

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-308/V1/11092024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de zanubrutinib (Brukinsa®) en combinación con obinutuzumab en el tratamiento de linfoma folicular refractario o en recaída en pacientes adultos que hayan recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos

Fecha de publicación: 11 de septiembre de 2024

Índice

Introducción	1
Zanubrutinib (Brukinsa®) (27–29)	3
Farmacología (27–29)	4
Eficacia (27–29)	4
Diseño del estudio Principal	4
Resultados del estudio principal	6
Seguridad (27–29)	6
Discusión	7
Conclusión	11
Grupo de expertos	13
Anexo	14
Referencias	20

Introducción

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia crónica de células B, paradigma de los linfomas indolentes (1). En el mundo occidental, la incidencia ha sufrido un aumento en los últimos 50 años, pasando de una incidencia anual de 2 a 5 casos por cada 100.000 pacientes (2). El LF es el segundo tipo de linfoma en frecuencia y en España representa aproximadamente el 19% de los casos (3). El LF es, en general, poco agresivo, con muchos pacientes asintomáticos y un diagnóstico de la enfermedad en la mayoría de los casos en estadios avanzados (III/IV).

La supervivencia global (SG) de los pacientes con LF ha aumentado en las últimas décadas, de manera que hoy en día se sitúa en promedio alrededor de los 20 años (4) con tasas de supervivencia a los 10 años superiores al 80% (5,6). El LF tiene tendencia a la recidiva, de manera que en el curso de la enfermedad el paciente suele presentar varias recaídas. A pesar de la introducción de regímenes de inmunoterapia, se ha visto que los pacientes presentan duraciones de respuesta menores con cada línea de tratamiento (7). El porcentaje de pacientes que progresan hasta necesitar una tercera línea de tratamiento es variable en las distintas series, pero se trata de un porcentaje sustancial y en



cualquier caso superior al 10% (8,9). Existen índices pronósticos como FLIPI, FLIPI-2 y PRIMA-PI los cuales son útiles para determinar el pronóstico, pero no la indicación de inicio de tratamiento (2).

Los pacientes diagnosticados de LF son muy heterogéneos con necesidades de tratamiento diferentes. Tanto las características del propio paciente como de la enfermedad se tienen en cuenta a la hora de elegir la estrategia terapéutica. La indicación de iniciar tratamiento no se suele decidir en función de los índices pronósticos, sino más bien según criterios clínicos como los del grupo GELF (*Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires*), que clasifican la enfermedad como de baja o alta carga tumoral. Se considera una alta carga tumoral presentar una adenopatía o una afección extraganglionar superior a 7 cm, presentar afectación de 3 o más áreas ganglionares cada una de ellas superiores a 3 cm, presentar síntomas B, presentar derrame pleural o peritoneal independientemente del contenido celular, presentar una esplenomegalia por debajo de la línea umbilical, presentar un síndrome compresivo o leucemización del linfoma (10). También se tiene en cuenta el estadiaje de la enfermedad (2,11).

En estadios localizados (I o II con territorios contiguos) con "baja carga tumoral", se suele optar por la radioterapia acompañada o no de rituximab. En los estadios diseminados de "baja carga tumoral" se suele optar por la estrategia *watch-and-wait* (abstención terapéutica), aunque el tratamiento con rituximab en monoterapia es también una opción recomendada (2,10,11). Los pacientes con "alta carga tumoral" se consideran tributarios de inicio de tratamiento que consiste en inmunoterapia (un anticuerpo monoclonal anti-CD20), tanto rituximab como obinutuzumab, combinados o no con quimioterapias, por ejemplo, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o con bendamustina, sobre todo si el objetivo es alcanzar la remisión completa (RC) o una supervivencia libre de progresión (SLP) prolongada.

Posteriormente al tratamiento de inducción, se suele recomendar el mantenimiento con rituximab (2,10,11). Obinutuzumab, comparado con rituximab, ha demostrado presentar algo más de eficacia en SLP, pero con una tasa de eventos adversos grado 3-5 superior, en particular cuando se combina con bendamustina (12,13). En España, en la práctica clínica habitual se suelen utilizar esquemas con rituximab (14,15). Cabe destacar, que ninguno de los dos agentes anti CD-20 ha demostrado superioridad en cuanto a la supervivencia global cuando se utiliza como primera línea de tratamiento. (10).

Cuando los pacientes mantienen la respuesta completa al tratamiento tras 30 meses después de la primera línea, presentan supervivencias similares a la población general (5). En cambio, se ha demostrado que los pacientes que presentan una progresión de la enfermedad en los 24 primeros meses tras el inicio de la primera línea de tratamiento (POD24 por sus siglas en inglés) presentan una tasa de supervivencia del 50% a los 5 años, claramente peor que los pacientes que no presentan POD24, en los cuales se ha observado una supervivencia del 90% a los 5 años (16). Así, el concepto actuarial de POD24 se viene usando comúnmente para definir una cohorte de pacientes de mal pronóstico.

A pesar de la elevada incidencia de recidivas de esta enfermedad, no existen recomendaciones claras sobre las pautas a seguir en el momento de la recaída. Los tratamientos se eligen en función de la respuesta a terapias previas, de si se trata de una recaída precoz o tardía, así como de las características basales del paciente. La abstención terapéutica puede ser perfectamente adecuada en recaídas en pacientes asintomáticos y sin criterios GELF en ese momento (10). Cuando la recaída es precoz y el paciente tiene "alta carga tumoral", se suele optar por esquemas de inducción con inmunoquimioterapia diferentes al utilizado en la primera línea o por la combinación rituximab-lenalidomida (R²). En casos refractarios a rituximab o progresiones tempranas (<6 meses de la última dosis de rituximab) se pueden seguir esquemas con quimioterapia y obinutuzumab (2,10,11). En pacientes seleccionados, con buen estado general, menores de 65-70 años y con una recaída precoz, la intensificación con un trasplante autólogo suele ser una opción para tener en cuenta ya que presenta muy buenas respuestas a largo plazo (2,11,17). Cuando las recaídas son tardías se priorizan esquemas de inducción con inmunoquimioterapia (en este caso normalmente rituximab) o R² con posterior mantenimiento con rituximab en monoterapia. En estos casos la intensificación con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos puede ser una opción, pero con menos evidencia a favor (2,10,11).



Para recaídas más allá de la segunda línea (indicación objeto de este informe), no existe consenso sobre qué terapias se deben seguir ni en qué orden administrarlas y en la práctica clínica habitual hay gran variabilidad en la selección del siguiente esquema de tratamiento (18). Estudios de cohortes prospectivas de pacientes en tercera línea han mostrado que la mayoría de las terapias utilizadas suelen alcanzar una SLP superior a 2 años (18,19). Gracias a la introducción de terapias basadas en CAR-T éstas SLP se están viendo aumentadas por encima de los 2 años (20). La elección finalmente dependerá de una amplia variedad de factores como ocurría en líneas de tratamiento previas. Algunos medicamentos descritos anteriormente también pueden considerarse en esta línea de tratamiento, si no han sido anteriormente utilizados, entre ellos esquemas de radioinmunoterapia o inmunoquimioterapia como R-CHOP, R-Bendamustina o R-BMD (R-Bendamustina, mitoxantrona y dexametasona) (10). Entre las terapias más recientemente introducidas en la 3ª línea y no mencionadas previamente, encontramos los inhibidores de *PI3K*. Idealisib ha demostrado una SLP algo inferior a un año, aunque su uso se ve limitado por un perfil de toxicidad notable que incluye colitis, neumonitis y hepatotoxicidad (2,10,11). El uso de la combinación R², es también una estrategia recomendada en segunda línea y posteriores, ya que demostró su seguridad y eficacia, con respuestas duraderas de 36,6 meses de mediana (21). Mosunetuzumab es un anticuerpo biespecífico anti CD20/CD3, de reciente aparición, presentando un nuevo mecanismo de acción que está obteniendo aceptables resultados de efectividad por lo que cuenta con indicación para tercera línea y también se encuentra recomendado por las guías clínicas (10,22). Ibrutinib ha demostrado una eficacia moderada en pacientes con LF por lo que no se recomienda su uso ni presenta indicación de tratamiento (10). En similar situación se encuentra venetoclax, sin recomendación ni indicación formal, aunque está siendo estudiada su combinación con rituximab y bendamustina en el LF (10,23).

El trasplante autólogo en 3ª línea de tratamiento no ha demostrado beneficios relevantes respecto a otras opciones (7), por lo que su uso ha quedado relegado. El trasplante alogénico tiene mayor efecto antitumoral, pero con una morbi-mortalidad muy elevada y su uso debe restringirse a pacientes muy seleccionados (2,10). Los tratamientos basados en las células CAR-T han mostrado excelentes tasas de respuesta y de RC (69-79%) que parecen ser duraderas (2,20,24–26). Actualmente, cuentan ya con indicación formal en el LF en 3ª (tisagenlecleucel) y 4ª línea (axicabtagene ciloleucel) de tratamiento contemplándose también en las guías de práctica clínica (2,10).

Por último, en esta fase siempre hay que considerar también la inclusión del paciente en ensayos clínicos o, en caso de que la situación funcional del paciente no permita realizar tratamientos activos, contemplar realizar una adecuación del esfuerzo terapéutico y optimizar el tratamiento paliativo.

En este contexto, recientemente, zanubrutinib (fármaco evaluado en este informe de posicionamiento terapéutico) en combinación con obinutuzumab ha sido aprobado en pacientes que hayan recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos de tratamiento del LF.

Zanubrutinib (Brukinsa®) (27–29)

Brukinsa® en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular refractario o en recaída que hayan recibido al menos dos terapias sistémicas previas.

Las otras indicaciones con las que cuenta Brukinsa® son:

- 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.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de la zona marginal (LZM) que han recibido al menos una terapia previa con anticuerpos anti-CD20.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC).

El producto se presenta en cápsulas duras de 80 mg. La dosis recomendada es de 320 miligramos al día, administrados en una única toma o en dos tomas al día. Zanubrutinib debe ser administrado vía oral previamente a la infusión de obinutuzumab.

No es necesario realizar ajustes de la dosis de zanubrutinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min según la fórmula de Cockcroft-Gault) no es necesaria tampoco el ajuste de dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis deben ser objetos de revisión para la detección de reacciones adversas. No es necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh de clase A) o moderada (Child-Pugh de clase B), pero los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh de clase C) la dosis recomendada es de 80 mg por vía oral dos veces al día.

Farmacología (27–29)

Zanubrutinib es un inhibidor covalente de la tirosin-cinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) de segunda generación. En los linfocitos B, BTK se encarga de la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión celular, por lo que su inhibición viene siendo una diana terapéutica útil en las neoplasias malignas linfoides de células B (30).

En comparación con ibrutinib (inhibidor de la BTK de primera generación), zanubrutinib ha demostrado una inhibición más selectiva de la BTK, disminuyendo la actividad frente a otras tirosin-cinasas como EGFR, HER2, JAK3, ITK, TEC, BMX y BLK (31,32).

Eficacia (27–29)

La eficacia de zanubrutinib en combinación con obinutuzumab se evaluó frente a obinutuzumab en monoterapia en el ensayo clínico pivotal ROSEWOOD (BGB-3111-212) (29).

Diseño del estudio Principal

El estudio ROSEWOOD fue un ensayo clínico fase 2, abierto, multicéntrico, internacional y aleatorizado. Se reclutó a 217 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular de grados 1 a 3A, en recaída (significando esto, pacientes con progresión de la enfermedad tras la última línea de tratamiento) o refractarios (pacientes que no alcanzaron una respuesta completa o parcial con la última línea de tratamiento). Los pacientes incluidos habían sido tratados previamente con al menos dos tratamientos sistémicos incluyendo un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y un esquema de quimioterapia combinada basada en agentes alquilantes. Ejemplos de estas líneas son esquemas de quimioterapia como R-CHOP, R-CVP o R-Bendamustina. En el momento de la inclusión, los pacientes debían tener enfermedad medible mediante técnicas de imagen, así como la confirmación histopatológica de LF. Además, los enfermos debían tener un estado general aceptable (ECOG entre 0-2), con una esperanza de vida superior a 6 meses y valores normales analíticos, tanto de hemograma, como de función renal y hepática.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con infiltración del sistema nervioso central, aquellos con transformación histológica del LF a un linfoma difuso B de células grandes, los pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en los últimos doce meses y aquellos que habían recibido previamente inhibidores de BTK, o que hubieran presentado una neoplasia maligna en los últimos dos años a excepción de neoplasias localizadas como carcinoma basal o escamoso de piel, carcinoma superficial de vejiga, carcinoma in situ de cérvix, carcinoma in situ de mama o adenocarcinoma de próstata localizado con un Gleason de 6 puntos. Por el perfil de seguridad de zanubrutinib, observado en estudios previos, también quedaron excluidos los pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, antecedentes de hemorragias graves y/o coagulopatías, antecedentes de ictus o hemorragias intracraneales en los últimos 6 meses. También fueron excluidos aquellos con enfermedades

infecciosas activas, tanto de origen bacteriano, viral o fúngico, pacientes que requiriesen tratamiento activo con corticoterapia (estos tenían que ser suspendidos 5 días previos al inicio del estudio de screening) o que presentasen cualquier condición médica que desaconsejara el tratamiento o pudiese crear incertidumbres en la interpretación de los resultados.

Se realizó una aleatorización 2 a 1 para recibir:

Brazo A (ZO): Zanubrutinib 160 miligramos dos veces al día en combinación con 1000mg de obinutuzumab (145 pacientes).

Brazo B (O): Obinutuzumab en monoterapia (72 pacientes).

El tratamiento con zanubrutinib se mantuvo hasta progresión de la enfermedad, intolerancia al tratamiento, muerte, retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento o finalización del estudio determinado por el promotor. Cada ciclo de tratamiento duraba 28 días y la posología de obinutuzumab en ambos grupos fue de 1000mg los días 1, 8 y 15 del ciclo 1, el día 1 de los ciclos 2 a 6 y posteriormente cada 8 semanas hasta un total de 24 meses o hasta progresión.

A criterio de los investigadores, los pacientes del brazo B podían ser cambiados al brazo de tratamiento A en caso de que el comité de revisión independiente confirmara la progresión de la enfermedad o si tras 12 meses de tratamiento no se había alcanzado la remisión completa (RC) o parcial (RP).

La aleatorización se estratificó según: 1) el número de líneas de tratamiento previas (2-3 frente a > 3 líneas), 2) refractariedad o no a rituximab, y 3) según el área geográfica del paciente (China frente al resto del mundo).

Los pacientes incluidos tenían una edad media de 64 años (extremos: 31 a 88), un 49,8% de varones y el 64,1% eran caucásicos. El 97,2% de los pacientes tenían un ECOG de 0-1. En cuanto a las características basales de la enfermedad, el 82,5% de los pacientes presentaban un estadio III o IV de Ann Arbor y un 40,6% presentaban enfermedad "bulky" (descrita como una lesión de la enfermedad mayor a 5cm de diámetro), siendo en el 16% de los pacientes mayor a 7cm de diámetro. 123 pacientes (56,7%) cumplían los criterios GELF de indicación tratamiento. La mediana de tratamientos previos era de 3 (extremos: de 2 a 11) con un tiempo medio desde la última línea de tratamiento de 8 meses. No hubo diferencias en el tipo de líneas de tratamiento previas recibidas entre las dos ramas. Más de la mitad de los pacientes incluidos (52,5%), eran considerados refractarios a rituximab, es decir, pacientes que no habían alcanzado respuesta o habían presentado progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o antes de los 6 meses tras la última administración, ya bien fuera en esquemas combinados o en monoterapia. El 98,6% habían recibido previamente regímenes de inmunoterapia. En cuanto a otros tratamientos previos cabe destacar que un 19,8% había recibido inhibidores de PI3K, un 9,7% inmunomoduladores como lenalidomida, un 22,1% había realizado radioterapia y a un 29,5% se la había realizado cirugía antitumoral. El ensayo incluyó también un 20,7% de pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), un total de 45 pacientes. De estos, 4 fueron un TPH alogénicos y el resto autólogos.

La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por un comité de revisión independiente, definida como el porcentaje de pacientes que alcanzaban una respuesta completa o parcial según la clasificación de Lugano (33). Se elegía la mejor respuesta al tratamiento del paciente durante el seguimiento hasta la fecha de corte para el análisis de datos, hasta el inicio de un nuevo tratamiento anticanceroso o hasta la fecha de cambio de brazo de tratamiento. Las variables secundarias de eficacia fueron la duración de la respuesta al tratamiento según el comité de revisión independiente, la TRG según los investigadores, la SLP evaluada tanto por los investigadores como el comité independiente, la SG, la tasa de RC o RC metabólicas determinadas por el comité independiente y los investigadores y finalmente el tiempo hasta la respuesta al tratamiento determinado tanto por el comité y como los investigadores. También se estudió la calidad de vida, así como parámetros de seguridad del fármaco y de farmacocinética.

La eficacia fue evaluada en su análisis principal por intención de tratar y mediante un análisis unilateral con un nivel de significación del 2,5%.

Resultados del estudio principal

Se dispone de datos con una mediana de seguimiento de 20,2 meses en el grupo ZO y 20,4 meses en el grupo O. La duración media de exposición a zanubrutinib fue de 12,2 meses. Para el grupo O fue de 6,5 meses. En el brazo del tratamiento combinado la mediana de infusiones de obinutuzumab fue de 11 mientras que en el grupo en monoterapia se recibieron de mediana 9 infusiones de obinutuzumab.

Los resultados de eficacia se muestran resumidos en la tabla A2 del Anexo.

El estudio cumplió el objetivo primario, obteniéndose una TRG del 69% en el grupo de ZO frente a 46% en el de O. Las tasas de RC fueron asimismo del 39,3% frente a 19,4%, respectivamente. La mediana de tiempo para alcanzar la respuesta fue de 2,8 meses; similar en ambos grupos. La mediana de SLP fue de 28 meses en la rama de ZO frente a 10,4 meses en el grupo O. La mediana de SG no pudo ser alcanzada para el grupo ZO, siendo de 34,6 meses en el grupo O.

En el anexo se muestran las curvas de Kaplan-Meier para las variables de eficacia, así como el análisis por subgrupos de la diferencia de riesgo.

El análisis de los subgrupos preespecificados no mostró diferencias atribuidas al factor en estudio, incluyendo el subgrupo de pacientes refractarios y no refractarios a rituximab, los dos grupos en función del número de tratamientos previos o la región geográfica.

La evaluación de la eficacia por parte del comité independiente mostró una TRG a favor de la combinación ZO incluso en pacientes más mayores y con ECOG PS 1.

La diferencia de riesgo entre el brazo ZO y O en los pacientes que cumplían los criterios GELF de tratamiento fue del 17,7% (-1,0 - 36,3%) comparado con una diferencia del 30,5% (10,4 - 50,7%) para aquellos pacientes que no los cumplían.

La calidad de vida de los pacientes fue medida mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L. Al ser un ensayo clínico abierto estos datos de calidad de vida podrían tener una interpretación más limitada, si bien es cierto que fue un estudio comparado por lo que se consideran de soporte.

Sobre el cuestionario EORTC QLQ-C30, en la semana 24 de tratamiento, los pacientes presentaban mejores resultados en el grupo ZO comparado con O en síntomas como el dolor, fatiga y funcionalidad. En los dos brazos de tratamiento, tanto los síntomas de náuseas/vómitos y diarrea se mantuvieron estables. A la semana 12, la variable estado de salud global presentó mejoría en los dos grupos, pero a la semana 24 presentaba mejores resultados en el brazo de monoterapia O.

En la escala EQ-5D-5L, se valoraron los cambios mediante la escala análoga visual respecto a la situación basal de los pacientes tras 12 y 24 semanas de tratamiento. En la semana 12, el brazo ZO había presentado un cambio en la media de 2,4 puntos respecto al basal comparado con un cambio de -0,3 en el brazo de tratamiento O. Para la semana 24, los cambios fueron de 3,1 puntos respecto al basal en el brazo ZO y de 2,0 para la monoterapia con obinutuzumab.

Seguridad (27-29)

Los datos de seguridad provienen tanto del estudio pivotal donde se administró la combinación de zanubrutinib con obinutuzumab, así como de ensayos clínicos más pequeños con la combinación y con zanubrutinib en monoterapia. En este informe de posicionamiento terapéutico, se detallarán los eventos adversos más destacables de zanubrutinib en combinación con obinutuzumab.

Los eventos adversos con una frecuencia superior al 20%, fueron la trombocitopenia (37%), la neutropenia (31%) y la fatiga (27%). Un 65,7% de los pacientes del grupo ZO presentó algún evento adverso grado 3 o superior. Los eventos adversos de grado 3 o superior más frecuentes fueron la neutropenia (25%), trombocitopenia (16%), neumonía (15%) y anemia (5%). En el grupo de combinación ZO un total de 15 pacientes (10,5%) precisaron del al menos una o más reducciones de dosis de zanubrutinib, siendo la principal causa la trombocitopenia (2,1%) y la neutropenia (1,4%). La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos en el conjunto de los dos grupos tuvo lugar en un 16,6%, un 18,6% en el grupo de combinación ZO y un 12,5% en el grupo O.

En cuanto a otros eventos adversos de especial interés, un 2,8% de los pacientes presentó fibrilación o flutter auricular, un 4,2% de los pacientes presentó hipertensión arterial y un 28% de los pacientes presentó algún grado de hemorragia (la hemorragia mayor fue presentada por un 1,4% del total de pacientes). En total un 58% de pacientes presentó alguna infección y un 7,7% de pacientes presentó una segunda neoplasia primaria, siendo algo más de la mitad de estas neoplasias cutáneas. Finalmente, ningún paciente presentó un síndrome de lisis tumoral.

En el análisis por intención de tratar se cuantificaron un total de 51 fallecimientos, 29 para el grupo de combinación ZO y 22 para la monoterapia con O. En el análisis de seguridad, se contabilizaron 35 muertes en el grupo ZO, de los cuales 14 fueron eventos adversos con resultado de muerte. La mayoría de las muertes tuvieron una causa infecciosa, como neumonías (1,4%), COVID-19 (1,4%), mucormicosis pulmonar (0,7%) o shock séptico (0,7%). Otras 12 muertes dentro del grupo de combinación fueron con relación a la progresión de la enfermedad. Existieron otras causas de muerte como un caso de suicidio y otro con relación a un adenocarcinoma de páncreas. Finalmente existieron 2 muertes dentro del grupo ZO de causa desconocida.

Del total de 143 pacientes tratados en combinación ZO un 42% eran mayores a 65 años. El número de eventos adversos de grado 3 o superior en esta franja de edad fue del 70,0%, comparado con un 62,7% en los pacientes más jóvenes. En el estudio no se incluyeron pacientes con insuficiencia renal con filtrado glomerular por debajo de 30ml/min. Tampoco se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática.

Discusión

Actualmente el LF continúa siendo una enfermedad incurable, aunque presenta una supervivencia global prolongada. En cada recaída la supervivencia libre de progresión va disminuyendo progresivamente (7). En pacientes que requieren una tercera línea de tratamiento se han observado unas medianas de SG de 8,75 años y de SLP de 1,07 años (9), con peores resultados en líneas posteriores. La TRG con los tratamientos utilizados en 3ª línea muestra resultados algo dispares, pero se suele encontrar entre el 50 y 70% (18,19,34). En el momento actual, la complejidad del tratamiento en estas líneas se relaciona con la disponibilidad escasa de opciones terapéuticas y también con la situación basal de los pacientes que llegan a dicha línea, así como la limitada reserva funcional de su médula ósea debido a los tratamientos previos (2).

Zanubrutinib en combinación con obinutuzumab ha obtenido autorización europea para el tratamiento de pacientes adultos con LF refractario o en recaída que hayan recibido al menos dos terapias sistémicas, mostrando en el ensayo pivotal fase II una TRG del 69,0%, superior al 45,8% del comparador obinutuzumab en monoterapia. Las tasas de RC fueron asimismo del 39,3% frente a 19,4%, respectivamente. La mediana de SG en el grupo ZO no se había alcanzado por la inmadurez de los datos. En el futuro se esperan más datos sobre la SG, aunque serán de difícil interpretación, ya que un 48% de los pacientes del brazo O realizó un cambio al brazo ZO. La mediana de SLP fue de 28 meses frente a 10,4 meses en la otra rama, lo que ciertamente es un resultado a favor de la combinación ZO, siendo además esta diferencia estadísticamente significativa (HR (95% IC) 0.50 (0,33-10,75)). Esta SLP sería superior a los datos obtenidos en datos de vida real (9). No se ha podido establecer una clara correlación positiva entre la utilización de una variable subrogada como la SLP con la SG en los linfomas no Hodgkin (35), pero en esta enfermedad con supervivencias tan

largas, es difícil diseñar ensayos clínicos que puedan demostrar un beneficio en la SG. En todo caso, la combinación ZO supone un beneficio claro en la SLP.

Es posible que, en la práctica clínica habitual, la efectividad pueda ser algo inferior a la observada en el ensayo clínico, puesto que incluyó un total de 94 pacientes (es decir un 43,3%) que no cumplían los criterios GELF de inicio de tratamiento. En estos pacientes la TRG a ZO fue del 77,4% (comparado con una disminución del 62,7% en los pacientes con indicación de tratamiento). Adicionalmente, puede mencionarse que la aleatorización acabó con una distribución favorable al grupo ZO en factores de posible mejor pronóstico como una cantidad inferior de pacientes mayores de 65 años (42,8% versus 55,6%), un porcentaje mayor de pacientes ECOG 0 (59,3% versus 43,1%), menos porcentaje de pacientes con infiltración de la médula ósea (26,9% versus 36,1%) y un POD24 algo menor (32,4% versus 40,3%). No obstante, otras variables consideradas también factores pronósticos se distribuyeron a favor del grupo O como un menor rango de líneas previas (11 versus 9), menor porcentaje de pacientes refractarios a Rituximab (54% versus 50%) y con FLIPI alto (53% versus 51%). Por dicho motivo, el titular de la autorización presentó un análisis de subgrupos y un análisis de regresión logística multivariante para avalar los resultados en eficacia a pesar de los desequilibrios observados entre los dos brazos de tratamiento (más pacientes de edad avanzada y más pacientes con peor estado funcional (ECOG 1) en el brazo de O). En este análisis, aunque no se aportaron los detalles exactos, ni la edad ni el valor ECOG (0 versus ≥ 1) resultaron ser significantes. Parece pues que la terapia en combinación ZO es más eficaz a la monoterapia con O también en pacientes de edad avanzada y peor ECOG a pesar de los desequilibrios. Sin embargo, debido a los desequilibrios previamente mencionados, estos hallazgos deben ser interpretados con cautela.

Otra limitación para establecer el valor añadido dentro del arsenal terapéutico disponible para el LF en recaída es la elección como comparador un fármaco que no está autorizado por la EMA en la inducción en monoterapia para el LF, sino para el mantenimiento en monoterapia (36). Dicho comparador no se encuentra disponible dentro del SNS español para el LF y tampoco es un comparador recomendable por no disponer de una clara evidencia de respuestas terapéuticas lo más largas posibles (con respecto a los regímenes de inmunoterapia) (37). Al ser el ensayo clínico ROSEWOOD un ensayo clínico fase II, su diseño fue ideado para evaluar la contribución en la eficacia individual de zanubrutinib y obinutuzumab en el LF, por lo que como se ha mencionado previamente, crea dificultad para realizar un posicionamiento adecuado.

Cabe mencionar también que el ensayo clínico pivotal de zanubrutinib en combinación con obinutuzumab incluyó pacientes que habían recibido hasta 11 líneas previas de tratamiento (mediana de 3). Es conocido que los pacientes, conforme van progresando a líneas de tratamiento, presentan peores resultados clínicos de supervivencia, lo que debe tenerse en cuenta para la comparación con la magnitud de las respuestas observadas en estudios en tercera línea.

El análisis de los subgrupos preespecificados fue favorable a la eficacia de la combinación en todos ellos. Tanto los pacientes refractarios como no refractarios a rituximab se beneficiaron del uso de la terapia combinada ZO, hecho importante ya que es conocido que los pacientes que presentan recaídas precoces con esquemas de inmunoterapia, normalmente siendo rituximab el agente anti CD20 elegido, presentan peor pronóstico (16,38). Otra variable pronóstica importante como el POD24 no fue preespecificada, pero se observaron resultados de eficacia similares entre los dos subgrupos (POD24 sí versus POD24 no).

La calidad de vida de los pacientes fue medida mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L y se puede concluir que la combinación ZO no afectó negativamente en la calidad de vida de los pacientes, obteniéndose resultados discretamente mejor en la combinación ZO que en la monoterapia con O, no obstante, estos resultados se consideran de soporte.

Los datos de seguridad fueron parecidos a los conocidos previamente del uso de zanubrutinib en monoterapia, siendo en general reacciones adversas manejables. En comparación con el control (O), la combinación ZO no supuso un aumento de la toxicidad, aunque se observaron algunas diferencias en el número de infecciones y trombocitopenias,

sin que pueda descartarse la contribución de las características propias de la enfermedad y el uso de tratamientos previos en estas diferencias, teniendo en cuenta también como se ha mencionado en el apartado de resultados, que la exposición media a la combinación ZO fue de 12,2 meses y a la monoterapia O de 6,5 meses.

Tradicionalmente, el tratamiento más utilizado para el LF tras dos líneas de tratamiento solía ser un régimen de inmunoquimioterapia (18,19,34) siempre que el paciente esté en condiciones de recibirlo. Estudios de datos en vida real muestran que aproximadamente un 30% de los pacientes en tercera línea todavía utilizan regímenes de inmunoquimioterapia (18,19). No existen datos de ensayos clínicos que hayan evaluado resultados de supervivencia de los regímenes de inmunoquimioterapia en tercera línea y los estudios de cohortes retrospectivos han observado una TRG para esta terapia en tercera línea del 84% (18) con resultados aceptables de supervivencia global, entorno a los 57 meses (34). Por dicho motivo, las guías contemplan que estos regímenes pueden tener un papel en segundas líneas o posteriores para el LF (11). Aunque las tasas de respuesta de la inmunoquimioterapia, hasta fecha de hoy, puedan ser superiores, la tasa de eventos adversos suele ser notablemente superior, y no todos los pacientes, por tanto, son considerados aptos para recibirla, debido a su situación basal, edad y comorbilidades.

Hoy en día, existen otras opciones de tratamiento disponibles las cuales incluyen los siguientes tratamientos:

Idelalisib es un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K δ) aprobado en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con LF refractario a dos líneas de tratamiento anteriores (misma indicación que ZO), con una SLP de 11 meses, una tasa de RC del 16,7% y una TRG del 55,6% (39). Este medicamento ha visto reducido su uso, debido a los eventos adversos presentados como la neumonitis, colitis y hepatitis (10)

Venetoclax es un inhibidor de BCL-2, que en combinación con bendamustina y rituximab ha mostrado tasas de respuesta completa metabólica del 75% en un ensayo clínico abierto de fase II, aunque con problemas de seguridad ya que el 93,9% de los pacientes en el brazo venetoclax-rituximab-bendamustina presentaron un evento adverso grado 3 o 4 (23). La combinación de venetoclax e ibrutinib para el LF refractario o en recaída está siendo estudiada también (NCT: 02956382). Por el momento, la combinación de estos medicamentos no cuenta con indicación autorizada ni recomendaciones formales en las guías de práctica clínica.

La combinación R² está indicada para pacientes con LF que hayan recibido al menos un tratamiento previo (40), por lo que podría compararse con ZO cuando R² se utiliza como tercera línea o posterior. Esta combinación está recomendada por las guías en pacientes con al menos una recaída si no han sido tratados previamente mediante este esquema (2,10). Estudios de vida real muestran que entorno un 6-8% de los pacientes en tercera línea son tratados con dicha combinación (18,19). Ha demostrado una SLP media de 39,4 meses en comparación con placebo y rituximab que alcanzaron medias de 13,8 meses en el tratamiento de segunda línea para el LF. En este ensayo, se incluyeron pacientes tratados a partir de una o más líneas de tratamiento. De entre ellos, un 42% de los pacientes en el brazo R² habían recibido 2 o más líneas de tratamiento. En el análisis de subgrupos los pacientes que habían recibido 2 o más líneas presentaron resultados similares de eficacia en la SLP (21). Los pacientes del brazo de tratamiento R² los eventos adversos a destacar fueron el número de citopenias, así como más estreñimiento y “exacerbación” (flare) del tumor. El 69% de los pacientes en el brazo R² presentaron algún evento adverso grado 3 o superior, porcentaje similar al observado en el caso de la combinación ZO. Se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo clínico fase III aleatorizado donde se comparará directamente la eficacia de la combinación ZO versus R² (NCT05100862).

Mosunetuzumab es un medicamento huérfano con autorización condicional en la misma indicación a zanubrutinib en combinación con obinutuzumab en el LF (41). La seguridad y eficacia fue evaluada mediante un estudio abierto de multi-cohortes en pacientes con LNH entre los que participaron 90 pacientes con LF y que al menos hubieran recibido dos terapias sistémicas previas (42). La mediana de tratamientos previos fue de 3 (intervalo 2-10). La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes en remisión completa determinado por un comité independiente, pero se utilizaron los criterios de Cheson de respuesta del año 2007 y no los de Lugano (año 2014). Posteriormente, el promotor del ensayo aportó los datos de la respuesta terapéutica utilizando los criterios de Lugano, siendo estos

similares a los de Cheson. La tasa de RC para los pacientes de LF fue del 60,0% con una media de duración de la respuesta de 29 meses y una SLP media de 17,9 meses. Los datos entre mosunetuzumab no son del todo comparables a la combinación ZO, ya que se utilizaron criterios de respuesta diferentes (Cheson versus Lugano). Existe un estudio de comparación indirecta ajustada entre mosunetuzumab y varios fármacos para el LF en recaída o refractario, pero zanubrutinib no estaba entre ellos (43). Dado el propio diseño del estudio, deben interpretarse los resultados con cautela, teniendo en cuenta también que la seguridad de las terapias no fue analizada. No obstante, este estudio prueba que mosunetuzumab podría ser superior en eficacia a idelalisib y tazemostat (fármaco todavía en estudio) pero inferior a las terapias CAR-T (43). El perfil de seguridad se debe considerar diferente debido al mecanismo de acción biespecífico de mosunetuzumab. En el total de pacientes tratados incluidos en el análisis de seguridad, un 47% de los pacientes presentaron eventos adversos graves, de entre ellos el más frecuente el síndrome de liberación de citoquinas en un 44% de los pacientes, siendo el 42% grado 1-2, un 1% grado 3 y otro 1% grado 4. Otros con importancia relevante son la fatiga, la cefalea, la hipofosfatemia, la neutropenia y la diarrea. Por dicho motivo, en la propia ficha técnica, ya se indica la necesidad de premedicar a los pacientes para evitar sobre todo el síndrome de liberación de citoquinas (41). De cualquier modo, se considera que mosunetuzumab presenta un perfil de seguridad manejable similar a otros fármacos antiCD20.

Las terapias basadas en CAR-T han demostrado su eficacia y seguridad. Existen dos terapias con indicación para el LF. En primer lugar, axicabtagene ciloleucel (axi-cel) tiene indicación para el LF refractario o en recaída tras tres o más líneas de tratamiento, es decir como 4ª línea de tratamiento. El ensayo clínico que demostró su eficacia y seguridad incluyó 124 pacientes con LF. La mediana de tratamientos previos fue de 3 (intervalo 1-10), siendo de 4 (intervalo 3-10) para los pacientes que hubieran recibido 3 o más líneas de tratamiento previo. Con una media de seguimiento de 17,5 meses, la TRG fue del 94% con un total de 79% de RC según los criterios de Lugano (44). Se han publicado datos de eficacia tras tres años de seguimiento y se ha observado que la TRG permanece en el 94% y presentan una SLP media de 40,2 meses. Próximamente se esperan la publicación de datos a 4 años de seguimiento. Se han realizado comparaciones indirectas de axi-cel con cohortes externas ajustadas observándose una TRG a favor de axi-cel (20,26). Entre estas comparaciones no se encontraba la combinación ZO. Tisagenlecleucel es otra terapia basada en tecnología CAR-T que cuenta con indicación para el LF en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento (misma indicación que la combinación ZO) (45). Su seguridad y eficacia fue analizada mediante un ensayo clínico fase de II de brazo único. La mediana de tratamientos previos fue de 4 (intervalo 2-10). Su variable principal, como axi-cel, fue la tasa de RC, medida mediante los criterios de Lugano, con un resultado del 69,1% y una TRG del 86,2% (46). Para tisagenlecleucel se disponen de datos de eficacia tras 29 meses de seguimiento, demostrándose una tasa de SLP a 2 años del 57,4%, una tasa de SG a 2 años del 87,7%, una tasa de RC del 68,1% y una TRG del 86,2% (47). Se dispone también para tisagenlecleucel de comparaciones indirectas con cohortes externas, observándose mejores resultados de eficacia también (24). El perfil de seguridad de las terapias CAR-T, presenta también características singulares. El síndrome de liberación de citoquinas es un evento adverso frecuente, ocurriendo entre un 50-90% de los casos (45,48), aunque la mayoría suelen ser leves, presentando solo un 7% de los casos un grado 3 o superior para axi-cel (44) y un 0% para tisagenlecleucel (46). El síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS por sus siglas en inglés) es otro evento adverso característico, pero solo presente en un 4% de los casos (46). Dependiendo de las CAR-T utilizadas, entre un 37 y 80% de los pacientes pueden presentar alguna sintomatología neurológica (44,46). La disminución de las cifras de hemoglobina, glóbulos blancos y plaquetas, son consideradas como muy frecuentes (>1/10 pacientes) en ambas terapias (45,48). Además, otro evento adverso típico para tener en cuenta es el elevado número de infecciones, ya que en ambos casos fue el evento adverso grado 3 más frecuente, un 15% en axi-cel para los pacientes tratados con LF y un 16% en tisagenlecleucel en la totalidad de pacientes. Usualmente, las complicaciones de las terapias CAR-T suelen ser manejables. Es la terapia que mayores tasas de RC y TRG presentan en sus respectivos estudios. También es importante contemplar, que no todos los pacientes con un LF en recaída o refractarios suelen ser considerados candidatos a esta terapia, ya que como pasaba con los regímenes de

inmunoquimioterapia, deben ser considerados pacientes con buenas condiciones físicas y presentar enfermedades con pronóstico desfavorable o de alto riesgo (2).

El trasplante tanto autólogo como alogénico ha perdido su papel en recaídas tras segunda línea, siendo recomendado generalmente por las guías en líneas de tratamiento previas (2,10). Se ha observado mediante datos de vida real que esta estrategia presenta también SLP inferiores a los dos años (18), causando además elevados eventos adversos y toxicidades. Así mismo, existen criterios de selección de pacientes candidatos a TPH, los cuales en muchas ocasiones no son cumplidos por los pacientes con LF debido a sus comorbilidades previas o edad.

Existe evidencia preliminar del uso combinado de zanubrutinib con rituximab en un ensayo clínico fase de II sin comparador, que incluyó 16 pacientes con LF refractario o en recaída tras al menos un tratamiento sistémico, y en el que se observó una TRG del 56,3%, una tasa de RC del 18,8% y una SLP a los 12 meses del 46,7% (49). En los estudios previos disponibles, en los que se observó una SLP, así como una TRG ligeramente a favor de obinutuzumab en comparación con rituximab, zanubrutinib no formaba parte de las combinaciones estudiadas (12,13,50). Cabe plantearse la plausibilidad biológica de que rituximab presente también eficacia en la terapia combinada con zanubrutinib en el LF refractario o en recaída. Los datos clínicos disponibles sobre esta combinación son muy escasos y serían necesarios más estudios para disminuir la incertidumbre sobre la magnitud de la eficacia y seguridad de la combinación fuera de indicación de rituximab con zanubrutinib.

Conclusión

La combinación zanubrutinib-obinutuzumab, ha demostrado eficacia para el tratamiento del LF en recaída o refractario tras dos líneas de tratamiento previo gracias a los resultados del estudio ROSEWOOD, un ensayo clínico fase 2, abierto, multicéntrico, internacional y aleatorizado. En general dicho estudio incluyó una población representativa de la enfermedad. Los resultados en eficacia fueron una TRG del 69,0% y una tasa de RC del 39,3%. Presenta además una mediana de SLP de 28,0 meses, lo que está en línea con las otras opciones terapéuticas disponibles. La combinación ZO presenta un perfil de toxicidad manejable, siendo los eventos adversos grado 3 más frecuentes la neutropenia (25%), trombocitopenia (16%), neumonía (15%) y anemia (5%). En el análisis de seguridad, se contabilizaron 35 muertes en el grupo ZO, de los cuales 14 fueron debidos a eventos adversos. La mayoría de las muertes tuvieron una causa infecciosa, como neumonías (1,4%), COVID-19 (1,4%), mucormicosis pulmonar (0,7%) o shock séptico (0,7%). En cuanto a la calidad de vida, el tratamiento ZO no supone un efecto deletéreo; y el grupo tratado con la combinación de zanubrutinib-obinutuzumab presentó datos de calidad de vida que, por lo general estaban a favor del tratamiento combinado.

La eficacia de esta combinación podría ser algo menor en su uso en vida real, a la espera de obtener dichos datos en estas condiciones, ya que un notable porcentaje de pacientes incluidos en el ensayo clínico pivotal (43,3%) no presentaban indicación de tratamiento (criterios GELF).

Tisagenlecleucel y mosunetuzumab pueden ser considerados como comparadores de la combinación ZO para la misma indicación de tratamiento, es decir a partir de dos o más líneas de tratamiento. En cambio, axicabtegeneloleucel es un comparador a partir de 4ª línea de tratamiento. Así mismo, la combinación R² cuenta con indicación de tratamiento a partir de segunda línea, por lo que solo podría ser considerado comparador de la combinación ZO a partir de la utilización de R² como 3ª línea de tratamiento. A pesar de esto, hoy en día no existen comparaciones directas o indirectas de estas terapias con la combinación ZO.

Aunque existen regímenes que han podido demostrar unas tasas de respuesta mayor en sus respectivos estudios, como la inmunoquimioterapia o las terapias CAR-T, no todos los pacientes son candidatos a estos tratamientos debido a, las características basales, a la edad, los tratamientos mielotóxicos previos u otras comorbilidades que no les hace susceptibles a ser tratados con estas terapias consideradas más agresivas.

Existe pues, una incertidumbre sobre el posicionamiento de ZO frente a las opciones de tratamiento disponibles en tercera línea. A pesar de ello, esta combinación ofrece una nueva opción de tratamiento para una enfermedad que cursa con sucesivas recaídas y progresiva limitación de las opciones disponibles. El tratamiento con esta combinación debería mantenerse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inasumible.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Gerard Ronda Roca. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad y, la Asociación han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

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 los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas (27,28,39,40,45,51)

Nombre	Zanubrutinib-Obinutuzumab	Rituximab-Lenalidomida	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Mosunetuzumab																
Presentación	Comprimidos 80mg/Vial 1000mg	Viales de 100 o 500mg/Comprimidos	Dispersión para perfusión	Dispersión para perfusión	Solución para perfusión																
Posología	Zanubrutinib: 320mg al día (dosis única o cada 12 horas) Obinutuzumab: 1 vial días 1,8 y 15 del C1. Día 1 de los C2 a C6. Considerar posteriormente mantenimiento con obinutuzumab. Mantenimiento máximo con obinutuzumab de 2 años.	Rituximab: 375mg/m ² cada semana durante C1 (días 1, 8, 15 y 22). Posteriormente, día 1 del ciclo Lenalidomida: 20mg días 1 a 21 del ciclo.	Infusión única	Infusión única	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ciclo</th> <th>Día</th> <th>Dosis (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">C1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>C2</td> <td>1</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>C3 y posteriores</td> <td>1</td> <td>30</td> </tr> </tbody> </table> <p>Los ciclos constan de 21 días.</p>	Ciclo	Día	Dosis (mg)	C1	1	1	8	2	15	60	C2	1	60	C3 y posteriores	1	30
Ciclo	Día	Dosis (mg)																			
C1	1	1																			
	8	2																			
	15	60																			
C2	1	60																			
C3 y posteriores	1	30																			
Indicación autorizada	En combinación con obinutuzumab en LF refractario o en recaída tras dos terapias sistémicas	LF que han recibido tratamiento previo	LF refractario o recaída después de tres o más líneas de tratamiento sistémico	LF en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos	LF en recaída o refractario que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas																

<p>Efectos adversos</p>	<p>Muy frecuentes: Infecciones respiratorias, neutropenia, trombopenia, anemia, hemorragias, diarrea, estreñimiento, erupciones cutáneas, fatiga, artromialgias.</p> <p>Frecuentes: Fibrilación y flutter auricular, mareos, neutropenia febril, petequias, púrpuras, prurito, astenia, edema periférico.</p> <p>Múltiples interacciones por CYP3A</p>	<p>Muy frecuentes: Infecciones respiratorias, exacerbaciones tumorales, neutropenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, hiporexia, cefalea, mareos, disnea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, exantema prurito, pirexia, astenia, edema periférico, hipertransaminemia</p> <p>Frecuentes: Neumonías, carcinomas de piel, depresión, insomnio, neuropatía sensorial periférica, disgeusia, disfonía, dolor orofaríngeo, sudoración nocturna, dolor muscular, mal estar general, pérdida de peso, hiperbilirrubinemia</p>	<p>Muy frecuentes: Infecciones bacterianas o víricas, anemia, neutropenia, trombocitopenia, síndrome de liberación de citoquinas (SLC), hipogammaglobulinemia, hiporexia, trastornos del sueño, cefaleas, encefalopatía, taquicardia, hemorragia, alteraciones GI.</p> <p>Frecuentes: Infecciones fúngicas, coagulopatía, reacciones relacionadas con la infusión, enfermedad del injerto contra receptor, linfocitosis hemofagocítica, alteraciones iónicas, neuropatías, edema pulmonar, hiperbilirrubinemia, fallo multiorgánico, pérdida de peso, ansiedad, insuficiencia renal.</p>	<p>Muy frecuentes: Infecciones bacterianas o víricas, anemia, neutropenia, trombocitopenia, SLC, hipogammaglobulinemia, cefalea, encefalopatía, taquicardia, hemorragia, hipotensión, tos, disnea, hipoxia, trastornos GI, erupciones cutáneas, artromialgias, pirexia, fatiga, edema, daño renal agudo</p> <p>Frecuentes: Infecciones fúngicas, coagulopatía, EICR, alteraciones iónicas, ansiedad, trastorno del sueño, neuropatía periférica, convulsiones, alteración vista, insuficiencia cardíaca, trombosis, síndrome fuga capilar, edema pulmonar, derrame pleural, síntomas gripales, astenia, fallo multiorgánico.</p>	<p>Muy frecuentes: Neutropenia, anemia, trombocitopenia, SLC, alteraciones iónicas, cefalea, diarrea, trastornos cutáneos, pirexia, escalofríos, elevación ALT</p> <p>Frecuentes: Neutropenia febril, infecciones, "brote" tumoral, elevación AST</p> <p>Poco frecuente: Síndrome de lisis tumoral (SLT)</p>
<p>Conveniencia</p>	<p>Tratamiento crónico hasta toxicidad no asumible o progresión. Medicación vía oral salvo obinutuzumab.</p>	<p>Tratamiento finito durante 12 ciclos para lenalidomida y 2 años para rituximab. Permite administrar mediación vía oral (lenalidomida)</p>	<p>Pacientes muy seleccionados y con características quizás más agresivas de la enfermedad. Necesidad de tratamiento previo con quimioterapia linfodepletiva, Premedicación con paracetamol y difenhidramina para reducir posibilidad de una reacción a la perfusión</p>	<p>Pacientes muy seleccionados y con características quizás más agresivas de la enfermedad. Necesidad de tratamiento previo con quimioterapia linfodepletiva. Premedicación con paracetamol y difenhidramina para reducir posibilidad de una reacción a la perfusión</p>	<p>Tratamiento durante 8 ciclos si RC. En caso de RP, se administra 9 ciclos adicionales, con un total de 17 ciclos. Suspender en caso de toxicidad inaceptable o progresión enfermedad</p> <p>Se debe realizar premedicación con corticoides, antihistamínico y antipirético según consta en ficha técnica.</p>

<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Obinutuzumab no forma parte de la práctica clínica habitual en nuestro país para el LF</p>	<p>Premedicación previa a rituximab. Realizar profilaxis para síndrome de lisis tumoral</p>	<p>Menor experiencia en pacientes con LF</p>	<p>Menor experiencia en pacientes con LF.</p>	<p>No se encuentra comercializado en España. Necesidad de hidratación para prevención de SLC y SLT.</p>
---	---	---	--	---	---



Tabla A2. Resultados de eficacia del estudio principal (ROSEWOOD).

	Zanubrutinib-Obinutuzumab (N=145)	Obinutuzumab (N=72)
Tasa de respuesta global (N (%))	100 (69,0%)	33 (45,8%)
IC al 95%	(60,8-76,4)	(34,0—58,0)
Valor p	0,0012	
Respuesta completa (N (%))	57 (39,3%)	14 (19,4%)
Respuesta parcial (N (%))	43 (29,7%)	19 (26,4%)
Duración de la respuesta (meses)		
Mediana (IC al 95%)	NE (25,3-NE)	14,0 (9,2-25,1)
Duración de la respuesta a los 12 meses (IC al 95%)	72,8 (62,1-80,9)	55,1 (34,4-71,6)
Duración de la respuesta a los 18 meses (IC al 95%)	69,3 (57,8-78,2)	41,9 (22,6-60,1)
Supervivencia libre de progresión (meses)		
Mediana	28,0 (16,1-NE)	10,4 (6,5-13,8)

1. NE: No estimable

Tabla A3. Comparación de la TRG, duración de la respuesta y SLP en función de los criterios GELF

	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N = 145)		Obinutuzumab (N = 72)	
	Cumplen criterios GELF (N=83)	No (N=62)	Cumplen criterios GELF (N=40)	No (N=32)
TRG (IC 95 %)	62,7 (51,3; 73,0)	77,4 (65,0; 87,1)	45,0 (29,3; 61,5)	46,9 (29,1; 65,3)
Diferencia de riesgo (IC 95 %) a	17,7 (-1,0; 36,3)	30,5 (10,4; 50,7)		
Valor de p b	0,0651	0,0030		
Media duración de respuesta (IC 95 %) (Meses)c	24,7 (8,5; 26,5)	NE (NE; NE)	12,7 (6,1; 21,6)	20,3 (2,7; NE)
SLP media (IC 95 %) (Meses) c	15,2 (9,5; 28,0)	NE (NE; NE)	11,8 (5,6; 17,5)	10,4 (4,3; 16,6)

Figura A1. Curva de Kaplan-Meier para la duración de respuesta al tratamiento según comité independiente

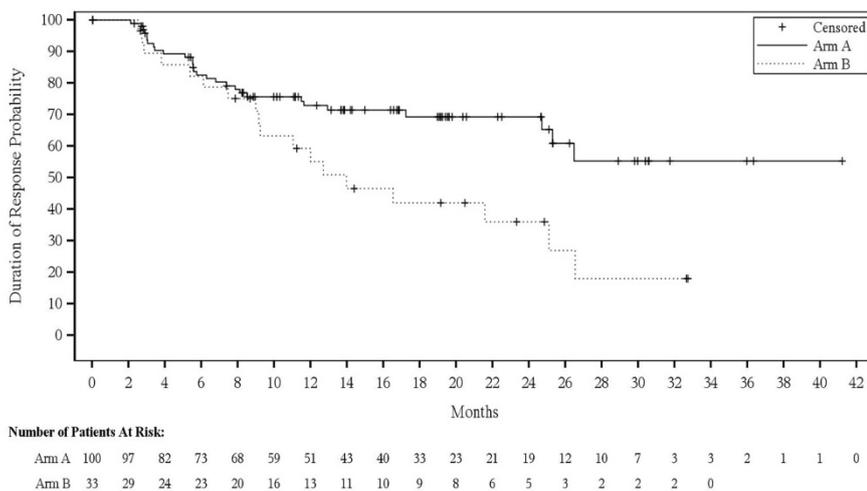


Figura A2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según comité independiente

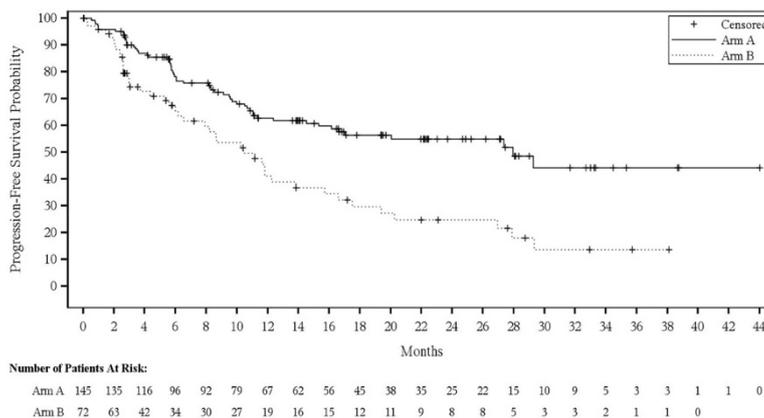


Figura A3. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global

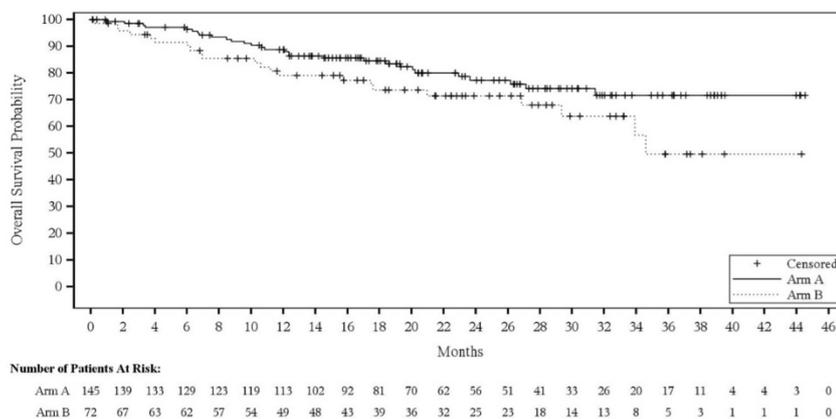
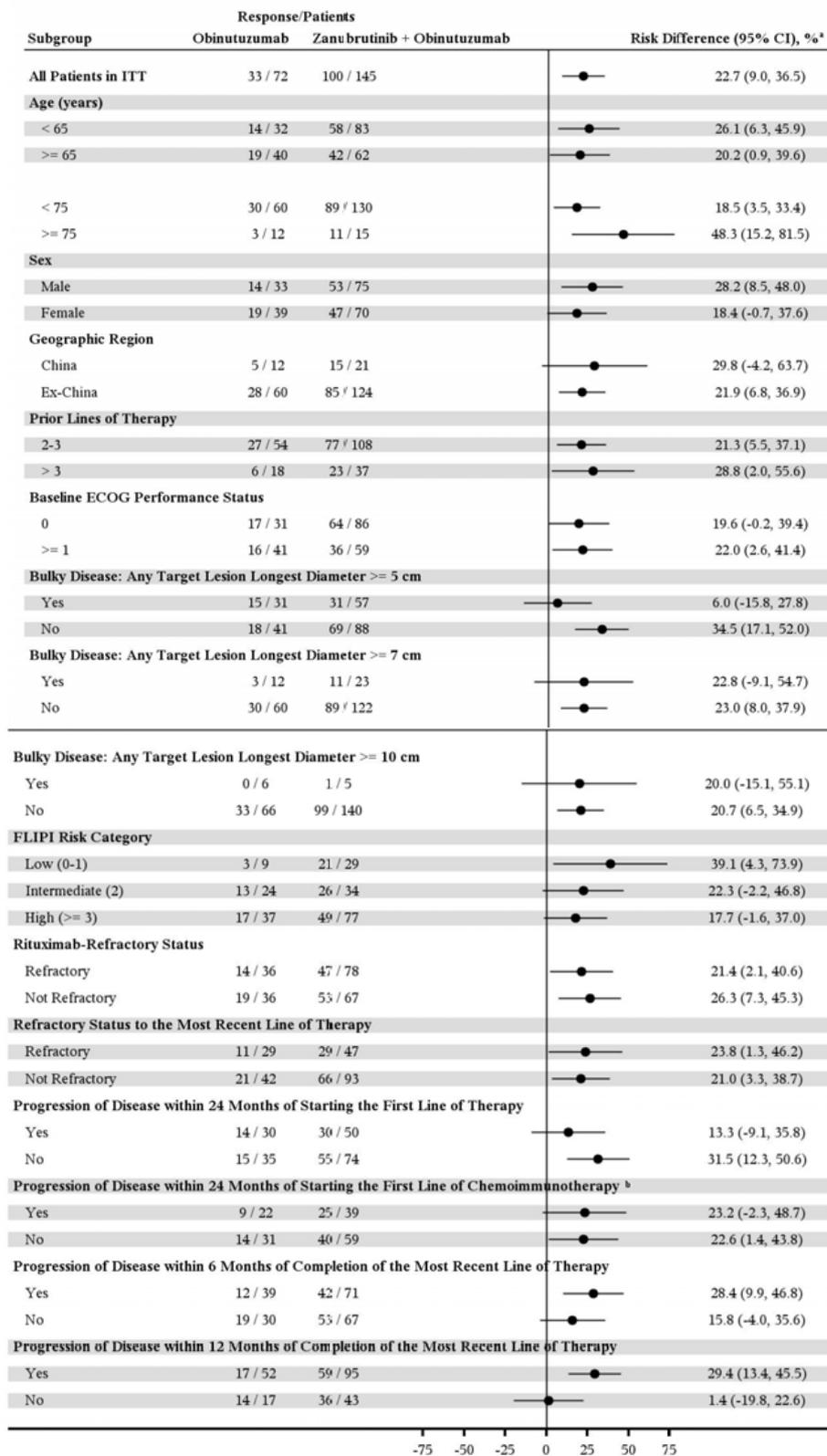


Figura A4. Análisis de subgrupos de la diferencia de riesgo en la TRG



Referencias

1. Gordon MJ, Smith MR, Nastoupil LJ. Follicular lymphoma: The long and winding road leading to your cure? *Blood Rev* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jan 6];57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908982/>
2. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jan 6];32(3):298–308. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249059/>
3. Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C, Gonzalez-Barca E, de Villambrosia SG, Córdoba R, et al. RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Feb 1];99(4):799–808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076827/>
4. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, Rivero A, Garrote M, Balagué O, et al. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood Cancer Journal* 2020 10:3 [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2024 Feb 1];10(3):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41408-020-0299-0>
5. Magnano L, Alonso-Alvarez S, Alcoceba M, Rivas-Delgado A, Muntañola A, Nadeu F, et al. Life expectancy of follicular lymphoma patients in complete response at 30 months is similar to that of the Spanish general population. *Br J Haematol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Jan 6];185(3):480–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30793290/>
6. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, Younes A, von Keudell G, López-Guillermo A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jan 11];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831752/>
7. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Jan 19];184(5):753–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515755/>
8. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Arnason JEA. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 2];63(1):54–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34510995/>
9. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer Journal* 2020 10:7 [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2024 Feb 7];10(7):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41408-020-00340-z>
10. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma Folicular. 2022.
11. Casulo C. How I manage patients with follicular lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jan 6];186(4):513–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31173345/>
12. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, Cartron G, Cunningham D, Dyer MJS, et al. Obinutuzumab Versus Rituximab Immunochemotherapy in Previously Untreated iNHL: Final Results From the GALLIUM Study.

- Hemasphere [Internet]. 2023 Jul 30 [cited 2024 Jan 11];7(7):E919. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37404773/>
13. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Oct 5 [cited 2024 Jan 11];377(14):1331–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28976863/>
 14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de obinutuzumab (Gazyvaro®) en primera línea de linfoma folicular. 2019.
 15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de obinutuzumab (Gazyvaro®) en segunda línea de linfoma folicular. 2019.
 16. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Aug 10 [cited 2024 Jan 11];33(23):2516–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26124482/>
 17. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández-García MT, et al. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure without the need for immunotherapy. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jan 6];12(4):194–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319058/>
 18. Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, Habermann TM, Lossos IS, Wang Y, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. *Lancet Haematol*. 2022 Apr;9(4):e289–300.
 19. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, Bobillo S, Patel AR, Nahas M, et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica*. 2022 Oct 20;108(3):822–32.
 20. Palomba ML, Ghione P, Patel AR, Nahas M, Beygi S, Hatswell AJ, et al. A 24-month updated analysis of the comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs. SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 6];23(2):199–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36723678/>
 21. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 14];37(14):1188–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30897038/>
 22. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Jan 27];23(8):1055–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35803286/>
 23. Zinzani PL, Flinn IW, Yuen SLS, Topp MS, Rusconi C, Fleury I, et al. Venetoclax-rituximab with or without bendamustine vs bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood* [Internet]. 2020 Dec 12 [cited 2024 Feb 14];136(23):2628. Available from: [/pmc/articles/PMC7735159/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35803286/)
 24. Salles G, Schuster SJ, Dreyling M, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM, et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv* [Internet]. 2022 Nov 22 [cited 2024 Jan 6];6(22):5835–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35973192/>

25. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jan 6];23(1):91–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34895487/>
26. Ghione P, Palomba ML, Patel AR, Bobillo S, Deighton K, Jacobson CA, et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2022 Aug 25;140(8):851–60.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Brukinsa® [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211576001/FT_1211576001.html
28. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency. EPAR Brukinsa®. 2023.
29. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, Bijou F, De Oliveira AC, Song Y, et al. ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Nov 20 [cited 2024 Jan 6];41(33):5107–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37506346/>
30. Wolska-Washer A, Robak T. Zanubrutinib for the treatment of lymphoid malignancies: Current status and future directions. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 6];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37035197/>
31. Guo Y, Liu Y, Hu N, Yu D, Zhou C, Shi G, et al. Discovery of Zanubrutinib (BGB-3111), a Novel, Potent, and Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *J Med Chem* [Internet]. 2019 Apr 27 [cited 2024 Feb 4];62(17):7923–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381333/>
32. Tullemans BME, Karel MFA, Léopold V, ten Brink MS, Baaten CCFMJ, Maas SL, et al. Comparison of inhibitory effects of irreversible and reversible Btk inhibitors on platelet function. *EJHaem* [Internet]. 2021 Nov [cited 2024 Feb 4];2(4):685–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35845214/>
33. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Sep 20 [cited 2024 Feb 29];32(27):3059–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113753/>
34. Kanters S, Ball G, Kahl B, Wiesinger A, Limbrick-Oldfield EH, Sudhindra A, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥ 2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Feb 8];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36690960/>
35. Zhu R, Lu D, Chu YW, Chai A, Green M, Zhang N, et al. Assessment of Correlation Between Early and Late Efficacy Endpoints to Identify Potential Surrogacy Relationships in Non-Hodgkin Lymphoma: a Literature-Based Meta-analysis of 108 Phase II and Phase III Studies. *AAPS J* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Feb 23];19(3):669–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28224402/>
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Gazyvaro® [Internet]. [cited 2024 Feb 7]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114937001/FT_114937001.html
37. Maddocks K, Barr PM, Cheson BD, Little RF, Baizer L, Kahl BS, et al. Recommendations for Clinical Trial Development in Follicular Lymphoma. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Jan 6];109(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040699/>



38. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquières H, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Feb 8];91(11):1096–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465588/>
39. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica idelalisib [Internet]. [cited 2024 Feb 4]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114938001/FT_114938001.html
40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica lenalidomida [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85603/FT_85603.html
41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Lunsumio® [Internet]. [cited 2024 Feb 14]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221649001/FT_1221649001.html
42. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Feb 7];23(8):1055–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35803286/>
43. Bosch F, Kuruvilla J, Vassilakopoulos TP, Maio D Di, Wei MC, Zumofen MHB, et al. Indirect Treatment Comparisons of Mosunetuzumab With Third- and Later-Line Treatments for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Feb 14];24(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37981564/>
44. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Feb 14];23(1):91–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34895487/>
45. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Kymriah® [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181297001/FT_1181297001.html
46. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Feb 14];28(2):325–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921238/>
47. Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood* [Internet]. 2024 Apr 25 [cited 2024 Apr 30];143(17):1713–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38194692/>
48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Yescarta® [Internet]. [cited 2024 Feb 14]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181299001/FT_1181299001.html
49. Zhang Q, Tao R, Li Z, Guo H, Ji M, Zhang L, et al. A phase II study of Zanubrutinib in combination with rituximab in patients with relapsed/refractory aggressive and indolent B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 6];63(10):2503–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35855547/>
50. Berger T, Shochat T, Aumann S, Nachmias B, Goldschmidt N, Horesh N, et al. Rituximab versus obinutuzumab-based first-line chemoimmunotherapy for follicular lymphoma—a real-world multicenter retrospective cohort study. *Ann Hematol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Jan 11];102(8):2127–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37335322/>
51. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Rituximab [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98067001/FT_98067001.html

