostró la no inferioridad de zanubrutinib en comparación con ibrutinib (76,3% vs. 64,4%), con un p valor unilateral $<0,0001$, pero no pudo demostrar la superioridad (valor p bilateral = 0,0121, con un nivel de significancia del 0,0099) en este AI.

En el análisis final, a los 12 meses de finalizar el reclutamiento, se observó que la TRG evaluada por el investigador continuó siendo superior en el grupo de zanubrutinib (79,5%) en comparación con el grupo de ibrutinib (71,1%), con un p valor descriptivo de 0,0133. La TRG determinada por el CRI también fue significativamente superior en el grupo de zanubrutinib (80,4%) en comparación con el grupo de ibrutinib (72,9%), con un p valor bilateral de 0,0264, lo que demuestra la superioridad de zanubrutinib.

En cuanto a la variable secundaria de SLP evaluada por el investigador, se planificó analizarla cuando se hubieran registrado 205 eventos. Con una mediana de seguimiento de 29,6 meses, los resultados mostraron que el grupo tratado con zanubrutinib tuvo una tasa de eventos menor que el grupo tratado con ibrutinib (87 vs. 118) con un HR de 0,65 (IC95%: 0,49 a 0,86; $p=0,002$). Estos hallazgos fueron similares a los obtenidos en la evaluación de SLP realizada por CRI.

En general, los resultados del análisis de subgrupos fueron consistentes y mostraron un beneficio en el grupo que recibió zanubrutinib. La diferencia en la TRG entre los grupos de tratamiento no fue significativa entre los pacientes con IGHV mutado o con del(11q), el estado de la enfermedad y haber tenido más de 3 líneas de tratamiento previas. Ver figura 5 del anexo.

En cuanto a la SLP evaluada por el investigador, se observó que los pacientes en el subgrupo de alto riesgo (a aquellos con del17p o TP53mut, o ambas) en el grupo de tratamiento zanubrutinib tuvieron un tiempo de SLP mayor en comparación con aquellos en el grupo de tratamiento ibrutinib. Esto fue evaluado tanto por el investigador (24 y 36 eventos) como por el CRI (23 y 34 eventos), con un riesgo relativo (HR) de 0,53 (IC95%: 0,31 a 0,88) y 0,52 (IC95%: 0,30 a 0,88) respectivamente. Ver las tablas 4 y 5 en el anexo.

Seguridad ^{xxvii, xxix, xxx, xxxii, xxxiii}

Los datos de seguridad de zanubrutinib proceden de 1500 pacientes incluidos en 9 ensayos clínicos fase I, II y III de las distintas indicaciones, de los cuales 5 han sido completados. Los datos de seguridad del tratamiento con zanubrutinib en pacientes con LLC provienen de los estudios SEQUOIA y ALPINE.

SEQUOIA

En el análisis de la seguridad del estudio SEQUOIA tuvo una mediana de seguimiento de 26,4 y 25,9 meses para los brazos (cohorte 1) de zanubrutinib y B+R, respectivamente. Los EA observados más comunes, aquellos que ocurren en un $\geq 10\%$ de los pacientes con un porcentaje de diferencia $\geq 5\%$ comparando zanubrutinib vs. B+R, fueron: equimosis (19% zanubrutinib vs. 4% B+R), infecciones del tracto respiratorio superior (zanubrutinib 16% vs. 11,9% B+R), eventos hemorrágicos (zanubrutinib 41% vs. B+R 9%). Se observó un mayor porcentaje de otros EA en el brazo de B+R. Un 14% y un 36% de los pacientes en los brazos zanubrutinib y B+R respectivamente, requirieron reducción de dosis. La tasa de abandonos del tratamiento por EA fue del 8% en los 240 pacientes tratados con zanubrutinib, y del 14% en los 227 pacientes tratados con B+R.

Respecto a los EA de grado ≥ 3 , en el estudio SEQUOIA / cohorte 1, el porcentaje de pacientes con al menos 1 fue de 53% en el brazo de zanubrutinib y de 80% en el brazo de B+R. Destacando la neutropenia (zanubrutinib 12% vs. 51% B+R).

El porcentaje de muertes a causa de EA es similar en ambos grupos, 6,6% vs. 6,7% para zanubrutinib y B+R, respectivamente.

En la cohorte 2 los EA de grado ≥ 3 , el porcentaje de pacientes con al menos 1 fue de 55%, siendo la neutropenia el más frecuente (15%), un 7% de los pacientes tuvieron EA hemorrágicos significativos y el 11% requirió reducción de dosis.

ALPINE

En el AI del estudio ALPINE, la mediana de seguimiento fue similar para los brazos de zanubrutinib e ibrutinib: 28,4 y 24,3 meses, respectivamente. La tasa de pacientes con al menos 1 EA fue comparable entre ambos brazos (98,1% vs. 99,1%). Los EA más comunes, con una diferencia porcentual $\geq 5\%$ comparando zanubrutinib vs. ibrutinib, fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (21,0% vs. 14,2%), diarrea (16,0% vs. 21,1%), espasmos musculares (3,1% vs. 12,7%), fibrilación auricular (4,6% vs. 12,3%). La tasa de abandono del tratamiento debido a EA fue menor en el brazo de zanubrutinib en comparación con el grupo de ibrutinib (15,4% vs. 22,2%). Además, se observó una tasa menor de EA cardíacos con zanubrutinib (21,3%) en comparación con ibrutinib (29,6%). Se produjeron 6 muertes por eventos cardíacos en el grupo de ibrutinib, 5 de estos pacientes tenían comorbilidades cardíacas.

Se observaron porcentajes similares de EA de grado ≥ 3 en ambos grupos de tratamiento: el 67,3% en el grupo tratado con zanubrutinib y el 70,4% en el grupo tratado con ibrutinib. En cuanto a los EA de especial interés, la tasa de fibrilación/flutter auricular de cualquier grado fue significativamente menor en el grupo tratado con zanubrutinib (5,3%) en comparación con el grupo tratado con ibrutinib (13,3%). Al igual que la hipertensión arterial que se notificó en un 14,8% en el grupo tratado con zanubrutinib y en un 11,1% en el grupo tratado con ibrutinib. La neutropenia se notificó con una ligera frecuencia mayor en el grupo tratado con zanubrutinib (29,3%) en comparación con el grupo tratado con ibrutinib (24,4%). Los eventos hemorrágicos de cualquier grado ocurrieron con una frecuencia similar en los dos grupos de tratamiento, con un 42,3% en el grupo tratado con zanubrutinib y un 41,4% en el grupo tratado con ibrutinib.

En general, el perfil de seguridad general de zanubrutinib fue consistente con el perfil de seguridad conocido. No se identificaron nuevas señales de seguridad. El conjunto de EA observados en todos los grupos de pacientes es consistente con el perfil de toxicidad conocido para la clase de inhibidores de BTK, así como con aquellos intrínsecos a las poblaciones de pacientes con neoplasias malignas de células B y, en general, fueron manejables y, en su mayor parte reversibles.

Discusión

Para los pacientes con LLC en una etapa temprana, que son asintomáticos y no presentan enfermedad activa, la práctica estándar de atención implica la observación inicial en lugar de someterse a un tratamiento inmediato. Durante este período de observación, se llevan a cabo recuentos sanguíneos y exámenes clínicos cada tres meses. Al concluir los primeros 12 meses, se puede tomar una decisión informada sobre la presencia de una enfermedad agresiva en base a estas evaluaciones. El intervalo de examen clínico puede alargarse para aquellos con enfermedad clínicamente estable. El tratamiento se prescribe únicamente para aquellos pacientes que desarrollan "enfermedad activa" en algún momento durante este período ^{xxxv, xxxvi, xxxvii}.

No existe un régimen de tratamiento de primera línea estandarizado para pacientes LLC sintomáticos o en etapas avanzadas que no hayan recibido tratamiento previo. Existen varias opciones de tratamiento inicial, y en su mayoría no han sido comparadas directamente entre sí. Aunque las tasas generales de supervivencia con los diferentes regímenes disponibles son comparables, varían en cuanto a tasas de remisión completa, tiempo de progresión y toxicidades asociadas. En la selección del primer tratamiento se debe tener en cuenta las posibles comorbilidades, la medicación concomitante, las preferencias del paciente y las diferencias significativas en la toxicidad de las distintas alternativas. Las principales opciones de tratamiento para la mayoría de los pacientes son:

- Tratamiento continuo hasta progresión con inhibidores de la BTK: acalabrutinib o zanubrutinib, extrapolando los datos de estudios en recaída, acalabrutinib ha mostrado una eficacia no inferior a ibrutinib, pero con mejor tolerabilidad y perfil de seguridad, mientras que zanubrutinib muestra una mayor eficacia que ibrutinib y una tolerabilidad y perfil de seguridad mejor que ibrutinib ^{xxxiii, xxxviii}.
- Venetoclax + obinutuzumab: a considerar en pacientes con enfermedad cardiovascular o riesgo de sangrados.
- Ibrutinib + Venetoclax.

Tras la reevaluación del balance beneficio-riesgo de idelalisib en sus indicaciones autorizadas, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC, en sus siglas en inglés) considera como tratamiento de primera línea en pacientes de LLC portadores de del(17p) o TP53mut se limita a aquellos en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible. En estos pacientes debe llevarse a cabo una vigilancia y monitorización estrecha de la posible aparición de infecciones y establecer las medidas preventivas correspondientes ^{xix}.

En base a la evaluación de un conjunto de ensayos clínicos que incluían un total de 2.275 pacientes tratados con ibrutinib en monoterapia o en combinación con otras terapias farmacológicas (en su mayoría) y 2.028 pacientes en el grupo comparador, el PRAC ha concluido que es necesario actualizar la información sobre los riesgos y las recomendaciones de uso de ibrutinib. Se recomienda que antes de iniciar el tratamiento con ibrutinib es necesario realizar una valoración de la historia clínica y de la función cardíaca del paciente. En aquellos pacientes que presenten factores de riesgo relevantes de eventos cardíacos, debe de valorarse el beneficio que aporta el medicamento frente a sus posibles riesgos.

Durante el tratamiento con ibrutinib se debe vigilar la aparición de signos de deterioro de la función cardíaca y manejarlo de acuerdo a la práctica clínica. En pacientes con comorbilidades cardiovasculares se valorará la realización de pruebas adicionales (por ejemplo, ECG o ecocardiograma). En caso de que aparezcan acontecimientos cardíacos graves, se recomienda no reanudar el tratamiento de ibrutinib hasta que hayan remitido los síntomas (hasta grado 1 o hasta el grado basal) y reiniciar el tratamiento con dosis menores o suspenderlo definitivamente, según las nuevas recomendaciones ^{xxxix}. La gran mayoría de los pacientes responden de manera completa o parcial al tratamiento inicial. A pesar de ello, la terapia convencional para la LLC no conlleva una cura, y la mayoría de los pacientes experimentan recaídas. Además, es común que muchos pacientes requieran un cambio de tratamiento debido a intolerancias. La selección del tratamiento de segunda línea o posterior debe ser personalizada y se basa en el tratamiento previo recibido, la progresión de la enfermedad, la posible intolerancia al tratamiento inicial y la duración de la respuesta inicial.

Si se empleó un inhibidor de BTK en la primera línea de tratamiento, la terapia preferida en caso de progresión suele ser aquella basada en venetoclax. Cambiar a otro inhibidor covalente de BTK resultaría ineficaz debido a la similitud en el mecanismo de acción. En situaciones de intolerancia a un inhibidor de BTK, se podría optar por otro inhibidor de BTK o por un tratamiento basado en venetoclax. El análisis de las mutaciones desempeña un papel crucial en la selección del tratamiento adecuado en este escenario ^{ixx, xli}.

En el caso de haber utilizado venetoclax + obinutuzumab en la primera línea, la decisión se fundamenta en el lapso hasta la aparición de la progresión. Si la progresión se manifiesta antes de transcurrir entre 2 y 3 años, se recomienda el empleo de inhibidores de BTK. Por otro lado, si la progresión ocurre después de este periodo, dependiendo del estado mutacional del paciente se sugiere la utilización de inhibidores de BTK o una terapia basada en venetoclax, según exista presencia deIGHV mutada o no ^{xi}.

En caso de que el tratamiento de primera línea haya consistido en quimio-inmunoterapia, se sugiere considerar inhibidores de BTK o tratamiento basado en venetoclax como opción para la segunda línea de tratamiento, dependiendo del estado mutacional del paciente, las comorbilidades y comorbilidades del paciente ^{ixxxi}.

Duvelisib está indicado en el caso de progresión o resistencia a al menos dos tratamientos previos ^{xli}.

El estudio pivotal SEQUOIA incluyó pacientes con LLC sin tratamiento previo, que no eran candidatos a recibir tratamiento con quimio-inmunoterapia tipo FCR en primera línea. Los resultados de la cohorte 1 (sin del(17p)), con una mediana de seguimiento de 26,2 meses, mostraron una mejora estadísticamente significativa respecto a la SLP evaluada por CRI con el tratamiento con zanubrutinib en comparación con el tratamiento B+R, con un HR=0,42. Los pacientes de la cohorte 2 (con del(17p)), no tuvieron grupo control y sus resultados de eficacia corresponden a variables secundarias del estudio. Sin embargo, hay que destacar que, hasta la fecha, se trata de la más amplia cohorte prospectiva de pacientes con estas características y los resultados obtenidos, muestran claramente que zanubrutinib produce beneficios clínicamente significativos en pacientes con LLC con del(17p). En cuanto a la validez externa, aunque los pacientes incluidos en el estudio SEQUOIA son similares a la población de pacientes con LLC que requieren tratamiento en la práctica clínica, es importante señalar que los resultados no solo son aplicables a pacientes sin del(17p). Para los pacientes de mayor riesgo, no se incluyó un comparador o grupo control en el estudio. Los subgrupos de pacientes que presentan mutaciones en la IGVH y/o TP53mut no obtuvieron resultados estadísticamente significativos respecto a la SLP evaluada por CRI aunque sí se observan resultados clínicamente significativos.

El estudio ALPINE evaluó pacientes con LLC en recaída o refractaria tras al menos una línea previa de tratamiento. Se comparó zanubrutinib e ibrutinib, teniendo como variable principal la TRG evaluada por el investigador. En un primer análisis intermedio con 415 pacientes, los resultados mostraron no inferioridad de zanubrutinib comparado con ibrutinib en TRG (78,3% vs. 62,5%) con un p valor unilateral <0,0001, zanubrutinib también resultó superior a ibrutinib con un p valor bilateral de 0,0006. En el análisis final, con 652 pacientes, la TRG evaluada por el investigador continuó siendo superior en el grupo de zanubrutinib en comparación con el grupo de ibrutinib (79,5% vs. 71,1%), con un p valor descriptivo de 0,0133. La TRG determinada por el CRI también fue superior en el grupo de zanubrutinib en comparación con el grupo de ibrutinib (80,4% vs. 72,9%), con un p valor bilateral de 0,0264, lo que demuestra la superioridad de zanubrutinib. Los subgrupos de pacientes que no presentan mutaciones en la IGVH y/o aquellos con >3 líneas de tratamiento previas no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la TRG evaluada por el investigador.

Los resultados de SG en ambos estudios no han mostrado diferencias estadísticamente significativas, aunque el seguimiento en el momento de elaborar el informe de posicionamiento terapéutico actual es aún corto.

En cuanto a la elección del comparador para el estudio SEQUOIA, B+R, obinutuzumab + clorambucilo, ibrutinib o venetoclax + obinutuzumab son opciones terapéuticas de 1ª línea únicamente en pacientes frágiles con LLC sin del(17p) o TP53mut, cuyas comorbilidades no los hace candidatos a un tratamiento con quimio-inmunoterapia tipo FCR^v. Por lo tanto, la elección de B+R como comparador se considera adecuada, aunque hubiera sido deseable contar con más opciones de tratamiento en otros brazos del estudio como acalabrutinib, ibrutinib + venetoclax y venetoclax + obinutuzumab.

En relación con el comparador seleccionado para el estudio ALPINE, en caso de recaída o refractariedad, se recomienda utilizar venetoclax + rituximab, ibrutinib o acalabrutinib. Por lo tanto, la elección de ibrutinib como comparador se considera apropiada, aunque hubiera sido deseable contar con más opciones de tratamiento en otros brazos del estudio para ampliar las posibilidades de investigación.

Los criterios de selección del estudio SEQUOIA excluían a los pacientes no candidatos a recibir quimio-inmunoterapia (FCR) en la 1ª línea de tratamiento. Sin embargo, el estudio ALPINE demostró que zanubrutinib es superior a ibrutinib en pacientes refractarios. Dado que ibrutinib también está aprobado para el tratamiento en 1ª línea y se recomienda tanto para pacientes "fit" como "no fit", se justifica extrapolar el uso de zanubrutinib a pacientes candidatos a FCR como 1ª línea. A pesar de las limitaciones del estudio SEQUOIA y la comparación con B+R en una población de edad avanzada y no candidata a recibir quimio-inmunoterapia (FCR), el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)

apoya la extrapolación del uso de zanubrutinib tanto en pacientes “fit” como “no fit” como 1ª línea. Sin embargo, zanubrutinib en monoterapia no ha sido estudiado en pacientes jóvenes sin comorbilidades como tratamiento de 1ª línea. La clasificación como “fit” o “no fit” de un paciente implica diferencias en el abordaje terapéutico y en la respuesta/toxicidad esperada al tratamiento. Los pacientes con LLC y del(17p) representan un grupo de particular mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 2-3 años. La indicación autorizada de zanubrutinib en 1ª línea en pacientes con del(17p) se realizó de acuerdo con los resultados obtenidos en el subgrupo con esta anomalía en pacientes con LLC en recaída/refractoriedad del ensayo fase III ALPINE, pero no en el análisis de un subgrupo de pacientes en 1ª línea con esta anomalía. En el estudio pivotal fase III SEQUOIA de zanubrutinib en 1ª línea para LLC, los pacientes con del(17p) formaron parte de una cohorte sin comparador y eran parte de los resultados de la variable principal del estudio. Por otro lado, las evidencias y recomendaciones actuales abogan por el uso de inhibidores de BTK en pacientes con del(17p) y/o TP53mut en la LLC^{v, ix, x}.

Zanubrutinib ha demostrado tener un perfil aceptable de seguridad y tolerabilidad. Los resultados del estudio SEQUOIA indicaron que los pacientes en tratamiento de 1ª línea que recibieron presentaron menos EA, menos EA de grado ≥ 3 y una menor tasa de abandono del tratamiento en comparación con los pacientes tratados con B+R. El estudio ALPINE mostró una tasa similar de pacientes con EA en ambos grupos (98,1% en el grupo de zanubrutinib y 99,1% en el grupo de ibrutinib). Sin embargo, se observó una menor tasa de abandono del tratamiento debido a EA en el grupo de zanubrutinib y una menor incidencia de eventos cardíacos en este grupo, incluyendo una tasa menor de fibrilación auricular en el grupo de zanubrutinib. Se registraron 6 muertes por eventos cardíacos en el grupo de ibrutinib, de las cuales 5 ocurrieron en pacientes con comorbilidades cardíacas. En general, el perfil de seguridad de zanubrutinib es consistente con lo ya conocido y no se han identificado señales adicionales de seguridad. Los EA observados son comunes en pacientes con neoplasias malignas de células B, son manejables y, en general, reversibles.

Conclusión

Eficacia:

- Como 1ª línea, en pacientes no candidatos para tratamiento con quimio-inmunoterapia con FCR, el tratamiento con zanubrutinib es superior a B+R en términos de SLP, con un HR=0,42. Sin embargo, los datos actuales de SG son aún inmaduros y no muestran beneficio clínico en términos de SG (no alcanzada la mediana en el grupo de zanubrutinib y mediana de 37,8 meses en el grupo de B+R). Los datos de SG precisan un seguimiento a más largo plazo. El comparador elegido es una opción adecuada de tratamiento para aquellos pacientes no candidatos a quimio-inmunoterapia tipo FCR, que no presentan del(17p)/TP53mut y que presentan comorbilidades. No se alcanzaron resultados estadísticamente significativos en los subgrupos de pacientes con TP53mut y con estado mutacional de IGHV.
- Como tratamiento en recaída/refractoriedad, zanubrutinib es superior a ibrutinib en términos de TGR (83,5% vs. 74,2%, para zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente), y en términos de SLP (HR: 0,65 (IC 95%, 0,49 a 0,86); 2-lados, p-valor = 0,002). Los datos de SG son todavía inmaduros y requieren un seguimiento a más largo plazo. No se alcanzaron resultados estadísticamente significativos en los subgrupos de pacientes con estado mutacional de IGHV, y con más de 3 líneas previas de tratamiento.

Seguridad:

- Zanubrutinib ha mostrado menos EA y se ha tolerado mejor, en líneas generales, que su comparador B+R como tratamiento de 1ª línea en pacientes no candidatos a quimio-inmunoterapia con FCR.
- En el tratamiento de recaídas, zanubrutinib ha demostrado tener una tasa similar de EA en comparación con ibrutinib. Sin embargo, presenta una tasa menor de EA cardíacos y una tasa menor de abandono del

tratamiento. Además, se observó que en el grupo tratado con zanubrutinib no se registró ninguna muerte, mientras que en el grupo tratado con su comparador se registraron 6 fallecimientos.

Posicionamiento:

- En 1ª línea de tratamiento en pacientes con IGHV no mutada, independientemente de presencia de del(17p)/TP53mut: zanubrutinib es una opción de tratamiento preferente al mismo nivel que acalabrutinib. En el resto de pacientes, zanubrutinib es una opción más de tratamiento.
- En el tratamiento de pacientes con LLC en recaída, zanubrutinib es una opción de tratamiento preferente a ibrutinib, sin poder establecer preferencia frente a otras opciones terapéuticas.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

Nombre	Zanubrutinib	Ibrutinib + Venetoclax	Ibrutinib	Acalabrutinib	Venetoclax + Obinutuzumab
Presentación	Oral en cápsulas	Oral en cápsulas o comprimidos	Oral, en cápsulas o comprimidos	Oral en comprimidos	Oral en comprimidos +Obinutuzumab IV
Posología	La dosis diaria total recomendada de zanubrutinib es de 320 mg. La dosis diaria se puede tomar una vez al día (cuatro cápsulas de 80 mg) o dividir en dos dosis de 160 mg dos veces al día (dos cápsulas de 80 mg). El tratamiento con zanubrutinib deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.	Ibrutinib 420 mg (3 cápsulas) una vez al día en monoterapia durante 3 ciclos (ciclos de 28 días), seguidos de 12 ciclos en combinación. La dosis de inicio de venetoclax, administrado en comprimidos por vía oral, es de 20 mg una vez al día durante 7 días. Se aumenta de forma gradual durante 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 400 mg (20 mg: semana 1; 50 mg: semana 2; 100 mg: semana 3; 200 mg: semana 4 y 400 mg: semana 5 y posteriores.) El tratamiento tiene una duración fija, se administra 15 ciclos (o hasta progresión o toxicidad inaceptable) y posteriormente se discontinúa.	Ibrutinib 420 mg 1 cápsula diaria una vez al día (420 mg) hasta progresión o toxicidad.	Acalabrutinib 100 mg 1 comprimido / 12 horas de forma indefinida hasta progresión o toxicidad.	Venetoclax se toma durante un total de 12 ciclos, cada ciclo constando de 28 días: 6 ciclos en combinación con obinutuzumab, seguido de 6 ciclos de venetoclax en monoterapia. Administrar 100 mg de obinutuzumab el Día 1 del Ciclo 1, seguidos de 900 mg que se pueden administrar el Día 1 o el Día 2. Administrar 1000 mg los Días 8 y 15 del Ciclo 1 y el Día 1 de cada ciclo posterior de 28 días, durante un total de 6 ciclos. El calendario de ajuste de la dosis de 5 semanas de venetoclax comienza el Día 22 del Ciclo 1 y continúa hasta el Día 28 del Ciclo 2. Tras finalizar el calendario de ajuste de la dosis, la dosis recomendada de venetoclax es de 400 mg una vez al día desde el Día 1 del Ciclo 3 de obinutuzumab hasta el último día del Ciclo 12. La dosis de inicio es de 20 mg de venetoclax una vez al día durante 7 días. La dosis tiene que aumentar de forma gradual durante un período de 5 semanas, hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg
Indicación aprobada	- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con	- Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) que no han	- En monoterapia o en combinación está indicado para el tratamiento de	- En monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes	- Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han

<p>en FT o no</p>	<p>leucemia linfática crónica (LLC).</p>	<p>sido previamente tratados</p>	<p>pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) que no han sido previamente tratados.</p> <p>- En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.</p>	<p>adultos con LLC no tratados previamente.</p> <p>- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.</p>	<p>recibido tratamiento previo</p> <p>- En combinación con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.</p> <p>- En monoterapia, está indicado para el tratamiento de la LLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en presencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B, o • en ausencia de delección 17p o mutación del gen TP53 en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B. <p>-En combinación con un agente hipometilante, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva.</p>
<p>Efectos adversos</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron infección de las vías respiratorias altas (33%), equimosis (30%), neutropenia (28%), hemorragia/hematoma (27%), erupción cutánea (23%) y dolor musculoesquelético (23%).</p> <p>Las reacciones adversas de grado ≥ 3</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado que se notificaron en los pacientes fueron síntomas gastrointestinales de diversa índole, infecciones, alteraciones de los parámetros de la sangre (como neutropenia), alteraciones</p>	<p>Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 20\%$) fueron diarrea, exantema, hemorragia (p.ej., hematomas), neutropenia, dolor musculoesquelético, náuseas, y trombocitopenia.</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado que se notificaron en los pacientes fueron infección (66,7%), dolor de cabeza (37,8%), diarrea (36,7%), hematomas (34,1%), dolor musculoesquelético (33,1%),</p>	<p>En general, los efectos adversos más observados (frecuencia $>20\%$) fueron neutropenia (58%); trombocitopenia (24%) reacción infusional (45%) alteraciones gastrointestinales (42%) y pirexia (23%).</p> <p>De grado 3 o 4 el efecto adverso fue neutropenia en un 52,8%. Sin embargo, solo hubo un 5,2% de episodios de neutropenia febril y un 17% de eventos</p>



	más frecuentes (>5 %) fueron neutropenia (19%), neumonía (9%), hipertensión (7%) y trombocitopenia (6%).	metabólicas, trastornos de la piel, fatiga y sangrados de distinto tipo. Dentro de los eventos más severos se llama la atención sobre la aparición de arritmias, frecuentemente fibrilación auricular.	Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3/4 (≥5%) fueron neutropenia, neumonía, fibrilación auricular y trombocitopenia.	náuseas (21,7%), fatiga (21,3%), tos (21%) y erupción cutánea (20,3%). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (≥ 5%) de Grado ≥ 3 fueron infección (17,6%), leucopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) y anemia (7,8%).	infecciosos un 1,9% de los pacientes. En cuanto a los acontecimientos adversos graves, los más frecuentes fueron la neumonía (5%), sepsis (3%), reacciones infusionales (4%), pirexia (4%) y SLT (1%).
Utilización de recursos					Administración hospitalaria de obinutuzumab por ser IV. Además, en caso de riesgo de SLT se precisará profilaxis.
Conveniencia	c/24h o c/12h oral	c/24 h oral, dos fármacos	c/24h oral	c/12h oral	c/24 h oral + IV en Hospital de día
Otras características diferenciales					

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia del estudio SEQUOIA

	Zanubrutinib N (241)	B+R N (238)	HR (IC95%)	P	NNT (IC95%)
Supervivencia libre de progresión Número de acontecimientos, n (%)	36 (14,9%)	71 (29,8%)	0,42 (IC95% 0,28 a 0,63)	<0,0001	3 (IC95% 2,41 a 5,94)
Supervivencia Global	23 (9,5%)	22 (9,2%)	0,93 (IC95% 0,52 a 1,67)		---
SLP	Mediana Zanubrutinib N (241)	Mediana B+R N (238)	Diferencia de medianas	p	--
Mediana del tiempo de supervivencia	No alcanzada	33,7 meses	No calculable	---	---

Figura 1. Kaplan-Meier de la SLP en la cohorte 1 del estudio SEQUOIA.

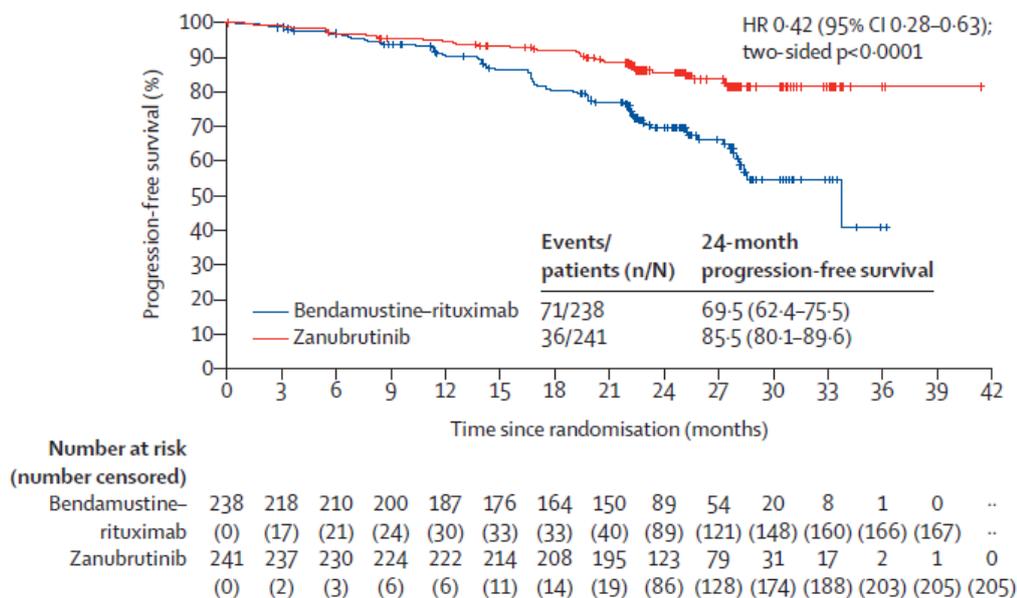


Figura 2. Forest plot del HR para la SLP en los subgrupos preespecificados en el estudio SEQUOIA.

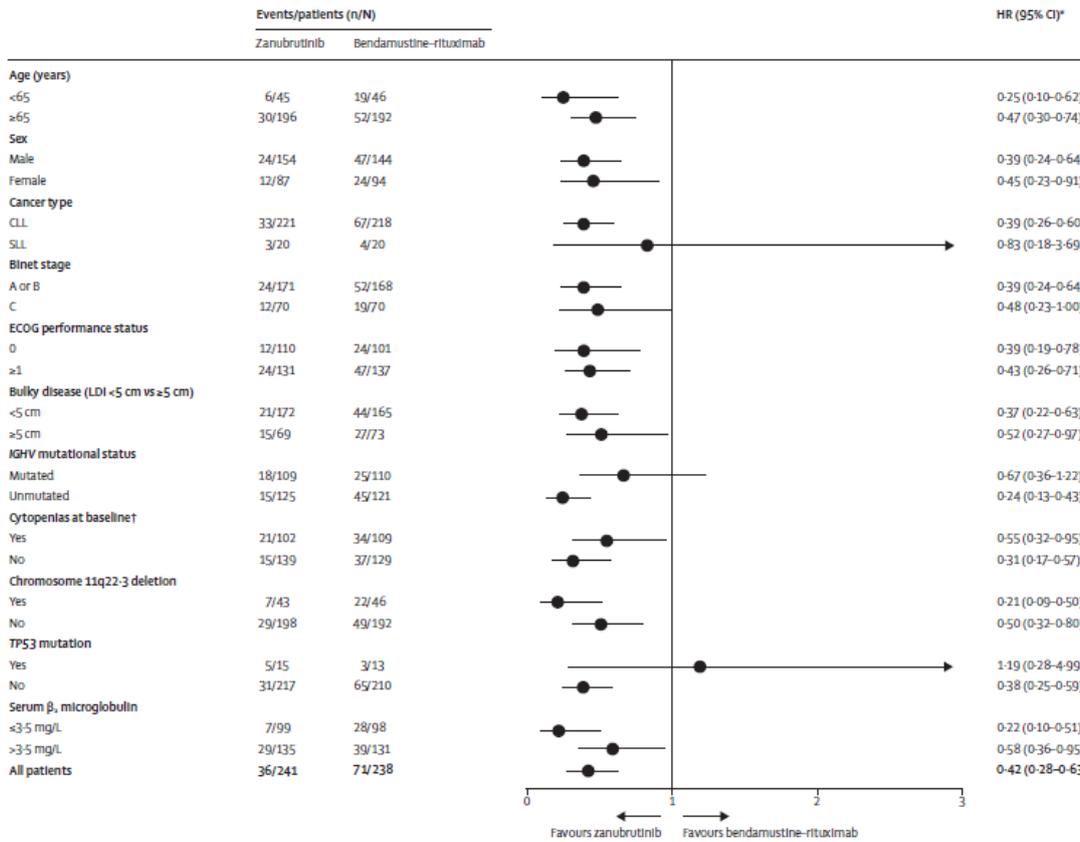
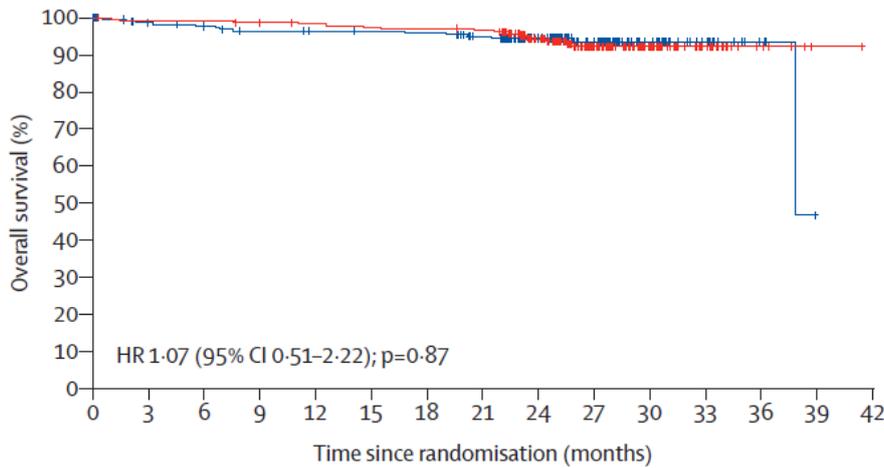


Figura 3. Kaplan-Meier de la SG en la cohorte 1 del estudio SEQUOIA



238	222	217	212	210	209	208	198	141	84	41	16	4	0	..
(0)	(13)	(16)	(18)	(20)	(21)	(21)	(29)	(85)	(141)	(184)	(209)	(221)	(224)	..
241	238	238	235	233	231	230	228	179	97	48	22	6	1	0
(0)	(1)	(1)	(3)	(4)	(4)	(4)	(5)	(49)	(128)	(177)	(203)	(219)	(224)	(225)

Figura 4. Kaplan-Meier de la SLP (A) y de la SG (B) en la cohorte 2 del estudio SEQUOIA.

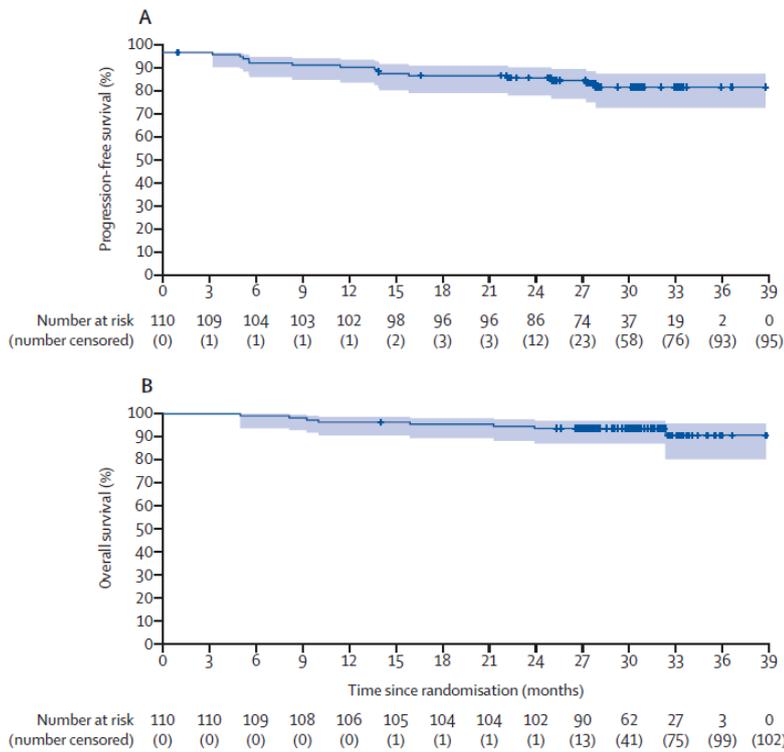


Figura 5. Forest plot de la TRG en los subgrupos preespecificados en el AI del estudio ALPINE.

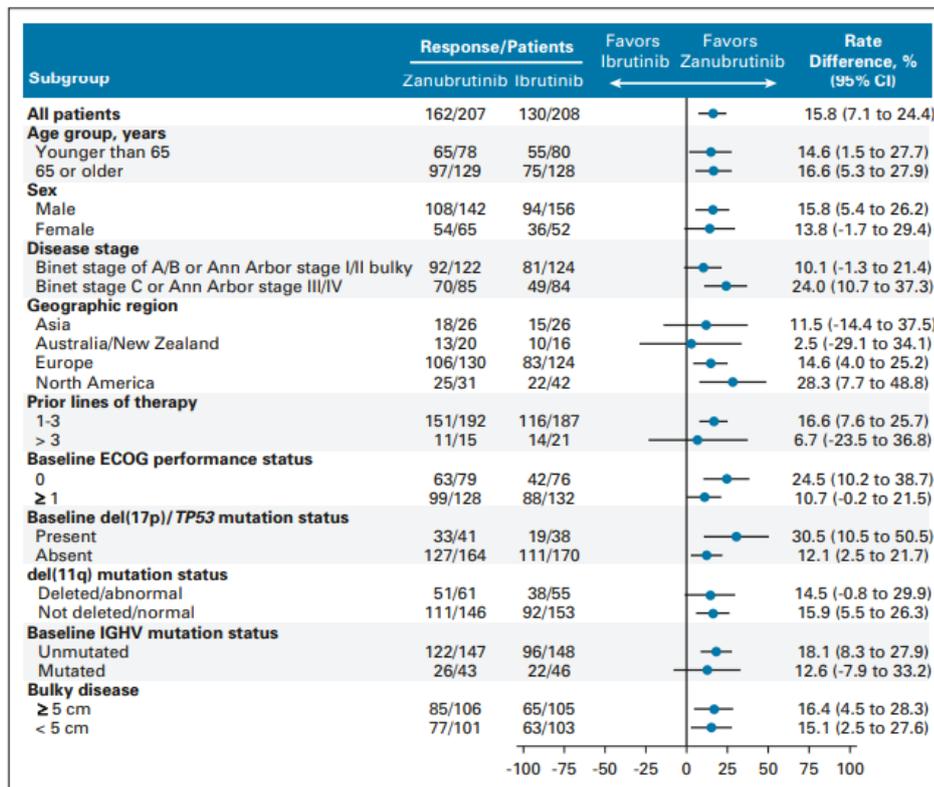


Tabla 3. Resultados en el AI de la variable principal y principales variables secundarias del estudio SEQUOIA.

Cohorte 1 (ITT)		
Variable	Zanubrutinib N (241)	B+R N (238)
SLP evaluada por CRI		
Número de eventos, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Progresión de la enfermedad, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Muerte n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediana (IC95%), meses	NE (NE, NE)	33,7 (28,1; NE)
SLP estimada		
12 meses	94,5 (90,8; 96,8)	90,2 (85,4; 93,5)
18 meses	91,9 (87,7; 94,8)	80,5 (74,4; 85,2)
24 meses	85,5 (80,1; 89,6)	69,5 (62,4; 75,5)
30 meses	81,5 (74,6; 86,6)	54,4 (43,8; 63,9)
36 meses	81,5 (74,6; 86,6)	40,8 (17,5; 63,1)
Hazard Ratio (IC95%)	0,42 (0,28; 0,63)	
P valor	<0,001	
Variables secundarias		
SLP evaluada por investigador		
Número de eventos, n (%)	29 (12,0)	57 (23,9)
Progresión de la enfermedad, n (%)	18 (7,5)	45 (18,9)
Muerte n (%)	11 (4,6)	12 (5,0)
Mediana (IC95%), meses	NE (NE, NE)	33,7 (28,4; 33,7)
Tasa de respuesta global % (IC95%)	94,6% (91,0; 97,1)	85,3% (80,1; 89,5)
P valor	=0,00011	
Duración de la respuesta CRI		
Mediana (meses) (IC95%)	NA (NA; NA)	30,6 (25,5; NA)
Duración de la respuesta investigador		
Mediana (meses) (IC95%)	19,8 (19,6; 20,5)	19,8 (19,6; 20,6)
Supervivencia Global		
SG estimada a 24 meses % (IC95%)	94,3 (90,4; 96,4)	94,6 (90,6; 96,9)
Mediana (meses) (IC95%)	NA (NA; NA)	37,8 (37,8; NA)
Hazard Ratio (IC95%)	1,07 (0,51; 2,22)	
P valor	0,87	

Cohorte 2 (ITT)	
Variabes secundarias	Zanubrutinib (n=110)
TRG evaluada por CRI	
Respondedores, % IC95%	90,0 (82,8; 94,9)
TRG evaluada por el investigador	
Respondedores, % (IC95%)	96,4 (87,1; 96,9)
Duración de respuesta global CRI	
Mediana (meses) (IC95%)	NA (NA; NA)
SLP evaluada por CRI	
Número de eventos, n (%)	15 (13,6)
Progresión de la enfermedad, n (%)	14 (12,7)
Muerte n (%)	1 (0,9)
Mediana (IC95%), meses	NA (NA; NA)
SLP estimada en el mes 24 según CRI, % (IC95%)	88,9% (81,3; 93,6)
SLP evaluada por el investigador	
SLP estimada en el mes 24 según INV, % (IC95%)	87,0 (79,0; 92,1)
SG	93,6% (87,1; 96,9)

Tabla 4. Resultados AI de la variable principal y principales variables secundarias del estudio ALPINE.

Análisis intermedio		
Variable	Zanubrutinib (n=207)	Ibrutinib (n=208)
Tasa de respuesta global evaluada por investigador (TRG) ^a n (%) (IC del 95 %)	162 (78,3) (72,0; 83,7)	130 (62,5) (55,5; 69,1)
Cociente de repuesta (IC del 95 %)	1,25 (1,10; 1,41)	
No inferioridad ^b	Valor de p unilateral <0,0001	
Superioridad ^c	Valor de p bilateral 0,0006	
TRG evaluada por CRI		
TRG evaluada por CRI n (%) (IC del 95%)	158 (76,3) (69,9; 81,9)	134 (64,4) (57,5; 70,9)
Cociente de repuesta (IC del 95 %)	1,17 (1,04; 1,33)	
No inferioridad ^b	Valor de p unilateral <0,0001	
Superioridad ^c	Valor de p bilateral = 0,0121	
Duración de la respuesta evaluada por investigador		
Número de respondedores Tasa sin eventos a los 12 meses %, (IC95%)	162 89,8 (78,1; 95,4)	130 77,9 (64,7; 86,7)
Duración de la respuesta evaluada por CRI		
Número de respondedores Tasa sin eventos a los 12 meses %, (IC95%)	158 90,3 (82,3; 94,8)	134 78,0 (66,1; 86,2)
SLP evaluada por el investigador		
eventos n (%)	27 (8,3)	50 (15,4)
Progreso de la enfermedad	17 (5,2)	33 (10,2)
Muerte	10 (3,1)	17 (5,2)
HR (IC95%)	0,47 (0,29; 0,76)	
Tasa libre de eventos (SLP landmark) %(IC95%)		
12 meses	93,3 (89,3; 95,9)	83,1 (77,3; 87,6)
24 meses	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
SLP evaluada por CRI		
eventos n (%)	36 (11,0)	52 (16,0)

Progresión de la enfermedad	25 (7,6)	37 (11,4)
Muerte	11 (3,4)	15 (4,6)
HR (IC95%)	0,61 (0,39; 0,95)	
Tasa libre de eventos (SLP landmark) %(IC95%)		
12 meses	90,4 (85,7; 93,6)	81,7 (75,8; 86,4)
24 meses	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)

a Los respondedores se definen como pacientes con una mejor respuesta global de respuesta parcial o superior

b La relación de respuesta es la relación estimada de la tasa de respuesta general del brazo de zanubrutinib dividida por la del brazo de ibrutinib.

c El valor P se calcula para la no inferioridad a través de la estadística de prueba estratificada frente a una tasa de respuesta nula de 0,8558 y para la superioridad a través de la estadística de prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel.

Tabla 5. Resultados análisis final de la variable principal y principales variables secundarias del estudio ALPINE.

Análisis final		
Variable	Zanubrutinib (n=327)	Ibrutinib (n=325)
Tasa de respuesta global evaluada por investigador (TRG)^a % (IC de 1 95 %)	83,5 (79,0; 87,3)	74,2 (69,0; 78,8)
Cociente de repuesta (IC de 1 95 %)	1,12 (1,02; 1,22)	
No inferioridad^b	Valor de p unilateral <0,0001	
Superioridad^c	Valor de p bilateral =0,0133	
TRG evaluada por CRI		
Tasa de respuesta global evaluada por investigador (TRG)^a % (IC de 1 95 %)	86,2 (82,0; 89,8)	75,7 (70,7; 80,3)
Duración de la respuesta evaluada por investigador		
Número de respondedores	273	241
Número de eventos, n (%)	53 (19,4)	62 (25,7)
Progresión de la enfermedad	33 (12,1)	45 (18,7)
Muerte	20 (7,3)	17 (7,1)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC95%)	NE (31,3; NE)	33,9 (33,9; NE)
Duración de la respuesta evaluada por CRI		
Número de respondedores	282	246
Número de eventos, n (%)	60 (21,3)	69 (28,0)
Progresión de la enfermedad	40 (14,2)	52 (21,1)
Muerte	20 (7,1)	33,9 (6,9)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC95%)	NE (31,3; NE)	33,9 (32,2; 41,4)

SLP evaluada por el investigador		
eventos n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)
HR (IC95%)	0,65 (0,49; 0,86)	
P valor	0,002	
Tasa libre de eventos (SLP landmark) %(IC95%)		
18 meses	83,3 (78,7; 87,0)	75,0 (69,8; 79,4)
24 meses	78,4 (73,3; 82,7)	65,9 (60,1; 71,1)
SLP evaluada por CRI		
HR (IC95%)	0,63 (0,48; 0,84)	



Referencias

- i 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; 131(25): 2745-60.
- ii Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
- iii Leucemia linfocítica crónica. Revisión de fármacos. SEFH y GEDEFO. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/2022/monografiaLEUCEMIA_-2.pdf [Acceso: Enero 2023]
- iv ICO-ICSPaxis para el tratamiento de la leucemia linfática crónica 2ª edición: mayo 2020. Disponible en: <https://ico.gencat.cat/web/content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxis-Leucemia-Linfatica-Cronica.pdf> [Acceso: Enero 2023]
- v Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Jan;32(1):23-33.
- vi Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease. *Cancer Genet*. 2013 Mar; 206(3):49-62.
- vii Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1):329-37.
- viii Stamatopoulos K, Agathangelidis A, Rosenquist R, Ghia P. Antigen receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2017;31(2):282-291.
- ix Guías NCCN: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf [Acceso: Enero 2023]
- x Guía Nacional de Leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico. Versión septiembre 2023. GELLC. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones> [Acceso: Enero 2024]
- xi Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2021; 32: 23-33.
- xii Ficha técnica de acalabrutinib (Calquence). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_es.pdf [Acceso: Enero 2023]
- xiii Ficha técnica de ibrutinib (Imbruvica). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114945001/FT_114945001.pdf [Acceso: Enero 2023]
- xiv Ficha técnica de idelalisib (Zydelig). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_es.pdf [Acceso: Enero 2023]
- xv Ficha técnica de venetoclax (Venclyxto). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_es.pdf [Acceso: Enero 2023]
- xvi Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ibrutinib-Imbruvica-LLC-PL.pdf> [Acceso: Enero 2023]
- xvii Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-venetoclax-Venclyxto-LLC.pdf> [Acceso: Enero 2023]
- xviii Informe de Posicionamiento Terapéutico de acalabrutinib (Calquence). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_02-2022-Calquence.pdf [Acceso: Enero 2023]
- xix Idelalisib (Zydelig): Conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio-riesgo. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_14-idelalisib.pdf [Acceso: Enero 2023]
- xx 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. 2016;127(2):208-16.
- xxi Chai-Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV mutated CLL. *Blood* 2017; 130(21):2278-2282.
- xxii 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;17(7):928-942.
- xxiii 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):432-443.
- xxiv Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022 Jun 14;6(11):3440-3450

xxv Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29(7):1602-1604.

xxvi Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43-56.

xxvii Ficha técnica de Brukinsa. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_es.pdf [Acceso: Enero 2023]

xxviii EPAR Brukinsa. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso: Enero 2023]

xxix An International, Phase 3, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336333> [Acceso: Enero 2023]

xxx Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1031-1043.

xxxi Tam CS, Robak T, Ghia P, Kahl BS, Walker P, Janowski W, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica*. 2020 Oct 13;106(9):2354-2363.

xxxii A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734016> [Acceso: Enero 2023]

xxxiii Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 17;JCO2200510.

xxxiv Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):319-332.

xxxv Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1999 May 19;91(10):861-8.

xxxvi Hoechstetter MA, Busch R, Eichhorst B, Bühler A, Winkler D, Eckart MJ, et al. Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia*. 2017 Dec;31(12):2833-2837.

xxxvii Herling CD, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C, Bahlo J, Robrecht S, Langerbeins P, et al. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. *Leukemia*. 2020 Aug;34(8):2038-2050.

xxxviii 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):3441-3452.

xxxix Nota de seguridad. Ibrutinib (Imbruvica): nuevas recomendaciones de uso para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/ibrutinib-imbruvica-nuevas-recomendaciones-de-uso-para-minimizar-el-riesgo-de-insuficiencia-cardiaca-y-arritmias/> [Acceso: Enero 2024]

xl Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. [internet]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia?search=cll&topicRef=4545&source=see_link [Acceso Noviembre 2023]

xli Ficha técnica de Copiktra. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_es.pdf [Acceso: Noviembre 2023]

