

## **Informe de Posición de la SEHH**

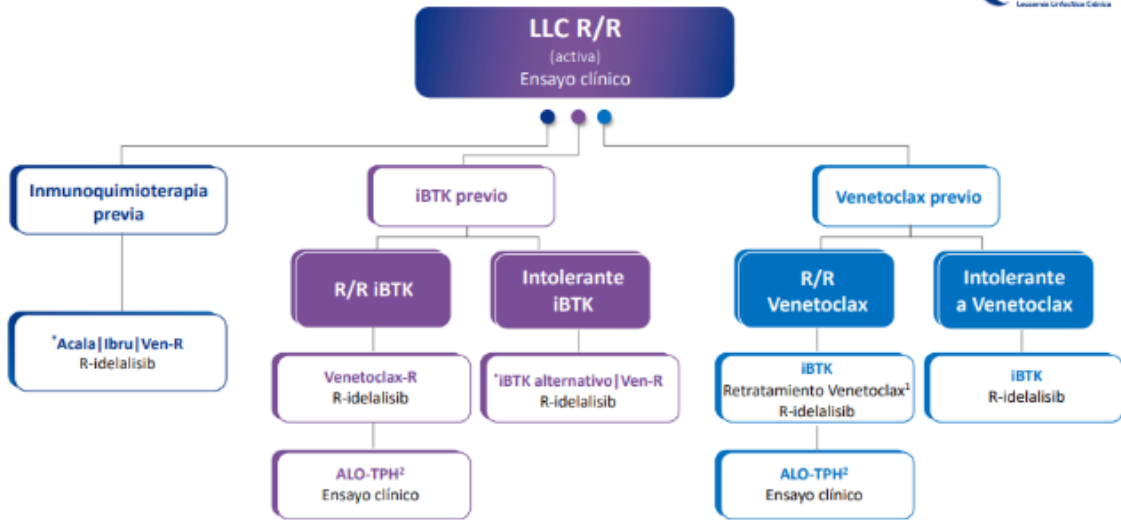
### **Zanubrutinib (Brukinsa®) para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica**

#### **Introducción**

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad indolente, a día de hoy mayoritariamente incurable, que afecta fundamentalmente a personas mayores de 70 años y que está caracterizada por la infiltración de la médula ósea, sangre periférica y ganglios linfáticos por linfocitos B maduros CD5+<sup>1</sup>.

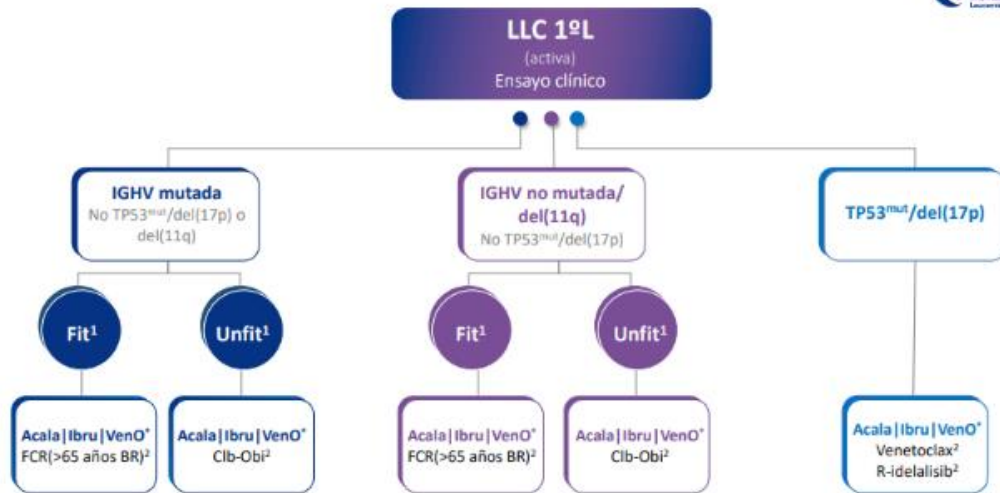
Aunque las causas que producen esta enfermedad aún no han sido identificadas, se sabe que la supervivencia de estas células leucémicas está muy relacionada con defectos en la apoptosis celular mediada por BCL-2 y de una estimulación constante del receptor del linfocito B (BCR) favorecida por el propio microambiente tumoral<sup>2</sup>. El conocimiento de estos mecanismos de acción ha permitido desarrollar nuevas moléculas terapéuticas centradas en la inhibición de la señalización del BCR (inhibidores de la tirosín kinasa de Bruton- BTK- e inhibidores de la fosfoinositol 3 kinasa – PI3K-) y en los inhibidores de BCL-2 que, tras demostrar superioridad frente a la quimioinmunoterapia convencional<sup>3-6</sup>, se han posicionado como los tratamientos de elección, tanto en primera línea como en los tratamientos de rescate, independientemente de las características funcionales (*fit o unfit*) o genético-moleculares de los pacientes<sup>7</sup>.

Recomendaciones del grupo español de LLC (GELLC) en el tratamiento de primera línea y recaída/refractaria (R/R)<sup>7</sup>.



\*Las líneas verticales no indican orden de preferencia y los fármacos están listados por orden alfabético. La selección se hará en base a criterios clínicos y biológicos.  
<sup>1</sup>Si recaída tardía.  
<sup>2</sup>Considerar individualmente ALO-TH en pacientes de alto riesgo [del(17p) o mut TP53] que han fracasado a IBTK y venetoclax.

Abreviaturas: R/R: recaída/refractario; IBTK: inhibidor de BTK (acalabrutinib o ibrutinib); Acala: acalabrutinib; Ibru: ibrutinib; Ven: venetoclax; R: rituximab.



\*Las líneas verticales no indican orden de preferencia y los fármacos están listados por orden alfabético. La selección se hará en base a criterios clínicos y biológicos.

<sup>1</sup>El criterio de fit / unfit se basa en la capacidad del paciente de poder recibir inmunoterapia (FCR o BR).

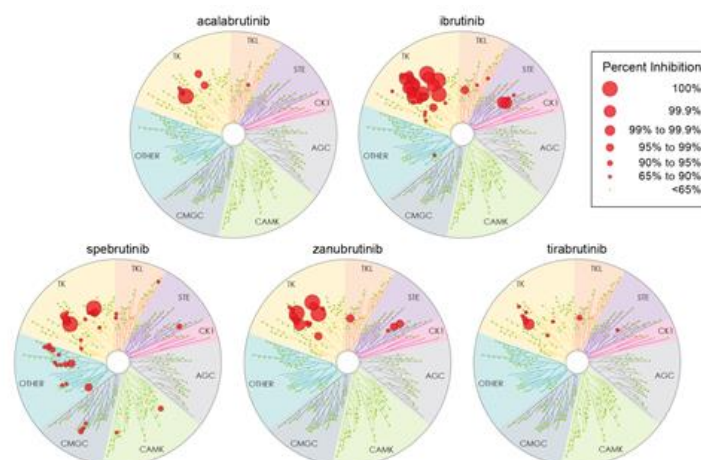
<sup>2</sup>En aquellos casos que no puedan administrarse los fármacos recomendados como primera opción terapéutica.

Abreviaturas: Acala: acalabrutinib; Ibru: ibrutinib; VenO: venetoclax + obinutuzumab; Clb-Obi: clorambucil/obinutuzumab; R: rituximab.

Por tanto, para el tratamiento de la LLC en el momento actual, tenemos disponibles el inhibidor de BLC-2, venetoclax, de acción rápida y profunda en combinación con otros agentes, lo que permite realizar un esquema de tratamiento finito, y fármacos con inhibición frente a BTK, de administración continuada, y que son capaces de controlar y mejorar la supervivencia libre de progresión incluso en pacientes con alteraciones a nivel de p53 (delección y/o mutación)<sup>5,8-10</sup>. Ante la ausencia en estos momentos de tratamientos comparativos entre las recientes opciones de tratamiento en LLC, la elección de una u otra terapia depende, fundamentalmente, de tres factores: 1) la presencia de alteración en p53, ya que en tratamientos de duración finita este subgrupo de pacientes presenta menor supervivencia libre de progresión<sup>11</sup>, 2) las enfermedades y el uso de otras medicaciones concomitantes, ya que pueden exacerbar o favorecer el desarrollo de efectos secundarios de los fármacos usados para la LLC o bajar sus niveles en sangre disminuyendo la eficacia del fármaco antileucémico y 3) la preferencia del paciente a la hora de elegir un tratamiento de duración finita o continuada, la administración de terapia intravenosa o únicamente oral y, por supuesto, el riesgo de desarrollar complicaciones secundarias inmediatas o a largo plazo, factores, todos ellos, que pueden afectar a su calidad de vida.

Desde el punto de vista bioquímico, los tres primeros inhibidores de BTK (iBTK) que han sido comercializados en Europa<sup>12</sup>, ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib, tienen en común la unión, de manera covalente e irreversible, a BTK a través de la cisteína-481 (C481) bloqueando de este modo la capacidad de fosforilación de BTK e inhibiendo la activación de las siguientes proteínas de la vía. Y por el contrario, presentan diferencias en su potencia de inhibición sobre BTK (efecto *on-target*) y en su selectividad de acción (efecto *off-target*)<sup>13</sup>, influyendo este último en la aparición de efectos secundarios no deseados como son el desarrollo de fenómenos hemorrágicos, alteraciones gastrointestinales, artralgias y fenómenos cardiovasculares como alteraciones en el ritmo cardíaco, fundamentalmente con desarrollo de fibrilación auricular e hipertensión arterial<sup>14</sup>.

**Figura 1. Perfil de afectación de kinasas de diferentes inhibidores de BTK a 1µM<sup>13</sup>.**



A finales del año 2022, existen dos iBTK aprobados por la agencia española del medicamento (AMEPS) para el tratamiento de la LLC, ibrutinib y acalabrutinib en monoterapia. Ibrutinib es un inhibidor de primera generación capaz de inhibir de manera irreversible un gran número de kinasas, con una concentración media máxima inhibitoria <11 nmol/L<sup>15</sup>. Este fármaco ha demostrado ser eficaz en cualquier grupo de riesgo y, hasta el momento, es el único que ha demostrado mayor supervivencia global frente a pacientes tratados con inmunoterapia en primera línea<sup>16</sup>. Sin embargo, en todos los ensayos clínicos, los pacientes tratados con ibrutinib presentan un riesgo aumentado de fibrilación auricular, siendo su incidencia a 3 años en un estudio reciente del 22.7 % (19.0 - 26.6, IC 95 %) en los pacientes tratados con ibrutinib y de 11.7% (9.0 - 14.8, IC 95 %) en los controles<sup>17</sup>. En relación a dicha toxicidad cardiológica, recientemente la AEMPS ha establecido nuevas recomendaciones de uso para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias<sup>18</sup>.

Acalabrutinib es un inhibidor de segunda generación, más selectivo que ibrutinib frente a BTK y con menor efecto sobre otras kinasas como ITK, EGFR o TEC<sup>19</sup>. El estudio de comparación entre ambos iBTK (ELEVATE R/R)<sup>20</sup> realizado en 533 pacientes con LLC en recaída o refractariedad y alto riesgo genético molecular determinado por la presencia de delección 17p13 y/o delección 11q23 (acalabrutinib, n = 268; ibrutinib, n = 265) y con una mediana de seguimiento de 40.9 meses, demuestra que acalabrutinib no es inferior a ibrutinib, con una supervivencia libre de progresión de 38.4 meses en ambas ramas, y presenta menor incidencia de fibrilación auricular (9.4 % v 16.0 %) y de hipertensión arterial (8.6 % vs. 22.8 %) así como una menor discontinuación del fármaco por eventos secundarios (14.7 % vs. 21.3 %).

### **Zanubrutinib**

Zanubrutinib (BGB-3111) es un iBTK de segunda generación altamente específico frente a BTK. En comparación con ibrutinib, zanubrutinib ha demostrado una mayor selectividad frente a BTK y menor interacción sobre otras tirosín kinasas que contienen una cisteína estéricamente disponible en la misma posición que la que se encuentra en la unión con BTK como son EGFR, FGR, FRK, HER2, HER4, ITK, JAK3, LCK, BLK y TEC<sup>18</sup>. La menor interacción con estas proteínas conlleva ventajas para esta nueva molécula. En primer lugar, la potencial disminución en la incidencia de efectos secundarios relacionados con interacciones *off-target* de los inhibidores de BTK como la diarrea, la erupción cutánea, los fenómenos hemorrágicos y la fibrilación auricular. En segundo lugar, la relativa preservación de la ITK por parte de zanubrutinib<sup>21</sup> podría dar lugar a una menor interferencia con el mecanismo de eliminación de tumores por la citotoxicidad dependiente de anticuerpos inducida por los anticuerpos anti-CD20, lo que daría lugar a una mayor eficacia cuando se combina con estos fármacos.

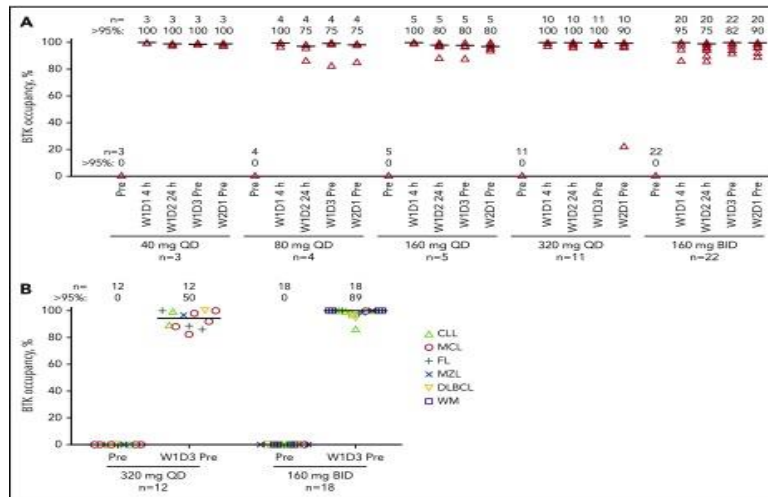
## Farmacología

Zanubrutinib se administra por vía oral, con o sin comida, y viene formulado en cápsulas de 80 mg. Los datos farmacocinéticos muestran que zanubrutinib se absorbe rápidamente tras la administración oral, observándose la concentración máxima a las 2 horas aproximadamente de la dosis. La exposición a zanubrutinib aumenta de forma proporcional a la dosis total diaria de 40-320 mg y la semivida media de zanubrutinib es de aproximadamente 2-4 h, con una acumulación mínima observada tras dosis repetidas. La exposición total es comparable cuando la dosis diaria total de 320 mg se administra como 160 mg dos veces al día (dos cápsulas de 80 mg cada 12 horas) o 320 mg (cuatro cápsulas de 80 mg) una vez al día<sup>22</sup>. Su farmacocinética es comparable entre pacientes asiáticos y no asiáticos<sup>23</sup>.

El tratamiento tiene una duración indefinida, hasta progresión o intolerancia. No se requieren ajustes de dosis por edad o insuficiencia hepática o renal.

Al igual que otros iBTK, zanubrutinib es metabolizado a través del citocromo CYP3A y puede interactuar con fármacos que se metabolizan por esta vía<sup>23</sup>.

**Figura 2. Ocupación de BTK en sangre periférica y ganglio linfático en pacientes tratados con zanubrutinib<sup>22</sup>.**



## Zanubrutinib en LLC

El primer estudio que evalúa zanubrutinib en monoterapia para pacientes con LLC es el estudio en fase 1/2, abierto, de dosis múltiple (ensayo BGB-3111-AU-003, NCT02343120), con dosis escalada para investigar la seguridad y farmacocinética del inhibidor de BTK, Zanubrutinib (BGB-3111) en pacientes con tumores linfoides B, incluyendo pacientes con LLC o linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP) sin tratamiento previo, en recaída o refractarios (R/R)<sup>22</sup>. Posteriormente se han realizado dos ensayos clínicos fase 3 en pacientes con LLC/LLCP sin

tratamiento previo, ensayo SEQUOIA (NCT03336333), y en pacientes con LLC R/R, ensayo ALPINE (NCT03734016).

### **Ensayo BGB-3111-AU-003, NCT02343120**

Los datos de seguridad y eficacia de este estudio incluyen a 94 pacientes con LLC/LLCP (n = 94) tratados en la parte 2. Veintidós pacientes (23.4 %) no habían recibido tratamiento previo. La mediana del número de terapias previas para los pacientes tratados previamente en este estudio es de 2 (rango, 1-9). Algunos pacientes presentan características de enfermedad de alto riesgo, incluyendo citogenética adversa [del(11q), 23.3 %; del(17p) y/o mutación TP53, 19.1 %] (Tabla 1). A los pacientes incluidos en el grupo de 320 mg una vez al día (n = 40) se les dio la opción de cambiar su régimen de tratamiento a 160 mg dos veces al día.

**Tabla 1. Características de los pacientes con LLC tratados con zanubrutinib en los ensayos BGB-3111-AU-003 (NCT02343120), SEQUOIA (NCT03336333) y ALPINE (NCT03734016).**

Ensayo	BGB-3111-AU-003 (NCT02343120).	SEQUOIA (NCT03336333)		ALPINE (NCT03734016)
	LLC/LLCP (Parte 2: n = 94)	LLC/LLCP (Rama A: n=241)	LLC/LLCP (Rama C: n=109)	LLC/LLCP (n=207)
n				
Edad, mediana (rango), años	69 (24-87)	70 (66–75)	70.0 (42-86)	67 (35-90)
Hombres, (%)	73 (77.7)	154 (64)	78 (71.6)	142 (68.6)
ECOG 2, n (%)	5 (5.3)	15 (6)	14 (12.8)	ND
<b>Tratamiento previo</b>				
Sin tratamiento	22 (23.4)	241 (100)	111 (100)	--
Recaída o refractario	72 (76.6)	--	--	207 (100)
Nº de tratamientos previos, mediana (rango)	2 (1-9)	--	--	1 (1-6)
<b>Citogenética, n/N evaluable</b>				
del(17p) o mutación TP53	18/94 (19.1)	15/232 (6)	109 (100)	41 (19.8)
del(11q)	17/73 (23.3)	43 (18)	ND	61 (29.5)
IgHV no mutado	14/21 (66.7)	125/234 (53)	67/103 (65.0)	147 (71.0)
Enfermedad Bulky,	5 (5.3)*	69 (29)**	11 (10.1)*	106 (51.2)**

\*>10 cm, \*\*>5 cm

Con una mediana de seguimiento de 13.7 meses (rango, 0.4-30.5 meses), 89 pacientes (94.7 %) continúan el tratamiento del estudio. Dos pacientes (ambos con LLC no transformada) interrumpen el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad (1 que había alcanzado previamente una respuesta parcial y 1 con una mejor respuesta de enfermedad estable) a los 15.3 y 16.4 meses, mientras que otros 2 interrumpen el tratamiento debido a los efectos adversos (EA) y 1 por razones no especificadas.

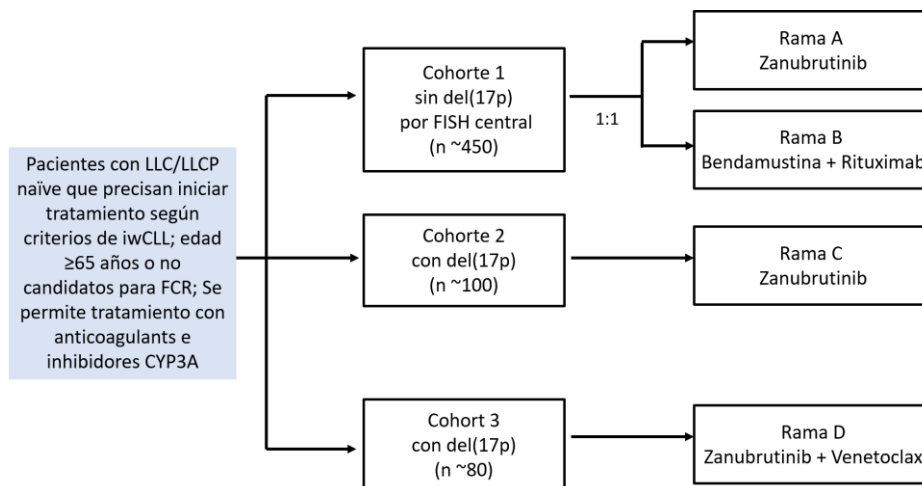
La mayoría de los EA son de grado 1 o 2. Los eventos de grado 3/4 notificados en más de un paciente son neutropenia (n = 6), anemia (n = 2), neumonía (n = 2) e hipertensión (n = 2). Un paciente desarrolla neutropenia febril (grado 3) y 1 paciente tuvo infección diseminada por herpes zoster (grado 3). Un paciente con antecedentes de hipertensión e hiperlipidemia desarrolla fibrilación auricular (grado 2). Sólo un paciente con LLC/LLCP (que recibía aspirina concomitante) experimenta una hemorragia importante (hemorragia subcutánea de grado 3). El 16.0 % y el 8.5 % de los pacientes incluidos en el estudio están en tratamiento con medicamentos antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos) y anticoagulantes (heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, inhibidores directos de la trombina o warfarina), respectivamente. La tasa de incidencia ajustada al desarrollo de petequias/púrpura/equimosis de grado 3 es de 0.086 por cada 100 personas-mes. No se produjeron muertes en la cohorte de LLC/LLCP.

De los 94 pacientes con LLC, 78 son evaluables en el análisis inicial. Con una mediana de seguimiento de 13.7 meses, la respuesta global (TRG) es del 96,2 % (IC del 95 %, 89.2-99.2), incluyendo 2 pacientes (2.6 %) que alcanzaron una respuesta completa (RC), 63 (80.8 %) con respuesta parcial (RP) y 10 pacientes (12.8 %) con respuesta parcial con linfocitosis (RP-L). Todos los pacientes con del(17p) o mutación TP53 evaluables responden a zanubrutinib (n = 16; TRG = 100 % [IC 95 %, 79.4-100]). Las tasas de respuesta son comparables en los pacientes sin tratamiento y en aquellos con LLC R/R (TRG, 100 % y 94.6 %; RC, 4.5 % y 1.8 %, respectivamente). No se observa transformación a síndrome de Richter y la supervivencia libre de progresión (SLP) estimada a los 12 meses es del 100 %.

### **Ensayo SEQUOIA, NCT03336333**

**Diseño del estudio:** El ensayo SEQUOIA (BGB-3111-304) es un estudio de fase 3, abierto y aleatorio realizado en 153 centros académicos de 14 países que incluye pacientes con LLC sin tratamiento previo, no candidatos a tratamiento con FCR bien por edad o por comorbilidades. El ensayo excluye pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, pero permite la inclusión de pacientes con fibrilación auricular controlada y pacientes en tratamiento con anticoagulantes, incluidos los antagonistas de la vitamina K. Este ensayo consta de 3 cohortes, determinadas por la presencia de delección de 17p, con un total de 4 ramas.

- **Cohorte 1:** zanubrutinib (Rama A) vs. bendamustina más rituximab (B+R) (Rama B) en pacientes sin del(17p), aleatorizados 1:1; Esta rama es la que se ha utilizado para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en comparación con quimioinmunoterapia.
- **Cohorte 2:** zanubrutinib (Rama C) como monoterapia en pacientes con del(17p)
- **Cohorte 3:** zanubrutinib más venetoclax (Rama D) en pacientes con del(17p) y/o variantes de TP53.



### Cohorte 1<sup>24</sup>.

**Objetivos:** Esta cohorte tiene como objetivo primario analizar la SLP evaluada por un comité de revisión independiente. Dentro de los objetivos secundarios se incluye la SLP evaluada por el investigador, la tasa de respuestas globales (TRG), la duración de la respuesta, la supervivencia global (SG) y la seguridad de zanubrutinib, así como, el efecto del tratamiento en la calidad de vida del paciente (PROM) y la farmacocinética de zanubrutinib. Hasta el momento solo se han publicado los datos de eficacia y seguridad.

**Tratamiento:** Los pacientes reciben zanubrutinib oral a 160 mg dos veces al día en ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o seis ciclos de bendamustina (90 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en días 1 y 2 de cada ciclo) más rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el día anterior o el día del inicio del ciclo 1, y 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal el día 1 de los ciclos 2 a 6) (BR). Los pacientes del grupo B con progresión de la enfermedad confirmada centralmente pueden pasar a recibir zanubrutinib como tratamiento de rescate.

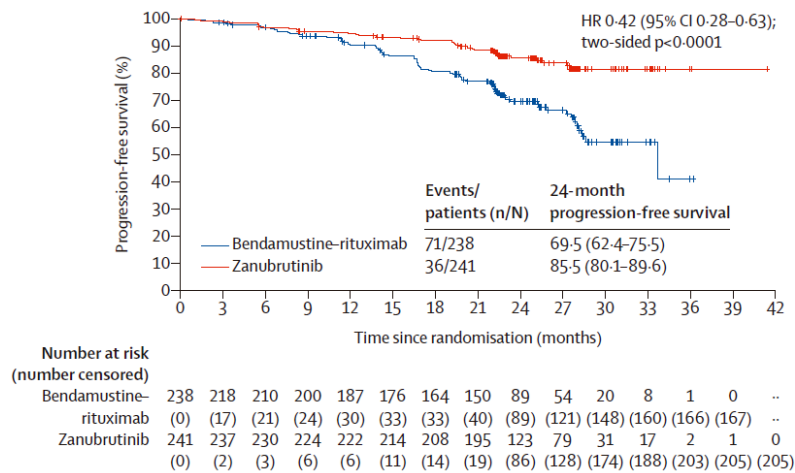
**Pacientes:** 479 pacientes sin del(17p) reciben zanubrutinib (n=241) o BR (n=238). La mediana de edad al inicio de tratamiento es de 70 años en ambas ramas y el 26 % de los pacientes que reciben zanubrutinib y el 22 % de pacientes tratados con BR son mayores de 75 años. En ambas ramas el 29 % de los pacientes tiene un estadio de Binet C y el 52-53 % de los pacientes presentan una cadena pesada no mutada. El 8 % de los pacientes incluidos presentan un linfoma linfocítico de célula pequeña.

**Eficacia:** Con una mediana de seguimiento de 26.2 meses (IQR 23.7 a 29.6), 36 (15 %) de los 241 que reciben zanubrutinib y 71 (30 %) de 238 pacientes que reciben BR han progresado o muerto. La SLP a 24 meses de zanubrutinib y BR es de 85.5 % vs. 69.5 %, respectivamente (HR [IC del 95 %]: 0.42 [0.27-0.63], p <0.0001). Por subgrupos, los datos de SLP también son



mejores en los pacientes con del(11q), estado de IgHV no mutado, estadio C de Binet y enfermedad voluminosa. Con el tiempo de seguimiento no se puede demostrar superioridad de zanubrutinib en pacientes con IgHV mutada, mutación de TP53 y pacientes con LLCP. La TRG evaluada por el comité independiente es de 94.6 % para zanubrutinib y 85.3 % para BR; el 7 % y 15 % de los pacientes, respectivamente, presentan respuesta completa. Con el tiempo de seguimiento, la mediana de duración de respuesta no se ha alcanzado para el grupo de zanubrutinib y es del 30.6 meses para el grupo de BR.

**Figura 3. Supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con zanubrutinib vs. bendamustina-rituximab, SEQUOIA (NCT03336333)<sup>24</sup>.**



**Seguridad:** La mediana del seguimiento de seguridad es de 26.4 meses (IQR 24.2-29.5) para zanubrutinib y 25.9 meses (23.4-29.6) para el grupo de BR. El 14 % de los pacientes tratados con zanubrutinib y el 36 % de los pacientes tratados con BR necesitan reducciones de dosis. El efecto secundario más frecuente grado 3 o superior en ambas ramas es la neutropenia (11 % en pacientes tratados con zanubrutinib y 51 % en la rama de BR). La aparición de fibrilación auricular y fenómenos hemorrágicos mayores es de 3 % y 5 % en pacientes que reciben zanubrutinib y 3 % y 2 %, respectivamente, en pacientes que son tratados con BR. El desarrollo de segundas neoplasias es superior en los pacientes tratados con zanubrutinib (13 % vs. 9 %) y un 2 % de pacientes desarrolla un síndrome de Richter. El 8 % de pacientes tratados con zanubrutinib y un 13 % de pacientes tratados con BR discontinúan el tratamiento por la aparición de EA.

## Cohorte 2<sup>25</sup>.

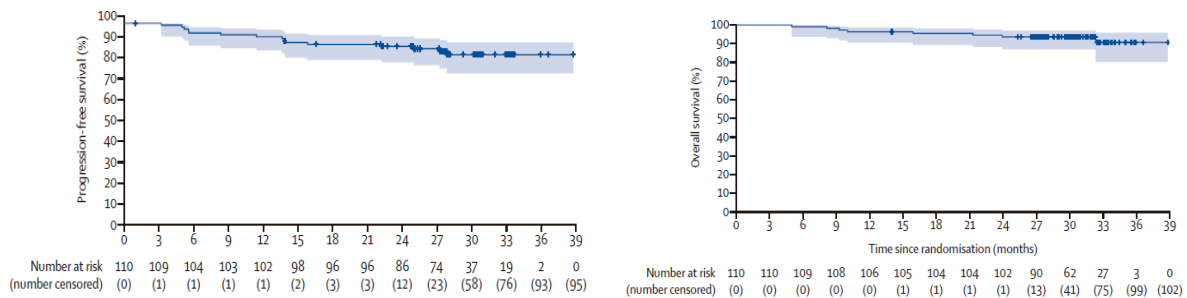
**Objetivos:** Los objetivos clave del brazo C incluyen la evaluación de la TRG y la SLP, la duración de la respuesta, y la seguridad de zanubrutinib en pacientes con LLC/LLCP con del(17p) sin tratamiento previo. La TRG define el porcentaje de respondedores (RC, RC con recuperación medular incompleta [RCi], respuesta parcial nodular [RPn], RP o RP-L).

**Tratamiento:** Los pacientes reciben zanubrutinib oral a 160 mg dos veces al día en ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

**Pacientes:** En la primera fecha de corte de los datos se incluyen 109 pacientes con una duración media del seguimiento del estudio de 18.2 meses<sup>25</sup>. Posteriormente se han actualizado estos datos con una mediana de seguimiento 30.5 meses y 111 pacientes<sup>24</sup>. La mediana de edad al inicio de tratamiento es de 70 años, el 40.4 % de los pacientes tienen un estadio de Binet C y el 65 % de los pacientes presentan una cadena pesada no mutada. Diez de los 109 pacientes incluidos inicialmente estaban diagnosticados de un linfoma linfocítico de célula pequeña.

**Eficacia:** Con una mediana de seguimiento de 30.5 meses (IQR 27.6-33.1), 15 (14 %) de los pacientes han progresado o fallecido. La SLP y SG estimada a 24 meses es de 88.9 %, (IC del 95 %: 81.3-93.6) y 93.6 %, (IC del 95 %: 87.1-96.9), respectivamente. La TRG evaluada por el comité independiente es del 90 %; el 6 % de los pacientes presenta respuesta completa. Con el tiempo de seguimiento, la mediana de duración de respuesta no se ha alcanzado.

**Figura 4. Supervivencia libre de progresión y global en pacientes con LLC y delección 17p13 tratados con zanubrutinib, SEQUOIA (NCT03336333)<sup>25</sup>.**



**Seguridad:** Con una mediana del seguimiento de seguridad de 30 meses (IQR 27-32.5) el 84 % de los pacientes continúan en tratamiento. El 10 % de los pacientes han necesitado reducción de dosis. El 41 % de los pacientes presentan un efecto adverso grave y el 7 % una hemorragia grave. El desarrollo de segundas neoplasias es de 22% y 6 pacientes (5%) desarrollan un síndrome de Richter.

### **Cohorte 3<sup>26</sup>**

**Objetivos:** Evaluar la eficacia medida por TRG, SLP, duración de la respuesta y enfermedad mínima residual indetectable y la seguridad de la combinación de zanubrutinib con venetoclax en pacientes con LLC sin tratamiento previo y del17p.

**Tratamiento:** Los pacientes son tratados con zanubrutinib 160 mg dos veces al día durante 3 meses, seguido de un tratamiento combinado con venetoclax durante 12-24 meses hasta que la enfermedad sea progresiva, la toxicidad inaceptable o la enfermedad mínima residual es indetectable por citometría de flujo ( $\geq 10^{-4}$ ).

**Eficacia:** En el análisis intermedio de los primeros 49 pacientes reclutados, 34 pacientes recibieron zanubrutinib y venetoclax. Con una mediana de seguimiento de 13.5 meses (rango, 3-21,7), la TRG es de 97.2 % (IC de 95 %, 85.5-99,9). Un 13.9 % de pacientes logran CR/CRi, un 77.8% RP y un 5.6% RP-L.

**Seguridad:** Los EA de grado  $\geq 3$  se producen en el 38,2 % de los pacientes (n=13). Las infecciones (23.5 %) seguidas por la neutropenia (20.6%) son las complicaciones más frecuentes. La incidencia de fibrilación fibrilación/flutter e hipertensión es de 2.9%, respectivamente.

### **Ensayo ALPINE, NCT03734016**

**Diseño del estudio:** El ensayo ALPINE (BGB-3111-305) es un estudio aleatorizado, de fase 3, realizado en 113 centros de 15 países que compara la eficacia y la seguridad del tratamiento continuado de zanubrutinib frente a ibrutinib en pacientes con LLC/LLCP en recaída/refractaria. El ensayo no permite la inclusión de pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K ni inductores o inhibidores potentes de la CYP3A.

**Objetivos:** El objetivo primario es la TRG, que incluye la respuesta completa y respuesta parcial, determinada por los investigadores de acuerdo con los criterios de la iwCLL de 2008 para la LLC y los criterios de Lugano para el LLCP. Los objetivos secundarios son la SLP, la tasa de

fibrilación/flutter auricular, la duración de la respuesta, la tasa de RP-L o superior, SG, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento y la calidad de vida reportada por los pacientes.

**Tratamiento:** Los pacientes son asignados aleatoriamente 1:1 para recibir zanubrutinib 160 mg dos veces al día o ibrutinib 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los fármacos del estudio se administraron en abierto porque la dosificación y las modificaciones de dosis sugeridas son diferentes. La aleatorización se estratifica por edad (<65 años frente a ≥65 años), región geográfica, estado refractario y estado de la mutación del17p/TP53.

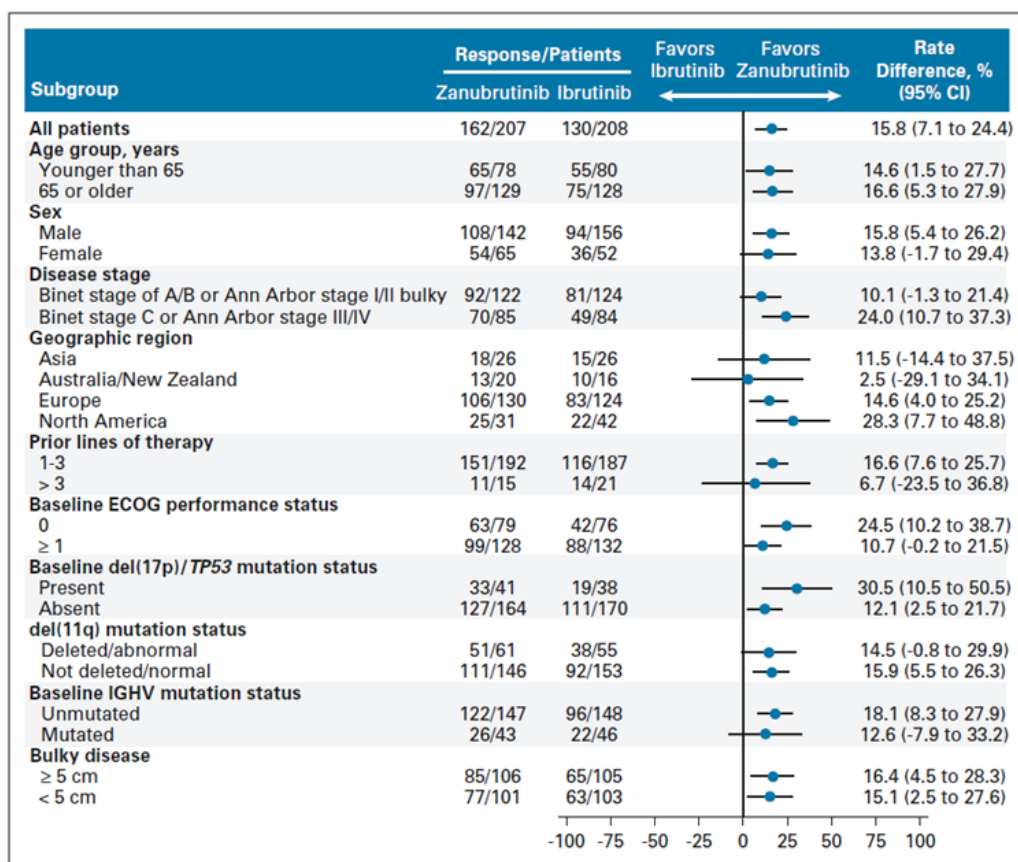
**Pacientes:** 652 pacientes reciben zanubrutinib (n=327) o ibrutinib (n=325). La mediana de edad es de 67 y 68 años, respectivamente, y el 61.5 % de los pacientes en ambas ramas presentan una edad ≥65 años. Ocho de cada 10 pacientes incluidos en el ensayo son de raza caucásica. Las características de la enfermedad están equilibradas entre los brazos de zanubrutinib e ibrutinib (IGHV no mutado [73.1 frente a 73.5 %]; del(17p) [13.8 frente a 15.4 %]; TP53 sin del(17p) [9.2 vs 7.7 %]). En ambos brazos, la mediana de líneas de tratamiento previas es de 1 siendo ésta quimioinmunoterapia en el 80 % y 76 % de los pacientes que reciben zanubrutinib o ibrutinib, respectivamente.

**Eficacia** Los resultados del análisis intermedio, programado aproximadamente 12 meses después de que se inscribieran los primeros 415 de los 652 pacientes previstos, han sido recientemente publicados<sup>27</sup>. Los resultados finales del estudio serán presentados en el 64º Congreso Americano de Hematología<sup>28</sup>.

Con 15.3 meses de seguimiento (0.1-26.0 meses), la TRG es superior (78.3 % vs. 62.5 %; p<0.001) para pacientes tratados con zanubrutinib respecto a ibrutinib. Esta TRG favorable persiste para zanubrutinib en el análisis por subgrupos de riesgo, siendo para pacientes con del(17p) y/o mutación TP53 de 80.5 % vs. 50 % y para pacientes con del (11q) de 83.6 % vs. 69.1 %<sup>27</sup>.

Con una mediana de seguimiento de 29.6 meses (corte de datos, 8 de agosto de 2022), la SLP de zanubrutinib, evaluada por un comité de revisión independiente, es superior a la de ibrutinib en la población con intención de tratar (HR: 0.65 [IC del 95 %, 0.49-0.86]; P=0.0024) y la mediana es de 35.0 meses (IC del 95 %: 33.2-44.3) para los pacientes tratados con ibrutinib, pero no se alcanza para los tratados con zanubrutinib<sup>28</sup>. En el análisis por subgrupos, incluidos pacientes con mutación del(17p)/TP53 y el estado del IGHV se demuestra una SLP más larga con zanubrutinib que con ibrutinib<sup>28</sup>.

Figura 5. Análisis de subgrupos en el ensayo ALPINE<sup>27</sup>.



### Seguridad

Con un seguimiento de 26.9 meses, la tasa de interrupción del tratamiento es menor con zanubrutinib (26.3 %) frente a ibrutinib (41.2 %), y la mayoría se debe a EA (16.2 % vs. 22.8 %) o a la progresión de la enfermedad (7.3 % vs. 12.9 %) <sup>28</sup>. Las tasas de EA de grado ≥3 (67.3 % vs. 70.4 %), EA graves (42.0 % vs. 50.0 %), de interrupción de la dosis (50.0 % vs. 56.8 %) y de reducción de la dosis (12.3 vs. 17.0 %) son menores con zanubrutinib frente a ibrutinib <sup>28</sup>. Los EA de grado ≥3 o superior más frecuentes experimentados por los participantes que reciben zanubrutinib frente a ibrutinib, respectivamente, son neutropenia (18.6 % vs. 15.0 %), infecciones (12.7 % vs. 17.9 %), neumonía (3.9 % frente a 4.8 %) e hipertensión (16.7% vs. 16.4%) <sup>27</sup>. Las tasas de hemorragias graves también son menores con zanubrutinib (2.9 % frente a 3.9 %) <sup>27</sup>.

Las tasas de interrupción debidas a trastornos cardíacos son del 0.3 % frente al 4.,3 %. La tasa de fibrilación/flutter auricular, un criterio de valoración de seguridad preespecificado, es menor con zanubrutinib, 5.2 % frente a ibrutinib, 13.3 %. las tasas de otros EA de especial interés son similares entre los tratamientos. No hay ningún efecto adverso de grado 5 debido a trastornos cardíacos con zanubrutinib frente a 6 (1.9 %) con ibrutinib. En general, 48 (14.7 %) pacientes tratados con zanubrutinib y 60 (18.5 %) tratados con ibrutinib habían fallecido (HR: 0.76 [IC 95 %, 0.51-1.11]) <sup>27</sup>.

## Discusión

Los estudios que han dado lugar a la evaluación positiva de zanubrutinib en la EMA para el tratamiento de pacientes con LLC provienen de los dos ensayos randomizados fase 3, la cohorte 1 del ensayo SEQUOIA (NCT03336333) y el ensayo ALPINE (NCT03734016).

Los pacientes incluidos en ambos estudios reflejan la población real, especialmente en el ensayo SEQUOIA, ya que la mediana de edad de los pacientes incluidos se aproxima a la edad al diagnóstico de la LLC. Adicionalmente, en ambos ensayos, el comparador es acertado. Cuando se diseña el ensayo SEQUOIA, la combinación bendamustina-rituximab continuaba siendo una opción para el tratamiento de pacientes con LLC sin tratamiento previo y no candidatos a tratamiento intensivo con FCR y en el ensayo ALPINE, los inhibidores de BTK son una de las dos opciones de tratamiento de rescate en el momento actual. La exclusión de pacientes con delección 17p13 en la cohorte 1 del estudio SEQUOIA es acertada ya que es conocido que esta alteración genética ofrece resistencia a los tratamientos de quimioinmunoterapia.

En la cohorte 1 del ensayo SEQUOIA el objetivo primario es evaluar, por un comité de revisión independiente, la supervivencia libre de progresión de zanubrutinib frente al esquema de quimioinmunoterapia, bendamustina-rituximab, en pacientes con LLC naïve. Al igual que lo observado con ibrutinib en monoterapia en el ensayo ALLIANCE<sup>29</sup>, zanubrutinib demuestra mejor supervivencia libre de progresión frente al esquema bendamustina-rituximab en pacientes con LLC sin tratamiento previo. Esta mejoría es especialmente significativa en pacientes que presentan factores pronósticos adversos. No se puede demostrar superioridad de zanubrutinib en pacientes con IgHV mutada, probablemente porque el tiempo de seguimiento es aún corto (26.2 meses). El escaso número de pacientes con mutación de TP53 y/o LLCP incluidos en el estudio no permite sacar conclusiones.

El objetivo primario en el ensayo ALPINE es la tasa de respuesta global entre zanubrutinib e ibrutinib, que, a diferencia de otros estudios que evalúan pacientes con LLC en recaída<sup>30,31</sup>, excluye la respuesta parcial con linfocitosis, la cual se determina como un objetivo secundario del estudio. En pacientes con LLC, después de iniciar el tratamiento con un inhibidor de BTK, se observa un aumento temporal del recuento absoluto de linfocitos que refleja la liberación de células tumorales de los órganos linfoides a la sangre periférica. En pacientes tratados con ibrutinib pueden esperarse tasas ligeramente más altas de linfocitosis durante el tratamiento en pacientes con LLC en comparación con pacientes sin tratamiento previo<sup>32</sup>. Esta linfocitosis parece ser menor en pacientes tratados con los nuevos inhibidores de BTK<sup>33,34</sup>. Los resultados muestran un efecto relevante para la práctica clínica de zanubrutinib en pacientes con LLC en R/R en comparación con ibrutinib en la respuesta obtenida, así como en la SLP.

En cuanto a la seguridad de zanubrutinib, la incidencia de EAs es la esperable para un inhibidor de BTK. En comparación con ibrutinib, la tasa de EA de grado  $\geq 3$ , EA graves, interrupción de la dosis, reducción de la dosis y hemorragias graves son algo menores con zanubrutinib. Respecto a los fenómenos cardiovasculares entre ambos fármacos no hay diferencias en el desarrollo de hipertensión, pero sí se observa una menor incidencia de fibrilación/flutter auricular que favorece una menor tasa de interrupción del tratamiento debido a trastornos cardíacos. Al igual que lo observado en otras patologías, es de destacar que zanubrutinib presenta mayor incidencia de neutropenia, pero no se traduce en una mayor incidencia de infecciones. El desarrollo de segundas neoplasias es superior en comparación con el régimen de quimioinmunoterapia (13% vs. 9%) e ibrutinib (4.9% vs. 1.9%) y debe de ser un efecto a tener en cuenta en el seguimiento de los pacientes.

La necesidad de administrar cuatro comprimidos de manera indefinida administración puede entrañar un riesgo de pérdida de adherencia la cual podría afectar a la eficacia del fármaco. Al igual que ocurre con otros inhibidores de BTK en monoterapia, la necesidad de administrar zanubrutinib de forma indefinida genera preocupación por la posibilidad de desarrollar toxicidades a largo plazo, así como el desarrollo de resistencias al mismo.

### **Conclusiones**

La cohorte 1 del estudio SEQUOIA y el estudio ALPINE demuestran un beneficio estadísticamente significativo de la SLP y tasa de respuestas globales en comparación con bendamustina-rituximab en pacientes con LLC sin tratamiento previo y en comparación con ibrutinib en pacientes con LLC en R/R, respectivamente. Este beneficio se observa en los subgrupos de mayor riesgo como son pacientes con ausencia de mutación de la cadena pesada de las inmunoglobulinas en el estudio SEQUOIA y pacientes con del(17p) en el ensayo ALPINE.

En cuanto a la seguridad, se apreció una menor incidencia de fibrilación auricular y menor discontinuación del fármaco. Por el contrario, zanubrutinib presenta mayor incidencia de neutropenia, que no se traduce en una mayor incidencia de infecciones, y mayor riesgo de desarrollo de segundas neoplasias que debe ser tenido en cuenta.

Dados los resultados actuales de los ensayos clínicos SEQUOIA y ALPINE, zanubrutinib representa una opción adecuada tanto en el tratamiento de la LLC de primera línea como en recaída/refractariedad.

## Bibliografía

1. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2005;352(8):804-815. doi:10.1056/NEJMra041720
2. Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2020;383(5):460-473. doi:10.1056/NEJMra1908213
3. Shanafelt TD, Wang X V., Kay NE, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-443. doi:10.1056/nejmoa1817073
4. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528. doi:10.1056/NEJMoa1812836
5. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-2236. doi:10.1056/NEJMoa1815281
6. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Ascend: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849-2861. doi:10.1200/JCO.19.03355
7. GELLC. <https://www.gelc.es/>.
8. Ahn IE, Tian X, Wiestner A. Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Alterations. *N Engl J Med.* 2020;383(5):498-500. doi:10.1056/NEJMc2005943
9. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2022;(August). doi:10.1038/s41375-021-01485-x
10. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, 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;23(8):1031-1043. doi:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
11. Al-Sawaf O. 06/12/22; 357012; S148. <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357012/othman.al-sawaf.venetoclax-obinutuzumab.for.previously.untreated.chronic.html>.
12. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en>.
13. Kaptein A, de Bruin G, Emmelot-van Hoek M, et al. Potency and Selectivity of BTK Inhibitors in Clinical Development for B-Cell Malignancies. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):1871. doi:10.1182/blood-2018-99-109973
14. Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology.* 2020;2020(1):336-345. doi:10.1182/hematology.2020000118



15. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(29):13075-13080. doi:10.1073/pnas.1004594107
16. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022;140(2):112-120. doi:10.1182/blood.2021014960
17. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, et al. Cardiovascular Risk Associated With Ibrutinib Use in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3453-3462. doi:10.1200/JCO.21.00693
18. AEMPS. Recomendaciones ibrutinib y toxicidad cardiológica. <https://www.aemps.gob.es/informa/ibrutinib-imbruvica-nuevas-recomendaciones-de-uso-para-minimizar-el-riesgo-de-insuficiencia-cardiaca-y-arritmias/>.
19. Herman SEM, Montraveta A, Niemann CU, et al. The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrates Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):2831-2841. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0463
20. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(15\_suppl):7500. doi:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.7500
21. Flinsenberg TWH, Tromedjo CC, Hu N, et al. Differential effects of BTK inhibitors ibrutinib and zanubrutinib on NK-cell effector function in patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2020;105(2):e76-e79. doi:10.3324/haematol.2019.220590
22. Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019;134(11):851-859. doi:10.1182/blood.2019001160
23. Mu S, Tang Z, Novotny W, et al. Effect of rifampin and itraconazole on the pharmacokinetics of zanubrutinib (a Bruton's tyrosine kinase inhibitor) in Asian and non-Asian healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020;85(2):391-399. doi:10.1007/s00280-019-04015-w
24. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, 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;23(8):1031-1043. doi:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
25. Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica*. 2021;106(9):2354-2363. doi:10.3324/haematol.2020.259432

26. Tam CS, Flinn IW, Tedeschi A, et al. Zanubrutinib in Combination with Venetoclax for Patients with Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma and del(17p): Arm D of the SEQUOIA (BGB-3111-304) Trial. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):24-25. doi:10.1182/blood-2020-134179
27. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, 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*. November 2022. doi:10.1200/JCO.22.00510
28. LBA-6 Zanubrutinib vs. Ibrutinib, ASH 2022. <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper171538.html>.
29. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-2528. doi:10.1056/nejmoa1812836
30. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1400376
31. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441-3452. doi:10.1200/jco.21.01210
32. Barrientos JC, Burger JA, Byrd JC, et al. Characterizing the kinetics of lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with single-agent ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(4):1000-1005. doi:10.1080/10428194.2018.1512710
33. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):323-332. doi:10.1056/NEJMoa1509981
34. Xu W, Yang S, Zhou K, et al. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):48. doi:10.1186/s13045-020-00884-4