

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-241/VI/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de zanubrutinib (Brukinsa®) en monoterapia para el tratamiento de linfoma de zona marginal tras al menos una línea previa de tratamiento con un anticuerpo anti-CD20

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Zanubrutinib (Brukinsa®) ¹	3
Farmacología ^{1,22}	3
Eficacia ¹	3
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	6
Evaluaciones por otros organismos.....	6
Seguridad ¹	6
Valoración del beneficio clínico.....	8
Discusión.....	8
Conclusión.....	11
Grupo de Expertos.....	12
Anexo.....	13
Referencias.....	25

Introducción

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son neoplasias hematológicas que presentan proliferación clonal de células de estirpe linfoide. Los linfomas de zona marginal (LZM) son un grupo heterogéneo de enfermedades, pero con rasgos morfológicos y fenotípicos comunes y con un estado de diferenciación similar al de las células B residentes en las zonas marginales de los folículos linfoides^{1,2,3,4}.

La Organización Mundial de la Salud clasifica el LZM en 3 subtipos, según el tejido en el que se desarrollan: LZM extranodal de tejido linfoide asociado a mucosas (o linfoma MALT, por sus siglas en inglés), LZM nodal (o ganglionar) y LZM esplénico^{5,6}. Los criterios de Lugano permiten la estadificación y la evaluación de la respuesta de los pacientes con linfoma de Hodgkin y LNH, incluyendo el LZM⁷. Clasifica a los pacientes según la extensión de la enfermedad en enfermedad local (estadios I y II) o avanzada (estadios III y IV), el estadio II-*bulky* se considera enfermedad local o avanzada según la histología y la presencia de ciertos factores pronósticos.



Las manifestaciones clínicas de los LZM son muy variadas, y dependen en gran parte de la localización del linfoma, (p.ej., el LZM/MALT gástrico se suele presentar con dolor epigástrico, dispepsia, pérdida de peso o hemorragia gastrointestinal)⁸. Las citopenias, la esplenomegalia, o las adenomegalias son características especialmente presentes en el LZM esplénico y nodal, ya sea en el momento del diagnóstico o en estadios más avanzados de la enfermedad. Su curso es en general indolente, especialmente en los pacientes con LZM extraganglionar. Otros síntomas, como la fiebre y la sudoración nocturna, son menos habituales y pueden estar relacionados con su transformación en linfoma agresivo. La transformación a linfoma difuso de células B grandes se ha descrito en un 5-10% de los casos de LZM9.

Determinados tipos de LZM se asocian con frecuencia a infecciones crónicas, que pueden dar lugar a una proliferación aberrante de un clon de células B⁹. La infección por *Helicobacter pylori* está estrechamente relacionada con el MALT gástrico. También se han asociado distintos tipos de LZM con infecciones por *Chlamydomphila psittaci*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* y con el virus de la hepatitis C (VHC), entre otros^{2,3,10,11}.

La mediana de supervivencia supera los 10 años^{12,13,14}. Los pacientes que recaen o progresan en un plazo de 2 años (aproximadamente el 20% de los pacientes con LZM) tienen una supervivencia media de 3 a 5 años, mientras que la esperanza de vida para el 80% restante es similar a la de la población general (acorde a la edad)^{12,15,16}.

La incidencia del LZM aumenta exponencialmente con la edad^{3,9}. Es más frecuente en varones, con la excepción de los LZM extranodales de glándulas salivales y tiroideas relacionadas con afecciones autoinmunes, que son más comunes en mujeres⁷. En España, el registro RELINF, creado por el Grupo Español de Linfoma/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), halló que el 12% de los LNH eran LZM. El 43% de los mismos eran LZM de tipo MALT, el 30%, nodal, y el 27% de tipo esplénico¹⁷. La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estimó, para 2021, una incidencia de 1120 casos en España (53,9% en varones), con unas tasas de incidencia ajustada a la edad de 2,89/100 000 varones y de 2,10/100 000 mujeres¹⁸.

Dado que es una enfermedad heterogénea, no hay una única escala pronóstica que se pueda usar para todos los pacientes con LZM. El Índice Pronóstico Internacional MALT (MALT-IPI), que incluye variables como la edad ≥ 70 años, el estadio de la enfermedad y los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), se utiliza en linfomas MALT, mientras que la puntuación HPLL (que incluye hemoglobina, recuento de plaquetas, LDH y linfadenopatía extrahiliar), se puede utilizar para estratificar a los pacientes con LZM esplénico⁹.

El tratamiento inicial del LZM depende, principalmente, del subtipo de linfoma y de la clínica que presente el paciente. En una primera etapa se basa en estrategias de seguimiento y de tratamiento de las infecciones asociadas, especialmente en aquellos pacientes asintomáticos^{3,19,20}. Asimismo, se utilizan la radioterapia en el LZM ganglionar y la esplenectomía en el LZM esplénico.

Siempre que se sospeche una recaída, es necesario rebiopsiar para descartar transformación histológica. En caso de recaída sistémica el tratamiento de elección es la inmunoterapia (IQT). El trasplante autólogo es una opción en pacientes seleccionados. Actualmente, los pacientes con LZM en recaída o refractario (LZM R/R) que han recibido al menos una línea de tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20 disponen de pocas opciones terapéuticas con eficacia y seguridad demostrada, y las principales guías clínicas no definen claramente cuál es la opción preferente en este escenario, sino que presentan varias opciones posibles de tratamiento. La mayor parte de los tratamientos habitualmente utilizados se han probado en ensayos fase II con un número limitado de pacientes, y no disponen de indicación autorizada en la UE para el LZM, sino para otras neoplasias de células B^{4,19} (ver tabla 1 en el anexo). En general, la estrategia de tratamiento se decide en función de la localización del LZM, edad, comorbilidades y tratamiento previo recibido, y consiste en regímenes de IQT, preferiblemente con agentes a los que el paciente no haya sido expuesto previamente. En los últimos años, varios inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (iBTK) e inhibidores de la fosfatidilinositol-3-cinasa (iPI3K), la combinación de lenalidomida y rituximab (RTX), y la terapia CAR-T con axicabtagén ciloleuceel han mostrado eficacia en pacientes en distintos estadios de LZM^{3,19,20,21}.

A pesar de las opciones terapéuticas disponibles, el LZM sigue siendo incurable, y la toxicidad asociada al tratamiento limita frecuentemente sus resultados. En este contexto, sería deseable disponer de alternativas más tolerables y que permitan un mejor control de la enfermedad.

Zanubrutinib (Brukinsa®)^{1,22}

Zanubrutinib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LZM que han recibido al menos una línea de tratamiento previa con anticuerpos anti-CD20.

También dispone de indicación autorizada en macroglobulinemia de Waldenström (en pacientes que han recibido al menos una línea previa de tratamiento o como tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a IQT), en leucemia linfática crónica (LLC), así como, en combinación con obinutuzumab, en linfoma folicular refractario o en recaída en adultos que hayan recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos.

Se comercializa en cápsulas duras de 80 mg. La dosis diaria total recomendada es de 320 mg, y se puede tomar una vez al día (cuatro cápsulas de 80 mg) o dividir en dos dosis de 160 mg dos veces al día. El tratamiento con zanubrutinib debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La aparición de EA de grado ≥ 3 , o el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A, hace necesaria la modificación de las dosis recomendadas de zanubrutinib, mientras que se recomienda evitar el uso concomitante con inductores del CYP3A (ver tablas 2 y 3 en el anexo).

Se dispone de datos limitados sobre pacientes con insuficiencia renal grave. La seguridad de zanubrutinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh de clase C).

Farmacología^{1,22}

Zanubrutinib es un iBTK que forma una unión covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo que da lugar a la inhibición de su actividad. La BTK es una molécula de señalización del receptor antigénico de linfocitos B (RBQ) y de las vías receptoras de citocinas. En los linfocitos B, la señalización de la BTK se traduce en la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de dichas células.

Zanubrutinib se metaboliza principalmente mediante el CYP3A.

Eficacia¹

El ensayo BGB-3111-214, MAGNOLIA²³, estudio de fase II, multicéntrico, de un solo brazo y abierto, fue diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de zanubrutinib en pacientes con LZM R/R que hubieran recibido al menos una línea previa de tratamiento con un anticuerpo anti-CD20.

Asimismo, un ensayo de soporte (ensayo BGB-3111-AU-003²⁴), de fase I/II, multicéntrico, de un solo brazo y abierto, estudió la seguridad y farmacocinética de zanubrutinib en pacientes con neoplasias de células B, incluido el LZM. Este ensayo tuvo dos partes, la primera de escalada de dosis y la segunda de expansión, en la que se incluyeron 13 cohortes según el tipo de neoplasia de células B. En este informe, se presentarán los resultados de eficacia de la cohorte de pacientes con LZM R/R, si bien las variables principales de este ensayo fueron de seguridad.

En el ensayo MAGNOLIA, se incluyeron pacientes de ambos sexos, de 18 años o más, con LZM confirmado por histología, incluidos los subtipos esplénico, ganglionar y MALT, enfermedad medible (≥ 1 lesión nodal de $>1,5$ cm de diámetro, y/o ≥ 1 lesión extranodal de >1 cm de diámetro), y que hubieran recibido una o más líneas de tratamiento previas, incluido al menos un régimen dirigido contra CD20 (como monoterapia o como IQT), con fracaso documentado para alcanzar al menos RP, o progresión documentada tras el tratamiento sistémico más reciente.

Debían necesitar terapia sistémica según el criterio del investigador (por presentar síntomas locales o compromiso de la función orgánica por la enfermedad avanzada o masa *bulky*, síntomas como fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos, o citopenias relacionadas con la infiltración de la médula ósea o el hiperesplenismo, entre otros) y tener una puntuación ECOG de 0 a 2, tener función orgánica adecuada basada en parámetros de laboratorio predefinidos y una esperanza de vida ≥ 6 meses.

Se excluyeron del ensayo aquellos pacientes que habían sufrido una transformación histológica a un linfoma agresivo, pacientes con afectación del sistema nervioso central, tratamiento previo con un iBTK, enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, infecciones activas que requirieran terapia sistémica, VIH, infecciones activas por hepatitis B o C; o cirugía mayor en las 4 semanas previas a la primera dosis.

El ensayo se compuso de una fase inicial de cribado de hasta 35 días, una fase de tratamiento de un solo brazo y una fase de seguimiento.

Las variables estudiadas en el ensayo MAGNOLIA fueron, entre otras:

- Tasa de respuesta global (TRG): proporción de pacientes cuya mejor respuesta global fue respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP), evaluada según los criterios de Lugano por un comité independiente. Esta fue la variable principal del ensayo MAGNOLIA, y una variable secundaria del ensayo 003.
- Tasa de RC: proporción de pacientes cuya mejor respuesta global fue la RC.
- Duración de la respuesta (DOR): tiempo transcurrido desde la fecha de la primera respuesta (RC o RP) hasta la fecha de la primera progresión documentada de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.
- Supervivencia libre de progresión (SLP): tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con zanubrutinib hasta la fecha de la primera progresión documentada de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.
- Tiempo hasta respuesta (TTR): tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con zanubrutinib hasta la fecha de la primera respuesta documentada (RC o RP).
- Supervivencia global (SG): tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con zanubrutinib hasta la muerte por cualquier causa.

Se calculó que una muestra de 65 pacientes proporcionaría una potencia del 82% para una TRG hipotética del 48%, con un nivel alfa unilateral de 0,025 y utilizando la prueba binomial exacta, basándose en el resultado de la TRG en el ensayo de ibrutinib en pacientes con LZM R/R²⁵.

No se planearon análisis intermedios formales para este estudio, sino que los datos fueron revisados por el comité independiente de forma periódica. No se implementaron estrategias para controlar el error de tipo I, por lo que las variables secundarias se consideran exploratorias.

En caso de aparición de toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 sospechosa de estar relacionada con el tratamiento, se suspendería el fármaco del estudio hasta la recuperación a grado 1 o al nivel basal, y luego se reiniciaría a la dosis original. Si el EA reaparecía con grado ≥ 3 , se debía suspender el fármaco del estudio hasta alcanzar valores de grado 1 o su valor basal y se reiniciaría a dosis de 80 mg dos veces al día. En caso de una segunda reaparición, se reiniciaría a dosis de 80 mg una vez al día. Una tercera aparición del EA requería la interrupción del fármaco del estudio.

Sesenta y ocho pacientes recibieron zanubrutinib 160 mg por vía oral dos veces al día en ciclos repetidos de 28 días en el ensayo MAGNOLIA. El tratamiento con zanubrutinib se mantuvo hasta el momento de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte, retirada del consentimiento o finalización del estudio por el titular de la

autorización de comercialización (TAC). Se controló la seguridad de los pacientes hasta 30 días después de la última dosis del fármaco en estudio. La fecha de corte de datos para el resumen/análisis de eficacia fue el 18 de enero de 2021. Aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento del estudio por motivos distintos a la progresión de la enfermedad permanecieron en el estudio y continuaron con evaluaciones periódicas de la enfermedad, hasta que se documentó progresión, la retirada del consentimiento, el inicio de un nuevo tratamiento, la muerte o el cierre del estudio. Por su parte, la cohorte de pacientes con LZM R/R del ensayo 003 incluyó 20 pacientes.

Las características de los pacientes incluidos en ambos ensayos difieren en algunos parámetros (ver tabla 4 en el anexo). La mediana de edad fue de unos 70 años, con una mayor proporción de pacientes ≥ 65 años en el ensayo 003, y la proporción de mujeres y hombres está equilibrada en ambos ensayos. La mayor parte de los pacientes eran de raza blanca; el ensayo MAGNOLIA incluyó más pacientes en centros de la Unión Europea (41,2%), mientras que en el ensayo 003 predominaron los pacientes de centros de Oceanía (60,0%). El ECOG al inicio del ensayo fue de 0 en el 57,4% de los casos en el ensayo MAGNOLIA o de 1 en el 55,0% en el ensayo 003. Los pacientes habían sido diagnosticados de LZM hacía algo más de 6 años de media, y el subtipo predominante fue el extranodal (en el ensayo 003) o el extranodal y el nodal (ensayo MAGNOLIA). La mayoría de los pacientes en ambos ensayos presentaba enfermedad en recaída al inicio del ensayo (64,7% en el ensayo MAGNOLIA y 75,0% en el ensayo 003). La media de líneas previas de tratamiento recibido era de aproximadamente 2, y los pacientes habían sido tratados principalmente con esquemas de quimioterapia junto con RTX (98,5% de los pacientes incluidos en el ensayo MAGNOLIA y 95,0% en el ensayo 003), agentes alquilantes (85,3% y 20%, respectivamente), y RTX + ciclofosfamida (CYC) + vincristina + prednisona (esquema R-CVP) (36,8% y 65,0%, respectivamente).

La mediana de seguimiento fue de 35,2 meses (rango: 8,3 a 59,2) en el ensayo 003 frente a 28,0 meses (rango: 1,6 a 32,9) en el ensayo MAGNOLIA. El porcentaje de pacientes que continuaron tratamiento fue similar en ambos estudios (58,8% en el ensayo MAGNOLIA, frente al 60,0% en el ensayo 003) en la fecha de corte de datos. El 86,8% de los pacientes del ensayo MAGNOLIA permanecieron en el estudio, frente a 75,0% de los pacientes del ensayo 003.

Resultados de eficacia (ver tabla 5 en el anexo)

- TRG: en el ensayo MAGNOLIA, la TRG, evaluada mediante un comité independiente, fue del 68,2% (IC 95%: 55,6%; 79,1%; $p < 0,0001$) (siendo el 25,8% RC y el 42,4%, RP), tras un seguimiento mediano de 28,0 meses (rango: 1,6; 32,9). En el ensayo 003, la TRG fue una variable secundaria, y se alcanzó por el 80,0% de los pacientes (IC 95%: 56,3%; 94,3%) (20,0% RC) tras un seguimiento mediano de 35,2 meses (rango: 8,3 59,2).
- DOR: en el ensayo MAGNOLIA, la mediana de tiempo de seguimiento fue de 23,4 meses (rango: 2,7; 25,8), mientras que en el ensayo 003 fue de 31,4 meses (rango: 2,7; 55,5). La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó en ninguno de los dos ensayos. La tasa de DOR a los 12 meses fue del 93,3% (IC 95%: 80,7%; 97,8%) y a los 24 meses, del 72,9% (IC 95%: 54,4%; 84,9%) en el ensayo MAGNOLIA; y del 71,6% (IC 95%: 40,3%; 88,4%) a los 12 y 24 meses en el ensayo 003.
- SLP: tras una mediana de tiempo de seguimiento de SLP de 27,4 meses (rango: 0,0; 28,7) para el ensayo MAGNOLIA y de 33,7 meses (rango: 4,1; 58,3) para el ensayo 003, no se alcanzó la mediana de SLP en ninguno de los dos ensayos. La tasa de SLP a los 12 meses fue del 82,7% (IC 95%: 71,0%; 90,1%), y del 70,9% (IC 95%: 57,2%; 81,0%) a los 24 meses en el ensayo MAGNOLIA, mientras que en el ensayo 003 fue del 84,0% (IC 95%: 57,9%; 94,6%) y del 72,0% (IC 95%: 45,0%; 87,4%) a los 12 y 24 meses en el ensayo 003.
- TTR: la mediana de tiempo hasta respuesta en el ensayo MAGNOLIA fue de 2,79 meses (rango 1,7; 11,1), mientras que fue de 2,8 meses (rango 2,6; 23,1) en el ensayo 003.
- SG: la mediana de seguimiento fue de 28,7 meses (rango: 1,6; 32,9), mientras que en el ensayo 003 fue de 35,5 meses (rango: 8,3; 58,3). No se alcanzó la mediana de la SG en ninguno de los dos ensayos. La tasa de SG a los

12 meses fue del 95,4% (IC 95%: 86,3%; 98,5%) y a los 24 meses del 85,9% (IC 95%: 74,7%; 92,4%) en el ensayo MAGNOLIA. En el ensayo 003, dichas tasas fueron del 100% y del 83,9% (IC 95%: 57,9%; 94,5%) a los 12 y 24 meses, respectivamente.

Subgrupos relevantes¹

En el plan de análisis estadístico del ensayo MAGNOLIA se citan una serie de subgrupos relevantes: sexo, edad (< 65 vs. ≥ 65 años), estado funcional ECOG (0 vs. ≥ 1), líneas previas de tratamiento (< 3 vs. ≥ 3) y subtipos de LZM. Sin embargo, los análisis de subgrupos no tuvieron poder estadístico y se deben interpretar con cautela dada su naturaleza exploratoria. Dado el reducido número de pacientes incluidos, y al carácter exploratorio del análisis, no se puede llegar a ninguna conclusión sólida con respecto a dichos subgrupos. El *forest plot* del análisis de subgrupos de la TRG se muestra en la figura 1 del anexo.

Limitaciones, validez y utilidad práctica²⁶

La principal limitación se debe al carácter no controlado de los ensayos, que impide conocer el beneficio que aporta zanubrutinib frente a las opciones de tratamiento actualmente disponibles, algo que sería especialmente interesante para aquellas variables con mayor relevancia (SLP, SG). Además, es inherente a los ensayos de un solo brazo que la selección de los pacientes podría afectar a la magnitud de la TRG y la SLP.

El empleo de una variable intermedia, como la TRG, como variable principal de eficacia limita la interpretación de los resultados obtenidos. Asimismo, el bajo número de pacientes incluidos y el seguimiento temporal limitado dificultan la extrapolación de los resultados a la práctica clínica. Debido a la falta de control de la multiplicidad sobre las variables secundarias, no se pueden extraer conclusiones firmes sobre ellas, lo que constituye otra limitación.

El diseño del estudio de un solo brazo dificulta la evaluación de la causalidad de la seguridad, pues ciertos EA detectados podrían estar relacionados con el tratamiento con zanubrutinib o con el propio curso o progresión de la enfermedad.

Evaluaciones por otros organismos

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Alemania)²⁷: dado que no se dispone de datos de beneficio frente a otras comparativas, no hay indicios de un beneficio adicional de zanubrutinib en comparación con un tratamiento alternativo adecuado.

Seguridad¹

El perfil de seguridad de zanubrutinib en monoterapia procede de datos de 847 pacientes con LZM y otras neoplasias malignas de células B incluidos en 7 estudios clínicos.

En la base de datos de seguridad, se analizaron de forma independiente los pacientes con LZM que recibieron al menos una dosis de zanubrutinib (n=88) y los que recibieron zanubrutinib para LZM u otras patologías (n=847). La mediana de seguimiento en el total de pacientes de la base de datos de seguridad fue de 28,45 meses, y de 14,51 meses en los pacientes con LZM.

La práctica totalidad de los pacientes presentó al menos un EA. En cuanto a los EA más frecuentes en pacientes con LZM fueron la diarrea (25,0%), las contusiones (23,9%), las infecciones de vías respiratorias altas y la pirexia (15,9% cada una), el estreñimiento (14,8%), las náuseas (12,5%), la neutropenia y la fatiga (11,4% cada una), y la erupción cutánea, el dolor de espalda y el dolor abdominal (10,2% cada uno). En el total de pacientes incluidos en la base de datos de

seguridad, los EA más frecuentes fueron las infecciones de vías respiratorias altas (37,2%), la diarrea (23,5%), la contusión (21,0%), la tos (20,4%) y la erupción cutánea (19,1%).

En el grupo de pacientes con LZM, el 43,2% presentó un EA de grado ≥ 3 , frente al 65,4% del total de pacientes incluidos en la base de datos de seguridad. El 17,0% de los pacientes con LZM presentó una infección de grado ≥ 3 (principalmente neumonía (3,4%)), frente al 27,3% del total de pacientes incluidos en la base de datos de seguridad. La aparición de neutropenia, anemia y trombocitopenia de grado ≥ 3 fue del 9,1%, 5,7% y 3,4% en los pacientes con LZM, y del 10,0%, 8,1% y 3,8% en el global de la base de datos de seguridad.

El 39,8% de los pacientes con LZM notificó al menos un EA grave. Los EA graves notificados en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron pirexia (8,0%), neumonía, gripe, diarrea, anemia y caída (2,3% cada uno). En el total de la población de seguridad, el 47,1% notificó al menos un EA grave, y los EA graves notificados en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (9,6%) y pirexia (2,5%).

Entre los pacientes con LZM, tres (3,4%) de ellos presentaron algún EA que condujo a la muerte: uno por infarto de miocardio y dos por neumonía por SARS-CoV-2. En el total de pacientes incluidos en la base de datos de seguridad de zanubrutinib, 46 pacientes (5,4%) sufrieron algún EA que condujo a la muerte, destacando que 7 pacientes murieron por neumonía, 5 por síndrome de disfunción multiorgánica, cuatro por causas no especificadas, dos por neumonía por SARS-CoV-2, y dos por shock séptico.

En todos los grupos de pacientes analizados, las razones más comunes para la interrupción del tratamiento y del estudio fueron la progresión de la enfermedad y la muerte, respectivamente. En el grupo de pacientes con LZM, 36 pacientes (40,9%) interrumpieron el tratamiento (28,4% por progresión de la enfermedad, y el 5,7% por la aparición de al menos un EA). Catorce pacientes (15,9%) interrumpieron su participación en el estudio (11,4% por muerte).

EA de especial interés

Se consideraron EA de especial interés las hemorragias, la fibrilación y el aleteo auricular, la hipertensión, las neoplasias secundarias, el síndrome de lisis tumoral, las infecciones y las citopenias.

Hemorragias: el 42,2% de los pacientes con LZM sufrió algún EA hemorrágico, y el 2,3% sufrió una hemorragia mayor.

Fibrilación y aleteo auricular: sufrieron un EA relacionado el 2,3% de los pacientes.

Hipertensión: el 3,4% de los pacientes con LZM sufrió hipertensión.

Neoplasias secundarias: el 9,1% de los pacientes con LZM sufrió un EA de este tipo, de los cuales 3 pacientes (3,4%) sufrieron un cáncer de piel.

Infecciones: el 52,3% de los pacientes con LZM sufrió alguna infección, de las cuales el 17,0% fue de grado 3 o superior. El 3,4% de los pacientes sufrió alguna infección oportunista.

Síndrome de lisis tumoral: no se halló ningún caso en los pacientes con LZM.

Citopenias: el 17,0% de los pacientes presentó EA relacionados con la neutropenia (12,5% grado 3 o superior), mientras que el 8,0% sufrió EA relacionados con la anemia y el 14,8% sufrió EA relacionados con la trombocitopenia (5,7% de grado ≥ 3).

Se establece como riesgo identificado importante del tratamiento con zanubrutinib en esta indicación la aparición de hemorragias; como riesgo potencial importante, las arritmias cardíacas, las infecciones (incluida la reactivación de la hepatitis B), la aparición de neoplasias secundarias, la interacción con inhibidores e inductores del CYP3A y la teratogenicidad. Asimismo, no se dispone de información sobre la seguridad en insuficiencia hepática grave, en insuficiencia renal grave o diálisis, ni sobre la seguridad a largo plazo (más allá de los dos años de tratamiento).

Valoración del beneficio clínico

El ensayo MAGNOLIA incluyó un número reducido de pacientes, con un seguimiento temporal limitado. Asimismo, la falta de brazo comparador dificulta el establecimiento del beneficio clínico de zanubrutinib frente a otras opciones de tratamiento en el LZM R/R.

La variable principal, TRG, es una variable de tipo intermedio. Debido a la falta de control de la multiplicidad sobre las variables secundarias, se han de considerar desde un punto de vista exploratorio y no se pueden obtener conclusiones firmes sobre ellas.

La TRG en el ensayo MAGNOLIA fue del 68,2% (IC 95%: 55,6%; 79,1%; $p < 0,0001$), siendo el 25,8% RC y el 42,4% RP, y superando la TRG establecida en el plan de análisis estadístico.

En cuanto a variables con mayor relevancia clínica, no se alcanzaron las medianas de SLP o SG tras seguimientos de 27,4 y 28,7 meses, respectivamente.

La mediana de seguimiento de la DOR fue de 23,4 meses (rango: 2,7; 25,8), y no se alcanzó la mediana de DOR. La tasa de DOR a los 12 meses fue del 93,3% (IC 95%: 80,7%; 97,8%), y a los 24 meses del 72,9% (IC 95%: 54,4%; 84,9%). Estos resultados sugieren que, en un alto porcentaje de pacientes que consiguen respuesta con zanubrutinib, ésta se mantendría durante al menos 12 meses.

A fecha de redacción de este informe, no se dispone de datos de ensayos clínicos que confirmen que alcanzar RP, o incluso RC, con un iBTK en esta indicación implique un beneficio en cuanto a SLP o SG. Además, los resultados de SLP y SG en ensayos de un solo brazo, como el estudio MAGNOLIA, se deben considerar meramente descriptivos.

Discusión

Zanubrutinib ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de la zona marginal (LZM) que han recibido al menos una terapia previa con anticuerpos anti-CD20.

La evidencia disponible en esta indicación proviene de dos ensayos multicéntricos, abiertos y de un solo brazo, uno fase II y otro fase I/II.

En el ensayo fase II (MAGNOLIA), la variable principal fue la TRG, que se considera una variable intermedia. Se alcanzó una TRG del 68,2% (IC 95%: 55,6%; 79,1%), superando la TRG del 48% que se planteaba en el plan de análisis estadístico. La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó tras una mediana de seguimiento de 23,4 meses.

No se alcanzó la mediana de SLP (mediana de seguimiento de 27,4 meses) ni de SG (mediana de seguimiento de 28,7 meses).

Los pacientes con LZM que han recibido al menos una terapia previa con anticuerpos anti-CD20 disponen actualmente de pocas opciones de tratamiento que hayan demostrado eficacia y seguridad. La mayor parte de los tratamientos habitualmente utilizados se han probado en ensayos fase II con un número limitado de pacientes, y no disponen de indicación autorizada para el LZM, sino para otras neoplasias de células B (ver tabla 1 en el anexo).

La guía GELTAMO3, publicada en 2020, establece que la estrategia de tratamiento se ha de decidir en función de la localización del LZM, edad, comorbilidades y tratamiento previo recibido, valorando una estrategia de seguimiento (*"esperar y ver"*) en aquellos pacientes con pronóstico favorable. En general, el tratamiento en estas situaciones consiste en regímenes de IQT, preferiblemente con agentes a los que el paciente no haya sido expuesto previamente. Entre las combinaciones que plantea esta guía están: bendamustina \pm RTX u obinutuzumab, bortezomib + RTX, lenalidomida \pm RTX, ibrutinib e idelalisib. Otra estrategia sería la radioinmunoterapia con ibritumomab tiuxetán marcado con itrio-90 (^{90}Y), que demostró eficacia en un ensayo que incluyó 30 pacientes con LZM extranodal R/R, con

una TRG del 90%²⁸. Asimismo, se dispone de una guía interactiva realizada por GELTAMO, que incluye recomendaciones de práctica clínica en distintos linfomas, incluido LZM²⁹. En dicha guía interactiva, a fecha de redacción de este informe, se establece que, para pacientes con LZM en recaída, puede contemplarse una estrategia de “esperar y ver”, y valorar la inclusión del paciente en un ensayo clínico. En general, recomienda regímenes de IQT, preferiblemente con agentes a los que el paciente no haya estado expuesto con anterioridad, y cita RTX-bendamustina y RTX-lenalidomida como opciones eficaces. Asimismo, se menciona zanubrutinib como el único iBTK aprobado para el LZM R/R en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20, y enumera otras opciones como ibrutinib, idelalisib o el uso de radioinmunoterapia. Por otra parte, la SEHH, en su Informe de Posición, establece que, zanubrutinib representa una opción adecuada para el LZM R/R tras al menos una línea de tratamiento previa con un anti-CD20, dados los resultados del ensayo MAGNOLIA y la ausencia de otro tipo de terapias con iBTK para este tipo de linfomas³⁰.

La Sociedad Europea de Oncología (ESMO)¹⁹ plantea una estrategia de seguimiento en aquellos pacientes con enfermedad recurrente asintomática, planteando la posibilidad de administrar radioterapia si se presenta recaída localizada. Si se requiere tratamiento sistémico, la IQT se puede repetir tras una remisión inicial de ≥ 24 meses, y en caso contrario, se puede plantear un régimen de IQT alternativo al previamente usado. Esta guía menciona como opciones de tratamiento, especialmente en pacientes con remisiones breves tras esquemas de IQT que contienen RTX, ibrutinib, y copanlisib (iPI3K que retiró su solicitud de autorización de comercialización en LZM^{31,32}). Al igual que la guía de GELTAMO, estas recomendaciones fueron publicadas en 2020 y no establecen, por el momento, recomendaciones de uso de zanubrutinib.

Por su parte, la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁰ plantea como opciones de tratamiento de segunda línea o posterior para el LZM los esquemas de bendamustina + obinutuzumab o RTX (excepto en pacientes pretratados con bendamustina), los iBTK zanubrutinib y acalabrutinib (en enfermedad R/R tras al menos un anti-CD 20), R-CHOP, R-CVP, o lenalidomida + RTX. Otras opciones que presenta son: ibrutinib, lenalidomida+ obinutuzumab, y RTX en solitario. En pacientes de edad avanzada o con estado general deteriorado, se recomienda el uso de zanubrutinib o acalabrutinib, lenalidomida + RTX, o RTX en solitario, siendo otras opciones de tratamiento clorambucilo \pm RTX, ciclofosfamida \pm RTX, o ibrutinib. Otra opción de tratamiento sería ibrutumomab tiuxetán marcado con ⁹⁰Y. Como tercera línea o posterior, y por tanto en un escenario más avanzado que el establecido para zanubrutinib, se sugiere el uso de copanlisib o de axicabtagén ciloleucel.

En España, se dispone de otros iBTK de administración oral, ibrutinib y acalabrutinib, con indicación autorizada en diversas neoplasias de células B^{33,34,35,36}, pero sin indicación en LZM, si bien se dispone de cierta evidencia al respecto.

Ibrutinib se evaluó en un ensayo de fase II, multicéntrico, abierto y de un solo brazo en el que se incluyeron pacientes con LZM tratados con al menos un tratamiento previo, incluyendo al menos un tratamiento anti-CD 20²⁵. Los pacientes recibieron 560 mg diarios de ibrutinib hasta progresión o toxicidad inaceptable, durante un máximo de 3 años. En los 60 pacientes evaluables, la TRG (variable principal del ensayo) fue del 48% (IC 95%: 35%; 62%) y el 3% (n = 2) alcanzó RC. La mediana de SLP fue de 15,7 meses. Los EA comunes de grado ≥ 3 incluyeron anemia (14%), neumonía (8%) y fatiga (6%). El 62% de los pacientes interrumpieron el tratamiento, siendo las causas más frecuentes la progresión de la enfermedad (32%) y los EA (17%), y se produjo fibrilación auricular en el 6% de los pacientes (en todos los casos de grado 1 o 2).

Asimismo, se dispone de los resultados de eficacia de acalabrutinib en una cohorte de un ensayo fase Ib/II³⁷ multicéntrico, abierto y de un solo brazo que incluyó 43 pacientes con LZM previamente tratado con al menos una terapia sistémica (incluyendo al menos un tratamiento anti-CD 20). Los pacientes recibieron 100 mg de acalabrutinib dos veces al día en monoterapia hasta la progresión o la aparición de toxicidad inaceptable. La variable principal fue la TRG, evaluada por los investigadores. La mediana de tratamientos previos fue de uno y el 30,2% de los pacientes sólo

habían recibido rituximab. En los 40 pacientes de los que se evaluó la respuesta, la TRG fue del 52,5% (IC 95%: 36%; 69%), y 5 pacientes (12,5%) alcanzaron RC. La mediana de la SLP fue de 27,4 meses. Diecisiete pacientes (40%) presentaron EA de grado ≥ 3 , siendo los EA más frecuentes neutropenia (14%), anemia, disnea (7%), fatiga y trombocitopenia (5%). Tres (7%) pacientes interrumpieron el tratamiento por EA.

En el momento de redacción de este informe, el único iPI3K disponible en España es idelalisib, que dispone de indicación autorizada en LLC y linfoma folicular (LF)³⁸. Se dispone de cierta evidencia en LZM, si bien procedente de un ensayo fase II³⁹ de brazo único que incluyó 125 pacientes con diferentes tipos de LNH indolentes, incluidos 15 con LZM, que no habían respondido a RTX y a un agente alquilante o habían tenido una recaída en los 6 meses siguientes. Los pacientes recibieron idelalisib 150 mg dos veces al día. La variable principal fue la TRG, que fue del 57% (6% RC). Se observaron tasas de respuesta similares en todos los subtipos de LNH indolente, pero las cifras de pacientes incluidos impidieron llegar a conclusiones definitivas. Los EA más frecuentes de grado ≥ 3 fueron neutropenia (27%), elevación de aminotransferasas (13%), diarrea (13%) y neumonía (7%).

El titular de la autorización de comercialización (TAC) de idelalisib solicitó inicialmente la aprobación de indicación en todos los pacientes con LNH indolente refractario, sin embargo, el Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) consideró que se debían proporcionar datos de beneficio/riesgo positivo en todos los subconjuntos de población (p. ej., en el subgrupo de LZM), y limitó la indicación autorizada a LF⁴⁰.

No se dispone de comparaciones directas o indirectas publicadas de zanubrutinib frente a otros tratamientos para el LZM. Asimismo, en el ensayo MAGNOLIA se excluyeron los pacientes que hubieran recibido previamente tratamiento con un iBTK. Se dispone de un ensayo fase II, multicéntrico, abierto y de brazo único en el que se investigó la seguridad (variable principal) y eficacia (variables secundarias) de zanubrutinib en pacientes con intolerancia a ibrutinib o acalabrutinib⁴¹. Incluyó pacientes (n=67) con distintas neoplasias malignas de células B (3 de ellos con LZM). La TRG (definida como, al menos, RP en los pacientes con LZM) fue del 64,1% (IC 95%: 51,1%; 75,7%). La mayor parte de los EA relacionados con intolerancia a ibrutinib o acalabrutinib no reaparecieron con zanubrutinib. Sin embargo, el bajo número de pacientes con LZM incluidos, entre otras limitaciones de este ensayo, dificulta la extrapolación de los resultados a dicha patología.

Se ha planificado un ensayo de eficacia postautorización (ensayo BGB-3111-308; NCT05100862)⁴². Este ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto, que planea incorporar 750 pacientes, comparará la eficacia de zanubrutinib + RTX frente a lenalidomida + RTX en pacientes con LZM R/R que hubieran recibido al menos una línea de tratamiento con un anti-CD20. Por tanto, proporcionará datos de eficacia frente a un tratamiento activo y podría confirmar los resultados obtenidos en los ensayos ya descritos. Sin embargo, los resultados no estarán disponibles hasta 2028.

En general, el perfil de seguridad de zanubrutinib en LZM es consistente con el ya conocido para otras neoplasias de células B y no se han identificado señales adicionales de seguridad. Si bien no se dispone de ninguna comparación directa o indirecta en cuanto a la seguridad, el perfil general de EA se podría considerar similar al de otros iBTK. El plan de gestión de riesgos establece como riesgo identificado importante del tratamiento con zanubrutinib en esta indicación la aparición de hemorragias; como riesgo potencial importante, las arritmias cardíacas, las infecciones (incluida la reactivación de la hepatitis B), la aparición de neoplasias secundarias, la interacción con inhibidores e inductores del CYP3A y la teratogenicidad.

Conclusión

Zanubrutinib ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con LZM que han recibido al menos una terapia previa con anticuerpos anti-CD20.

La evidencia disponible en esta indicación proviene de dos ensayos abiertos, de un solo brazo y multicéntricos, uno fase II y otro fase I/II. En el ensayo fase II (MAGNOLIA), la variable principal fue la TRG, que se puede considerar una variable intermedia. Se alcanzó una TRG del 68,2% (IC 95%: 55,6%; 79,1%), superando la TRG del 48% que se planteaba en el plan de análisis estadístico.

No se alcanzó la mediana de SLP (mediana de seguimiento de 27,4 meses) ni de SG (mediana de seguimiento de 28,7 meses).

El ensayo MAGNOLIA incluyó un número reducido de pacientes y con un seguimiento temporal limitado, si bien los datos actualizados suponen una mediana de seguimiento de 28 meses.

El 43,2% de los pacientes presentó un EA de grado ≥ 3 . El 17,0% presentó una infección de grado ≥ 3 (principalmente neumonía (3,4%). La aparición de neutropenia, anemia y trombocitopenia de grado ≥ 3 fue del 9,1%, 5,7% y 3,4%.

Se consideraron EA de especial interés las hemorragias (el 42,2% presentó algún EA hemorrágico, y el 2,3% una hemorragia mayor), la fibrilación y el aleteo auricular (2,3%), la hipertensión (3,4%), las neoplasias secundarias (9,1%), el síndrome de lisis tumoral (no se detectaron casos en los ensayos de LZM), las infecciones (grado ≥ 3 : 17%, e infecciones oportunistas el 3,4%) y las citopenias (grado ≥ 3 : neutropenia el 12,5%, trombocitopenia el 5,7%).

La mediana de seguimiento en el total de pacientes de la base de datos de seguridad fue de 28,5 meses, y de 14,5 en los pacientes con LZM. Por el momento, no se dispone de datos de seguridad de zanubrutinib a más largo plazo en pacientes con LZM (más allá de los dos años de tratamiento). Asimismo, no se dispone de información sobre la seguridad en insuficiencia hepática grave, en insuficiencia renal grave o diálisis.

La falta de datos comparados frente a otras alternativas en esta indicación, así como el propio diseño del ensayo MAGNOLIA (especialmente, la falta de grupo comparador), dificultan la evaluación del beneficio clínico que podría suponer zanubrutinib en esta patología. Asimismo, la evidencia en pacientes con LZM previamente tratados con un iBTK es muy escasa y presenta limitaciones importantes, no permitiendo posicionar zanubrutinib en este perfil de pacientes.

Con la evidencia actualmente disponible, y teniendo en cuenta los tratamientos actualmente disponibles en este estadio (acalabrutinib, ibritumomab tiuxetán marcado con ^{90}Y (+RTX), ibrutinib, idelalisib (\pm RTX), lenalidomida (\pm RTX)), bendamustina (\pm RTX), R-CHOP, R-CVP), zanubrutinib sería una opción de tratamiento en pacientes con LZM que necesiten recibir tratamiento sistémico, que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previa con un anti-CD20 y en los que se haya documentado ya sea fracaso en alcanzar al menos respuesta parcial, o bien progresión tras el tratamiento más reciente. Sólo se dispone de evidencia en pacientes con ECOG ≤ 2 , y con una esperanza de vida de al menos 6 meses al inicio del tratamiento con zanubrutinib.

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 de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Zanubrutinib ²²	Acalabrutinib ^{35,36}	Ibritumomab tiuxetán marcado con ⁹⁰ Y (+RTX) ⁴³	Ibrutinib ^{33,34}	Idelalisib (±RTX) ³⁸	Lenalidomida (±RTX) ⁴⁴	Bendamustina (±RTX) ^{45, 46}	R-CHOP (rituximab ⁴⁷ , ciclofosfamida ⁴⁸ , doxorubicina ^{49,50} , vincristina ⁵¹ , prednisona ⁵²)	R-CVP (rituximab ⁴⁷ , ciclofosfamida ⁴⁸ , vincristina ⁵¹ , prednisona ⁵²)
Presentación	Cáps duras 80 mg	Cáps duras 100 mg Comp rec 100 mg	Equipo reactivo para la preparación de radiofármacos para perfusión 3,2 mg/ 2ml	Cáps duras 140 mg Comp rec 140 mg, 280 mg, 420 mg y 560 mg	Comp rec 100 mg	Cáps duras 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25 mg	Polvo para concentrado para sol para perfusión 25 mg/10 ml y 100 mg/40 ml Concentrado para sol para perfusión 100 mg/4 ml y 180 mg/4ml	Rituximab: Concentrado para sol para perfusión 500 y 1000 mg Vincristina: sol inyectable 1 mg/ 1 ml, 2 mg/2 ml Ciclofosfamida: Polvo para sol inyectable y para perfusión 200 y 1000 mg Prednisona: comp 2,5, 5, 10, 30mg Doxorubicina: polvo para sol inyectable 50 mg; concentrado para sol para perfusión 10 mg/5ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 100 mg/50 ml, 200 mg/100 ml	

Posología	320 mg/día, en una sola toma o en dos tomas	En el ensayo fase II de LZM: 100 mg dos veces al día	Día 1: perfusión IV de 250 mg/m ² de RTX. Día 7, 8 o 9: Perfusión IV de 250 mg/m ² de RTX justo antes de la administración de ibritumomab tiuxetán marcado con ⁹⁰ Y.	560 mg/día, en una sola toma ²⁵	150mg dos veces al día	En LF: 20 mg/ día los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días	120 mg/m ² los días 1 y 2; cada 3 semanas durante al menos 6 veces	Día 1: Rituximab 375 mg/m ² Doxorrubicina 50 mg/m ² Vincristina 1,4 mg/m ² Ciclofosfamida 750 mg/m ² Días 1-5: prednisolona 40 mg/m ² Repetir ciclo cada 21 días.	Día 1: Rituximab 375 mg/m ² Vincristina 1,4 mg/m ² Ciclofosfamida 750 mg/m ² Días 1-5: prednisolona 40 mg/m ² Repetir ciclo cada 21 días.



Indicación aprobada en FT o no	Sí	No. Indicación en LLC en monoterapia o con obinutuzumab para pacientes adultos no pretratados; y en monoterapia para adultos con LLC que hubieran recibido al menos un tratamiento previo.	No. Pacientes adultos con LNH folicular CD20+ en recaída o refractario a RTX.	No. Indicación en linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario, leucemia linfocítica crónica (LLC) y macroglobulinemia de Waldenström (MW)	No. Indicación en otros linfomas.	No. Indicación en linfoma de células del manto y en linfoma folicular (LF).	Tratamiento en monoterapia en pacientes con LNH indolentes que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga RTX.	Distintos LNH (ver FT)

	<p>EA más frecuentes (≥20 %): infección de las vías respiratorias altas (33 %), moratones (30 %), neutropenia (28 %), hemorragia/hematoma (27 %), erupción cutánea (23 %) y dolor musculoesquel</p>	<p>Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, segunda neoplasia maligna, neutropenia, anemia, dolor de cabeza, mareo, hematomas, contusiones, petequias, hemorragias, epistaxis, diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, disminución de la hemoglobina, del recuento absoluto de</p>	<p>Muy frecuentes: infección, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia, petequias, náuseas, astenia, fiebre, escalofríos, fatiga.</p> <p>Frecuentes: sepsis, neumonía, infección de las vías urinarias, candidiasis oral, dolor tumoral, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, neutropenia febril, pancitopenia, linfocitopenia, hipersensibilidad, anorexia, ansiedad,</p>	<p>Muy frecuentes: neumonía, infección de vías respiratorias altas, infección cutánea, neutropenia, trombocitopenia, cefalea, hemorragia, hematomas, hipertensión,</p>	<p>Muy frecuentes: infecciones, neutropenia, linfocitosis, diarrea, aumento de transaminasas y de triglicéridos,</p>	<p>En LF:</p> <p>Muy frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas, exacerbación tumoral, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, disminución del apetito, hipotensión, cefalea, mareos, disnea, tos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dispepsia, exantema, prurito, espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia, pirexia, fatiga, astenia, edema periférico, aumento de la ALT.</p> <p>Frecuentes: neumonía, gripe, bronquitis, sinusitis, infección</p>	<p>Muy frecuentes: infección, leucopenia sin especificar, trombocitopenia, linfopenia, cefalea, náuseas, vómitos, inflamación de las mucosas, fatiga, pirexia, reducción de la hemoglobina, aumento de la creatinina, aumento de la urea.</p> <p>Frecuentes: síndrome de lisis tumoral, hemorragia, anemia, neutropenia, hipersensibilidad, insomnio, mareo, disfunción cardíaca</p>	<p>Destacan: citopenias, cistitis, microhematuria, infecciones, hiponatremia, mialgias, pérdida de peso, alopecia, náuseas, vómitos, etc.</p> <p>Doxorrubicina (esquema R-CHOP) se</p>
--	---	--	--	--	--	--	--	--

Utilización de recursos	Administración oral en domicilio, con o sin alimentos	Administración oral en domicilio, con o sin alimentos	Administración en unidades hospitalarias preparadas para el manejo de radiofármacos	Administración oral en domicilio	Administración oral en domicilio, con o sin alimentos	Administración oral en domicilio, con o sin alimentos	Administración en hospital de día	Administración en hospital de día, salvo prednisona (administración oral)
Conveniencia			Preparación en una unidad de radiofarmacia hospitalaria. Tanto en la preparación como en la administración deben tomarse medidas de precaución para la protección contra la radiación.				<p>Vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida:</p> <p>Se debe preparar en cabina de seguridad biológica IIb o aislador estéril de presión negativa, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar sistemas cerrados de transferencia de medicamentos. Dispensar con el equipo de administración purgado.</p> <p>Se debe administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación⁵³.</p>	

<p>Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de CYP3A e inductores moderados de CYP3A. Los medicamentos con índice terapéutico estrecho metabolizados a través de CYP3A o CYP2C19 se deben utilizar con precaución.</p>	<p>Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A/gp P. Si se van a utilizar inhibidores potentes de la CYP3A/gp P durante un periodo corto, se debe interrumpir el tratamiento con acalabrutinib.</p> <p>Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de la actividad del CYP3A.</p> <p>Acalabrutinib cápsulas: cuando se utilicen antiácidos, se deberá separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas. Se deberá tomar acalabrutinib 2 horas antes (o 10 horas después) de tomar el antagonista de los receptores H2.</p> <p>Dada la larga duración del efecto de los inhibidores de la bomba de protones, se debe</p>	<p>No superar dosis de radioactividad recomendada.</p> <p>Contraindicado en alérgicos a rituximab</p>	<p>Contraindicado el uso concomitante de hierba de San Juan.</p> <p>Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4.</p>	<p>Se debe evitar la administración concomitante con inductores moderados o potentes de CYP3A.</p> <p>Numerosas interacciones con fármacos que son sustratos del CYP3A (ver ficha técnica).</p>		<p>Contraindicado en: insuficiencia hepática grave, ictericia, supresión medular grave y alteraciones graves del hemograma, cirugía mayor en los 30 días anteriores, infecciones, vacunación frente a fiebre amarilla.</p>	<p>Numerosas contraindicaciones (infecciones activas, disfunción grave de la médula ósea, cistitis, etc.)</p> <p>Contraindicaciones de doxorubicina:</p> <ul style="list-style-type: none"> mielosupresión persistente alteración hepática grave insuficiencia miocárdica grave infarto miocárdico reciente arritmias graves tratamientos anteriores con dosis acumulativas máximas de doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y/o otras antraciclinas y antracenedionas <p>Numerosas interacciones con inhibidores e inductores del CYP3A4 y CYP2D6 y de la glucoproteína P.</p>
--	--	---	--	---	--	--	---

*Se presenta un resumen de los principales EA, y, en algunos de los fármacos, en el perfil de pacientes más similar al estudiado en este informe (monoterapia). Para conocer el perfil de EA completo de cada fármaco, por favor, acudir a la ficha técnica.

Cáps: cápsulas, comp: comprimidos, rec: recubiertos Sol: solución

Tabla 2. Modificaciones de las dosis recomendadas de zanubrutinib por aparición de ciertos EA

Reacción adversa	Aparición de reacciones adversas	Modificación de la dosis (dosis inicial: 320 mg una vez al día o 160 mg dos veces al día)
Reacciones adversas no hematológicas de grado ≥ 3 Neutropenia febril de grado 3 Trombocitopenia de grado 3 con hemorragia significativa Neutropenia de grado 4 (que dura >10 días consecutivos) Trombocitopenia de grado 4 (que dura >10 días consecutivos)	Primera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la reacción adversa se ha resuelto a grado ≤ 1 o al valor inicial: reanudar a 320 mg una vez al día o 160 mg dos veces al día
	Segunda	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la reacción adversa se ha resuelto a grado ≤ 1 o al valor inicial: reanudar a 160 mg una vez al día u 80 mg dos veces al día
	Tercera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la reacción adversa se ha resuelto a grado ≤ 1 o al valor inicial: reanudar a 80 mg una vez al día
	Cuarta	Suspender BRUKINSA

Tabla 3. Modificaciones de las dosis recomendadas de zanubrutinib cuando se coadministra con inductores o inhibidores del CYP3A

CYP3A	Fármaco coadministrado	Dosis recomendada
Inhibición	Inhibidor potente de CYP3A (p. ej., posaconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg una vez al día
	Inhibidor moderado de CYP3A (p. ej., eritromicina, ciprofloxacino, diltiazem, dronedarona, fluconazol, verapamilo, aprepitant, imatinib, zumo de pomelo, naranjas amargas)	80 mg dos veces al día
Inducción	Inductor potente de CYP3A (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de san Juan)	Evitar el uso concomitante; considerar el uso de fármacos alternativos con una menor inducción de CYP3A
	Inductor moderado de CYP3A (p. ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina)	



Tabla 4: Características basales de los pacientes incluidos en los ensayos MAGNOLIA y 003

Parameter	BGB-3111-214 (N = 68)	BGB-3111-AU-003 (N = 20)
Time from Initial Diagnosis of MZL to Study Entry (years)		
Mean (standard deviation)	6.74 (5.804)	6.44 (4.511)
Median	5.12	5.97
Range	0.2, 29.5	0.4, 17.2
Bulky Disease, n (%)		
≤ 5 cm	43 (63.2)	15 (75.0)
> 5 cm	25 (36.8)	5 (25.0)
MZL Subtype, n (%)		
Extranodal MZL of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT)	26 (38.2)	9 (45.0)
Nodal Marginal Zone Lymphoma	26 (38.2)	5 (25.0)
Splenic Marginal Zone Lymphoma	12 (17.6)	6 (30.0)
Unknown ^a	4 (5.9)	0 (0.0)
Extranodal Disease at Study Entry, n (%) ^b	53 (77.9)	20 (100.0)
Bone Marrow involvement, n (%) ^c	29 (42.6)	14 (70.0)
Disease Status to Last Prior Therapy, n (%) ^d		
Relapsed	44 (64.7)	15 (75.0)
Refractory	22 (32.4)	4 (20.0)
Unknown/Not Evaluable	2 (2.9)	1 (5.0)

Parameter	BGB-3111-214 (N = 68)	BGB-3111-AU-003 (N = 20)
Sex, n (%)		
Male	36 (52.9)	10 (50.0)
Female	32 (47.1)	10 (50.0)
Race, n (%)		
White	41 (60.3)	15 (75.0)
Asian	13 (19.1)	4 (20.0)
Not reported/Unknown ^a	11 (16.2)	0 (0.0)
Multiple	2 (2.9)	0 (0.0)
Other	1 (1.5)	1 (5.0)
Geographic region, n (%)		
European Union	28 (41.2)	3 (15.0)
Oceania	21 (30.9)	12 (60.0)
Asia	12 (17.6)	4 (20.0)
North America	7 (10.3)	1 (5.0)
Age		
Mean (standard deviation)	67.9 (11.41)	69.5 (7.47)
Median	70.0	69.5
Range	37, 95	52, 85
Age Group n (%)		
< 65 years	27 (39.7)	4 (20.0)
≥ 65 to < 75 years	22 (32.4)	12 (60.0)
≥ 75 years	19 (27.9)	4 (20.0)
ECOG performance score, n (%)		
0	39 (57.4)	7 (35.0)
1	24 (35.3)	11 (55.0)
2	5 (7.4)	2 (10.0)



Tabla 5. Principales resultados de eficacia de zanubrutinib en LZM R/R

Principales resultados de eficacia de zanubrutinib en LZM R/R		
Variable evaluada en el estudio	Ensayo MAGNOLIA (n= 66)	Ensayo 003 (n=20)
TRG		
TRG, n (%) [IC 95%]	45 (68,2%) [55,6%; 79,1%]	16 (80,0%) [56,3%, 94,3%] [¶]
• RC, n (%) [IC 95%]	17 (25,8%) [15,2%; 36,3%]	4 (20,0%) [2,5%; 37,5%] [¶]
• RP, n (%) [IC 95%]	28 (42,4%) [30,5%; 54,3%]	12 (60%) [38,5%; 81,5%] [¶]
Seguimiento mediano (meses) (rango)	28,0 (1,6; 32,9)	35,2 (8,3; 59,2)
DOR		
Mediana de la DOR (meses) (IC 95%)	NE (25,0; NE)	NE (8,4; NE)
Tasa de supervivencia libre de progresión o muerte a los 12 meses, % (IC95%)	93,3% (80,7%; 97,8%)	71,6% (40,3%; 88,4%)
Tasa de supervivencia libre de progresión o muerte a los 24 meses, % (IC95%)	72,9% (54,4%; 84,9%)	71,6% (40,3%; 88,4%)
Seguimiento mediano de la DOR, meses (rango)	23,4 (2,7; 25,8)	31,4 (2,7; 55,5).
SLP		

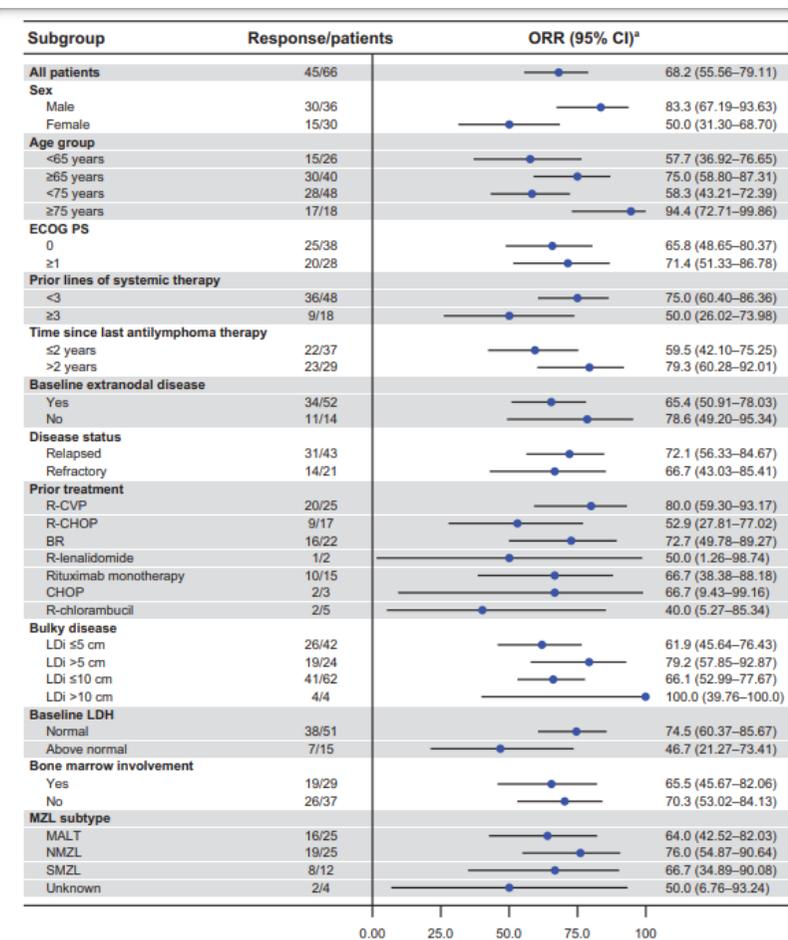
Mediana de la SLP, meses (IC95%)	NE (27,6; NE)	NE (20,3; NE)
Tasa de supervivencia libre de progresión a los 12 meses, % (IC95%)	82,7% (IC 95%: 71,0%; 90,1%)	84,0% (IC 95%: 57,9%;94,6%)
Tasa de supervivencia libre de progresión a los 24 meses, % (IC95%)	70,9% (IC 95%: 57,2%; 81,0%)	72,0% (IC 95%: 45,0%; 87,4%)
Seguimiento mediano de la SLP, meses (rango)	27,4 (0,0; 28,7)	33,7 (4,1; 58,3)
TTR		
Mediana de TTR, meses (rango)	2,79 (1,7; 11,1)	2,8 (2,6; 23,1)
SG		
Mediana de la SG, meses (IC95%)	NE (NE;NE)	NE (NE;NE)
Tasa de supervivencia global a los 12 meses, % (IC95%)	95,4% (IC 95%: 86,3%; 98,5%)	100% (NE;NE)
Tasa de supervivencia global a los 24 meses, % (IC95%)	85,9% (IC 95%: 74,7%; 92,4%)	83,9% (IC 95%: 57,9%; 94,5%)
Seguimiento mediano de la SG, meses (rango)	28,7 (1,6; 32,9)	35,5 (8,3; 58,3).

[†]La variable TRG se midió como variable secundaria en el ensayo 003; se introduce en esta fila para facilitar su comparación con el resultado del ensayo MAGNOLIA.

NE: no estimable

FIGURAS

Figura 1. Forest plot de la TRG



Referencias

1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report-Variation. Brukinsa (zanubrutinib) (EMA/CHMP/232661/2022) (Procedure No. EMEA/H/C/004978/II/0002). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0002-epar-assessment-report-variation_.pdf.
2. DeZern, A.E., Smith, C. Chapter 23: Non-Hodgkin lymphomas. American Society of Hematology Self-Assessment Program, Seventh Edition. 2019. ISBN: 978-0-9789212-4-8.
3. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Guía de GELTAMO para el diagnóstico y tratamiento de los linfomas de la zona marginal (2020). ISBN: 978-84-09-23701-2
4. Zinzani, P. L. The many faces of marginal zone lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012(1), 426-432.
5. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A.D., Barreto de Oliveira, I., Berti, E., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022;36:1720-1748.
6. Campo, E., Jaffe, E. S., Cook, J. R., Quintanilla-Martinez, L., Swerdlow, S. H., Anderson, K. C., et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. Blood 2022;140(11), 1229-1253.
7. Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., Lister, T. A. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27), 3059.
8. Zucca, E., Bertoni, F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. Blood 2016; 127(17), 2082-2092.
9. Rossi, D., Bertoni, F., Zucca, E. Marginal-zone lymphomas. N Engl J Med 2022; 386(6), 568-581.
10. Armand, M., Besson, C., Hermine, O., Davi, F. Hepatitis C virus-Associated marginal zone lymphoma. Best Pract Res Clin Haematol 2017; 30(1-2), 41-49.
11. Khaled, H., Abu-Taleb, F., Haggag, R. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: A minireview. J Adv Res 2017;8(2), 131-137.
12. Cerhan, J. R., Habermann, T. M. Epidemiology of marginal zone lymphoma. Ann Lymphoma 2021;5:1.
13. van de Schans, S.A.M., van Steenberghe, L.N., Coebergh, J.W., Janssen-Heijnen, M.L.G., van Spronsen, D.J. Actual prognosis during follow-up of survivors of B-cell non-Hodgkin lymphoma in the Netherlands. Haematologica 2014; 99: 339-45.
14. Olszewski, A.J., Castillo, J.J. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer 2013;119: 629-38.
15. Luminari, S., Merli, M., Rattotti, S., Tarantino, V., Marcheselli, L., Cavallo, F., et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. Blood 2019; 134: 798-801.
16. Conconi, A., Thieblemont, C., Cascione, L., Torri, V., Kiesewetter, B., Margiotta Casaluci, G., et al. Early progression of disease predicts shorter survival in MALT lymphoma patients receiving systemic treatment. Haematologica 2020; 105: 2592-7.
17. Bastos-Oreiro, M., Muntanola, A., Panizo, C., Gonzalez-Barca, E., de Villambrosia, S. G., Cordoba, R., et al. RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. Ann Hematol 2020; 99, 799-808.
18. Sanvisens, A., Ameijide, A., Carulla, M., Marcos-Gragera, R., Puigdemont, M., Vidal-Vila, A., et al. Estimates of the incidence of hematological neoplasms in Spain, 2021: Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). Med Clin (Barc) 2022; 158(6), 284-290.
19. Zucca, E., Arcaini, L., Buske, C., Johnson, P. W., Ponzoni, M., Raderer, M., et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020; 31(1), 17-29. Disponible en: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)35465-1/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)35465-1/pdf)
20. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas Version 6.2023 — October 10, 2023. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
21. Jacobson, C. A., Chavez, J. C., Sehgal, A. R., William, B. M., Munoz, J., Salles, G., et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022; 23(1), 91-103.
22. Ficha técnica de zanubrutinib (Brukinsa). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211576001/FT_1211576001.pdf
23. Opat, S., Tedeschi, A., Linton, K., McKay, P., Hu, B., Chan, H., et al. The MAGNOLIA trial: zanubrutinib, a next-generation bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Clin Cancer Res 2021; 27(23), 6323-6332.
24. Phillips, T., Chan, H., Tam, C. S., Tedeschi, A., Johnston, P., Oh, S. Y., et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv 2022; 6(11), 3472-3479.

25. Noy, A., De Vos, S., Thieblemont, C., Martin, P., Flowers, C. R., Morschhauser, F., et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood* 2017; 129(16), 2224-2232.
26. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zanubrutinib (Marginalzonenlymphom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Disponible en: https://www.iqwig.de/download/a22-131_zanubrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
28. Vanazzi, A., Grana, C., Crosta, C., Pruneri, G., Rizzo, S., Radice, D., et al. Efficacy of 90Yttrium-ibrutumomab tiuxetan in relapsed/refractory extranodal marginal-zone lymphoma. *Hematol Oncol* 2014;32(1), 10-15.
29. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Guías interactivas en linfoma de GELTAMO. Disponible en: <https://appguias.geltamo.com/>
30. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Informes de Posición de la SEHH. Zanubrutinib (Brukinsa®) para el tratamiento del linfoma de zona marginal. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/informes-de-posicion-de-la-sehh-ips>
31. Bayer AG. Notification of withdrawal of the Aliqopa EU Marketing Authorization Application (EMA/38839/2022, EMEA/H/C/004334). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/withdrawal-letter-aliqopa_en.pdf
32. European Medicines Agency. Retirada de la solicitud de autorización de comercialización de Aliqopa (copanlisib) (EMA/38839/2022, EMEA/H/C/004334). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-application-marketing-authorisation-aliqopa-copanlisib_es.pdf
33. Ficha técnica de Imbruvica (ibrutinib) cápsulas duras. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114945001/FT_114945001.pdf.
34. Ficha técnica de Imbruvica (ibrutinib) comprimidos recubiertos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114945008/FT_114945008.html.
35. Ficha técnica de Calquence (acalabrutinib) cápsulas duras. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201479002/FT_1201479002.pdf.
36. Ficha técnica de Calquence (acalabrutinib) comprimidos recubiertos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201479004/FT_1201479004.html.pdf
37. Strati, P., Coleman, M., Champion, R., Ma, S., Patti, C., Levy, M. Y., et al. A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 2022; 199(1), 76-85.
38. Ficha técnica de Zydelig (idelalisib) comprimidos recubiertos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114938002/FT_114938002.pdf.
39. Gopal, A. K., Kahl, B. S., De Vos, S., Wagner-Johnston, N. D., Schuster, S. J., Jurczak, W. J., et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370(11), 1008-1018. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1314583?articleTools=true>
40. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Zydelig (idelalisib) (EMA/CHMP/324336/2014). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zydelig-epar-public-assessment-report_en.pdf
41. Shadman, M., Flinn, I. W., Levy, M. Y., Porter, R. F., Burke, J. M., Zafar, S. F., et al. Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. *Lancet Haematol* 2023; 10(1), e35-e45.
42. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. A Study of Zanubrutinib Versus Lenalidomide in Participants With Relapsed/Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma (MAHOGANY). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05100862?term=NCT05100862&draw=2&rank=1>
43. Ficha técnica de Zevalin (ibrutumomab tiuxetan). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/03264001/FT_03264001.pdf
44. Ficha técnica de Revlimid (lenalidomida). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07391002/FT_07391002.pdf
45. Ficha técnica de Levact (bendamustina) polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72571/FT_72571.html
46. Ficha técnica de bendamustina (concentrado para solución para perfusión). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/86779/FT_86779.pdf
47. Ficha técnica de MabThera (rituximab) concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/98067001/FT_98067001.pdf.
48. Ficha técnica de Genoxal (ciclofosfamida) polvo para solución inyectable y para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48972/FT_48972.pdf

49. Ficha técnica de Farmiblastina (doxorrubicina) polvo para solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56172/FT_56172.html.

50. Ficha técnica de Doxorrubicina concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73266/FT_73266.pdf.

51. Ficha técnica de vincristina solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62378/FT_62378.pdf.

52. Ficha técnica de prednisona comprimidos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75649/FT_75649.pdf

53. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. ISBN: M-30207-2016. Disponible en: [Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración \(insst.es\)](https://www.insst.es)