

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/73/2022**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Zanubrutinib (Brukinsa®) en el tratamiento de los pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido un tratamiento previo, o en primera línea en pacientes no candidatos a quimioinmunoterapia

Fecha de publicación: 07 de septiembre de 2022

INTRODUCCIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una enfermedad infrecuente, cuya incidencia ajustada según la edad se estima en 0,8 y 0,4 casos por cada 100,000 hombres y mujeres por año, respectivamente (1). En España, la incidencia se estimó en 3,1 casos por cada millón de habitantes y año, lo que equivale a 150 casos nuevos cada año (2). La MW representa el 1-2% de todas las neoplasias hematológicas. La mediana de edad al diagnóstico está alrededor de los 70 años, siendo una enfermedad extremadamente rara en niños. Al igual que la leucemia linfocítica crónica (LLC), la enfermedad es más frecuente en hombres que en mujeres y en pacientes de raza caucásica en comparación con los pacientes de origen africano o asiático (1). No se han identificado factores de riesgo exógenos.

La MW se origina en la médula ósea, que está infiltrada por una población heterogénea de linfocitos B pequeños, clonales, poco proliferativos, en fase de diferenciación hacia células plasmáticas productoras de IgM monoclonal (3). En las células tumorales se han identificado mutaciones en MYD88 (90-95% de los casos) y CXCR4 (30%) que no son específicas de la enfermedad, pues también se han identificado en otras neoplasias sólidas o hematológicas. Otras alteraciones citogenéticas son del(6q) y t(9;14), que parecen tener impacto en genes que modulan varias rutas metabólicas como la de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). Las mutaciones de CXCR4 también parecen influir en la sensibilidad de la enfermedad a los inhibidores de BTK (iBTK) (4).

La MW es una enfermedad indolente que cuando provoca síntomas lo hace en forma de hiperviscosidad (hemorragia y reducción de agudeza visual), sudación nocturna, pérdida de peso y anemia o neutropenia secundarias a la infiltración de la médula ósea. El diagnóstico requiere la confirmación de la infiltración de la médula ósea y la presencia de la banda monoclonal IgM en el suero (5).

Los factores pronósticos más reconocidos son edad (>65 años), hemoglobina (<11,5 g/dL), plaquetas (<100 x10⁹/L), beta₂-microglobulina (>3 mg/L) y concentración de la banda monoclonal sérica (>70 g/L). La presencia de estos factores clasifica a los pacientes en riesgo bajo, intermedio

o alto, con una probabilidad de supervivencia a los 5 años de 87%, 68% y 36%, respectivamente (6).

El tratamiento de la MW se basa en las características del paciente y de la enfermedad. El tratamiento está indicado para reducir los síntomas y el daño orgánico progresivo (7). El tratamiento de primera línea incluye 4-6 ciclos de quimioinmunoterapia incluyendo fármacos como rituximab, alquilantes, glucocorticoides e inhibidores del proteasoma (Tabla 1 del Anexo). La aprobación del iBTK ibrutinib en 2015 en la UE supuso un cambio en los esquemas tradicionales, pues se trataba de un tratamiento oral que se mantiene hasta progresión de la enfermedad o intolerancia (6-8). Un estudio fase 3 posterior (10) llevó a la ampliación de la indicación de ibrutinib para el tratamiento de pacientes con MW, que puede ser en monoterapia o en combinación con rituximab.

En la Tabla 1 del Anexo se aprecian las alternativas terapéuticas más empleadas entre las actualmente disponibles para pacientes afectados de MW.

ZANUBRUTINIB (BRUKINSA®)

La indicación autorizada de zanubrutinib en monoterapia es para el tratamiento de pacientes adultos con MW que han recibido al menos una terapia previa o como tratamiento de primera línea en pacientes que no son aptos para quimioinmunoterapia (11).

El fármaco se administra por vía oral y viene formulado en cápsulas de 80 mg, siendo la dosis total diaria recomendada de 320 mg. Dicha dosis puede tomarse una vez al día (cuatro cápsulas de 80 mg) o dividida en dos dosis de 160 mg (dos cápsulas de 80 mg) cada 12 horas (11). Una vez indicado, el fármaco se administra de forma indefinida, es decir, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Farmacología

Zanubrutinib es un iBTK oral de segunda generación que se une de modo irreversible y covalente a la región catalítica de BTK, bloqueando su función in vitro. Esta

inactivación impide la proliferación celular de líneas celulares de diversos subtipos de linfoma B (linfoma de células del manto [LCM] y linfoma B difuso de células grandes de fenotipo activado).

Se realizaron estudios de selectividad, enfrentando zanubrutinib con la mayoría de las cinasas humanas conocidas. Zanubrutinib demostró ser más selectivo que ibrutinib frente a BTK en relación con otras enzimas similares (EGFR, FGR, FRK, HER2, HER4, ITK, JAK3, LCK y TEC). Sin embargo, la diferencia entre zanubrutinib e ibrutinib fue marginal para HER4, y no hubo diferencias significativas con respecto a otras tres cinasas: BMX/ETK, BLK y TXK. A nivel celular se pudo confirmar la mejor selectividad de zanubrutinib vs ibrutinib frente a 2 de las enzimas mencionadas (ITK y EGFR), lo que resultó en una menor inhibición de la función de los linfocitos T y NK y una mayor citotoxicidad dependiente de anticuerpos en el caso de zanubrutinib.

La farmacología clínica se evaluó en 9 ensayos clínicos, incluyendo 90 voluntarios sanos y 542 pacientes. La administración de 160 mg dos veces al día durante una semana mostró niveles similares en comparación con la administración durante una semana de 320 mg una vez al día, estableciéndose de esta manera la posibilidad de administrar el fármaco una o dos veces al día.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años o en aquellos con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min). En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) o en diálisis deben ser objeto de revisión para la detección de reacciones adversas. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con hepatopatía leve o moderada (Child-Pugh A o B), pero sí en aquellos con hepatopatía grave (Child-Pugh C), en los que se recomienda una dosis de 80 mg dos veces al día y vigilar atentamente a estos pacientes para detectar la aparición de acontecimientos adversos.

Eficacia

Se evaluó la eficacia y la seguridad de zanubrutinib en el estudio pivotal fase 3, aleatorizado, abierto, controlado, multicéntrico, que comparaba la eficacia y la seguridad de los iBTK zanubrutinib e ibrutinib en pacientes con MW (BGB-3111-302 o ASPEN) (12). El ensayo incluyó pacientes, con necesidad de tratamiento, previamente no tratados dado que el médico responsable del tratamiento los consideró inadecuados para los regímenes de quimioinmunoterapia habituales o pacientes en recaída/refractariedad (R/R) que podían haber recibido un trasplante autólogo o alogénico previo. Los pacientes tenían que tener un estado basal ECOG 0-2 y una función orgánica aceptable, incluyendo la médula ósea. Los criterios de exclusión más relevantes fueron la exposición previa a cualquier iBTK, cardiopatía significativa, requerimiento de administración de Warfarina o antagonista de la vitamina K, o afectación del sistema nervioso central.

Los pacientes con mutaciones en MYD88 fueron asignados 1:1 para recibir bien ibrutinib 420mg una vez al día o bien zanubrutinib 160mg dos veces al día, en ciclos de 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (Cohorte 1). Los pacientes sin mutación de MYD88 (MYD88WT) o con estado de mutación MYD88 indeterminado recibieron zanubrutinib 160mg dos veces al día en un tercer brazo no aleatorizado (Cohorte 2).

La variable principal del estudio era la proporción de pacientes que alcanzan respuesta completa (RC) o muy buena respuesta parcial (MBRP) según los criterios IWW-6 en la cohorte 1 (13), evaluado por un comité de revisión independiente (CRI). Para controlar el error alfa se diseñó una evaluación jerárquica, empezando primero por los pacientes en recaída/refractarios (R/R) y luego por la población global. Las variables secundarias eran la tasa de respuesta mayor (TRM) (RC+MBRP+RP) según el CRI, la duración de la respuesta (DR) según el CRI, la proporción de RC+MBRP según los investigadores, la SLP según el CRI, la resolución de los síntomas precipitados por el tratamiento y la incidencia y gravedad de los EAs según el NCI-CTCAE (versión 4.03). El análisis estadístico para el objetivo primario (proporción de RC+MBRP) es de superioridad, mientras que el de la TRM (RC+MBRP+RP), objetivo secundario principal) es de no inferioridad, con un margen predefinido del 8%, posteriormente enmendado al 12%. La supervivencia global (SG), cambios en la calidad de vida (QoL) y cohorte 2 fueron variables exploratorias.

Se incluyeron 201 pacientes en la cohorte 1 (164 R/R y 37 previamente no tratados), de los que 102 quedaron asignados a la rama de zanubrutinib y 99 a la rama de ibrutinib. Un paciente de cada rama no llegó a recibir el tratamiento, en ambos casos por progresión de la enfermedad. El número de pacientes incluidos en primera línea fue 19 y 18 para las ramas de zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente. Se incluyeron 28 (23 R/R y 5 previamente no tratados) pacientes en la cohorte 2.

Los pacientes se estratificaron en función del estado mutacional de CXCR4 y número de líneas previas. Los brazos de estudio fueron balanceados, aunque se observó un mayor número de pacientes en el brazo de zanubrutinib que ibrutinib con edad > a 75 años (33% vs 22%, respectivamente), y con anemia (hemoglobina ≤110 g/L en 66% vs 54%, respectivamente).

Según el CRI, ningún paciente alcanzó RC. La tasa de RC o MBRP en los pacientes con enfermedad R/R fue de 28,9% en la rama de zanubrutinib y 19,8% en la rama de ibrutinib (p = 0,1160). Dado que este resultado no fue significativo, el resto de análisis se consideró descriptivo. La tasa de MBRP en la población global fue de 28,4% en la rama de zanubrutinib y 19,2% en la rama de ibrutinib. En los pacientes previamente no tratados, las tasas de RC+MRBP fueron de 26,3% y 16,7%, respectivamente (ver Tabla 2 del Anexo).

En cuanto a la TRM (objetivo secundario principal), esta fue de 77,5% para la rama de zanubrutinib y 77,8% para la rama de ibrutinib.

En la cohorte 2, la tasa de RC o MBRP fue de 26,9% y la TRM fue de 50%. Ningún paciente alcanzó RC. A los 18 meses de seguimiento, la mediana de la SLP y de la SG no se alcanzó para los pacientes con el genotipo MYD88WT.

Entre los objetivos secundarios, destacar que la mediana de DR no se había alcanzado en ninguna de las dos ramas, pero la mediana de seguimiento era muy diferente para ambas ramas pues las respuestas se alcanzaban antes en los pacientes que recibieron zanubrutinib (mediana de 5,5 meses) comparado con los pacientes que recibieron ibrutinib (mediana de 22,11 meses).

El análisis de la SLP tampoco encontró diferencias. Las medianas no se habían alcanzado, y las tasas a los 12 y 18 meses fueron 87,2% vs 89,7% y 83,8% vs 85,0% para los pacientes tratados con zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente.

Como estudios de soporte se presentaron datos del estudio BGB-3111-AU-003, un ensayo fase 1/2, abierto, de escalada de dosis más fase de expansión para investigar la seguridad y farmacocinética de zanubrutinib en pacientes con neoplasias linfoides de fenotipo B. El objetivo primario del estudio era la tasa de RC+MBRP (determinada por los investigadores) y se incluyeron 73 pacientes con MW. Con un seguimiento mediano de 30,3 meses se objetivó una tasa de RC+MBRP del 45,2% y una TRM del 82,2%. La DR, para los pacientes que obtuvieron RC o MBRP fue de 79,7% a los 24 meses.

Seguridad

La seguridad del fármaco se estableció en base a la cohorte 1 del ensayo clínico BGB-3111-302 (ASPEN), con una exposición mediana a los fármacos muy similar entre ambos brazos (18,5 vs 18,7 meses). La mediana de duración de tratamiento para los pacientes previamente no tratados fue de 21 meses.

Los EAs emergentes tras el tratamiento (EAETs) más frecuentes pertenecen a la clasificación de “infecciones e infestaciones”, neutropenia y diarrea. No se observó diferencia en infecciones e infestaciones en ambos brazos de tratamiento (66,3% y 67,3% de los pacientes tratados con zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente). Sin embargo, sí que se observó una diferencia en cuanto a la incidencia de neumonía (2% vs 12,2% en los pacientes tratados con zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente). Comparando la incidencia de neumonía + infección del tracto respiratorio inferior, las diferencias se mantenían (9,9% vs 21,4%). También se apreció una incidencia menor de diarrea en los pacientes tratados con zanubrutinib en un análisis ajustado a la exposición al fármaco (1,3 casos vs 2,6 casos por cada 100 pacientes-año). La incidencia de neutropenia fue mayor para zanubrutinib que para ibrutinib (24,8% vs 12,2%, respectivamente).

Al analizar los EAs de grado 3 o superior, la incidencia de neumonía fue de 1,0% vs 7,1% para los pacientes tratados con zanubrutinib vs ibrutinib, respectivamente. La

incidencia de hipertensión grado ≥ 3 también fue inferior en los pacientes que recibieron zanubrutinib (5,9% vs 11,2%).

Como EAs de interés especial se pre-especificaron todos aquellos EAs propios de los iBTK: hemorragia, fibrilación/flúter auricular, hipertensión, segundas neoplasias primarias, síndrome de lisis tumoral, infecciones (ya mencionadas) y citopenias. La incidencia de hemorragia fue 48,5% vs 59,5% en los pacientes tratados con zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente, si bien la mayoría de los eventos fueron de grado 1-2. La incidencia de fibrilación auricular también fue menor (2% vs 15,3%), al igual que la de hipertensión arterial (10,9% vs 17,3%). La incidencia de segundas neoplasias fue de 7,9% vs 9,2% para los pacientes tratados con zanubrutinib vs ibrutinib, respectivamente. No se observaron casos de síndrome de lisis tumoral. En cuanto a las citopenias, se observaron incidencias similares de anemia (11,9% vs 10,2%) y trombocitopenia (9,9% vs 12,2%) en los pacientes asignados al brazo de zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente, pero sí que se observaron diferencias en cuanto a neutropenia (29,7% vs 13,3%). Las neutropenias grado ≥ 3 también fueron más frecuentes en los pacientes tratados con zanubrutinib (19,8% vs 8,2%).

En cuanto a los EAs graves (EAGs), se apreció una tendencia hacia una menor incidencia de eventos clasificados como infecciones o infestaciones (14,9% vs 19,4%) y una mayor incidencia de eventos clasificados como trastornos sanguíneos o linfáticos (7,9% vs 2,0%) en los pacientes asignados al brazo de zanubrutinib comparados con los asignados al brazo de ibrutinib.

En la cohorte 1 del estudio ASPEN fallecieron 13 pacientes: 6 del brazo de zanubrutinib y 7 del brazo de ibrutinib. La causa más frecuente muerte fue la progresión de la enfermedad (3 en cada brazo).

Valoración del beneficio clínico

Zanubrutinib ha sido autorizado para el tratamiento de los pacientes con MW que han recibido al menos un tratamiento previo o en primera línea para aquellos pacientes no candidatos a quimioinmunoterapia.

En el estudio pivotal se apreció una tasa de RC o MBRP del 28% para zanubrutinib y de 19% para ibrutinib, sin diferencias significativas. No se alcanzó RC en ninguno de los brazos de tratamiento. El análisis de la SLP no encontró diferencias entre ambos medicamentos.

Los EAs fueron comparables entre ambas ramas del estudio, con un perfil más favorable para zanubrutinib en cuanto a hipertensión arterial grado ≥ 3 , fibrilación/flúter auricular, neumonía y diarrea, pero más desfavorable en cuanto a neutropenia, incluyendo EAGs de neutropenia, que solo se observaron en los pacientes que recibieron zanubrutinib. Aquí queda la incertidumbre de no haberse determinado aún la importancia de los EAs a largo plazo, especialmente en lo concerniente a la mielotoxicidad crónica y otras alteraciones orgánicas.

Los datos del estudio pivotal no muestran un beneficio de eficacia de zanubrutinib respecto a ibrutinib, que sí se muestra en términos de seguridad.

DISCUSIÓN

La autorización de zanubrutinib en el tratamiento de la MW se basa en el ensayo BGB-3111-302 (ASPEN), un ensayo fase 3, aleatorizado, controlado con comparador activo (ibrutinib), abierto y multicéntrico. También se presentaron datos del ensayo de soporte BGB-3111-AU-003, un ensayo fase 1/2 en la misma población de pacientes.

Los pacientes incluidos en el estudio reflejan la situación real, en la que a menudo los pacientes no son candidatos a quimioterapia por su edad o enfermedades asociadas. Aunque la definición podría considerarse “inespecífica”, es la misma que en su momento se aceptó para la indicación de ibrutinib, que es precisamente el comparador en este estudio. Esta elección se consideró muy acertada por tener una indicación idéntica a la solicitada.

En el protocolo original el objetivo primario era la TRM, pero tras consultarlo con el Scientific Advice Working Party de la EMA se decidió cambiarlo a tasa de RC o MBRP, pasando la TRM a objetivo secundario principal. También se estableció su análisis secuencial con el objetivo de controlar el error alfa del estudio. Considerando todos los objetivos del estudio, los resultados son consistentes entre sí, por lo que no se insistió en el cambio de objetivo a mitad del estudio.

Los resultados muestran un efecto relevante para la práctica clínica de zanubrutinib en pacientes con MW tanto en primera línea como en pacientes R/R, que además es consistente en todos los subgrupos predefinidos. Dado el diseño secuencial, la falta de superioridad de zanubrutinib vs ibrutinib en cuanto a tasa de RC+MBRP impidió la evaluación formal de la no-inferioridad del tratamiento experimental frente al comparador en cuanto a TRM, si bien es justo mencionar que la diferencia obtenida (-0,5%) estaba dentro del margen de no inferioridad preestablecido (12%). También es relevante que la SLP fuera del 80% a los dos años, aunque sin diferencias entre ambas ramas de tratamiento.

El CHMP concluyó que este estudio fase 3 aporta la suficiente evidencia como para establecer la eficacia y la seguridad de zanubrutinib, tengan o no la mutación de MYD88, tanto en primera línea en pacientes no candidatos a quimioterapia o en pacientes R/R.

En cuanto a la seguridad del producto, la incidencia de EAs fue, de manera global, comparable entre ambos productos. La incidencia de EAs clasificados como infecciones o infestaciones fue muy similar, si bien se apreciaba una menor incidencia de neumonía en los pacientes tratados con zanubrutinib. La incidencia de los siguientes EAs de interés especial fue comparable: hemorragia, anemia, trombocitopenia y segundas neoplasias primarias. Sí se apreciaron diferencias en cuanto a hipertensión arterial

grado ≥ 3 y fibrilación/flúter auricular (mayor incidencia para ambos en la rama asignada a ibrutinib) y neutropenia (mayor incidencia en la rama asignada a zanubrutinib). Aquí es oportuno destacar que esta mayor incidencia de neutropenia observada en los pacientes que tomaron zanubrutinib no se tradujo en una mayor incidencia de infecciones. También se observó una tendencia hacia un menor riesgo de diarrea en los pacientes que recibieron zanubrutinib.

De manera global, el perfil de seguridad de zanubrutinib puede considerarse comparable al de ibrutinib con algunas excepciones importantes como un menor riesgo de presentar eventos asociados con el tratamiento con ibrutinib (fibrilación auricular, sangrado, diarrea e hipertensión) en los pacientes tratados con zanubrutinib.

La necesidad de administrar zanubrutinib de forma indefinida suscita la preocupación por las toxicidades a largo plazo, junto con la posible aparición de resistencias al mismo, así como el riesgo de pérdida de adherencia (cuando se elige dar la dosis diaria en dos tomas al día) que podría afectar a la eficacia del fármaco. No obstante, estas situaciones también podrían afectar a ibrutinib.

El ibrutinib está autorizado en monoterapia o en combinación con rituximab en base a 2 ensayos fase II en monoterapia y 1 ensayo fase III en combinación con rituximab. El estudio fase II en 63 pacientes tratados previamente, la monoterapia con ibrutinib mostró una TRO del 91%, una TRM del 71%, unas tasas de SLP del 69% y SG del 95% a los dos años (8). Los datos a largo plazo de este estudio se publicaron recientemente e informaron de una tasa de SLP a 5 años del 54% (14). El estudio de fase II en 30 pacientes que evaluó la monoterapia con ibrutinib en pacientes sin tratamiento previo con MW con resultados comparables (9). Los datos actualizados de este estudio muestran TRO del 100%, una TRM 87% y tasa de SLP del 76% a los 4 años (15). En ninguno de los estudios se alcanzó RC. En el ensayo fase 3 que comparaba ibrutinib + rituximab con placebo + rituximab se observó una mejoría en la SLP en el brazo experimental (HR 0,20, $p < 0,001$), que era el objetivo principal del estudio, y también una mejoría de la TRM (72% vs 32%) (10).

CONCLUSIÓN

El estudio ASPEN no demostró un beneficio estadísticamente significativo de la tasa de RC o MBRP de zanubrutinib frente a ibrutinib (28% vs 19%), determinado por un CRI. Las medianas de SLP y SG todavía no se alcanzaron en ningún brazo de tratamiento y las tasas a los 12 y 18 meses fueron 87,2% vs 89,7% y 83,8% vs 85,0% para los pacientes tratados con zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente. Ningún paciente incluido en el estudio alcanzó RC. No se observaron diferencias en ningún subgrupo estudiado.

En cuanto a la seguridad, se apreció una menor incidencia de EAs característicos de ibrutinib (fibrilación auricular, diarrea e hipertensión) con una incidencia mayor de

neutropenia, que no se tradujo en una mayor incidencia de infecciones.

Dados los resultados del ensayo clínico ASPEN, zanubrutinib podría representar una opción adecuada en pacientes no candidatos a ibrutinib para el tratamiento de los pacientes adultos con MW que han recibido al menos una línea de tratamiento o en primera línea en pacientes no candidatos a quimioinmunoterapia.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **BRUKINSA**[®] (zanubrutinib) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos una terapia previa o como tratamiento de primera línea en pacientes que no son aptos para quimioinmunoterapia.*

REFERENCIAS

1. Teras et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):443-459.
2. Garcia-Sanz et al. Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217. *Br J Haematol.* 2001;115(3):575-582.
3. Braggio et al. Molecular pathogenesis of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica.* 2012;97(9):1281-1290.
4. Treon et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. *J ClinOncol.* 2020;38(11):1198-1208.
5. Kastritis et al. Waldenström's macroglobulinemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv270.
6. Morel et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2009;113(18):4163-4170.
7. Castillo et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström macroglobulinemia. *Lancet Haematol.* 2020;7(11):e827-e837.
8. Treon et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015;372(15):1430-1440.
9. Treon et al. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *J ClinOncol.* 2018;36(27):2755-2761.
10. Treon et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2018;378(25):2399-2410.
11. Ficha Técnica de Brukinsa.
12. Tam et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood.* 2020;136(18):2038-50.
13. Owen et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol.* 2013;160(2):171-6.
14. Treon SP, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, Liu X, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia. *J ClinOncol.* 2021;39:565-75.
15. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, Leventoff C, White T, Flynn CA, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01417-9>

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Julio Delgado. Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Hematología Oncológica.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC de REvalMed

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales de zanubrutinib comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales de zanubrutinib comparadas con otras alternativas similares					
Nombre	Zanubrutinib	Ibrutinib (+/- rituximab)	Bortezomib + dexametasona + rituximab	Ciclofosfamida + dexametasona + rituximab	Bendamustina + rituximab
Posología	Oral	Oral (+/- Rtx endovenoso)	Endovenoso	Endovenoso	Endovenoso
Indicación aprobada en FT	Sí	Sí	No	No	No
Efectos adversos	Infecciones, hemorragia, neutropenia	Infecciones, hemorragia, arritmias, hipertensión	Neuropatía periférica, infecciones, neutropenia	Citopenias, infecciones, neoplasias mieloides	Citopenias, infecciones, neoplasias mieloides
Utilización de recursos	No requiere hospital de día	No requiere hospital de día (excepto si se combina con R)	Tratamiento endovenoso	Tratamiento endovenoso	Tratamiento endovenoso
Conveniencia	Menor riesgo cardiovascular, riesgo de interacciones, fármaco oral	Riesgo de interacciones, fármaco oral	Menor riesgo de interacciones, riesgo de neuropatía	Menor riesgo de interacciones	Menor riesgo de interacciones

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados de zanubrutinib vs ibrutinib en variables binarias en el IPT

Extracción y expresión de resultados de zanubrutinib vs ibrutinib en variables binarias en el IPT					
Variable evaluada en el estudio	Zanubrutinib N (102)*	Ibrutinib N (99)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal Tasa de respuestas completas (RC) o muy buenas respuestas parciales (MBRP)	29 (28,4%)	19 (19,2%)	9,2% (IC95:-2,5% a 20,9%)	0,0921	--
Resultados secundarios de interés Tasa de respuestas mayores	79 (77,5%)	77 (77,8%)	-0,3% (IC95: -11,9% a 11,2%)	--	--
Resultados por subgrupos Tasa de RC+MBRP en pacientes recaídos/refractarios	24 (28,9%) (n=83)	16 (19,8%) (n=81)	9,2% (IC95: -3,9% a 22,2%)	0,1160	--

* NNT solo se expone en la tabla solo si p<0,05