



Simposio BeOne: Potencia y Versatilidad



Dr. Daniel Ernst



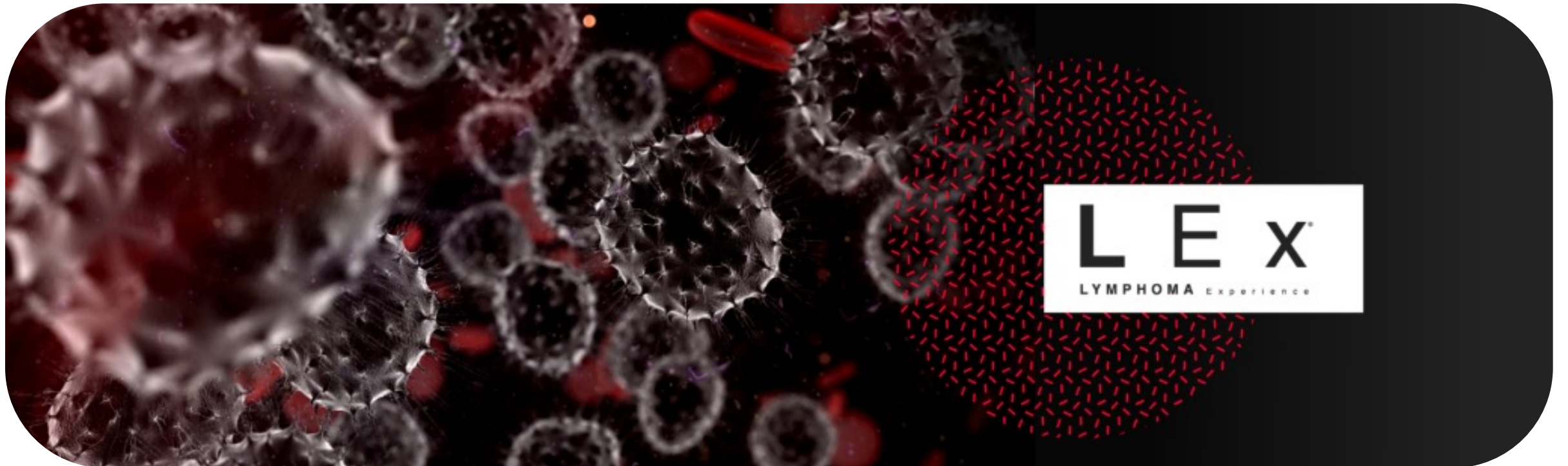
Dr. Raimundo Gazitua



Dr. Bruno Wanesson



Dr. Fábio Pires



Eficacia a lo largo y ancho de la Leucemia Linfática Crónica

Dr. Fábio Pires



Hospital Israelita Albert Einstein, Brasil





ChatGPT



**Sam Altman
(fundador Open AI)**



Conflictos de intereses

Dr. Fábio Pires

De conformidad con la resolución del Consejo Federal de Medicina n.º 1595/2000 y la Resolución de la Junta Directiva Colegiada de la ANVISA n.º 96/2008, declaro que:

- Investigación clínica - Como investigador: Novartis, Janssen-Cilag.
- Presentaciones científicas - Como ponente: Janssen-Cilag, United Medical, Bristol-Myers-Squibb, Novartis, Merck, Abbvie, Roche, Amgen, Pfizer, Astellas, BeOne
- Actividades de consultoría: como miembro de consejos asesores: Janssen-Cilag, United Medical, Novartis, Abbvie, Astellas, Pfizer, Amgen.
- Declaro no tener acciones en bolsa de las empresas mencionadas anteriormente.

Descargo de responsabilidad de BeOne:

- La información aquí contenida está destinada a profesionales de la salud y se proporciona únicamente con fines educativos. Este documento no pretende ofrecer asesoramiento ni orientación profesional y no puede distribuirse sin el consentimiento previo por escrito de BeOne.
- La información sobre prescripción (IP) puede variar en función de la aprobación local en cada país. Por lo tanto, antes de prescribir cualquier producto, consulte siempre a las autoridades locales sobre la situación del reembolso y los materiales locales, como la IP y/o el resumen de las características del producto, para obtener orientación sobre la prescripción.
- Las opiniones expresadas en las presentaciones son responsabilidad de los ponentes y pueden no reflejar necesariamente la opinión de BeOne.



RDTM: 84 años, LLC 1L

Acerca del paciente:



- Procedente de Santa Cruz de La Sierra
- Aumento de los ganglios linfáticos cervicales y axilares
- Fiebre diaria, sudoración nocturna
- HAS, DM2, obesidad, IRC

Pruebas:

- Hb 8,3
- Leucocitos 17 200 con 8400 linfocitos
- PLQ 45 000
- Cr 2,44 U 161
- DHL normal

Exámenes:



RDTM: 84 años, LLC 1L

Acerca del paciente:



- Aumento de los ganglios linfáticos cervicales y axilares
- Fiebre diaria, sudoración nocturna
- Múltiples comorbilidades, incluida la insuficiencia renal crónica
- Vive lejos del centro oncológico

Pruebas:

Biopsia de ganglio linfático:

- Linfoma linfocítico de células pequeñas
- Ki67 40 %

Exámenes moleculares:

- ¿Tendrían algún valor en este caso?

¿Cuál es la importancia de los marcadores pronósticos en 2026 en la LLC?

- A** Muy importante
- B** No importante

¿Cuáles son los marcadores pronósticos más relevantes?

- A** IGHV
- B** TP53
- C** Del(17p)
- D** Cariotipo complejo



Tratamiento de primera línea para la LLC

El proceso de selección del tratamiento es multidimensional

Factores del paciente

- ◆ Condición física/edad
- ◆ Comorbilidades
- ◆ Preferencia del paciente
- ◆ Logística/cuidadores

Factores relacionados con la enfermedad

- ◆ Biología
- ◆ Presentación
- ◆ Infecciones

Factores del tratamiento

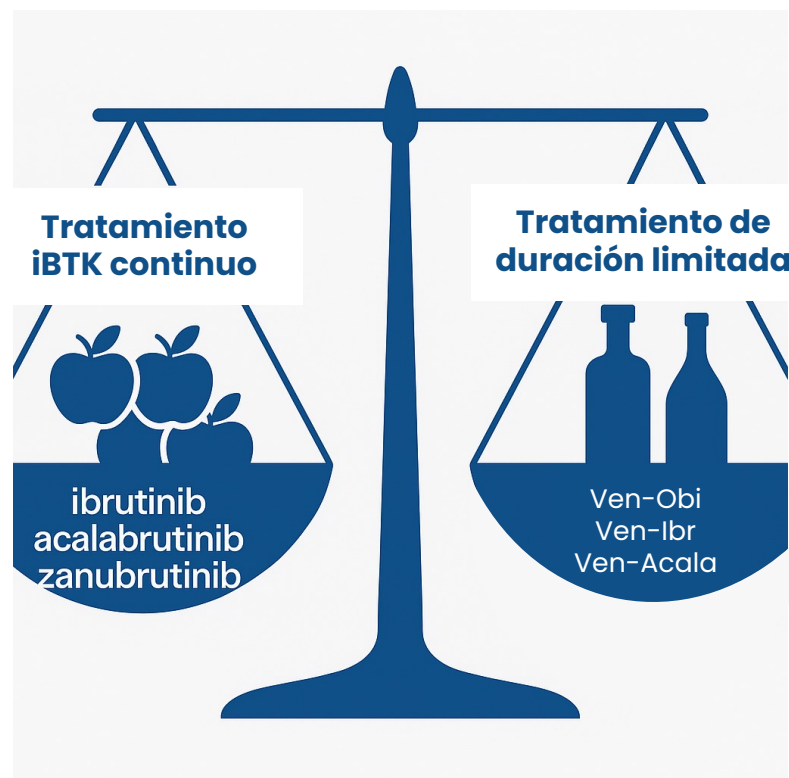
- ◆ Cardiotoxicidad
- ◆ SLT / función renal
- ◆ TEAEs (por ejemplo, infecciones, diarrea, cefalea)
- ◆ Medicaciones concomitantes

Otros factores

- ◆ Secuenciación del tratamiento
- ◆ Resistencia
- ◆ Coste



Opciones actuales de terapia de primera línea para la LLC y factores determinantes de la elección



Biología de la enfermedad

- **Aberraciones de TP53**
- **Estado mutacional del IgHV (cariotipo complejo)**

Características de los pacientes

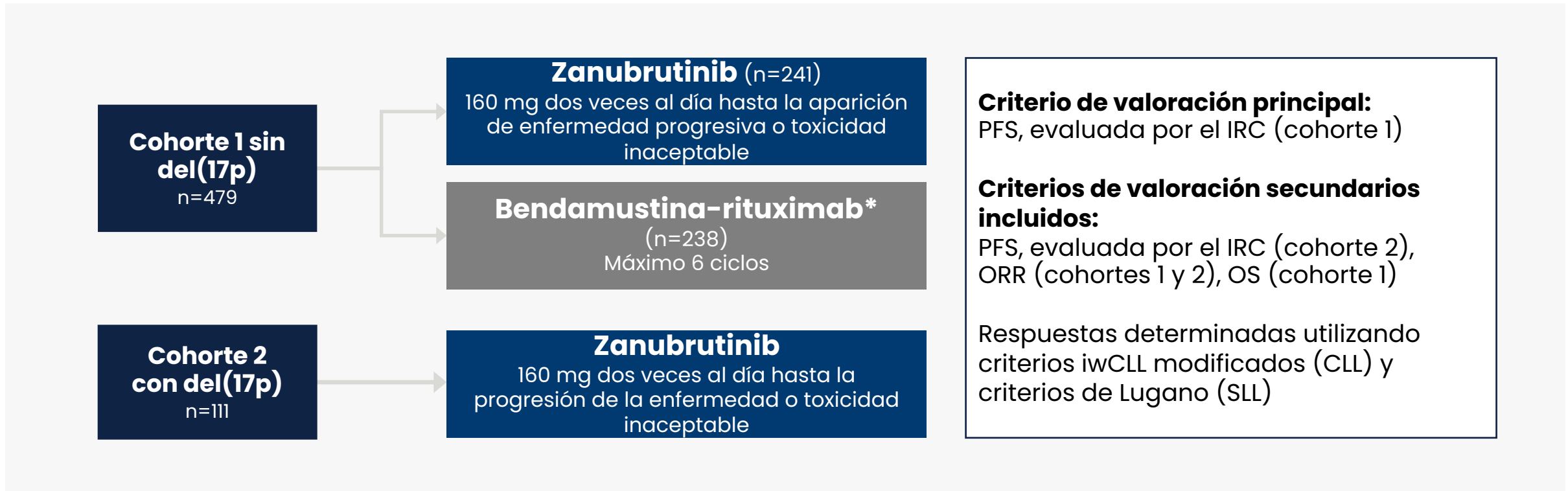
- **Edad/condición física**
- **Comorbilidades cardíacas**
- **Comorbilidades renales**
- **Antecedentes de hemorragias graves**
- **Antecedentes de infecciones**
- **Medicaciones concomitantes**
- **Estado cognitivo**
- **Apoyo social / cuidadores**

Características clínicas de la enfermedad

- **Carga de la enfermedad (riesgo de SLT)**
- **Citopenias**
- **Necesidad de control rápido de la enfermedad**

• iBTKI, inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton; LLC, leucemia linfocítica crónica; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; Ibr-Ven, ibrutinib + venetoclax; IGHV, región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina; SLT, síndrome de lisis tumoral; Ven-Obi, venetoclax + obinutuzumab.

SEQUOIA: ensayo aleatorizado de fase III diseñado para evaluar la superioridad de zanubrutinib frente a BR en LLC 1L¹



Justificación de la cohorte 2: dado que los pacientes con CLL cuyos tumores presentan del(17p) tienen un pronóstico desfavorable y responden mal a la quimioinmunoterapia estándar, los que presentaban mutaciones del(17p) fueron asignados a recibir zanubrutinib en este análisis exploratorio independiente de un solo grupo.¹

Se realizó un análisis estadístico del criterio de valoración principal para comprobar la superioridad entre los dos grupos de tratamiento en la cohorte 1.¹

Adaptado de Tam CS, et al.¹

*Los pacientes recibieron bendamustina 90 mg/m² a los días 1 y 2 de cada ciclo, más rituximab 375 mg/m² a para el ciclo 1, y rituximab 500 mg/m² a para los ciclos 2-6.¹

BID, dos veces al día; BR, bendamustina-rituximab; CLL, leucemia linfocítica crónica; IRC, comité de revisión independiente; iwCLL, taller internacional sobre CLL; ORR, tasa de respuesta global; OS, supervivencia global; PD, enfermedad progresiva; PFS, supervivencia libre de progresión; SLL, linfoma linfocítico pequeño; TN, sin tratamiento previo.

¹. Tam CS, et al. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-1043.

SEQUOIA: características básicas del paciente y la enfermedad

Características basales del paciente paciente	Pacientes sin del(17p)		Pacientes con del(17p)
	Zanubrutinib (n=241)	BR (n = 238)	Zanubrutinib (n = 111)
Edad media, años, n (IQR)	70 (66, 75)	70 (66, 74)	70 (66, 74)
≥65 años, n (%)	196 (81 %)	192 (81 %)	95 (86 %)
Hombres, n (%)	154 (64 %)	144 (61 %)	79 (71 %)
Región geográfica, n (%)			
América del Norte	34 (14 %)	28 (12 %)	12 (11 %)
Europa	174 (72 %)	172 (72 %)	52 (47 %)
Asia y Pacífico	33 (14 %)	38 (16 %)	47 (42 %)
Raza o etnia, n (%)			
Blanca	221 (92 %)	206 (87 %)	105 (95 %)
Negro	4 (2 %)	4 (2 %)	0
Otros	16 (7 %)	31 (13 %)	6 (6 %)
ECOG PS, n (%)			
0-1	226 (94 %)	218 (92 %)	97 (87 %)
2	15 (6 %)	20 (8 %)	14 (13 %)
Estadio C de Binet, n (%)	70 (29 %)	70 (29 %)	39 (35 %)
Lesión objetivo ≥5 cm, n (%)	69 (29 %)	73 (31 %)	44 (40 %)
Cytopenia, n (%)	102 (42 %)	109 (46 %)	61 (55 %)
IGHV no mutado, n (%)	125/234 (53 %)	121/231 (52 %)	67/103 (60 %)
Estado de mutación, n (%)			
Del(17p)	2 (1 %)	0	110 (99 %)
Del(11q)	43 (18 %)	46 (19 %)	37 (33 %)
TP53	15/232 (6 %)	13/223 (6 %)	47/109 (43 %)

246 (53 %) de 465 pacientes con resultados evaluables tenían IGHV no mutado, 142 (30 %) de 479 pacientes tenían enfermedad voluminosa, y 140 (29 %) de 479 pacientes tenían enfermedad en estadio C de Binet.¹

Elaboración gráfica de la tabla 1, referencia 1.

BR, bendamustina-rituximab; ECOG PS, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; IGHV, región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina; IQR, rango intercuartílico.

1. Tam CS, et al. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-1043.

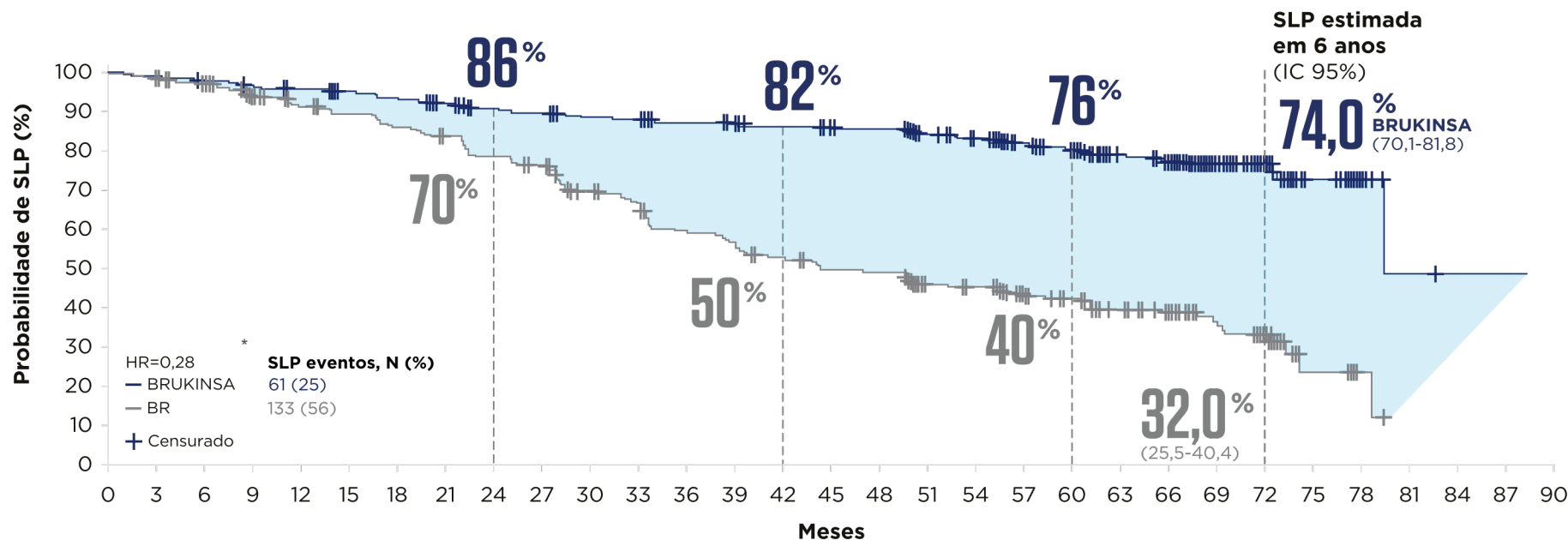


Tras 6 años de tratamiento con BRUKINSA®, el 74 % de los pacientes permanecen sin progresión de la enfermedad

SLP en pacientes con LLC TN sin del(17p)

HR = 0,28 (IC del 95 %: 0,20, 0,38; $p < 0,0001$)

Mediana de seguimiento: 72,8 meses



Superioridad de zanubrutinib, con una reducción del 72 % del riesgo de progresión o muerte en 6 años

Nº em risco

BRUKINSA	241	238	234	230	227	224	220	213	207	205	200	199	195	193	191	188	186	175	169	154	148	128	124	95	60	28	7	2	1	1	0
BR	238	218	212	201	192	187	180	174	163	157	140	134	117	111	102	95	94	80	78	66	61	53	49	33	25	5	2	0			

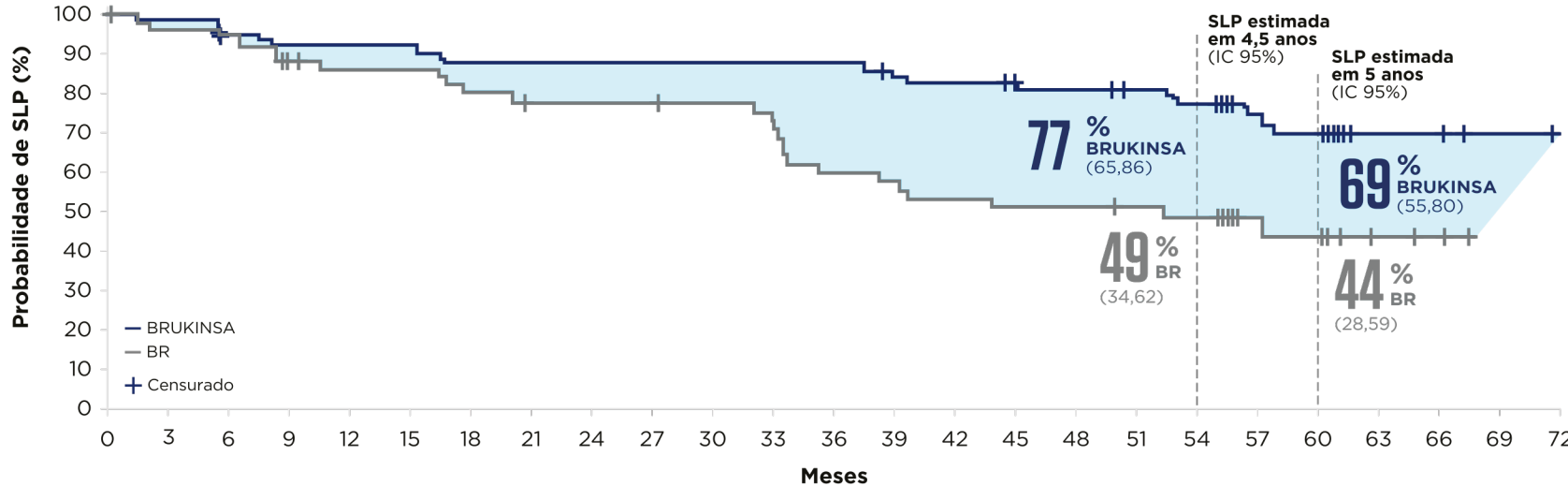


Con BRUKINSA, los beneficios clínicos también se mantienen en **pacientes de edad avanzada**

La SLP y las tasas de respuesta en pacientes de edad avanzada son comparables a las de la población ITT

SLP en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años sin del (17p)

Mediana de seguimiento: 62,1 meses



SLP en pacientes ≥ 75 años con del(17p):

- 54 meses: 77 %
- 60 meses: 69 %

Teniendo en cuenta que los pacientes de edad avanzada suelen presentar más comorbilidades y eventos adversos, el perfil de seguridad de BRUKINSA en pacientes ≥ 75 años fue coherente con los datos anteriores.^{1,2}

Nº em risco		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
BRUKINSA	64	63	60	58	58	58	55	55	55	55	55	55	55	55	151	51	49	47	45	42	28	25	8	8	1	0
BR	56	49	48	44	41	41	38	36	36	36	36	34	27	26	24	23	23	22	21	10	9	3	2	0	0	

La mediana del seguimiento del estudio en pacientes tratados con BRUKINSA de ≥ 75 años fue de 62,1 meses (intervalo, 1,4-74,1 meses) en el grupo A y de 66,5 meses (intervalo, 5,0-73,3 meses) en el grupo C. BR, bendamustina + rituximab; IC, intervalo de confianza; ITT, intención de tratar; SLP, supervivencia libre de progresión.

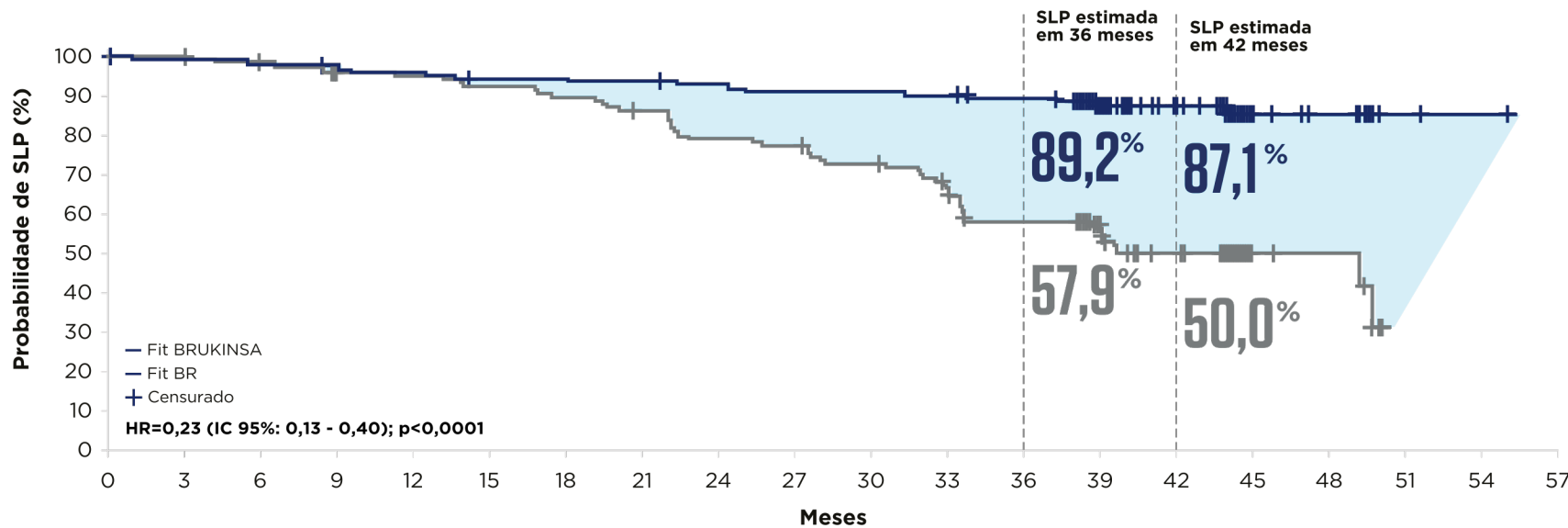
1. Tedeschi A, et al. Taller internacional sobre CLL (iwCLL); 12-15 de septiembre de 2025. Póster 1421; 2. Shadman M, et al. *J Clin Oncol*. 2025;43(7):780-787.



Beneficio adicional de BRUKINSA en pacientes considerados **aptos** para regímenes intensivos



SLP em pacientes em boa forma
Acompanhamento médio: 40,3 meses



Criterios de inclusión (n = 252):

- Diagnosticado con CLL, no SLL
- Sin del(17p)
- TP53 tipo salvaje
- CrCl ≥50 ml/min
- CIRS ≤6

La SLP con BRUKINSA fue mayor incluso en comparación con los pacientes **aptos** del grupo BR a los 42 meses: **87,1 %** frente a **50 %**.

Nº em risco

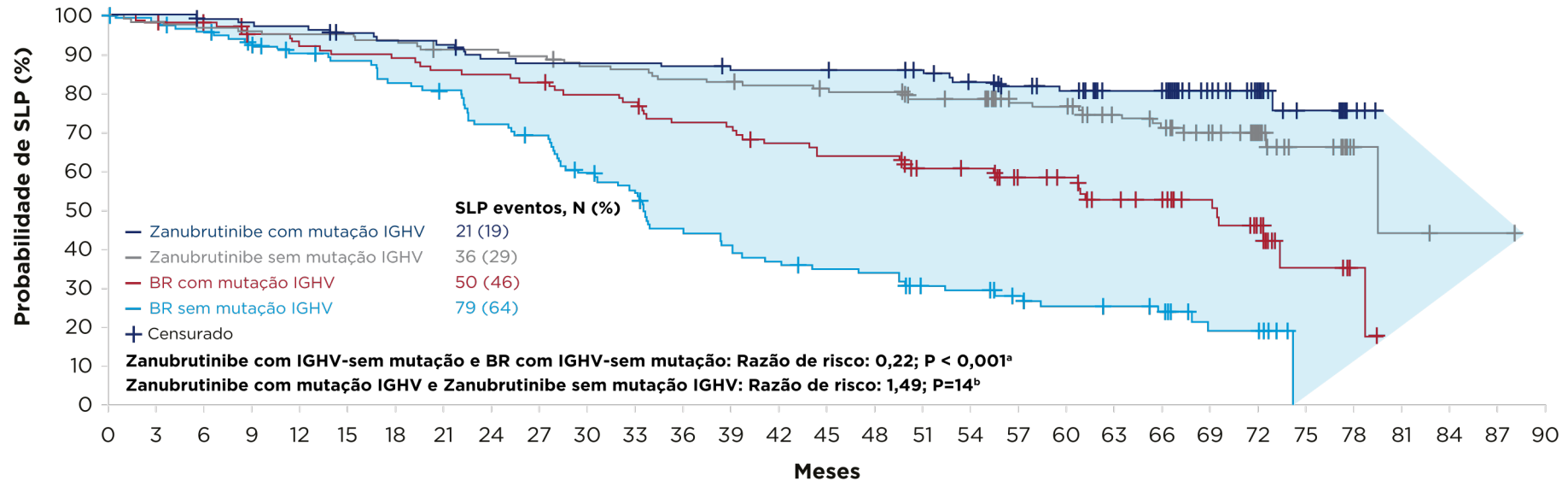
Fit BRUKINSA	123	121	119	118	116	113	113	112	110	108	108	107	103	73	52	16	11	2	1	0
Fit BR	123	118	114	110	108	105	102	97	89	87	81	74	61	50	30	11	6	0	0	0

La mediana del seguimiento del estudio en pacientes tratados con BRUKINSA de ≥75 años fue de 62,1 meses (intervalo, 1,4-74,1 meses) en el grupo A y de 66,5 meses (intervalo, 5,0-73,3 meses) en el grupo C. BR, bendamustina + rituximab; IC, intervalo de confianza; ITT, intención de tratar; SLP, supervivencia libre de progresión.

1. Tedeschi A, et al. Taller internacional sobre CLL (iwCLL); 12-15 de septiembre de 2025. Póster 1421; 2. Shadman M, et al. *J Clin Oncol.* 2025;43(7):780-787.



El estado mutacional del IGHV no altera el pronóstico en pacientes tratados con BRUKINSA, pero sí lo altera en pacientes sometidos al tratamiento con BR.



Nº em risco

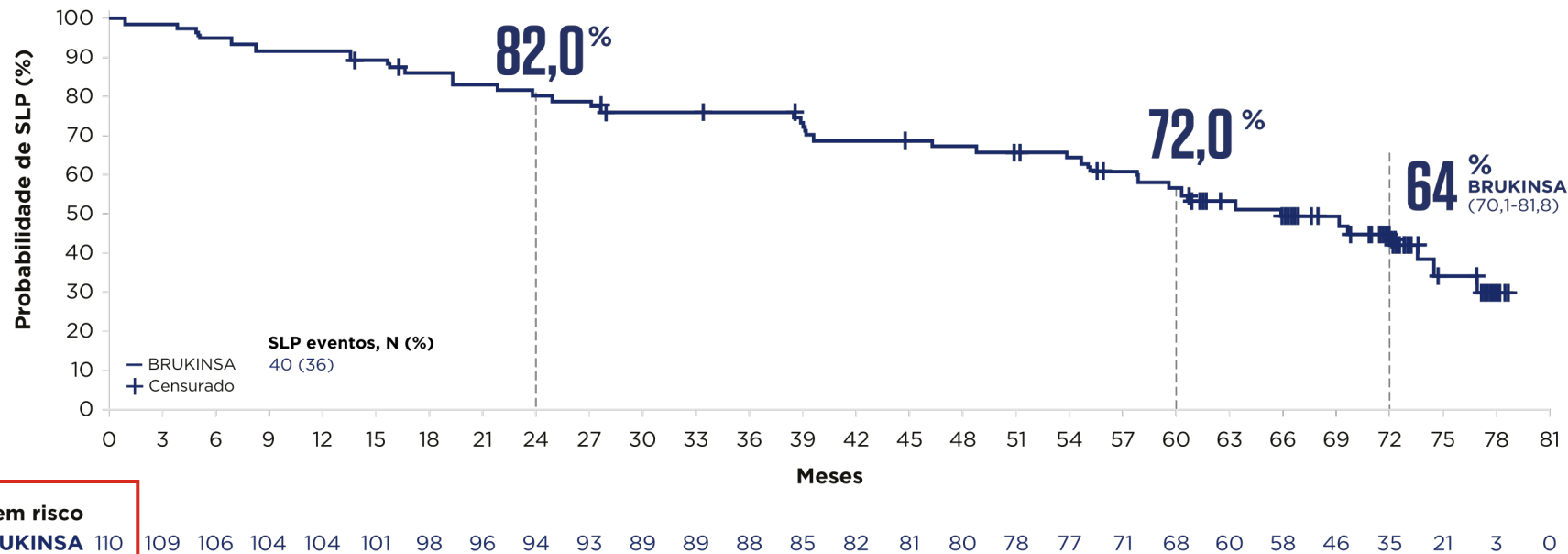
Zanubrutinibe com mutação IGHV	109	109	107	106	105	101	99	98	93	92	92	92	91	89	89	89	88	84	79	74	70	61	61	41	27	13	4	0	0	0	0
Zanubrutinibe sem mutação IGHV	125	122	120	118	117	117	115	111	111	109	105	104	101	100	98	95	95	88	87	77	76	66	62	53	32	14	3	2	1	1	0
BR com mutação IGHV	109	100	98	93	90	88	87	84	83	81	77	75	69	68	63	60	60	53	52	44	42	35	33	24	16	5	2	0	0	0	0
BR sem mutação IGHV	123	112	108	102	96	93	87	84	75	71	60	55	44	40	36	33	32	26	25	21	18	17	15	8	8	0	0	0	0	0	0

BRUKINSA presentó una SLP superior en comparación con BR, independientemente del estado mutacional de IGHV.



SEQUOIA – Brazo C: pacientes con del(17p) – 6 años de seguimiento

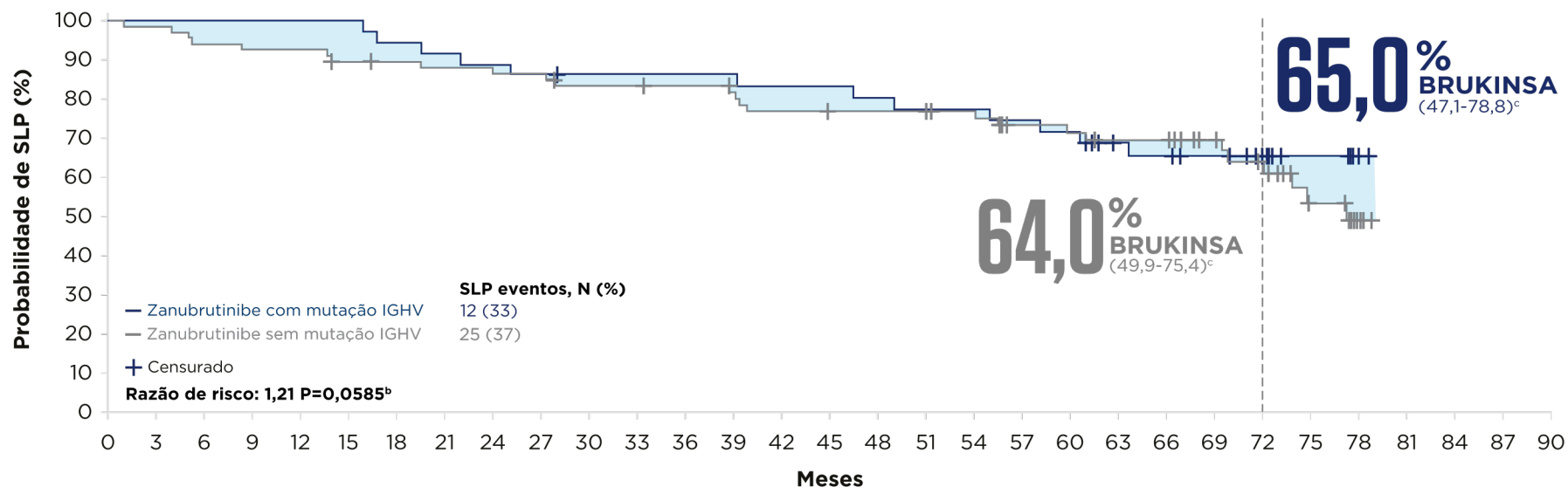
SLP em pacientes com CLL TN com del(17p)
Acompanhamento médio: 76,7 meses



Incluso los pacientes con del (17p), tras 6 años de tratamiento, el 64 % permanece libre de progresión de la enfermedad

Fecha límite: 30 de abril de 2025.^a Valores del IC del 95 %.
 SLP: supervivencia libre de progresión, BR = bendamustina + rituximab, IC = intervalo de confianza, HR = razón de riesgo, PFS = SLP: supervivencia libre de progresión. Adaptado de: Tam S, et al. Presentación
 Con un seguimiento medio de 76,7 meses en el grupo C, la tasa de SLP a los 72 meses con BRUKINSA fue del 64 %.
 En el grupo C, a los 72 meses, el 83 % (IC del 95 %, 73,6 %-88,6 %) de los pacientes que recibieron BRUKINSA no habían iniciado un tratamiento posterior.

El estado mutacional del IGHV no altera el pronóstico en pacientes tratados con BRUKINSA, incluso en pacientes con del(17p).



	Nº em risco																														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81	84	87	90
Zanubrutinibe com mutação IGHV	36	36	36	36	36	36	34	33	32	31	30	30	30	30	29	29	28	27	27	26	25	20	19	17	12	6	1	0	0	0	0
Zanubrutinibe sem mutação IGHV	67	66	63	62	62	59	58	57	56	56	53	53	52	50	47	46	46	45	44	39	38	36	36	27	21	13	2	0	0	0	0

Independientemente del estado mutacional de IGHV, los datos de BRUKINSA siguen siendo consistentes, sin impacto en la SLP.

Fecha de corte: 30 de abril de 2025.

^aValores del IC del 95 %.

SLP: supervivencia libre de progresión, BR = bendamustina + rituximab, IC = intervalo de confianza, HR = razón de riesgo, PFS: supervivencia libre de progresión.

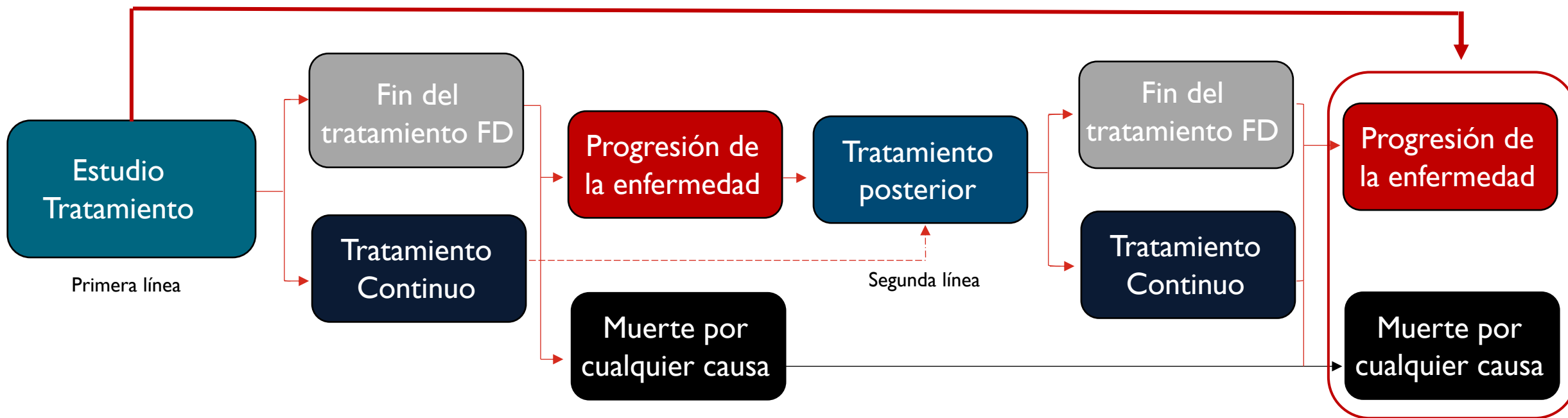
Adaptado de: Tam S, et al. Presentación de póster en ASH 2025; Póster 2129.



Las tasas de PF2 favorecieron a BRUKINSA 1L en comparación con BR

El 25 % de los pacientes del grupo BR pasaron a recibir 2L BRUKINSA (n = 59)²

SLP2



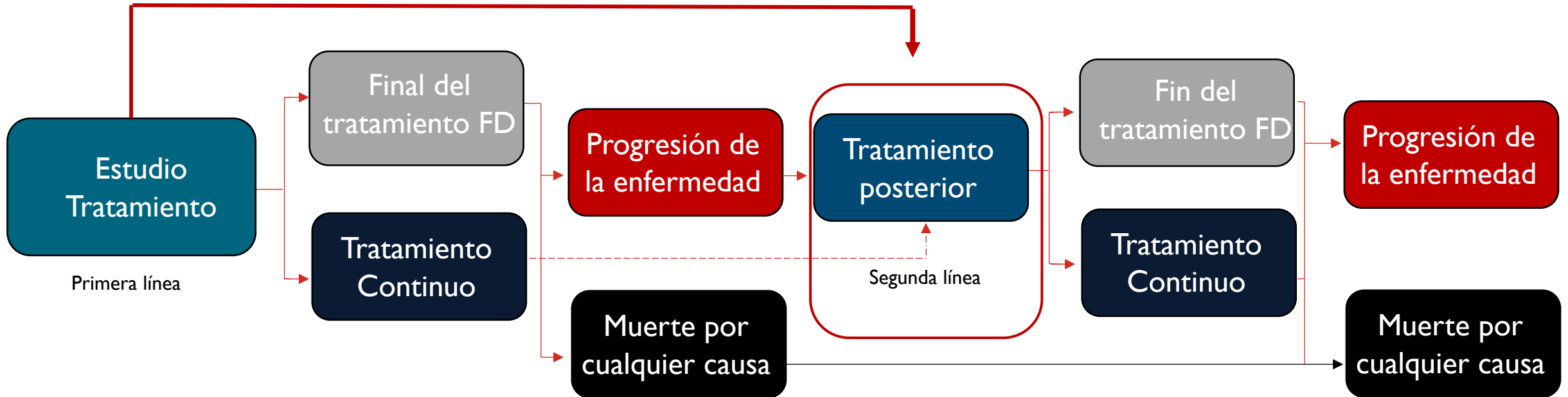
	BRUKINSA BRAZO A	BR BRAZO B	BRUKINSA BRAZO C
Tasas de SLP2 en 72 meses	84 (IC 95 %: 78,2 – 87,8)	76 (IC del 95 %: 69,9 – 81,6)	82 (IC 95 %: 73,6 – 88,3)



BRUKINSA prolongó significativamente el TTNT en comparación con BR

HR: 0,22 (IC 95 %: 0,14, 0,34); $p < 0,0001$

TTNT



	BRUKINSA BRAZO A	BR BRAZO B	BRUKINSA BRAZO C
Pacientes que no iniciaron tratamiento posterior	89 (IC 95 %: 84,2 – 92,6)	55 (IC del 95 %: 47,7 – 62,2)	83 (IC 95 %: 73,6 – 88,6)



Seguridad tras 6 años de seguimiento

Eventos adversos de interés¹

EAIR, personas por cada 100 personas-mes ^a	Pacientes sin del(17p)		Pacientes con del(17p)
	Grupo A: BRUKINSA (n = 240)	Grupo B: BR (n = 227)	Grupo C: BRUKINSA (n=111)
Infección	3,40	3,37	4,16
Fibrilación auricular/aleteo	0,16	0,10	0,15
Hemorragia	1,57	0,32	2,03
Hemorragia	0,18	0,05	0,17
Hipertensión	0,46	0,36	0,38
Malignidades secundarias	0,47	0,40	0,64
Neutropenia	0,34	2,95	0,35

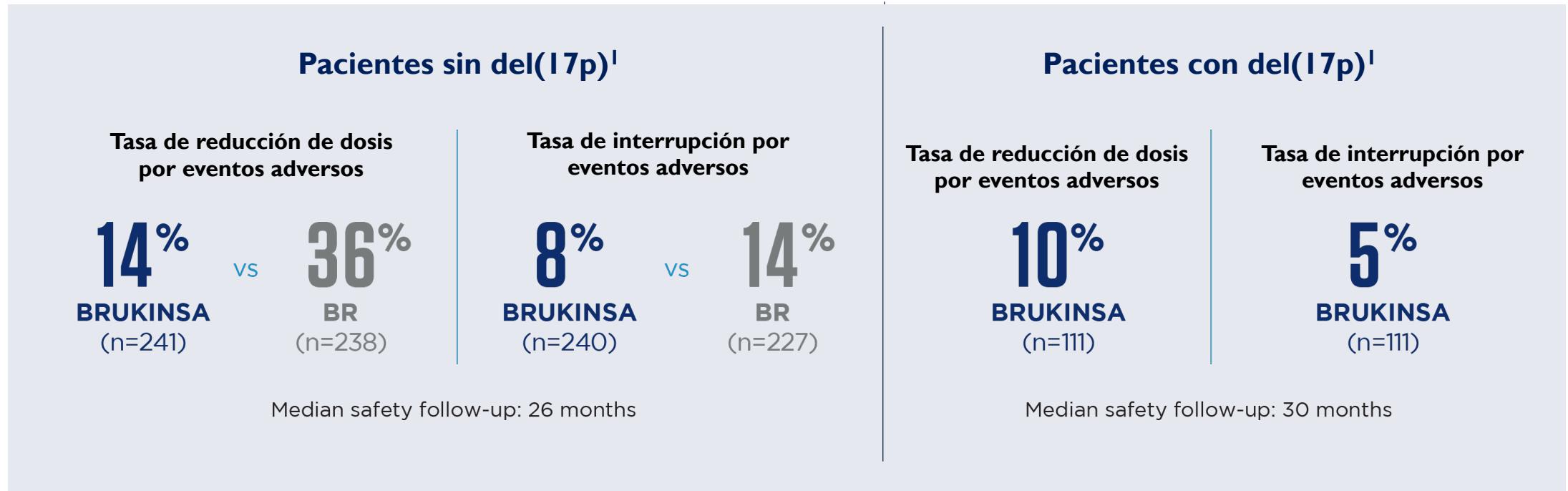
DETALLES

No se observaron diferencias significativas en las tasas de fibrilación auricular y se observó un pequeño aumento numérico en las tasas de hipertensión en el grupo BRUKINSA[®] (zanubrutinib) en comparación con bendamustina + rituximab.

No se observaron muertes súbitas y solo se observaron arritmias en raras ocasiones.

SEQUOIA: Reducción de la dosis y tasas de interrupción por EA frente a BR

Además de respuestas clínicas relevantes, **BRUKINSA** presenta bajas tasas de reducción de dosis y discontinuación, lo que favorece respuestas más duraderas a lo largo del tiempo.



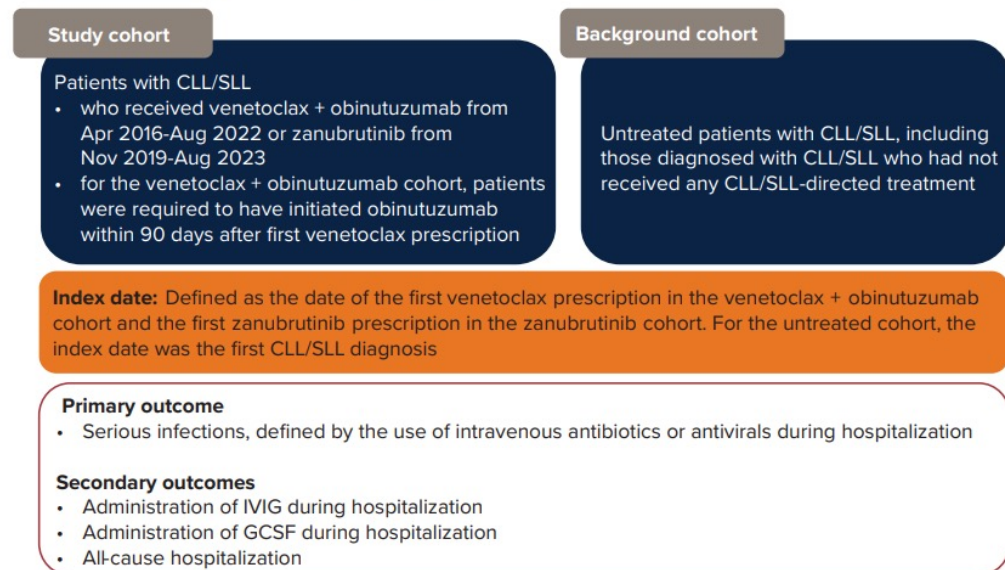
Se produjeron muertes por EA en el 5 % de los pacientes de cada grupo de tratamiento sin del(17p) y en el 3 % de los pacientes con del(17p)⁺. No se notificó ninguna muerte súbita.

Respuestas sólidas con mayor continuidad del tratamiento



Infecciones graves en pacientes con LLC/LLPC tratados con V+O en comparación con los tratados con zanubrutinib: un estudio del mundo real

Figure 1. Design, Patient Cohorts and Main Outcome Measures



a. Serious infections at 36-months

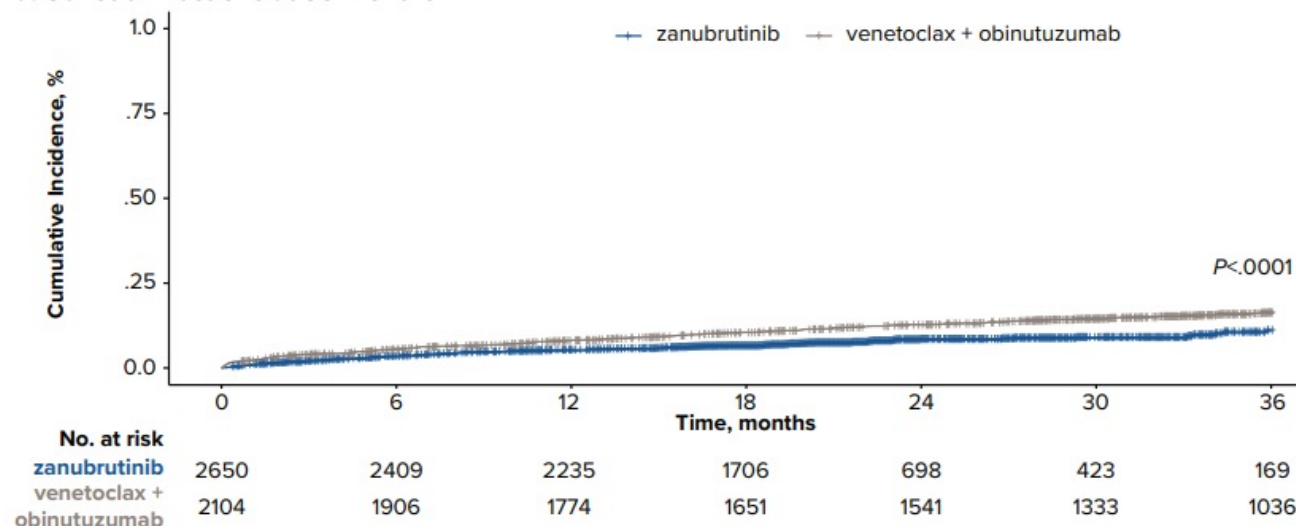


Table 3. Event Rates of Serious Infections in Venetoclax + Obinutuzumab, Zanubrutinib, and Untreated Cohorts

	18 Months		24 Months	
	n (%)	Rate (95% CI) ^a	n (%)	Rate (95% CI) ^a
Study cohort 1: venetoclax + obinutuzumab	212 (10.1)	0.64 (0.55-0.73)	253 (12.0)	0.59 (0.52-0.67)
Study cohort 2: zanubrutinib	155 (5.8)	0.37 (0.32-0.44)	179 (6.8)	0.37 (0.32-0.43)
Background cohort: untreated patients with CLL/SLL	11,371 (7.8)	0.46 (0.45-0.47)	12,821 (8.8)	0.39 (0.38-0.40)

^aPer 100 patient-months.

- La tasa de infecciones graves con zanubrutinib fue similar a la de los pacientes no tratados.
- En pacientes con mayor riesgo de infección, el zanubrutinib puede ser una opción preferente.



¿Cómo abordaría a este paciente?

- A** Ibrutinib
- B** Zanubrutinib
- C** Acalabrutinib
- D** Obinutuzumab + acalabrutinib
- E** Ibrutinib + venetoclax
- F** Venetoclax + obinutuzumab
- G** Ensayo clínico

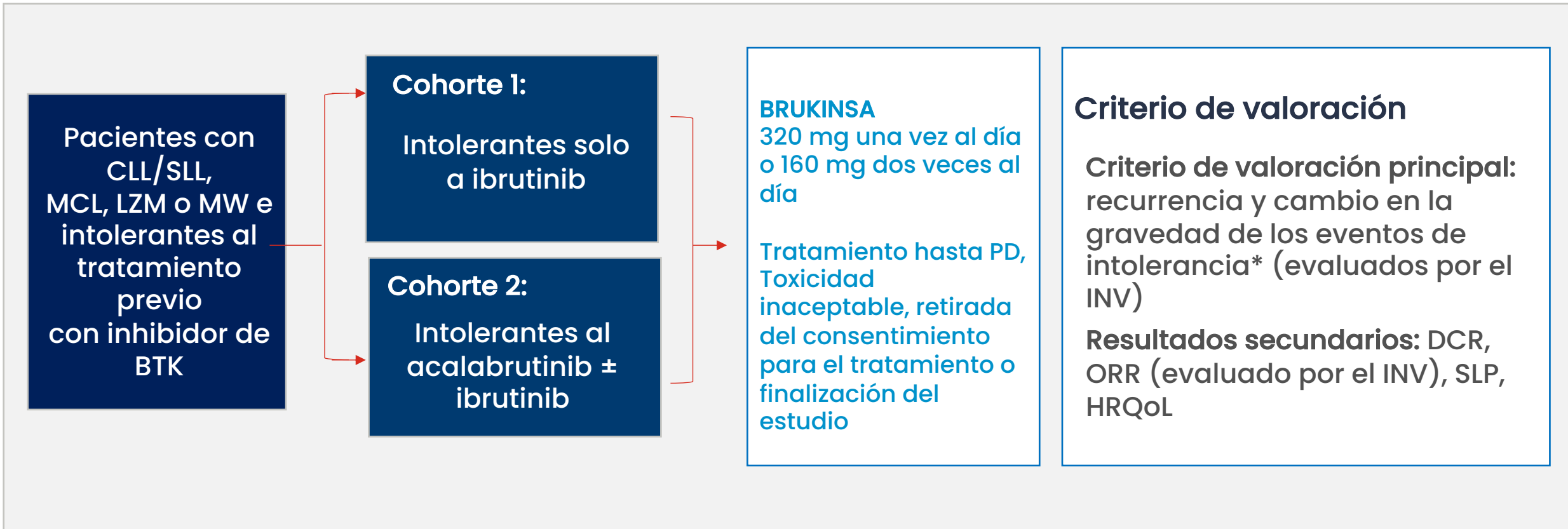


ESTUDIO 215

El zanubrutinib es bien tolerado y eficaz en pacientes con LLC/LLPC intolerantes al ibrutinib/acalabrutinib: resultados actualizados

Estudio 215: Intolerancia a los iBTK: estrategias de cambio en la LLC

Estudio de fase II de un solo grupo de BRUKINSA en pacientes con intolerancia al ibrutinib y/o al acalabrutinib^{1,2}



*Los eventos se recopilaron retrospectivamente y se evaluaron y clasificaron según la versión 5.0 del CTCAE.2

BID, dos veces al día; BTK, tirosina quinasa de Bruton; CLL, leucemia linfocítica crónica; CTCAE, Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; DCR, tasa de control de la enfermedad; HRQoL, calidad de vida relacionada con la salud; INV, investigador; MCL, linfoma de células del manto; MZL, linfoma de la zona marginal; ORR, tasa de respuesta global; PFS,

supervivencia libre de progresión; QD, una vez al día; SLL, linfoma linfocítico pequeño; WM, macroglobulinemia de Waldenström. 34

1. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04116437> [Consultado en: abril de 2025]; 2. Shadman M, et al. *Lancet Haematol.* 2023;10(1):e35–e45.

Tiempo de exposición a los iBTK

Mediana de la duración del tratamiento
al BTKi previo fue (meses):

12,9
ibrutinib
(1,2-64,8)

5,7
acalabrutinib
(0,2-68,6)

Mediana de la duración del tratamiento
con BRUKINSA fue (meses):

COHORTE 1
40,7
BRUKINSA
(0,6-51,1)

COHORTE 2
18,2
BRUKINSA
(0,5-55,8)

Estudio en curso: datos actualizados continuamente

La exposición media a BRUKINSA fue mayor que la exposición media al inhibidor de BTK anterior antes de la interrupción del tratamiento.

Fecha límite de los datos: 1 de mayo de 2024.

Seguimiento medio de los pacientes que recibieron zanubrutinib en la fecha de corte de los datos:

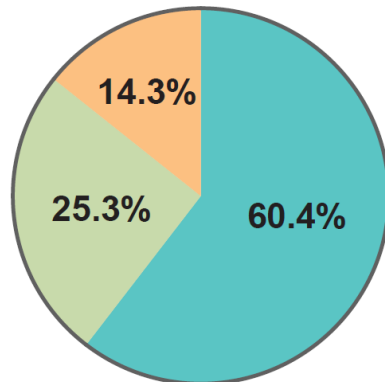
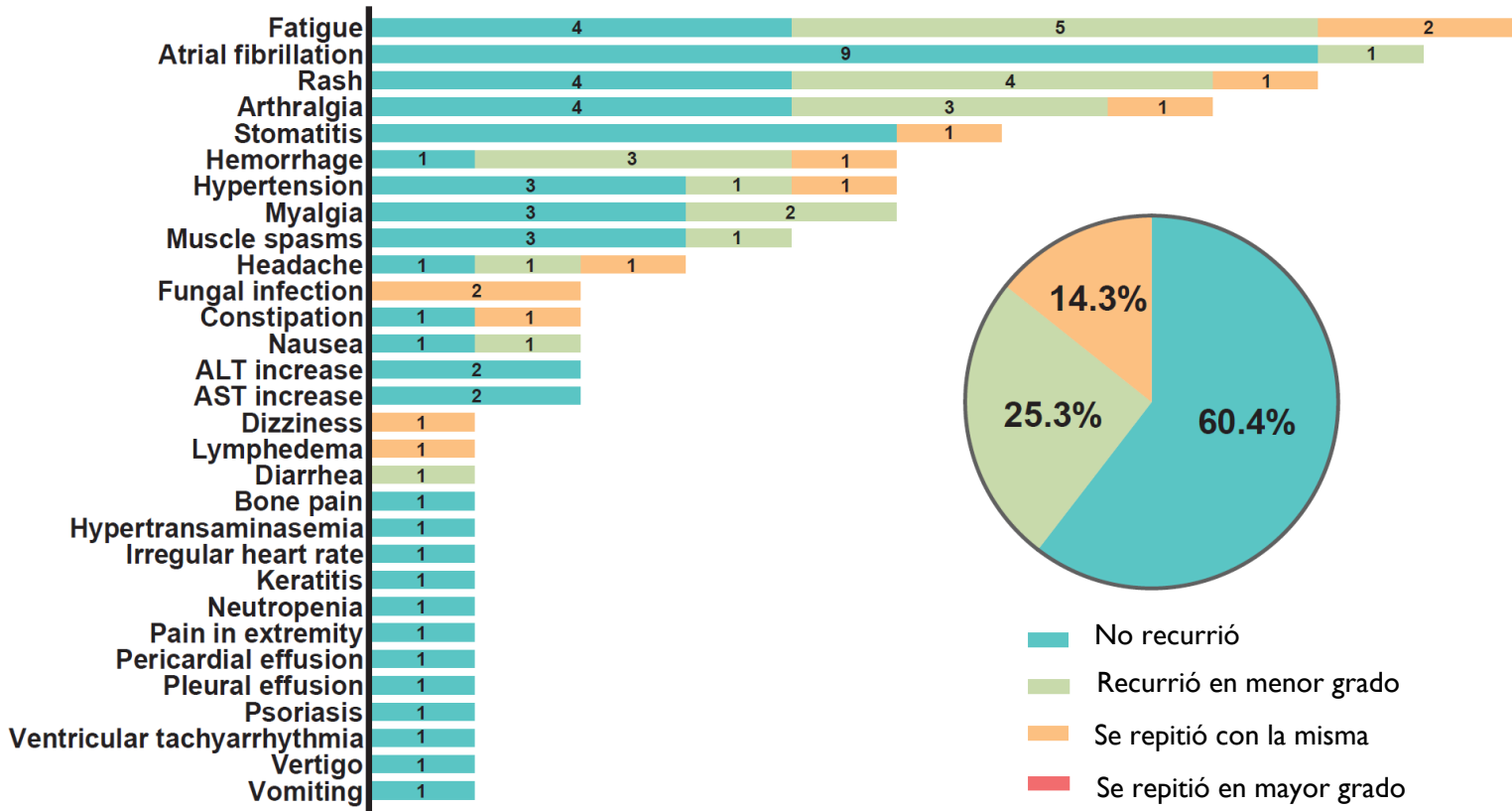
Cohorte 1: 41,8 meses (1,0-51,1)

Cohorte 2: 16,5 meses (0,1-43,0)

Shadman M et al. Blood Adv. 2025 . 26 de agosto; 9(16):4100-4110; Shadman M, et al. Presentación de póster en ASH 2025; Póster 5663.

Eventos relacionados con la intolerancia al **ibrutinib**

Lista de eventos relacionados con la intolerancia al ibrutinib y lo que ocurrió tras el cambio a BRUKINSA



- No recurrió
- Recurrió en menor grado
- Se repitió con la misma
- Se repitió en mayor grado

60,4
De los casos de intolerancia, **no** recurrieron con BRUKINSA®

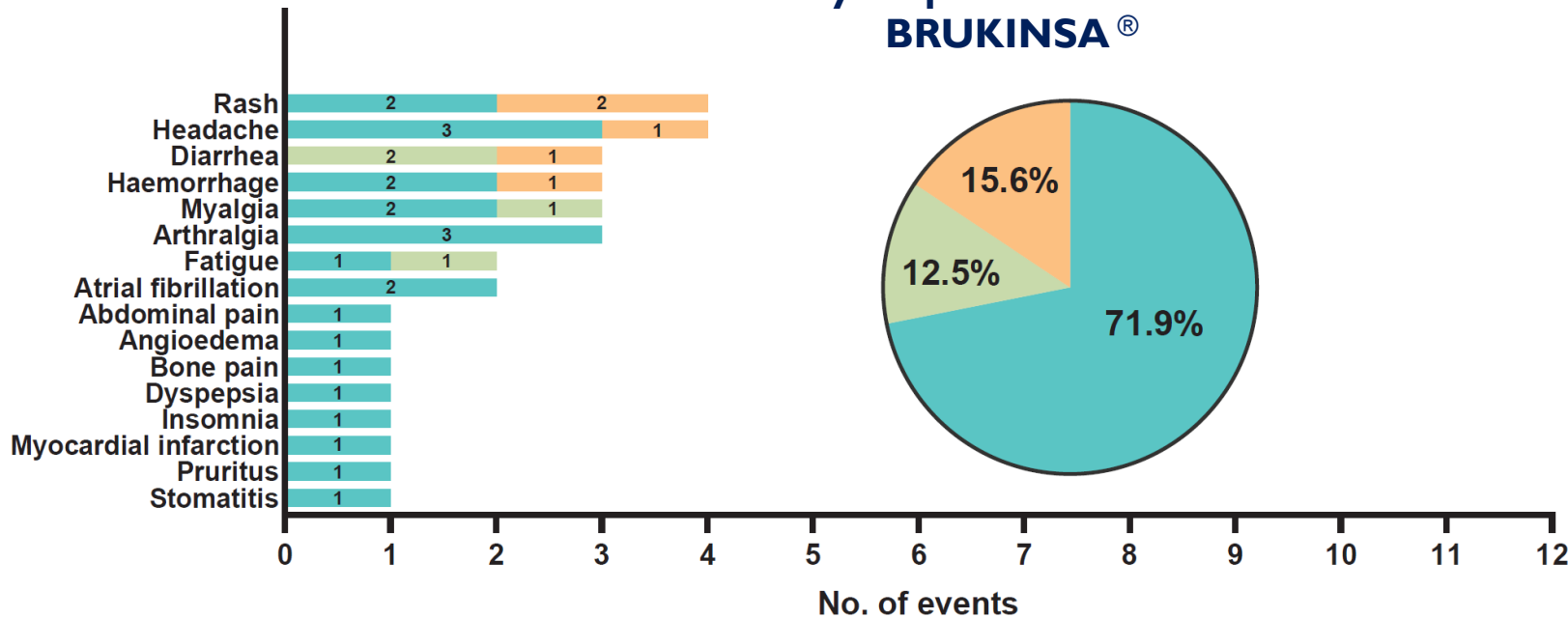
0
De los casos de intolerancia, **recurrió en mayor grado** con BRUKINSA®

>90
Control de la enfermedad logrado con BRUKINSA®

► Solo 1 de los 10 eventos adversos de intolerancia al ibrutinib relacionados con la fibrilación auricular volvió a ocurrir, y con menor gravedad (de grado 3 a grado 2),²⁷



Lista de eventos relacionados con la intolerancia al acalabrutinib y lo que ocurrió tras el cambio a BRUKINSA®



► **Hubo 2 eventos de intolerancia a acalabrutinib relacionados con fibrilación auricular, ninguno de los cuales volvió a ocurrir con BRUKINSA®**

■ Não recorreu
■ Recorreu em menor grau
■ Recorreu no mesmo grau
■ Recorreu em maior grau

71,9
 Los eventos de intolerancia **no se repitieron** con BRUKINSA®

0
 Los casos de intolerancia **se repitieron en mayor medida** con BRUKINSA®

>90
 Control de la enfermedad logrado con BRUKINSA®



Conclusión

La elección del tratamiento en la leucemia linfocítica crónica debe ser individualizada.

Debemos considerar múltiples factores como la edad, la presencia de comorbilidades, factores biológicos (por ejemplo, aberraciones del TP53), factores logísticos y el deseo del paciente.

Si bien la terapia finita es muy atractiva, es importante recordar que no es para todos, y para otros pacientes la terapia con IBTK continuo puede ser una solución más práctica.

En este contexto, el inhibidor de BTK de segunda generación, Zanubrutinib, ofrece una eficacia sostenida, con beneficios a largo plazo y un perfil de seguridad favorable.



Gracias

Minibula – Zanubrutinib – Brasil

BRUKINSA® (zanubrutinib). Cápsula dura opaca de color blanco a blanquecino marcada con «ZANU 80» en tinta negra. Envase con 120 cápsulas duras de 80 mg. **USO ORAL. USO EN ADULTOS.** Indicaciones: BRUKINSA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) que hayan recibido al menos un tratamiento previo; en el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW); en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de zona marginal (LZM) recidivante o refractario que hayan recibido al menos un régimen de tratamiento basado en anti-CD20; en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLPC); en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) recidivante o refractario, en combinación con obinutuzumab, tras dos o más líneas de terapia sistémica. Posología: la dosis recomendada es de 160 mg por vía oral dos veces al día o 320 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se puede tomar con o sin alimentos y las cápsulas deben tragarse enteras con agua. No abrir, romper ni masticar las cápsulas. En caso de olvido de una dosis, debe tomarse lo antes posible el mismo día, volviendo al horario normal al día siguiente. La dosis para pacientes con insuficiencia hepática grave es de 80 mg dos veces al día. Debe evitarse el uso concomitante con medicamentos inductores moderados/fuertes del CYP3A. Reducir la dosis a 80 mg dos veces al día o a 80 mg una vez al día si es necesario el uso concomitante de un inhibidor moderado o fuerte del CYP3A, respectivamente. En caso de toxicidad no hematológica de grado 3, neutropenia febril de grado 3 o trombocitopenia de grado 3 con hemorragia significativa, interrumpir BRUKINSA®. Una vez resuelta la toxicidad, volver a la misma dosis. Si se produce el mismo evento adverso, interrumpir de nuevo, pero volver con una dosis reducida (80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día). Si el evento se repite por tercera vez, interrumpa nuevamente y, después de que el evento se resuelva nuevamente, reduzca la dosis a 80 mg una vez al día. Si se produce una cuarta vez el mismo evento, suspenda definitivamente BRUKINSA®. En casos de neutropenia o trombocitopenia de grado 4 (durante más de 10 días consecutivos), interrumpa BRUKINSA® y, una vez resuelta la toxicidad (volviendo al grado 1, o inferior o basal), reduzca la dosis a 80 mg una vez al día; sin embargo, si se produce un nuevo episodio, suspenda definitivamente BRUKINSA®. **Contraindicaciones:** BRUKINSA® está contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida al zanubrutinib o a cualquier componente de la fórmula. **Advertencias y precauciones:** se produjeron eventos hemorrágicos de cualquier grado (púrpura y petequias) en el 35 % de los pacientes tratados con BRUKINSA® en monoterapia. El uso concomitante de BRUKINSA® con medicamentos antiplaquetarios o anticoagulantes puede aumentar aún más el riesgo de hemorragia. Controle los signos y síntomas de sangrado. Suspenda BRUKINSA® si se produce una hemorragia intracraneal de cualquier grado. Considere suspender BRUKINSA® durante 3-7 días antes y después de la cirugía, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de sangrado. Se produjeron infecciones de grado 3 o superior en el 27 % de los pacientes. Se produjeron infecciones por reactivación del virus de la hepatitis B. Controle la fiebre/los signos de infección y considere la profilaxis para el herpes simple, la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y otras infecciones. Se han notificado citopenias de grado 3 o 4, incluyendo neutropenia (26 %), trombocitopenia (11 %) y anemia (8 %). Controle el recuento sanguíneo completo durante el tratamiento y utilice factor de crecimiento o transfusiones, según sea necesario. Se produjeron segundas neoplasias malignas primarias en el 14 % de los pacientes tratados con BRUKINSA® en monoterapia, siendo la más frecuente el cáncer de piel (carcinoma basocelular y espinocelular), en el 8 % de los pacientes. Se debe recomendar el uso de protector solar. Se produjeron fibrilación auricular y aleteo auricular en el 2 % de los pacientes. **Categoría C: este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica.** Se debe aconsejar a las mujeres lactantes que no amamenten durante el tratamiento con BRUKINSA® y durante al menos 2 semanas después de la última dosis. **Interacciones medicamentosas:** BRUKINSA® es un inductor del CYP2B6. Evite la coadministración con un inductor moderado/fuerte del CYP3A, ya que puede reducir la eficacia de BRUKINSA®. La coadministración con un inhibidor moderado/fuerte del CYP3A puede aumentar el riesgo de toxicidad, por lo que se debe reducir la dosis de BRUKINSA® si es necesario el uso concomitante. BRUKINSA® disminuyó la C_{máx} de los sustratos del CYP3A y del CYP2C19 (midazolam en un 30 % y omeprazol en un 20 %), pero aumentó la C_{máx} del sustrato de la gp-P (digoxina en un 34 %). **Reacciones adversas:** los eventos adversos graves más frecuentes fueron neumonía y hemorragia. Los eventos adversos más comunes (≥10 %) de todos los grados fueron neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, infección urinaria, erupción cutánea, hematomas, diarrea, estreñimiento, hipertensión, hemorragia, dolor musculoesquelético, hipopotasemia y tos. Otras reacciones adversas clínicamente significativas en <10 % de los pacientes con LCM incluyen hemorragia grave en el 5 % (hemorragia ≥ grado 3 o hemorragia del SNC de cualquier grado), hiperuricemia en el 6 % y dolor de cabeza en el 4,2 % de los pacientes. Las anomalías bioquímicas que se produjeron en >20 % fueron: aumento del ácido úrico, ALT y bilirrubina. Pueden producirse problemas hepáticos en personas tratadas con BRUKINSA®. Se produjo un aumento del 11 % en individuos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), del 21 % en individuos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y del 60 % en individuos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en comparación con individuos con función hepática normal. Los pacientes que recibieron BRUKINSA® para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström y el linfoma de zona marginal presentaron un perfil similar de acontecimientos adversos. Las reacciones adversas más comunes (≥30 %) en pacientes con LLC, incluidas las anomalías en los análisis de laboratorio, fueron disminución del recuento de neutrófilos (42 %), infección del tracto respiratorio superior (39 %), disminución del recuento de plaquetas (34 %), hemorragia (30 %) y dolor musculoesquelético (30 %). Se produjeron reacciones adversas graves en el 35 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA® en combinación con obinutuzumab para el tratamiento del linfoma folicular. Las reacciones adversas graves en ≥5 % de los pacientes incluyeron neumonía (11 %) y COVID-19 (10 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 4,2 % de los pacientes, siendo la principal causa de muerte la COVID-19 (2,1 %). **VENTA CON RECETA MÉDICA. MS n.º: 1.8642.0001. Registrado por:** BeOne Medicines Brasil Ltda. Avenida Doutor Chucri Zaidan n.º 1649, Conjunto 292 - Torre A, Vila São Francisco - São Paulo - SP. CNPJ n.º 30.763.301.0003/08. **SAC 0800 047 4711. www.beonemedicines.com.br - Para obtener información completa, consulte el prospecto del producto.** Versión Jul2025.

SI LOS SÍNTOMAS PERSISTEN, CONSULTE A SU MÉDICO.

