

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-434/V1/04032026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pirtobrutinib (Jaypirca®) indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK

Fecha de publicación: 04 de marzo de 2026

En el momento actual, este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción.....	1
Pirtobrutinib (Jaypirca®)	3
Farmacología	3
Eficacia.....	3
Estudio BRUIN CLL-321.....	4
Seguridad.....	7
Discusión	9
Conclusión.....	16
Grupo de expertos	17
Anexo.....	18
Referencias.....	22

Introducción

La leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLP) son neoplasias malignas de células B incurables que se caracterizan por la proliferación clonal y la acumulación de células B maduras, típicamente CD5 positivas, en la sangre, la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo, lo que provoca un debilitamiento del sistema inmunológico y un aumento del riesgo de infecciones en los pacientes (1). La LLC y el LLP son idénticas desde el punto de vista patológico e inmunofenotípico, ambas se originan a partir de linfocitos B, pero se presentan con diferentes manifestaciones según el lugar donde se encuentren las células patológicas (2). Ambas se tratan de manera similar (3,4).

La LLC tiene una incidencia estimada de 4,7 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y es la forma más común de leucemia crónica en EEUU y Europa (5). Según los datos de los registros oncológicos europeos, la tasa bruta de incidencia de la leucemia linfocítica crónica (LLC) entre los años 2000 y 2002 fue de 4,92 casos por cada 100.000 habitantes, con una tasa de 5,87 en hombres y 4,01 en mujeres (6). Se estima que la prevalencia total de la LLC y LLP en la Unión Europea es de aproximadamente 5 por cada 10.000 habitantes (3), esta incidencia aumenta a más de 30 casos por 100.000 habitantes/año en población anciana de más de 80 años (7). Aunque la incidencia de la enfermedad se ha mantenido estable durante las últimas dos décadas, la mortalidad ha disminuido progresivamente, con una estimación

de 4.460 muertes en 2025 (0,7 % de todas las muertes por cáncer) y una tasa de mortalidad de 1,1 por 100.000 personas por año. La supervivencia relativa a cinco años ha mejorado notablemente, pasando del 65,1 % en 1975 al 88,5 % en 2024 (8). La mediana de edad al diagnóstico es de 72 años y solo el 10 % de los pacientes son diagnosticados antes de los 55 años. La LLC es más frecuente en el sexo masculino con una proporción 2:1 (7).

Su presentación y curso clínico son altamente variables, y van desde una enfermedad asintomática e indolente que puede no requerir tratamiento (en aproximadamente el 30 % de los pacientes) hasta una enfermedad activa en pacientes que presentan síntomas inflamatorios o relacionados con las células B como pérdida de peso, sudoración nocturna y fiebre, fatiga, infecciones recurrentes o complicaciones autoinmunes. La infección es uno de los problemas clínicos más importantes en los pacientes con LLC (3).

El diagnóstico de LLC requiere la presencia de ≥ 5000 linfocitos B/ μ L en sangre periférica durante al menos 3 meses. La clonalidad de los linfocitos B circulantes debe confirmarse mediante citometría de flujo. Las células leucémicas que se encuentran en el frotis de sangre son, típicamente, linfocitos pequeños y maduros con un borde citoplasmático estrecho y un núcleo denso sin nucléolos perceptibles y con cromatina parcialmente agregada. Estas células pueden encontrarse mezcladas con células más grandes o atípicas, células hendidas o prolinfocitos, que pueden representar hasta el 55 % de los linfocitos sanguíneos (9). Para poder evaluar el pronóstico y la predicción de respuesta, se debe realizar un estudio citogenético en sangre periférica mediante hibridación in situ fluorescente (FISH), incluyendo al menos el estudio de alteraciones en los cromosomas 11 (deleción 11q), 12 (trisomía 12), 13 (deleción 13q) y 17 (deleción 17p), además se debe realizar estudio de mutaciones del gen TP53 (TP53mut) (en el diagnóstico y antes de iniciar una nueva línea de tratamiento) y del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGHV), que únicamente se analiza en el momento del diagnóstico, debido a la inmutabilidad de la misma (10,11).

Se debe iniciar tratamiento en los pacientes con enfermedad activa (tanto en 1ª línea como en las recaídas) que se define por la presencia de uno de los criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL). Las recomendaciones de tratamiento dependen de la presencia o no de factores pronósticos adversos tales como: del(17p), TP53mut, del(11q) y el estado mutacional de IGHV (mutado/no mutado), así como del estado funcional del paciente, la presencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes (12). Para el tratamiento de primera línea, tanto las guías americanas (NCCN, versión 1.2026), como las europeas (ESMO, actualizadas en 2024) y españolas (GELLC, actualizada en 2024), en su algoritmo terapéutico, dividen a los pacientes en función de comorbilidades, estado mutacional de IGHV y la presencia de deleciones del(11q), del(17p) y mutación TP53mut (13–15).

Los pacientes con LLC constituyen una población heterogénea con distintos estados mutacionales y diferentes comorbilidades. En los últimos años, se han ido incorporando nuevos medicamentos al arsenal terapéutico de la LLC, tanto en 1ª línea como en líneas posteriores (refractoriedad/recaída). Aparte de los esquemas de quimio-inmunoterapia más clásicos, se dispone en la actualidad de otras opciones terapéuticas recomendadas por las guías ESMO y GELLC, donde las terapias dirigidas se posicionan de forma preferente a la quimio-inmunoterapia, como los inhibidores del receptor célula B (acalabrutinib (16), zanubrutinib (17), ibrutinib (18) e idelalisib (19)) e inhibidores de BCL2 (venetoclax (20)) que bien en monoterapia o algunos en combinación con un antiCD20, están indicados en 1ª línea y en situación de recaída y/o refractoriedad. La elección del tipo de tratamiento de rescate se realiza en función del tratamiento previo recibido, el pronóstico biológico de la enfermedad (del(17p) y/o mutación de TP53 y estado mutacional IGHV), la presencia de comorbilidades (cardiopatía, insuficiencia renal...), tratamientos concomitantes que reciba el paciente, preferencia del paciente y la disponibilidad de administración y manejo en la unidad de hematología (15). Según la guía GELLC de práctica clínica, en aquellos pacientes intolerantes a un iBTK covalente se recomienda la sustitución por otro iBTK covalente alternativo; aquellos pacientes recaídos a un iBTK covalente, se recomienda como primera opción el tratamiento con venetoclax-rituximab, ya que el 65-70 % de pacientes tratados con iBTK covalentes presentan mutaciones adquiridas tras el uso de éstos (más frecuentes BTK-C481S y PLCG2); para pacientes recaídos o intolerantes a un iBCL2, se recomienda cambio a un iBTK o retratamiento con venetoclax-rituximab; por último, para pacientes doble refractarios a iBTK e iBCL2 previos, la opción es incluir al paciente en ensayo clínico, si el paciente es joven se consideraría

la posibilidad de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Por último, esta guía menciona la opción de tratamiento con iBTKs no covalentes como pirtobrutinib (no incluidos en el algoritmo por no estar disponibles), para aquellos pacientes recaídos a un iBTK covalente y para aquellos doble refractarios (iBTK + iBCL2 previos) (21). Pirtobrutinib, fármaco objeto de este informe, es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK) no covalente con una nueva indicación para LLC en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK (3,22). Ver Tabla 1 del Anexo de características diferenciales comparadas con las principales opciones terapéuticas.

Pirtobrutinib (Jaypirca®)

Pirtobrutinib ha sido autorizado para una nueva indicación para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK.

También dispone de autorización en la UE para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK, *por sus siglas en inglés*).

Pirtobrutinib se presenta en comprimidos recubiertos con película de 50 y 100 mg. La dosis recomendada es de 200 mg al día, y ésta debe interrumpirse cuando el paciente experimente los siguientes acontecimientos adversos hasta que consiga recuperación a grado 1 o a nivel basal:

- Neutropenia de grado 3 con fiebre y/o infección
- Neutropenia de grado 4 que dure ≥ 7 días
- Trombocitopenia de grado 3 con hemorragia
- Trombocitopenia de grado 4
- Toxicidad no hematológica de grado 3 ó 4

El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Farmacología

Pirtobrutinib es un inhibidor reversible no covalente de la BTK. La BTK es una proteína de señalización de las vías del receptor de antígenos del linfocito B (BCR, por sus siglas en inglés) y del receptor de citoquinas. En los linfocitos B, la señalización de la BTK provoca la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B. Pirtobrutinib se une a la BTK natural y a la BTK con mutaciones C481, lo que provoca la inhibición de la actividad quinasa de la BTK. La vida media de pirtobrutinib es de 20 horas, permitiendo mantener unas tasas de inhibición de la BTK de manera continua por encima de IC90 durante las 24h del intervalo de dosis.

Pirtobrutinib se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 85% y un tiempo para alcanzar la concentración máxima de 2 h. La administración con alimentos reduce la concentración máxima un 23% y la retrasa 1 h, pero no disminuye la cantidad total absorbida. Se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos por CYP3A4, UGT1A8 y UGT1A9, aunque no se observó ningún efecto clínicamente significativo de la modulación del CYP3A4 en la exposición a pirtobrutinib. El 37% se elimina en heces y el 57% por orina (18% y 10% sin metabolizar, respectivamente).

Eficacia

La eficacia de pirtobrutinib se evaluó mediante el estudio 20020 (BRUIN CLL-321) (NCT04666038) (3,23).

Estudio BRUIN CLL-321

La eficacia de pirtobrutinib en pacientes pretratados con LLC con un inhibidor de BTK se evaluó en un ensayo clínico (EC) aleatorizado, multicéntrico, internacional, abierto y controlado activamente.

En el estudio participaron 238 pacientes con LLC/LLP que habían sido tratados previamente con un inhibidor de BTK. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir pirtobrutinib administrado (brazo A) por vía oral una vez al día a una dosis de 200 mg hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o a recibir a elección del investigador (brazo B):

- Idelalisib más rituximab (IdelaR): Idelalisib 150 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en combinación con 8 perfusiones de rituximab (375 mg/m² por vía intravenosa el día 1 del ciclo 1, seguido de 500 mg/m² cada 2 semanas las 4 siguientes dosis y cada 4 semanas las 3 últimas dosis), con una duración de ciclo de 28 días.
- Bendamustina más rituximab (BendaR): Bendamustina 70 mg/m² por vía intravenosa (días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días), en combinación con rituximab (375 mg/m² por vía intravenosa el día 1 del ciclo 1, luego 500 mg/m² el día 1 de los ciclos siguientes), durante un máximo de 6 ciclos.

La aleatorización se estratificó según el estado de deleción 17p (sí/no) y la recepción de tratamiento previo con venetoclax (sí/no). De los 238 pacientes totales, 119 fueron asignados a pirtobrutinib en monoterapia, 82 a IdelaR y 37 a BendaR. Tras confirmarse la progresión de la enfermedad, los pacientes aleatorizados a IdelaR o BendaR tuvieron la opción de pasar a la monoterapia con pirtobrutinib.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) de pirtobrutinib en monoterapia en comparación con la elección del investigador (IdelaR o BendaR).

Los pacientes incluidos debían tener:

- > 18 años;
- diagnóstico confirmado de LLC/LLP según criterios de iwCLL 2018:
 - a) Células B que coexpresan el antígeno de superficie CD5 junto con al menos un antígeno de célula B (CD19, CD20, CD23) y restricción de cadena ligera κ o λ .
 - b) $\geq 5 \times 10^9$ linfocitos B/L (5000/ μ L). En pacientes con LLP, se permite el antecedente de $\geq 5 \times 10^9$ linfocitos B/L (5000/ μ L) en sangre periférica.
 - c) Los prolinfocitos pueden representar $\leq 55\%$ de los linfocitos sanguíneos.
- Requisito del tratamiento conforme a los criterios iwCLL 2018 para el inicio de la terapia, de modo que se cumpla al menos unos de los siguientes criterios:
 - a) Evidencia de insuficiencia medular progresiva, manifestada por el desarrollo o empeoramiento de anemia (como hemoglobina < 10 g/dl) y/o trombocitopenia (como plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$).
 - b) Esplenomegalia masiva (es decir, borde del bazo ≥ 6 cm por debajo del reborde costal izquierdo) o progresiva o sintomática (≥ 13 cm).
 - c) Ganglios linfáticos masivos (es decir, ≥ 10 cm en su diámetro máximo) o linfadenopatía progresiva o sintomática.
 - d) Linfocitosis progresiva con un aumento $> 50\%$ en un período de 2 meses o tiempo de duplicación linfocitaria < 6 meses. Se deben descartar factores que contribuyan a la linfocitosis, además de la LLC/LLP (p. ej., infecciones, administración de esteroides).

- e) Complicaciones autoinmunes, como anemia o trombocitopenia, que responden mal a los corticosteroides.
- f) Afectación extraganglionar sintomática o funcional (p. ej., piel, riñón, pulmón, columna vertebral).
- Estado de delección de 17p conocido (tipo salvaje para el locus 17p o positivo para delección de 17p) mediante FISH, según lo indicado en el Protocolo v6.0, Sección 1.2.2, Apéndice 16.1.1.
- Tratamiento previo con un inhibidor covalente de BTK, en investigación o aprobado, ya sea solo o en combinación con otros agentes. Los pacientes pueden haber recibido un número ilimitado de líneas de terapia previa.
- ECOG 0-2.
- función orgánica adecuada, según lo definido en el protocolo del estudio.
- Los pacientes deben haber tenido los siguientes períodos de lavado antes del CID1 planificado:
 - a) Agentes dirigidos o quimioterapia citotóxica: 5 vidas medias o 2 semanas, lo que sea más corto.
 - b) Anticuerpos monoclonales terapéuticos anticancerígenos: 4 semanas; los pacientes que cambian de tratamiento no están obligados a observar este período de lavado antes de comenzar el tratamiento de cambio de tratamiento. c) Radioterapia paliativa de campo limitado: 7 días
 - d) Radioterapia de campo amplio ($\geq 30\%$ de la radioterapia de médula ósea o cerebro completo): 28 días

Los criterios de exclusión fueron:

- Transformación de Richter conocida o sospechada a linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), leucemia prolinfocítica o linfoma de Hodgkin en cualquier momento antes de la inclusión del estudio.
- Antecedentes conocidos o sospechados de afectación del sistema nervioso central (SNC) por LLC/LLP.
- Pacientes que hayan experimentado un episodio hemorrágico mayor con un inhibidor de BTK previo.
- Neoplasia maligna secundaria activa; son elegibles los pacientes con una neoplasia maligna secundaria tratada que estén en remisión, con una esperanza de vida superior a 2 años y con la aprobación documentada del patrocinador. Ejemplos:
 - a) Cáncer de piel no melanomatoso o melanoma lentigo maligno tratados adecuadamente sin evidencia actual de enfermedad.
 - b) Carcinoma cervical in situ tratado adecuadamente sin evidencia actual de enfermedad.
 - c) Cáncer de mama localizado (p. ej., sin ganglios linfáticos) tratado con intención curativa, sin evidencia de enfermedad activa durante más de 3 años y en tratamiento hormonal adyuvante.
 - d) Cáncer de próstata localizado en vigilancia activa.
- Antecedentes de linfoma de Hodgkin o LNH tratado y curado en los 5 años posteriores al diagnóstico.
- Cirugía mayor, dentro de las 4 semanas previas al inicio planificado del tratamiento del estudio.
- Antecedentes de neumonitis inducida por fármacos en curso.
- Lesión hepática inducida por fármacos en curso, cirrosis biliar primaria y/u obstrucción extrahepática causada por colelitiasis, y cirrosis hepática.
- Antecedentes de terapia con TCM o CAR-T alogénica o autóloga en los últimos 60 días.
- Exposición previa a un inhibidor no covalente (reversible) de BTK.
- Uso concurrente de un agente en investigación o terapia anticancerígena, excepto terapia hormonal.

La variable principal es la SLP evaluada por un Comité Independiente de Revisión (CIR) y definida por el tiempo desde la aleatorización hasta que se produzca progresión de la enfermedad documentada por el CIR, según los criterios iwCLL 2018, o muerte por cualquier causa en ausencia de progresión de enfermedad documentada.

Las variables secundarias fueron:

- Supervivencia global (SG): evaluada por el investigador y definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.
- SLP: evaluada por el investigador según los criterios iwCLL 2018.
- Tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT *por sus siglas en inglés*): evaluado por el investigador y definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la siguiente terapia anticancerosa sistémica para la LLC, el inicio del tratamiento con pirtobrutinib en los pacientes del brazo B (*crossover*), o a la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.
- Supervivencia libre de evento (SLE): evaluado por el investigador y definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o el comienzo del nuevo tratamiento para LLC o la discontinuación del tratamiento debido a toxicidad o muerte, lo que ocurra primero.
- Tasa de respuesta global (TRG): evaluado por el investigador y el CIR, definido como el número de pacientes que alcanzan una mejor respuesta general (BOR) de respuesta completa (CR), respuesta completa con recuperación incompleta de la médula ósea (CRi), respuesta parcial nodular (nPR) o RP en el momento o antes del inicio de la terapia contra el cáncer posterior, dividido por el número total de pacientes asignados aleatoriamente a cada brazo de tratamiento.
- Duración de la respuesta (DoR *por sus siglas en inglés*): evaluado por el investigador y el CIR y definido como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera respuesta documentada hasta la primera fecha de documentación de progresión de la enfermedad según los criterios de iwCLL 2018, o la fecha de fallecimiento por cualquier causa en ausencia de progresión de la enfermedad documentada.

También se evaluará los resultados aportados por el paciente (PRO), como el tiempo de empeoramiento (TTW *por sus siglas en inglés*) de los síntomas relacionados con LLC/LLP, y TTW de la función física.

Resultados del estudio

Con respecto las características basales de la población estudiada la mayoría fueron hombres (69,7 %; n = 166) aunque la distribución entre los brazos de tratamiento estuvo equilibrada. La población fue predominantemente blanca (81,1 %; n = 193) y la edad media de los pacientes fue de 67 años (rango 42-90 años). La mayoría de los participantes tenía entre 65 y 75 (41,2 %; n = 98) seguidos por los de 50 a 65 años (34,0 %; n = 81). Con respecto a las características basales de la enfermedad, la mayoría de los pacientes tenían histología de LLC (91,2 %; n = 217) y un ECOG de 0 (42,4%; n = 101) o de 1 (50,4 %; n = 120). La presencia de delección 17p fue un 32,8 % (n = 39) en el brazo A y de un 36,1 % (n = 43) en el brazo B, y el estado de mutación "no mutada" de IGHV fue del 75,6 % (n = 90) en el brazo A y de 62,2 % (n = 74) en el brazo B. Las características de los pacientes del brazo B que cruzaron para recibir tratamiento con pirtobrutinib (42 %; n = 50), fueron comparables a las de los 69 pacientes que no lo hicieron. La mediana de edad de los pacientes que cruzaron al tratamiento fue de 69,5 mientras que las de los pacientes que no cruzaron fue de 66 años.

Todos los pacientes, los que cruzaron al tratamiento como los que no, había recibido una mediana de 3 líneas de tratamiento previas, y todos había recibido iBTK. El 85 % (n = 100) del brazo A y el 89,1 % (n = 106) del brazo B habían recibido ibrutinib previamente, mientras que acalabrutinib recibieron un 14,3 % (n = 17) y un 16,5 % (n = 20) respectivamente. El 50,4 % (n = 60) de pacientes de ambos brazos habían recibido venetoclax previamente y un 72,3 % (n = 86) del brazo A y un 69,6 % (n = 83) del brazo habían recibido un antiCD20.

Específicamente, el 44 % de los pacientes que cruzaron el tratamiento y el 55,1 % de los pacientes que no cruzaron el tratamiento habían recibido venetoclax previamente.

Los resultados de la variable principal (SLP) a fecha de corte de 29 de agosto de 2024 fueron para el brazo A una mediana de 13,96 meses (IC 95 %: 11,24 a 16,46) y para el brazo B de 8,74 meses (IC 95 %: 8,08 a 10,38), con un HR de 0,536 (IC 95 %: 0,385 a 0,746; $p = 0,0002$) (Figura 1) y una mediana de seguimiento para el brazo A de 19,35 meses (IC 95 %: 16,66 a 22,14) y de 17,74 meses (IC 95 %: 13,93 a 22,90) para el brazo B.

Resultados variables secundarias (29 de agosto de 2024):

Con respecto a la SG, la mediana de seguimiento fue de 20,37 (IC 95 %: 18,23 a 21,88) meses para pirtobrutinib y de 19,22 (IC 95 %: 18,10 a 21,69) para el brazo de elección del investigador, fallecieron 38 pacientes (32,0 %) en el brazo de pirtobrutinib y 32 pacientes (27,0 %) en el brazo de elección del investigador. La mediana de SG fue de 29,7 meses (IC del 95 %: 27,1 a NE) en el grupo de pirtobrutinib y no se alcanzó en el grupo elegido por el investigador (IC 95 %: 28,88 a NE). El HR fue de 1,090 (IC del 95 %: 0,679 a 1,749; $p = 0,7202$) (Figura 2).

La SLP basada en la evaluación del investigador, con una mediana de seguimiento para el brazo A de 19,38 meses (16,72 a 21,98) y para el brazo B de 17,54 (13,93 a 22,90) fue una mediana de 15,28 meses (IC 95 %: 12,81 a 19,94) y de 9,20 meses (IC 95 %: 7,33 a 10,64) para el brazo A y B respectivamente, con un HR de 0,475 (IC 95 %: 0,338 a 0,669; $p < 0,0001$) (Figura 3).

La TRG evaluada por el investigador fue de 66,4 % (IC 95 %: 57,15 a 74,78) para el brazo A y del 48,7 % (IC 95 %: 39,47 a 58,07) para el brazo B con un valor de p de 0,0062. La TRG evaluada por el CIR fue de 48,7 % (IC 95 %: 39,47 a 58,07) para el brazo A y de 38,7 % (IC 95 %: 29,87 a 48,02) para el brazo B con un valor de p de 0,1100.

La DoR evaluada por el investigador fue una mediana de 13,86 meses (IC 95 %: 11,07 a 19,12) y de 9,36 (IC 95 %: 7,23 a 13,73) para el brazo A y B respectivamente, con un HR de 0,542 (IC 95 %: 0,337 a 0,871; $p = 0,0104$). La DoR evaluada por el CIR fue una mediana de 13,77 meses (IC 95 %: 11,07 a NE) y de 11,86 (IC 95 %: 8,25 a 14,75) para el brazo A y B respectivamente, con un HR de 0,641 (IC 95 %: 0,365 a 1,126; $p = 0,1195$).

La SLE evaluada por el investigador fue una mediana de 14,06 meses (IC 95 %: 11,40 a 16,95) para el brazo A y de 7,62 meses (IC 95 %: 4,80 a 8,80) para el brazo B con un HR de 0,387 (IC 95 %: 0,280 a 0,534; $p < 0,0001$).

La TTNT fue una mediana de 23,95 meses (IC 95 %: 17,84 a 29,67) para el brazo A y de 10,91 meses (IC 95 %: 8,74 a 12,48) para el brazo B con un HR de 0,365 (IC 95 %: 0,254 a 0,524; $p < 0,0001$).

El tiempo hasta el empeoramiento (TTW) de los síntomas relacionados con la LLC/LLP reportados por los propios pacientes no mostró diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento, con un HR de 0,97 (IC 95 %: 0,46 a 2,0) en el análisis final de PRO.

Seguridad

Los principales datos de seguridad de pirtobrutinib presentados en la solicitud de autorización para esta nueva indicación proceden del EC pivotal BRUIN CLL-321. Estos datos de seguridad se ven respaldados con pacientes del estudio 18001 que recibieron al menos una dosis de pirtobrutinib como monoterapia con una dosis inicial de 200 mg una vez al día sin aumento posterior de la dosis (OMTSAS-200; $n = 588$). También se incluyen datos de seguridad de un subgrupo de pacientes con LLC/LLP (CSAS-200; $n = 220$).

Estudio BRUIN CLL-321

La mediana de duración del tratamiento fue de 15,05 meses (rango: 0,10 a 33,41 meses) para los pacientes que recibieron pirtobrutinib en el brazo A; de 7,08 meses (0,30 a 29,01 meses) y 5,49 meses (rango: 0,92 a 6,90 meses) para los que

recibieron idelalisib y rituximab; y de 4,73 meses (rango: 0,92 a 12,19 meses) y 4,70 meses (rango: 0,92 a 12,16 meses) para los que recibieron bendamustina y rituximab.

La mayoría de los pacientes experimentaron al menos un evento adverso (EA) tanto en el brazo A (93,1 %; n = 108) como en el brazo B (98,2 %; n = 107). Los EA de grado ≥ 3 se observaron en 67 pacientes (77,7 %) del brazo A y en 80 pacientes (73,4,2 %) del brazo B. Los EA relacionados con el tratamiento se presentaron en 71 pacientes (61,2 %) y 90 pacientes (82,6 %) del brazo A y B respectivamente. Los EA graves se notificaron en 55 pacientes (47,4 %) del brazo A y en 51 pacientes (46,8 %) del brazo B. Veinte pacientes (17,2 %) suspendieron el tratamiento con pirtobrutinib, de los cuales seis pacientes (5,2 %) lo interrumpieron debido a un EA relacionado con el tratamiento. En el brazo B, 38 (34,9 %) pacientes suspendieron el tratamiento, de los cuales 23 (21,1 %) fueron relacionados con el tratamiento. Lo EA mortales ocurrieron en 12 pacientes (10,3 %) del brazo A y en 10 (9,2 %) pacientes del brazo B, ninguno considerado relacionado con pirtobrutinib y uno relacionando con BendaR.

Los EA más comunes en el brazo A fueron neumonía (22,4 %), anemia (19,8 %), neutropenia (18,1 %), tos (16,4 %), diarrea (16,4 %), COVID-19 (12,9 %), pirexia (12,9 %), fatiga (11,2 %), descenso recuento de neutrófilos (7,8 %), vómitos (6,9 %), incremento ALT (3,4 %) y pérdida de peso (3,4 %). Los EA más comunes en el brazo B fueron, diarrea (31,2 %), pirexia (26,6 %), fatiga (20,2 %), náuseas (20,2 %), COVID-19 (18,3 %), anemia (17,4 %), tos (17,4 %), descenso del recuento de neutrófilos (17,4 %), vómitos (17,4 %), incremento ALT (17,4 %), reacciones relacionadas con la infusión (17,4 %), pérdida de peso (16,5 %) y neutropenia (15,6 %).

La tasa de incidencia ajustada por exposición (IR, expresada por 100 paciente-año) tras normalizar por la duración del tratamiento, muestra que los EA más comunes ajustados para el brazo A fueron 17,7 para neumonía, 15,7 para anemia, 14,3 para neutropenia y 13,0 para diarrea, mientras que en el brazo B las tasas correspondientes fueron notablemente superiores para diarrea (48,8), pirexia (41,6), náuseas y fatiga (31,6 cada una), y anemia (27,3).

Lo EA graves que se produjeron en > 2 % de pacientes fueron para el brazo A neumonía (15,5 %), neumonía por COVID-19 (3,4 %), anemia (2,6 %), COVID-19 (1,7 %) y pirexia (1,7 %). Los EA graves para el brazo B fueron neumonía (11 %), COVID-19 (4,6 %), neutropenia febril (3,7 %), diarrea (3,7 %), neumonía por COVID-19 (2,8 %), pirexia (2,8 %), reacción relacionada con la infusión (2,8 %) y anemia (1,8 %).

Los EA de especial interés fueron para el brazo A hemorragia (21,6 %), anemia (20,7 %), neutropenia (26,7 %), trombocitopenia (9,5 %), infección (63,8 %), infección no COVID-19 (57,8 %) y fibrilación articular y *flutter* (2,6 %); y para el brazo B hemorragia (10,1 %), anemia (17,4 %), neutropenia (33,9 %), trombocitopenia (15,6 %), infección (49,5 %), infección no COVID-19 (43,1 %) y fibrilación auricular y *flutter* (0,9 %).

Los EA con potencial significado clínico fueron en el brazo A prurito (16,4 %), linfocitosis (7,8 %), fallo cardíaco (2,6 %), hipertensión (6,9 %), segunda neoplasia maligna primaria (6,9 %), segunda neoplasia maligna de piel no melanoma (3,4 %), segunda neoplasia maligna primaria excluyendo cáncer de piel no melanoma (3,4 %) y síndrome de lisis tumoral (0,9 %); en el brazo B fueron prurito (19,3 %), linfocitosis (3,7 %), hipertensión (4,6 %), segunda neoplasia maligna primaria (0,9 %), segunda neoplasia maligna de piel no melanoma (0,9 %), segunda neoplasia maligna primaria excluyendo cáncer de piel no melanoma (3,4 %) y taquiarritmias supraventriculares excluyendo fibrilación auricular y *flutter* (2,8 %).

El Estudio 18001 (LOXO-BTK-18001) es un estudio de Fase 1/2, multicéntrico, abierto, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de pirtobrutinib oral en pacientes con LLC/LLP y Linfoma No Hodgkin (NHL) previamente tratados que habían fallado o eran intolerantes a la terapia estándar. Este estudio proporcionó datos de seguridad de apoyo para la solicitud de extensión de indicación pirtobrutinib.

El análisis de seguridad del estudio 18001 se basó en dos conjuntos principales de pacientes que recibieron pirtobrutinib en monoterapia a una dosis inicial de 200 mg al día sin escalada posterior de dosis, OMTSAS-200 (Overall Monotherapy Safety Analysis Set) que incluyó a 574 pacientes (general, independientemente de la malignidad de las células B) y la

mediana de tiempo en tratamiento fue de 10,15 meses; y CSAS-200 (CLL/SLL Safety Analysis Set), un subgrupo de 212 pacientes con CLL/SLL en que la mediana de tiempo de tratamiento fue de 20,63 meses.

En el conjunto OMTSAS-200 (n = 574), el 95,8 % de pacientes experimentaron al menos un EA, el 55,6 % experimentaron EA de grado 3 o 4 y el 47,4 % reportaron EA graves. Lo EA más comunes fueron fatiga, diarrea, COVID-19, contusión, anemia, tos, disnea, náuseas, recuento de neutrófilos disminuido y artralgia.

La discontinuación del tratamiento debió a una EA en la población OMTSAS-200 fue de 63 pacientes (11 %) debido a un EA, y de 25 pacientes (11,8 %) en la población CSAS-200.

En el conjunto OMTSAS-200, 47 pacientes (8,2 %) experimentaron un EA fatal, y los EA relacionados con el tratamiento con resultados fatales en CSAS-200 y OMTSAS-200 fueron, respectivamente neumonía por COVID-19 (4 [1,8 %] y 8 [1,4 %]), COVID-19 (5 [2,3 %] y 5 [0,9 %]), insuficiencia respiratoria (2 [0,9 %] y 5 [0,9 %]) y shock séptico (2 [0,9 %] y 3 [0,5 %]). Durante el periodo de seguimiento, se reportaron 3 muertes adicionales debido a EA en el OMTSAS-200 que no se consideraron relacionadas con pirtobrutinib (insuficiencia respiratoria, dolor de cabeza e infección del tracto urinario).

Los EA de especial interés de cualquier grado fueron infección (71,7 %), sangrado (45,8 %), neutropenia (38,2 %), anemia (22,6 %), trombocitopenia (20,3 %), fibrilación/flutter auricular (5,7 %).

Discusión

La leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (LLC/LLP) son neoplasias malignas de células B incurables, se caracterizan por la proliferación clonal y la acumulación de células B maduras, típicamente CD5 positivas, en la sangre, la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo, lo que provoca un debilitamiento del sistema inmunológico y un aumento del riesgo de infecciones en los pacientes (1). Su presentación y curso clínico son altamente variables, y van desde una enfermedad asintomática e indolente que puede no requerir tratamiento (en aproximadamente el 30 % de los pacientes) hasta una enfermedad activa en pacientes que presentan síntomas inflamatorios o relacionados con las células B como pérdida de peso, sudoración nocturna y fiebre, fatiga, infecciones recurrentes o complicaciones autoinmunes (3).

Se debe iniciar tratamiento en los pacientes con enfermedad activa (tanto en 1ª línea como en las recaídas) que se define por la presencia de uno de los criterios del *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL). Las recomendaciones de tratamiento dependen de la presencia o no de factores pronósticos adversos tales como: del(17p), TP53mut, del(11q) y el estado mutacional de IGHV (mutado/no mutado), así como del estado funcional del paciente, la presencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes (12).

El tratamiento tras recidiva o progresión de la LLC en pacientes con del(17p) y/o TP53mut, y en aquellos que no presentan del(17p) y/o TP53mut está indicado o bien un iBTK covalente o venetoclax + rituximab. Dentro de los iBTK, se recomienda priorizar los iBTK de segunda generación (acalabrutinib y zanubrutinib), y en segundo término considerar los iBTK de primera generación (ibrutinib), debido a un mejor perfil de seguridad con menos porcentaje de efectos secundarios reportados, especialmente a nivel cardiovascular, para los iBTK de segunda generación. Aquellos pacientes que hayan sido tratados con iBTK previamente, el tratamiento recomendado es un iBTK alternativo (si intolerancia a iBTK) o bien venetoclax + rituximab si progresión o refractariedad. Por último, los pacientes que hayan sido tratados con iBCL2 previo también están indicados iBTK (manteniendo la preferencia por los de segunda generación) y venetoclax+rituximab en recaída tardía. La guía GELLC menciona la opción de tratamiento con iBTKs no covalentes como pirtobrutinib (no incluidos en el algoritmo por no disponer de indicación financiada), para aquellos pacientes recaídos a un iBTK covalente y para aquellos doble refractarios (iBTK + iBCL2 previos) (21). Las guías como la NCCN (24), incorporan como opción preferente el tratamiento con iBTK no covalentes como pirtobrutinib, al igual que los regímenes en iBCL2 tras la progresión o intolerancia a iBTK covalentes tanto en pacientes con o sin del(17p) y/o TP53mut. La guía ESMO (13) recomienda en su algoritmo el tratamiento con venetoclax-rituximab, idelalisib-rituximab o el

tratamiento de iBTK no covalentes para aquellos pacientes que hayan progresado a iBTK covalentes, siendo venetoclax-rituximab la opción preferente en esta población.

Los datos de eficacia de pirtobrutinib para la indicación objeto del presente informe se basa en el EC BRUIN CLL-321 (estudio 20020) (3,23), de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y la seguridad de pirtobrutinib en pacientes adultos con LLC/LLP tratados previamente con un inhibidor de BTK.

Los pacientes incluidos recibieron pirtobrutinib (1:1) (brazo A) o, a elección del investigador (brazo B): bendamustina + rituximab (BendaR) o idelalisib y rituximab (IdelaR). Los factores de estratificación fueron la presencia de delección 17p y el uso previo de venetoclax, lo cual se considera relevante, ya que la presencia de del(17p) es un factor pronóstico relevante, y el uso previo de venetoclax condiciona los tratamientos posteriores. Si cumplían los criterios de elegibilidad, los pacientes asignados inicialmente al brazo B (IdelaR o BendaR) podían cambiar a pirtobrutinib una vez que el CIR confirmaba la progresión de la enfermedad, aunque esto pudiera dificultar la interpretación de la eficacia en el brazo de control. En total, 50 pacientes (42,0 %) del brazo B pasaron a recibir pirtobrutinib tras progresión confirmada por el CIR. El cumplimiento fue alto en ambos brazos de tratamiento. Considerando las diferencias en los tratamientos utilizados como comparadores en el estudio, el diseño abierto resulta aceptable. No obstante, la falta de enmascaramiento constituye una limitación, especialmente en la evaluación de la calidad de vida.

Las características demográficas y basales de la enfermedad estuvieron, en general, equilibradas entre los grupos de tratamiento. Todos los pacientes habían recibido al menos un inhibidor de BTK previo (principalmente ibrutinib, seguido de acalabrutinib y zanubrutinib), la mediana del número de líneas de tratamiento sistemático previo fue de 3 en ambos brazos y el uso previo de venetoclax fue del 50,4 % también en ambos brazos de tratamiento. El estado de mutación "no mutada" de IGHV fue mayor en el brazo A (75,6 %) que en el grupo B (62,2 %), lo que sugiere que los pacientes del grupo de pirtobrutinib podrían considerarse ligeramente de peor pronóstico en cuanto a este factor pronóstico específico, sin embargo, la delección de 17p fue ligeramente mayor en el brazo B (36,1 %) que en el brazo A (32,8 %).

En cuanto a los resultados de eficacia (29 de agosto de 2024), la SLP evaluada por el CIR fue de una mediana de 13,96 (IC 95 %: 11,24 a 16,56) meses para el brazo A frente a 8,74 (IC 95 %: 8,08 a 10,38) meses del brazo B, con un HR de 0,536 (IC 95 %: 0,385 a 0,746; $p = 0,0002$), mostrando una reducción clínicamente y estadísticamente significativa del riesgo de progresión o muerte a favor del brazo de pirtobrutinib en la población estudiada. La mediana del tiempo de seguimiento para el brazo A fue de 19,35 meses (IC 95 %: 16,66 a 22,14) y para el brazo B fue de 17,74 meses (IC 95 %: 13,93 a 22,90). Los resultados del SLP evaluados por el investigador fueron consistentes y con un HR aún más favorable (HR = 0,475; $p < 0,0001$).

En cuanto a la SG, la mediana en el brazo A fue de 29,67 meses (IC 95 %: 27,10 a NE), con una mediana de seguimiento de 20,37 meses, mientras que en el brazo B la mediana de SG no se alcanzó (mediana de seguimiento: 19,22 meses). El análisis de SG puede verse afectado por los 50 de 119 pacientes que cambiaron del grupo de elección del investigador a pirtobrutinib. La interpretación de la SG es difícil de evaluar debido al cruce y a la falta de datos de supervivencia. Sin embargo, los resultados hasta la fecha no indican un efecto perjudicial y, por lo tanto, respaldan el uso de pirtobrutinib en pacientes adultos con LLC que hayan recibido tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Además, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad preespecificado donde se censuró a los pacientes del brazo B en el momento del cruce. Tras censurar a los 50 pacientes que cruzaron del brazo B a pirtobrutinib, el resultado del HR ajustado de SG fue de 0,986 (IC 95 %: 0,570 a 1,706; $p = 0,9589$), sin evidencia de diferencia entre brazos. En este contexto, el CHMP recomendó que el Titular de la Autorización de Comercialización presentara los resultados finales de SG cuando estuvieran disponibles, dada la relevancia de contar con datos más maduros y con ajustes metodológicos más robustos para determinar el efecto real de pirtobrutinib sobre la SG.

La TRG evaluada por el investigador fue mayor en pirtobrutinib (66,4 % vs 48,7 %; $p = 0,0062$). Sin embargo, la TRG evaluada por el CIR la diferencia no alcanzó significación estadística (48,7 % vs 38,7 %; $p = 0,11$). La DoR, SLE y TTNT fueron

consistentemente mejores con pirtobrutinib (HR = 0,542; HR = 0,387; HR = 0,365 respectivamente), lo que apunta a un beneficio mantenido en control de enfermedad y retraso del siguiente tratamiento.

El tiempo hasta el empeoramiento (TTW) de los síntomas relacionados con LLC notificados por los pacientes y el TTW de la función física (PF) se analizaron como criterios de valoración secundarios, ambos descriptivos, ya que no se controlaron por error de tipo 1. Los datos del análisis final de los criterios de valoración PRO sugirieron una tendencia favorable para pirtobrutinib en términos de progresión, pero no se reportaron diferencias significativas para los síntomas relacionados con la enfermedad.

Con respecto a la seguridad, los datos se basan principalmente en los resultados del EC pivotal de fase 3 BRUIN CLL-321. Además del estudio 18001 (análisis intermedio de un ensayo de fase 1/2) que proporcionó datos de apoyo de 588 pacientes que recibieron al menos una dosis de pirtobrutinib como monoterapia con una dosis inicial de 200 mg día sin aumento posterior de la dosis, independientemente de la neoplasia maligna de células B (OMTSAS-200).

En el estudio 20020, hasta el 29 de agosto de 2024 se incluyeron 116 pacientes en el brazo A (pirtobrutinib), con 146,6 años-paciente de exposición y una mediana de tratamiento de 15,05 meses. En el brazo B (IdelaR/BendaR) participaron 109 pacientes, con medianas de duración de tratamiento notablemente menores (7,1 meses para idelalisib y 4,7 meses para bendamustina) y con 69,7 años-paciente de exposición.

Las tasas de incidencia de EA fueron generalmente más bajas en el brazo A en comparación con el brazo B, excepto por neumonía y anemia. Esta diferencia refleja que, aunque la incidencia bruta de infecciones y citopenias fue alta en ambos grupos, el ajuste por exposición confirma un perfil de seguridad más favorable para pirtobrutinib. Sin embargo, las tasas de incidencia de neumonía de grado 3/4 fueron similares en ambos grupos, y la incidencia de anemia de grado 3/4 fue ligeramente menor en el brazo A que en el brazo B.

Respecto a los EA relacionados con pirtobrutinib, 71 pacientes (61,2 %) experimentaron al menos 1 EA relacionado con pirtobrutinib, incluyendo 33 (28,4 %) pacientes con grado 3 o 4 y 16 (13,8 %) pacientes con EA graves. Los EA relacionados con el tratamiento notificados con mayor frecuencia en la presentación inicial fueron neutropenia (11,2 %), anemia (7,8 %), diarrea (6,9 %), fatiga (5,2 %), cefalea (5,2 %) y disminución del recuento de neutrófilos (5,2 %) y neumonía y trombocitopenia (4,3 %). Esto es coherente con el perfil de seguridad conocido de pirtobrutinib ya autorizado en linfoma de células del manto. En el brazo B, 90 pacientes (82,6 %) experimentaron al menos 1 EA considerado por el investigador como relacionado con IdelaR o BendaR, incluyendo 49 (45,0 %) pacientes con Grado 3 o 4 y 23 (21,1 %) pacientes con EA graves. Los EA relacionados con el tratamiento notificados con mayor frecuencia en la solicitud inicial fueron diarrea (14,7 %), disminución del recuento de neutrófilos y náuseas (11,9 %), aumento de AST (9,2 %) y neutropenia y anemia (7,3 %). Los aumentos de AST y ALT se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de comparación (más del 10 %) que en el brazo de pirtobrutinib (menos del 5 %), lo cual cabría esperar dado el perfil de seguridad de idelalisib y bendamustina.

La interrupción del tratamiento por EA fue menos frecuente con pirtobrutinib (17,2 %; 7% por EA grado 3/4) que con IdelaR/BendaR (34,9 %; 20 % por EA grado 3/4). No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento en ninguno de los brazos; las muertes observadas fueron principalmente debidas a progresión de la enfermedad.

En general, la incidencia de infecciones de cualquier grado fue mayor en el brazo A (63,8 %) que en el brazo B (49,5 %), y la incidencia de infecciones de grado 3 o superior fue mayor en el brazo A (29,3 %) que en el brazo B (23,9 %). Sin embargo, al ajustar por tiempo real de tratamiento, es decir, por la tasa de incidencia ajustada a la exposición de infecciones de cualquier grado, la tasa de infecciones fue menor en el brazo A (94,5 infecciones por 100 pacientes-año) que en el brazo B (125,5 por 100 pacientes-año). Los eventos hemorrágicos (hemorragia, hematomas, petequias, púrpura y hemorragia) fueron más frecuentes en el brazo A que en el brazo B (principalmente de grado 1 o 2), incluyendo eventos graves y eventos adversos graves relacionados con el tratamiento con pirtobrutinib. El sangrado solo provocó la interrupción del tratamiento con pirtobrutinib en casos excepcionales. Las citopenias (anemia, neutropenia y

trombocitopenia) fueron menos frecuentes en el brazo A que en el brazo B (con la excepción de la anemia, cuyos casos relacionados se presentaron con la misma frecuencia). Se produjeron tres casos de fibrilación auricular en el brazo A, incluido un caso no grave pero relacionado, pero este riesgo ya se refleja adecuadamente en la información del producto.

En general, el perfil de seguridad de pirtobrutinib fue consistente en ambos estudios, con un 93,1 % de EA adverso en el EC BRUIN CLL-321 y un 95,8 % en el estudio 18001. El porcentaje de EA de grado 3 o 4 también fue parecido (47,4 % vs. 55,6 %) a igual que el porcentaje de EA relacionados con el tratamiento (61,2 % vs. 63,4 %). Los EA de especial interés fueron consistentes entre ambos estudios, aunque con alguna disparidad notable como en el sangrado, que fue considerablemente más frecuente en el CSAS-200 del Estudio 18001 (45,8 %) que en el brazo A del Estudio 20020 (21,6 %). Los eventos de sangrado fueron en su mayoría de Grado 1 o 2; en la incidencia de infecciones que fue más alta en el brazo A del estudio 20020 (63,8 %) que en el brazo B (49,5 %), pero fue aún mayor en el CSAS-200 del Estudio 18001 (71,7 %) y por último la fibrilación auricular tuvo una frecuencia más alta en CSAS-200 del estudio 18001 con un 5,7 % en comparación con el brazo A del estudio 20020 con un 2,6 %.

El perfil de seguridad de pirtobrutinib en LLC es consistente con el observado en otras indicaciones (LCM) y con el mecanismo de acción de los inhibidores BTK. Aunque la incidencia bruta de infecciones y citopenias fue elevada, el ajuste por exposición muestra que pirtobrutinib presenta tasas inferiores a las de IdelaR/BendaR para la mayoría de eventos, salvo neumonía y anemia, donde las diferencias fueron menores. Estos resultados, junto con los datos del estudio 18001, confirman que pirtobrutinib ofrece un perfil de seguridad manejable y predecible, con riesgos conocidos (infecciones, hemorragia, fibrilación auricular) adecuadamente reflejados en la ficha técnica.

Idelalisib (19,25) es un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-quinasa p110 δ (PI3K δ) autorizado en combinación con rituximab para LLC en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo anterior. Su eficacia se evaluó en el estudio 321-0116 (26), EC de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 220 sujetos. Los pacientes se asignaron aleatoriamente en proporción 1:1 a recibir 8 ciclos de rituximab en combinación con un placebo vía oral dos veces al día o con idelalisib administrado dos veces hasta progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.

La población del estudio tenía una mediana de la edad de 71 años (intervalo: 47 a 92) con un 78,2 % de los sujetos mayores de 65 años; el 65,5 % eran varones y el 90,0 % blancos; el 64,1 % se encontraban en estadio III o IV de Rai y el 55,9 % en estadio C de Binet. La mayoría de los sujetos presentaban factores citogenéticos con pronóstico adverso, el 43,2 % tenían delección en 17p y/o una mutación *TP53* y el 83,6 % genes no mutados IGHV.

La SLP fue una mediana de 19,4 meses (IC 95 %: 12,3 a NA) para el brazo IdelaR y una mediana de 6,5 meses (4,0 a 7,3) para el brazo placebo + R, con un HR de 0,15 (IC 95 %: 0,009 a 0,24; p < 0,0001). La TRG fue para el brazo IdelaR del 83,6 % (IC 95 %: 75,4 a 90,0) y para el brazo placebo + R del 15,5 % (IC 95 %: 9,3 a 23,6) con un OR de 27,76 (IC 95 %: 13,40 a 57,49; p < 0,0001). La SG no se alcanzó para el brazo tratamiento mientras que para el brazo control fue una mediana de 20,8 meses (IC 95 %: 14,8 a NA) y un HR de 0,34 (IC 95 %: 0,19 a 0,60; p = 0,0001).

La evaluación de la seguridad se basa en dos ensayos de fase 3 (ensayo 312-0116 y ensayo 312-0119) y seis ensayos de fases 1 y 2. Los EA notificadas con mayor frecuencia fueron infecciones (70 %), neutropenia (55 %), aumento de las transaminasas (53 %), diarrea (48 %), aumento de los triglicéridos (47 %), pirexia (36 %), erupción (30 %) y linfocitosis (21 %). Los EA graves notificadas con mayor frecuencia (\geq grado 3) fueron infecciones (39 %), neutropenia (33 %), diarrea/colitis (22 %), aumento de las transaminasas (15 %) y linfocitosis (13 %).

Acalabrutinib (16,27) es un inhibidor de la BTK, cuya indicación para el tratamiento de pacientes adulto con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo se basó en el EC ASCEND (28). Estudio de fase 3 aleatorizado (1:1), multicéntrico y abierto de 310 pacientes que habían recibido al menos un tratamiento previo que no incluyó inhibidores de la BCL-2 ni inhibidores del receptor de los linfocitos B. Los pacientes recibieron acalabrutinib en monoterapia (n = 155) o bien idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab a elección del investigador (n = 155).

Los pacientes se estratificaron en función del estado de la mutación por delección de 17p (presencia frente a ausencia), el estado funcional del ECOG (0 o 1 frente a 2) y el número de tratamientos previos (1 a 3 frente a 4 o más). Tras la progresión confirmada de la enfermedad, 35 pacientes aleatorizados para recibir idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab a elección del investigador pasaron a acalabrutinib. La mediana de edad en el estudio fue de 68 años en el brazo de acalabrutinib y de 67 en el brazo IdelaR o BendaR, con un mayor porcentaje de varones en ambos brazos (69,7 % y 64,5 % respectivamente). Los pacientes presentaban un ECOG predominante de 0 (37,4 % acalabrutinib y 35,5 % IdelaR o BendaR) y de 1 (50,3 % y 51,0 % respectivamente). En cuanto a las características basales de la enfermedad el 18,1 % del brazo acalabrutinib y el 13,5 % del brazo IdelaR o BendaR presentaron delección 17p, y en cuanto a IGHV no mutado el porcentaje fue de 77 % y 82 % respectivamente.

La variable principal fue la SLP evaluada por el CIR según los criterios de 2008 del iwCLL con la incorporación de la aclaración sobre la linfocitosis inducida por fármacos (Cheson 2012), que con una mediana del seguimiento de 16,1 meses el HR fue de 0,31 (IC 95 %: 0,20 a 0,49; $p < 0,0001$). Las variables secundarias fueron la SG con una HR de 0,84 (IC 95 %: 0,42 a 1,66), la TRG fue del 81,3 % (IC 95 %: 74,4 a 86,6) para el brazo de acalabrutinib frente al 75,5 % (IC 95 %: 68,1 a 81,6) para el brazo IdelaR/BendaR y la DoR no se alcanzó en el brazo de tratamiento mientras que en el brazo IdelaR/BendaR fue una mediana de 13,6 meses (IC 95 %: 11,9 a NA).

Con respecto al perfil de seguridad de acalabrutinib en monoterapia, los EA más frecuentes (≥ 20 %) de cualquier grado fueron infección, diarrea, dolor de cabeza, dolor musculoesquelético, hematomas, tos, artralgia, fatiga, náuseas y erupción cutánea. Los EA notificados más frecuentemente (≥ 5 %) de grado ≥ 3 fueron infección, leucopenia, neutropenia, anemia, segunda neoplasia maligna primaria y trombocitopenia (16).

Zanubrutinib (17,29) es un inhibidor BTK covalente indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LLC. Esta autorización se dio en base a dos EC controlados aleatorizados, el estudio SEQUOIA (BGB-3111-304), EC internacional, de fase III, abierto y aleatorizado, que comparó zanubrutinib con bendaR en pacientes no tratados previamente; y el estudio ALPINE (BGB-3111-305) (30), EC de fase III, aleatorizado de zanubrutinib comparado con ibrutinib en pacientes con LLC en recaída/refractario.

El estudio ALPINE, incluyó 652 pacientes en recaída o refractarios después de al menos un tratamiento sistémico previo. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir zanubrutinib ($n = 327$) o ibrutinib ($n = 325$) de forma continua hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por edad (<65 vs. ≥ 65 años), región geográfica (China vs. fuera de China), estado refractario (sí o no) y estado mutacional del(17p)/TP53 (presente o ausente). Por lo general las características demográficas y basales estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento, la mediana de edad fue de 67 y 68 años, la mayoría de los pacientes tenían un ECOG de 0 o 1 (97,9 % brazo zanubrutinib y 96 % brazo ibrutinib) y la mediana de líneas anteriores fue de 1 para ambos brazos. Los pacientes tratados previamente con un iBTK fueron excluidos del estudio y los datos disponibles tras el tratamiento con un iBCL2 son limitados.

Tras una mediana de seguimiento de 42,5 meses, la SLP tuvo un HR de 0,68 (IC 95 %: 0,54 a 0,84) a favor del brazo de zanubrutinib, la TRG se mantuvo más alta con zanubrutinib en comparación con ibrutinib (85,6 % frente a 75,4 %; índice de respuesta: 1,13; IC del 95 %: 1,05 a 1,22), y no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos de tratamiento. En total fallecieron 69 y 83 pacientes tratados con zanubrutinib e ibrutinib respectivamente (HR = 0,77; IC 95 %: 0,55 a 1,06).

Los EA no hematológicos más frecuentes incluyeron infección relacionada con COVID-19 (46,0 % brazo zanubrutinib frente a 33,3 % brazo ibrutinib), diarrea (18,8 % frente a 25,6 %), infección de las vías respiratorias superiores (29,3 % frente a 19,8 %) e hipertensión (27,2 % frente a 25,3 %). La incidencia de eventos cardíacos fue menor con zanubrutinib (25,9 % frente a 35,5 %) a pesar de las tasas similares de hipertensión. La incidencia de fibrilación/aleteo auricular fue menor con zanubrutinib que con ibrutinib (7,1 % frente a 17,0 %); no se notificaron muertes cardíacas con zanubrutinib, frente a 6 muertes cardíacas con ibrutinib.

Ibrutinib (18,31) es un inhibidor BTK autorizado en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. En el EC PCYC-1102-CA (32) abierto y multicéntrico que se realizó en 51 pacientes con LLC en recaída o refractario los pacientes recibieron ibrutinib una vez al día (420 mg). La TRG fue evaluada por los investigadores y por el CIR aplicando los criterios del 2008 del iwCLL y con una mediana de duración de 16,4 meses fue de 64,7 % (IC 95 %: 50,1 a 77,6 %).

También se llevó a cabo el estudio PCYC-1112-CA (RESONATE) (33), multicéntrico de fase 3, aleatorizado y abierto en el que se comparó ibrutinib frente a ofatumumab en pacientes con LLC en recaída o refractario. Los pacientes (n = 391) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 420 mg diarios de ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o hasta 12 dosis de ofatumumab (300/2000 mg). De los pacientes aleatorizados a ofatumumab, 75 cambiaron de brazo de tratamiento para recibir ibrutinib tras presentar progresión de la enfermedad. La mediana de edad era de 67 años (intervalo: de 30 a 88 años), el 68 % eran varones y el 90 % caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1. Con respecto a las características basales de la enfermedad, el 32 % de los pacientes tenían delección del17p (el 50 % delección17p/mutación TP53), el 24 % del11q y el 47 % tenía IGHV no mutado.

La SLP fue evaluada por un CIR conforme a los criterios del iwCLL e indicó una reducción estadísticamente significativa del 78 % en el riesgo de mortalidad o progresión para los pacientes del grupo de ibrutinib con un HR de 0,215 (IC 95 %: 0,146 a 0,317; p < 0,0001). El análisis de la SG demostró una reducción estadísticamente significativa del 57 % en el riesgo de mortalidad con un HR de 0,434 (IC 95 %: 0,238 a 0,789; p < 0,0001). La TRG fue de 42,6 % en los pacientes tratados con ibrutinib frente a un 4,1 % de los pacientes tratados con ofatumumab. En el análisis final, tras un seguimiento de 65 meses, se observó una SLP evaluada por el investigador de 44,1 meses (IC 95 %: 38,47 a 56,18) en el brazo de ibrutinib y de 8,1 meses (IC 95 %: 7,79 a 8,25) en el brazo de ofatumumab, con un HR de 0,15 (IC 95 %: 0,11 a 0,20).

Ibrutinib también se evaluó en combinación con BendaR (n = 289) frente a placebo con BendaR (n = 289) (1:1) en el estudio CLL3001. Todos los pacientes recibieron BendaR por un máximo de seis ciclos de 28 días. Noventa pacientes aleatorizados a placebo+BendaR cambiaron de grupo de tratamiento para recibir ibrutinib después de la progresión confirmada por el CIR. La mediana de edad era 64 años (intervalo, 31 a 86 años), el 66 % eran varones y el 91 % caucásicos.

La SLP fue evaluada por el CIR conforme a los criterios del iwCLL. La mediana de tiempo en el brazo ibrutinib + BendaR no se alcanzó y en el brazo placebo BendaR fue de 13,3 meses (IC 95 %: 11,3 a 13,9), con un HR de 0,203 (IC 95 %: 0,150 a 0,276). La TRG fue de 82,7 % frente a 67,7 % respectivamente, con un HR de 0,628 (IC 95 %: 0,385 a 1,024).

Los EA que se dieron con más frecuencia fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, hemorragia (p.ej. hematomas), exantema, náuseas, trombocitopenia, artralgia e infección respiratoria de las vías altas. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3 o 4 (≥ 5 %) fueron neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, hipertensión y neumonía.

Venetoclax (20,34) es un inhibidor potente y selectivo de la proteína BCL-2 autorizado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. En el estudio MURANO (35), EC de fase 3, aleatorizado (1:1) y multicéntrico, venetoclax se evaluó en combinación con rituximab frente a BendaR para pacientes con LLC que había recibido al menos un tratamiento previo. La población de este estudio tuvo una mediana de edad de 65 años (intervalo: 22 a 85); el 74% eran varones, y el 97% de raza blanca. La mediana de líneas previas fue de 1, siendo la mayoría de población pretratada con agentes alquilantes (94 %) y anticuerpos anti-CD20 (77 %), solo un 2 % con inhibidores de la vía del receptor de linfocitos B. En cuanto a las características basales de la enfermedad, el 27 % pacientes presentaron delección 17p, en el 26 % mutaciones en TP53, delección 11q en el 37 % y en el 68 % genes IGHV no mutados.

Las medianas de SLP evaluadas por el investigador tras un seguimiento de 85,7 meses en el análisis final del EC fueron para el brazo venetoclax + rituximab una mediana de 54,7 meses (IC 95 %: 52,3 a 59,9) y para el brazo bendamustina +

rituximab de 17 meses (IC 95 %: 15,5 a 21,7), con un HR de 0,23 (IC 95 %: 0,18 a 0,29). La mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento (TTNT) fue de 63 meses (IC 95 %: 56,1 a 73,6) para el brazo de venetoclax + rituximab y una mediana de 24 meses (IC 95 %: 20,7 a 29,5) para el brazo control, con un HR de 0,30 (IC 95 %, 0,23 a 0,39). En total, 130 pacientes en el grupo venetoclax + rituximab completaron 2 años de tratamiento con venetoclax sin progresión. Para estos pacientes, la SLP estimada a los 3 años postratamiento fue del 51% (IC 95 %: 40,2 a 61,9). La mediana de SG no se alcanzó en el brazo de venetoclax + rituximab y fue de 87,8 meses (IC 95 %: 70,1 a NE) en el brazo de bendamustina + rituximab. El riesgo estimado de muerte disminuyó en un 47 % en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab (HR estratificado = 0,53; IC 95 %: 0,37 a 0,74). En el momento del análisis final, un total de 144 pacientes aleatorizados habían fallecido, 30,9 % en el brazo de venetoclax + rituximab y 44,7 % en el brazo bendamustina + rituximab.

El perfil global de seguridad de venetoclax se basa en los datos de 758 pacientes con LLC tratados en estudios clínicos con venetoclax en combinación obinutuzumab o rituximab o en monoterapia. Los EA más frecuentemente reportados fueron neutropenia, diarrea, e infección del tracto respiratorio superior. En los estudios en monoterapia, los EA más frecuentes fueron neutropenia/descenso del recuento de neutrófilos, diarrea, náuseas, anemia, fatiga, e infección del tracto respiratorio superior.

Con respecto a los diferentes tratamientos, las poblaciones entre los distintos estudios diferían, MURANO incluyó pacientes con menos líneas previas que el resto de EC que incluyeron poblaciones más pretratadas y con mayor proporción de exposición a venetoclax + rituximab. Con respecto a las variables principales, pirtobrutinib, con una mediana de seguimiento de 17,2 meses, mostró un beneficio significativo en SLP de 13,96 meses frente a los 8,74 meses de Idelalir/BendaR en población 100 % pretratada con iBTKs; acalabrutinib, con una mediana de seguimiento de 46,5 meses, la SLP no se alcanzó, frente a los 16,8 meses de IdelaR/Bedar (ASCEND), siendo este resultado estadísticamente significativo; zanubrutinib, con una mediana de seguimiento 42,5 meses, obtuvo una mejora estadísticamente significativa en comparación con ibrutinib (HR = 0,68) en pacientes en recaída o refractarias en los que se excluyó aquellos previamente tratados con iBTK; ibrutinib en el EC CLL332 (RESONATE), con una mediana de seguimiento de 74 meses, mostró una mejora estadísticamente significativa en SLP de 44,1 meses frente a los 8,1 de ofatumumab; y venetoclax + rituximab, con una mediana de seguimiento de 85,7 meses, mostró una mejora clínicamente significativa en SLP de 54 meses frente a 17 en comparación con BendaR, aunque en una población pretratada principalmente con inmunoterapia.

En general, pirtobrutinib, en el EC BRUIN CLL-321 con evidencia sobre población pretratada con iBTKs, ha demostrado una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en SLP frente a IdelaR/BendaR (13,96 meses vs. 8,74 meses; HR = 0,536) y con resultados consistentes con la evaluación del investigador en pacientes tratados previamente con iBTKs. La SG todavía presenta datos inmaduros, y el cruce de 50 pacientes al brazo tratamiento dificulta su interpretación, pero, aunque no se ha demostrado un beneficio en SG, no se ve un detrimento en la supervivencia y los datos disponibles apoyan la consistencia del beneficio en el control de la enfermedad. La TRG evaluada por el investigador fue superior (66 % vs. 49 %) aunque la evaluada por el CIR fue de 48,7% vs 38,7% y no significativa (p = 0,11). Las variables secundarias como DoR, SLE y TTNT favorecen de manera consistente a pirtobrutinib, indicando un beneficio sostenido.

y el retraso al siguiente tratamiento. En cuanto al PRO, las diferencias no alcanzaron significación estadística, pero se observaron tendencias favorables en síntomas relacionados con LLC y función física, aunque con la limitación de ser un EC de diseño abierto. El perfil de seguridad es predecible y manejable, con tasas brutas de infecciones y citopenias comparables o ligeramente superiores, pero con tasas ajustadas por exposición inferiores a IdelaR/BendaR. Los EA de especial interés están en línea con los inhibidores BTK, y la neumonía y anemia fueron los EA con incidencia similar o ligeramente superior respecto al brazo control.

En el contexto actual, donde las alternativas tras progresión a un iBTK covalentes son limitadas y heterogéneas, pirtobrutinib cubre una necesidad terapéutica, ofreciendo un mecanismo capaz de superar algunas de las resistencias

adquirida a iBTK covalentes, especialmente con mutaciones de resistencia en BTK C481S, y con una relación beneficio-riesgo favorable. Venetoclax + rituximab también ofrece una eficacia alta tanto en aquellos pacientes con recaída tardía (>24-26 meses) a iBCL2 como en aquellos pacientes que no han recibido iBCL2 previamente, especialmente por su pauta de duración limitada y su evidencia en recaída. Sin embargo, en pacientes ya tratados con iBCL2, pirtobrutinib aporta un mecanismo de acción distinto y capaz de superar resistencias de los iBTK covalentes. Los iBTK como ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib son tratamientos aprobados en segunda línea, pero no se recomienda su uso en pacientes refractarios o recaídos a otro iBTK covalente.

Conclusión

Pirtobrutinib ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK.

La eficacia y seguridad para esta indicación se evaluaron principalmente en el EC BRUIN CLL-321 (estudio 20020; NCT04666038) de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, internacional, abierto y controlado activamente, en el que se comparó pirtobrutinib frente a elección del investigador (BendaR o IdelaR).

Con respecto a la eficacia, los resultados del estudio mostraron una mejora clínicamente y estadísticamente significativa en la variable principal (SLP), con una mediana de 13,96 meses para el brazo A (pirtobrutinib) frente a una mediana de 8,74 meses del brazo B (BendaR/IdelaR) y con un HR de 0,536. En cuanto a la SG los datos son todavía inmaduros a la espera de datos finales. El resto de las variables secundarias tuvieron resultados positivos como la TRG evaluada por el investigador, que fue de un 66,4 % frente a un 48,7 %, la DoR que fue una mediana de 13,86 meses frente a 9,36 (HR = 0,542), la SLE que mostró una mediana de 14,06 frente a 7,62 (HR = 0,387) y la TTNT que fue una mediana de 23,95 meses para el brazo A frente a 10,91 meses el brazo B con un HR de 0,365.

Con respecto a la seguridad, la incidencia de EA fue muy elevada en ambos brazos, con 93,1 % de eventos en el brazo A y 98,2 % en el brazo B. Los EA más frecuentes fueron neumonía, anemia, neutropenia, tos, diarrea, COVID-19, pirexia, fatiga, descenso recuento de neutrófilos, vómitos, incremento ALT y pérdida de peso. En general, el perfil de seguridad de pirtobrutinib fue consistente con lo observado en otras indicaciones y con el mecanismo de acción de los iBTK y, por tanto ofrece un perfil de seguridad manejable y predecible, con riesgos ya conocidos como infecciones, hemorragia y fibrilación auricular.

Pirtobrutinib en monoterapia se considera una opción de tratamiento para aquellos pacientes con LLC en recaída o refractarios que hayan sido tratados previamente con un iBTK covalente. En el contexto actual, donde las alternativas tras progresión a iBTK covalentes son limitadas y heterogéneas, no se dispone de comparaciones directas frente al resto de alternativas. Por tanto, para aquellos pacientes con LLC en recaída o refractarios que hayan sido tratados previamente con un iBTK covalente, pirtobrutinib ha demostrado superioridad frente a la combinación IdelaR o BendaR y se sitúa como opción de tratamiento preferente. Con respecto a la combinación con venetoclax + rituximab, se considera una opción al mismo nivel, teniéndose en cuenta que en el EC pivotal de pirtobrutinib (BRUIN CLL-321) estudia pacientes pretratados con iBTKs, mientras que en el estudio MURANO los datos en pacientes pretratados son limitados. En el caso de pacientes intolerantes a iBTKs, pirtobrutinib constituye una opción de tratamiento a valorar, fundamentalmente tras intolerancia a iBTKs covalentes de segunda generación (acalabrutinib o zanubrutinib). Por último, para pacientes doble refractarios a iBTK e iBCL2, considerados un grupo de alto riesgo y con una necesidad médica no cubierta, pirtobrutinib se considera la opción de tratamiento preferente.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (CGCF), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

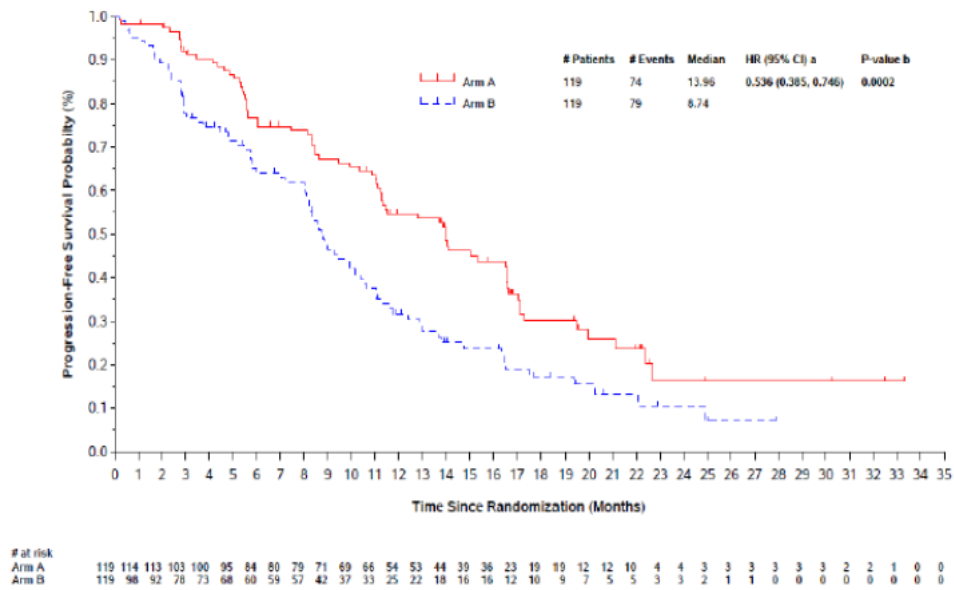
Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Pirtobrutinib (Jaypirca®) (22)	Idelalisib (Zydelig®) (19) + Rituximab (inyectable)	Acalabrutinib (Calquence®) (16)	Zanubrutinib (Brukinsa®) (17)	Ibrutinib (Imbruvica®) (18)	Venetoclax (Venclyxto®) (20) + rituximab (inyectable)
Presentación	Comprimido recubierto con película (100mg)	Comprimido recubierto con película 100 mg	Comprimidos recubiertos con película 100 mg	Cápsulas duras 80 mg	Comprimidos recubiertos con película (140 mg; 280 mg; 420 mg; 560 mg) Cápsulas duras 140 mg	Comprimidos recubiertos con película (10 mg; 50 mg; 100 mg)
Posología	200 mg de pirtobrutinib una vez al día	150 mg de idelalisib dos veces al día	100 mg de acalabrutinib dos veces al día	320 mg de zanubrutinib al día	Tanto en monoterapia como en combinación, es de 420 mg una vez al día	Dosis recomendada de venetoclax en combinación con rituximab es de 400 mg una vez al día
Indicación aprobada en FT o no	En monoterapia indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK.	Idelalisib: Indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos LLC que han recibido al menos un tratamiento anterior.	En monoterapia indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.	En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LLC.	En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.	En combinación con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.
Efectos adversos	Muy frecuentes: neutropenia (27,7 %), fatiga (26,2 %), diarrea (23,8 %), anemia (20,7 %), erupción cutánea (18,4 %), contusión (17,8 %), náuseas (16,7 %), edema periférico (11,6 %) y dolor abdominal (10,4 %).	Muy frecuentes: infecciones (70 %), neutropenia (55 %), aumento de las transaminasas (53 %), diarrea (48 %), aumento de los triglicéridos (47 %), pirexia (36 %), erupción (30 %) y linfocitosis (21 %). Frecuentes: neumonitis, lesión hepatocelular	Muy frecuentes: diarrea (36,7 %), dolor musculoesquelético (31,9 %), infección de tracto respiratorio (25,8 %), artralgia (24 %), náuseas (21,8 %), contusión (20,7 %), erupción cutánea (20,3 %), neutropenia (19,4 %), segunda	Muy frecuentes: recuento de neutrófilos disminuido (52 %), plaquetas disminuidas (39 %), infección vías respiratorias altas (36 %), moretones (32 %), neutropenia (30 %), hemorragia/hematoma (30 %), dolor musculoesquelético	Muy frecuentes: diarrea (47 %), neutropenia (39 %), dolor musculoesquelético (36 %), hemorragia (35 %), exantema (34 %), náuseas (31 %), trombocitopenia (29 %), hematomas (29 %), artralgia (24 %); infección vías respiratorias altas (21 %), cefalea (19 %), pirexia (19 %), estreñimiento (16 %), edema	Muy frecuentes: neumonía, infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, anemia, linfocitopenia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, fatiga. Frecuentes: sepsis, infección del tracto urinario, neutropenia febril, síndrome de lisis tumoral, hiperuricemia.

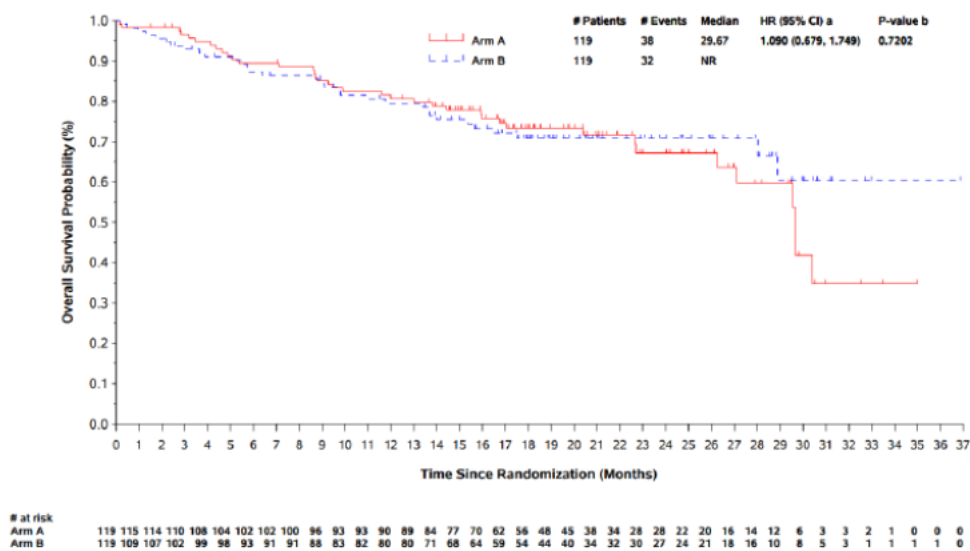
	<p>Frecuentes: infección del tracto urinario (9,9 %), petequias (5,7 %), fibrilación auricular/aleteo auricular (3,8 %) y hemorragia conjuntival (1,7 %).</p>		<p>neoplasia maligna primaria (17,6 %), anemia (17,1 %), neumonía (15,8 %), estreñimiento (15,2 %), dolor abdominal (14,5 %), vómitos (14,0 %), trombocitopenia (11,5 %), sinusitis (11,4 %).</p> <p>Frecuentes: epistaxis (8,0 %), fibrilación auricular/aleteo auricular (7,4 %), astenia (7,0 %).</p>	<p>(27 %), hemoglobina disminuida (26 %), erupción cutánea (25 %), tos (21 %), diarrea (21 %), trombocitopenia (18 %), anemia (16 %), artralgia (15 %), infección urinaria (14%), estreñimiento (14 %), fatiga (14 %), mareo (12 %) y dolor de espalda (12 %).</p> <p>Frecuentes: edema periférico (9 %), prurito (8%), infección de las vías respiratorias bajas (5 %), fibrilación y aleteo auriculares (5 %), bronquitis (4 %), astenia (4 %) y neutropenia febril (2 %).</p>	<p>periférico (16 %), vómitos (15 %), neumonía (12 %), mareo (12 %), dispepsia (11 %)</p> <p>Frecuentes: infección vías urinarias (9 %), sinusitis (9 %), hiperuricemia (9 %), epistaxis (9 %), fibrilación auricular (8 %), neuropatía periférica (7 %), petequias (7 %), visión borrosa (6 %), cáncer de piel distinto a melanoma (5 %), neutropenia febril (4 %), leucostasis (4 %).</p>	
--	---	--	---	---	--	--

Figura 1. SLP (29 de agosto de 2024) (Estudio 20020)



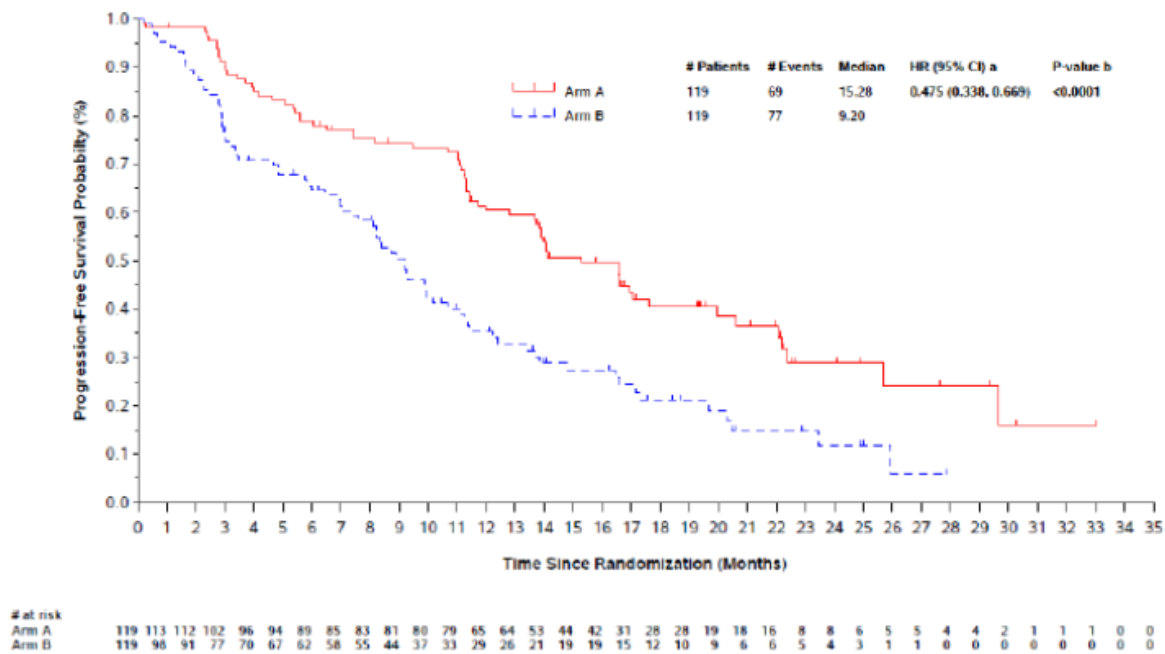
Abbreviations: Arm A = pirtobrutinib; Arm B = IdelaR or BendaR; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IWRS = interactive web-response system.
 a Based on the stratified Cox proportional hazards model, with stratification factor from IWRS data: del 17p presence and receipt of prior venetoclax treatment.
 b 2-sided p-value is based on the stratified log-rank test for comparing Arm A vs. Arm B.

Figura 2: SG (29 agosto 2024) (Estudio 20020)



Abbreviations: Arm A = pirtobrutinib; Arm B = IdelaR or BendaR; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IWRS = interactive web-response system.
 a Based on the stratified Cox proportional hazards model, with stratification factor from IWRS data: del 17p presence and receipt of prior venetoclax treatment.
 b 2-sided p-value is based on the stratified log-rank test for comparing Arm A vs. Arm B.

Figura 3: SLP evaluada por el investigador (29 agosto 2024) (Estudio 20020)



Abbreviations: Arm A = pirtobrutinib; Arm B = IdelaR or BendaR; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IWRS = interactive web-response system.

^a Based on the stratified Cox proportional hazards model, with stratification factor from IWRS data: del 17p presence and receipt of prior venetoclax treatment.

^b 2-sided p-value is based on the stratified log-rank test for comparing Arm A vs. Arm B.



Referencias

1. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, Awan F, Bilgrami SF, Bociek G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 3.2022. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. junio de 2022;20(6):622-34.
2. Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, Master SR. Chronic Lymphocytic Leukemia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 13 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/>
3. EMA. European Public Assessment Report: Jaypirca [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jaypirca-h-c-005863-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 19 de mayo de 2016;127(20):2375-90.
5. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. Nat Rev Clin Oncol. noviembre de 2019;16(11):684-701.
6. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 11 de noviembre de 2010;116(19):3724-34.
7. SEFH/GEDEFO. Revisión de fármacos: Leucemia linfocítica crónica [Internet]. 2022. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/2022/monografiaLEUCEMIA_-2.pdf
8. SEER [Internet]. [citado 13 de octubre de 2025]. Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
9. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Am J Hematol. marzo de 2025;100(3):450-80.
10. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 21 de junio de 2018;131(25):2745-60.
11. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease. Cancer Genet. marzo de 2013;206(3):49-62.
12. Stamatopoulos K, Agathangelidis A, Rosenquist R, Ghia P. Antigen receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. febrero de 2017;31(2):282-91.
13. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. Ann Oncol. 1 de septiembre de 2024;35(9):762-8.
14. Medina Á, Muntañola A, Crespo M, Ramírez Á, Hernández-Rivas JÁ, Abrisqueta P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma from Chronic Lymphocytic Leukemia Spanish Group (GELLC). Med Clínica Engl Ed. 18 de marzo de 2025;164(6):e1-18.
15. NCCN. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (Version 1.2026). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2026.
16. EMA. Ficha técnica: Calquence® [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/calquence-epar-product-information_es.pdf
17. EMA. Ficha técnica: Brukinsa® [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brukinsa#product-info>
18. EMA. Ficha técnica: Imbruvica® [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf
19. EMA. Ficha técnica: Zydelig® [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_es.pdf
20. EMA. Ficha técnica: Venclyxto® [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_es.pdf
21. Medina Á, Muntañola A, Crespo M, Ramírez Á, Hernández-Rivas JÁ, Abrisqueta P, et al. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Med Clínica. 28 de marzo de 2025;164(6):305-305.e17.

22. EMA. Ficha técnica: Jaypirca® [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_es.pdf
23. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, Roeker LE, Burke JM, Chen CI, et al. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor–Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). *J Clin Oncol*. 1 de agosto de 2025;43(22):2538–49.
24. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, Awan F, Bilgrami SF, Bociek G, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. abril de 2024;22(3):175–204.
25. EMA. European Public Assessment Report: Zydelig® (EMA/H/C/003843/0000) [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zydelig-epar-public-assessment-report_en.pdf
26. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de junio de 2019;37(16):1391–402.
27. EMA. European Public Assessment Report: Calquence® (EMA/CHMP/458179/2020) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf
28. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Šimkovič M, Kriachok I, et al. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *HemaSphere*. 14 de noviembre de 2022;6(12):e801.
29. EMA. European Public Assessment Report: Brukinsa®. 2025.
30. Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. *Blood*. 26 de diciembre de 2024;144(26):2706–17.
31. EMA. European Public Assessment Report: Imbruvica® [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf
32. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de agosto de 2020;26(15):3918–27.
33. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 17 de julio de 2014;371(3):213–23.
34. EMA. European Assessment Public Report: Venclyxto® [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf
35. Kater AP, Harrup R, Kipps TJ, Eichhorst B, Owen CJ, Assouline S, et al. The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. *Blood*. 5 de junio de 2025;145(23):2733–45.