Informe de Posición de la SEHH sobre Zanubrutinib en Macroglobulinemia de Waldenström

1 INTRODUCCIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una gammapatía monoclonal indolente caracterizada por la infiltración de la médula ósea por linfoma linfoplasmocítico y la producción de cantidades excesivas de inmunoglobulina M (IgM) monoclonal. Además de la infiltración en la médula ósea, los linfocitos B anormales pueden aparecer también en la sangre periférica y acumularse en órganos como el hígado o el bazo.

La etiología de la MW se desconoce. Sin embargo, se ha descrito que las células tumorales se originan a partir de una célula B con memoria que ha sufrido hipermutación somática sin cambio de clase, que causa que continúen produciendo IgM. El mayor factor de riesgo para desarrollar una MW es la presencia de la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)tipo IgM, un trastorno que se caracteriza por la presencia de IgM monoclonal sin infiltración medular visible por linfoma linfoplasmocítico. Los pacientes diagnosticados con GMSI tienen un riesgo 46 veces mayor que la población general de desarrollar MW, y un 5-10% de pacientes con GMSI desarrollan MW en los 5 años siguientes.

El principal mecanismo de patogénesis de la MW es la activación intensificada y/o constitutiva de las vías de transducción de señales que activan la proliferación y supervivencia de las células B tumorales. La mayoría de los pacientes con MW presentan mutaciones somáticas en los genes de estas vías de transducción. Las mutaciones más frecuentes se observan en los genes que codifican para la proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (*MYD88*) y el receptor de quimiocina C-X-C 4 (CXCR4) (Figura 1).

La mutación más habitual es la *MYD88*^{L265P}, presente hasta en el 90% de los pacientes. Esta mutación activa la cascada de señalización de las células B que regula el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células tumorales a través de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) y el factor de transcripción NF-κB.[6,8] Los pacientes con MW que no presentan ninguna mutación en el gen MYD88 se clasifican como *MYD88* sin mutaciones (*MYD88*^{WT}, del inglés “wild-type”).[8]

La mutación somática en el dominio C-terminal de CXCR4 está presente en aproximadamente un 30%-40% de los pacientes con MW.

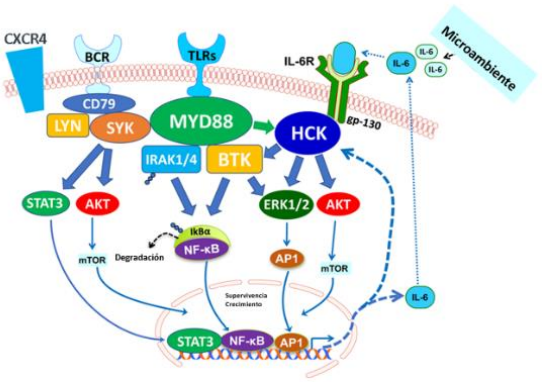


Figura 1. Vía de señalización para la supervivencia mediada por la mutación MYD88

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

La MW es una enfermedad rara. En España, se estima una prevalencia de 1.800 casos, y una incidencia de ~3,1 casos por cada 1.000.000 personas y año.[1] La incidencia varía con la edad de los pacientes, llegando a alcanzar casi los 30 pacientes por 1.000.000 personas-año a partir de los 80 años.[2] Además, varía con el sexo y la raza, siendo más frecuente en hombres (70%) de raza blanca.[1]

El diagnóstico de la MW se establece mediante la identificación y cuantificación del componente monoclonal IgM en el proteinograma y la detección de células linfoplasmocíticas en la biopsia ósea.[2 3] Se recomienda también la realización de pruebas genéticas para detectar la mutación *MYD88*^{L265P}, ya que puede respaldar el diagnóstico diferencial de la MW de otras neoplasias similares.[4]

La MW puede ser asintomática o sintomática, sin que sea necesario ningún tratamiento en el primer caso. En estadios iniciales, la MW es frecuentemente indolente y asintomática y progresa lentamente hacia una enfermedad sintomática por lo que puede permanecer sin síntomas durante años, aunque el 70% de los pacientes con MW asintomática desarrollan síntomas en un periodo de tiempo entre 5 y 10 años.[5] La edad al diagnóstico más habitual oscila entre 67 y 73 años y, en el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes son sintomáticos y requieren tratamiento.[6]

La presentación clínica de la MW es muy variable, pero la mayoría de los síntomas están relacionados con las principales características del tumor: infiltración de células linfoplasmocíticas en la médula ósea y niveles elevados de la IgM en suero.[7] Más de la mitad de los pacientes con MW presentan al diagnóstico síntomas constitucionales no específicos como fatiga, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna.[1] La anemia es la causa más común por la que los pacientes con MW requieren tratamiento y está presente en el 72% de los pacientes al inicio del tratamiento, seguida de los síntomas B y la hiperviscosidad.[6]

Los síntomas relacionados con la IgM están presentes en la mitad de los pacientes que requieren tratamiento.[8] Los niveles normales de IgM se encuentran entre 0,04 a 0,23 g/dL pero en la MW, los niveles circulantes de IgM pueden superar 6,0 g/dL, que pueden provocar un síndrome de hiperviscosidad.[9] En el pasado, hasta el 35% de los pacientes con MW están afectados por esta complicación, presentando progresivamente cefalea, hipertensión, confusión, vértigo, somnolencia y estupor, acúfenos, insuficiencia cardíaca, epistaxis e incluso convulsiones o coma.[9] La aparición de alguno de estos síntomas es indicación para inicia el tratamiento. Estos pacientes suelen requerir plasmaféresis antes del tratamiento convencional.[9,10]

Otras complicaciones relacionadas con la IgM son trastornos de la coagulación, crioglobulinemia, síndrome de Raynaud, vasculitis y el síndrome de aglutininas frías.[6] El incremento de la producción de IgM puede resultar en una neuropatía sensitivo-motora progresiva. Se estima que puede estar presente en un 20% de los pacientes con MW al diagnóstico.[11]

Un 3% de los pacientes con MW tienen amiloidosis debido a los depósitos de paraproteína pudiendo provocar proteinuria y fallo renal, hipotensión, diarrea y malabsorción, insuficiencia cardiaca, polineuropatía, e incluso lesiones cutáneas y sangrado.

El pronóstico de los pacientes con MW se establece mediante un sistema de puntuación específico para la MW conocido como IPSSWM (International Prognostic Scoring System for

Waldenström Macroglobulinaemia).[12] El IPSSWM se utiliza para estratificar los pacientes con MW tratados en primera línea en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) en base a la presencia de ciertos factores de riesgo asociados con diferentes probabilidades de supervivencia global (SG): edad (>65 años), concentración de hemoglobina (≤11,5 g/dL), recuento de plaquetas (≤100x109/L), concentración de β2-microglobulina (>3 mg/L), nivel de IgM (>70 g/L) y nivel de albúmina (<35 g/L). La supervivencia a 5 años se estima en el 87%, 68% y 36% en el grupo con riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente.

En cualquier caso, el pronóstico está íntimamente ligado a la respuesta al tratamiento, que a su vez depende en gran medida de las anomalías genéticas y moleulares.[13,14] Así, los pacientes *MYD88*^{WT} apenas responden a los iBTK convencionales[15] y los que adquieren una mutación CXCR4 presentan un curso de la enfermedad más grave y mayor resistencia al tratamiento.[16]

2 ZANUBRUTINIB

Zanubrutinib es un inhibidor irreversible de la BTK de nueva generación que ofrece una mayor biodisponibilidad y selectividad in vitro respecto otros inhibidores como ibrutinib. La BTK es una molécula situada en la vía del receptor antigénico de célula B y de varios receptores de citoquinas que activan proliferación celular, transporte intracelular, quimiotaxis y adhesión linfoide B. Como resultado, zanubrutinib inhibe la proliferación de linfocitos B malignos y reduce el crecimiento tumoral.[17]

Recientemente, Zanubrutinib en monoterapia ha sido aprobado por la FDA[18] y la EMA[19] para el tratamiento de pacientes adultos con MW que han recibido al menos una terapia previa o como tratamiento de primera línea en pacientes que no son aptos para quimio-inmunoterapia.

Zanubrutinib se administra por vía oral con o sin comida. La dosis recomendada es de 160 mg dos veces al día (bid) o 320 mg una vez al día (od). El tratamiento tiene una duración hasta progresión o intolerancia. No se requieren ajustes de dosis por edad o insuficiencia hepática o renal.[19]

El programa por el que zanubrutinib ha sido aprobado en pacientes adultos con MW consta de 3 ensayos clínicos:

- Ensayo BGB-3111-AU-003, fase 1/2: estudio abierto de dosis múltiple, con dosis escalada para investigar la seguridad y farmacocinética del inhibidor de BTK BGB-3111 en pacientes con tumores linfoides B (incluyendo pacientes con MW sin tratamiento previo, en recaída o refractarios).
- Ensayo BGB-3111-210, fase 2: estudio abierto de brazo único, multicéntrico, para estudiar la eficacia y seguridad del BGB-3111 en población china con MW en recaída o refractarios.
- Ensayo BGB-3111-302, fase 3 (ASPEN): estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico para comparar la eficacia y seguridad del BGB-3111 frente a ibrutinib en pacientes con MW.

3 ESTUDIO ASPEN[20,21]

3.1 Diseño del estudio

El ensayo BGB-3111-302, también conocido como ensayo ASPEN es un estudio de fase 3 abierto, aleatorizado, multicéntrico, cuyo objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de zanubrutinib

frente a ibrutinib en pacientes con MW que requerían tratamiento de acuerdo con los criterios del consenso de IWWM.[22]

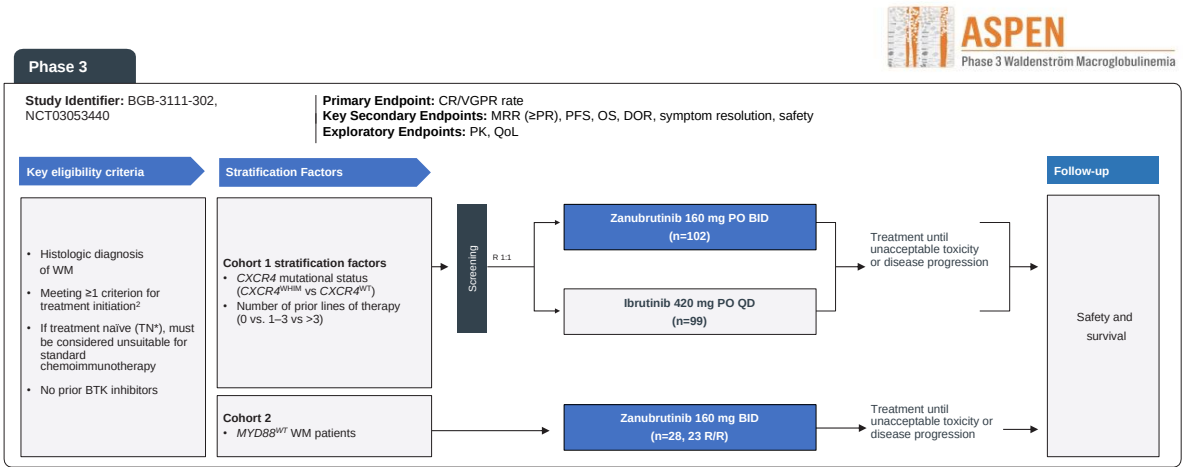
Se incluyeron pacientes adultos (≥18 años) con diagnóstico histológico de MW sin tratamiento previo, en recaída (pacientes tratados previamente que progresaron tras ≥6 meses) o que eran refractarios (pacientes que habían fallado al tratamiento previo o progresaron dentro de los 6 meses desde el inicio del tratamiento). Los pacientes que no habían recibido ningún tratamiento previo tenían que ser inelegibles para el tratamiento con quimio-inmunoterapia por comorbilidad y/o factores de riesgo individuales. Los pacientes debían tener una enfermedad medible (niveles de IgM en suero >0,5 g/dL), función orgánica adecuada y recuento absoluto de neutrófilos >0,75·10^9/L y plaquetas y 50·10^9/L. Se excluyeron los pacientes con exposición previa a un inhibidor BTK, indicios de transformación de la enfermedad, linfoma activo en sistema nervioso central, patologías cardiovasculares clínicamente importantes o pacientes que requiriesen Warfarina o cualquier otro antagonista de la vitamina K.

Los pacientes se estratificaron en dos cohortes (Figura 2):

- **Cohorte 1** (n=201): pacientes con $MYD88^{MUT}$ aleatorizados (1:1) para recibir zanubrutinib (160 mg bid) o ibrutinib (420 mg od) en ciclos de 28 días hasta progresión o intolerancia;
- **Cohorte 2** (n=28): pacientes con $MYD88^{WT}$ (160 mg bid).

La aleatorización de la Cohorte 1 se estratificó también para garantizar que los grupos de tratamiento estuvieran equilibrados con respecto a la secuenciación del gen *CXCR4* ($CXCR4^{WHIM}$ vs. $CXCR4^{WT}$) y al número de líneas de tratamiento previas (0 vs. 1-3 vs. >3).

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes en la Cohorte 1 que alcanzaron una RC o una RPMB, evaluada por un comité de revisión independiente según los criterios de respuesta del sexto consenso del IWWM.[23] El objetivo del estudio fue demostrar la superioridad de zanubrutinib frente a ibrutinib. La RC se definió como ausencia de IgM monoclonal por inmunofijación, sin evidencia histológica de infiltración en la médula ósea y resolución de cualquier linfadenopatía o esplenomegalia



*Up to 20% of the overall population. BID=twice daily, BTK=Bruton tyrosine kinase, CR=complete response, *CXCR4*=C-X-C motif chemokine receptor 4, DOR=duration of response, MRR=major response rate, *MYD88MUT*=myeloid differentiation primary response gene 88 mutant, PFS=progression-free survival, PK=pharmacokinetics, PO=per oral, PR=partial response, QD=once daily, QoL=quality of life, R=randomized, R/R=relapsed/refractory, TN=treatment-naïve, VGPR=very good partial response, WM=Waldenström's macroglobulinemia, WT=wild-type.

Figura 2: Diseño del ensayo fase 3 ASPEN.

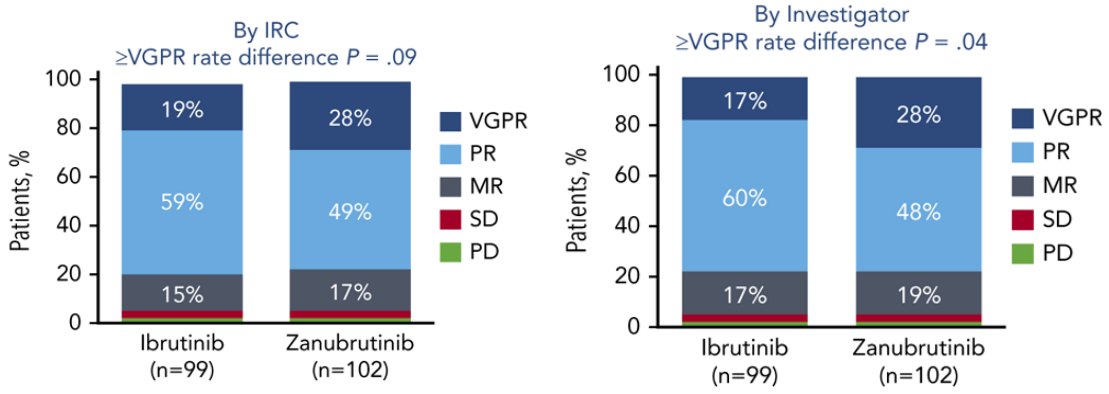


Figura 3.- Mejor respuesta global por comité independiente (izquierda) o por investigador (derecha)

(si estaba presente al inicio). La RPMB se definió como reducción de los niveles de la IgM desde el inicio >90% o niveles normales de IgM, mejoría de la linfadenopatía o esplenomegalia y sin señales o síntomas de enfermedad activa.

Las variables secundarias evaluadas en la Cohorte 1 incluyeron entre otros, la respuesta mayor (RM, RC+RPMB+RP), la duración de la respuesta, la RC y RPMB determinada por el investigador, la supervivencia libre de progresión (SLP), los cambios en los niveles de IgM y hemoglobina, y la aparición y gravedad de AA. La supervivencia global (SG) y los cambios en la calidad de vida se evaluaron como variables exploratorias. La Cohorte 2 se incluyó dentro del análisis de las variables exploratorias y evaluó la proporción de pacientes que alcanzaron RC o MBRP, RM, la duración de la respuesta, la SLP y la SG.

3.2 Eficacia en la cohorte 1

Se incluyeron 201 pacientes con MW MYD88^{MUT} en la Cohorte 1 (zanubrutinib n=102; ibrutinib n=99). De estos, 164 (81,6%) eran refractarios o habían recaído. Las características basales de los pacientes fueron similares en ambos grupos. Entre los pacientes en recaída o refractarios, el 90% había recibido entre 1 y 3 terapias previas (91,6% vs 91,4%).

Con una mediana de seguimiento de 19,4 meses, ningún paciente alcanzó RC. En la evaluación del comité independiente, se observó RPMB en el 28,4% (28/102) de los pacientes tratados con zanubrutinib y en el 19,2% (19/99) de los pacientes tratados con ibrutinib (p=0,0921). La evaluación individual de los investigadores sobre las mismas variables dio como resultado una MBRP en el 28,4% (28/102) de los pacientes tratados con zanubrutinib y en el 17,2% (17/99) de los pacientes tratados con ibrutinib (p=0,0437) (Figura 3).

Esta tendencia se observó en el subgrupo de pacientes que no había recibido tratamiento previo y en los pacientes en recaída o refractarios (Tabla 1). La mediana de tiempo hasta la RPMB fue inferior en el grupo tratado con zanubrutinib que en el grupo tratado con ibrutinib (4,80 vs. 7,39 meses). Esta tendencia también favorece a zanubrutinib en los pacientes no tratados previamente (5,6 vs. 22,1 meses), y es similar en los pacientes en recaída o refractarios (4,7 vs. 5,1 meses). No obstante,

Tabla 1. Resultados de eficacia por comité evaluador independiente (Cohorte 1)

	R/R		TN		Overall	
	Ibrutinib (n = 81)	Zanubrutinib (n = 83)	Ibrutinib (n = 18)	Zanubrutinib (n = 19)	Ibrutinib (n = 99)	Zanubrutinib (n = 102)
Best overall response, n (%)						
CR	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
VGPR	16 (20)	24 (29)	3 (17)	5 (26)	19 (19)	29 (28)
PR	49 (61)	41 (49)	9 (50)	9 (47)	58 (59)	50 (49)
MR	11 (14)	13 (16)	4 (22)	4 (21)	15 (15)	17 (17)
SD	2 (3)	3 (4)	1 (6)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
PD	2 (3)	1 (1)	0 (0)	1 (5)	2 (2)	2 (2)
Not evaluable*	1 (1)	1 (6)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
Response rates, % (95% CI)†						
VGPR or CR	20 (12-30)	29 (20-40)	17 (4-41)	26 (9-51)	19‡ (12-28)	28 (20-38)
P	.12		NR		.09	
MRR	80 (70-88)	78 (68-87)	67 (41-87)	74 (49-91)	78 (68-86)	77 (68-85)
ORR	94 (86-98)	94 (87-98)	89 (65-99)	95 (74-100)	93 (86-97)	94 (88-98)
Duration of CR/VGPR, mo						
Median (range)	NE (1, 21+)	NE (0+, 19+)	NE (0+, 3+)	NE (0+, 22+)	NE (0+, 21+)	NE (0+, 22+)
18-Mo event-free rate, % (95% CI)§	64 (29-85)	90 (47-99)	NE (NE, NE)	100 (NE, NE)	64 (29-85)	93 (59-99)
Duration of major response, months						
Median (range)	NE (0+, 26+)	NE (0+, 25+)	NE (3+, 28+)	NE (0+, 25+)	NE (0+, 28+)	NE (0+, 25+)
18-Mo event-free rate, % (95% CI)§	86 (73-93)	87 (73-94)	100 (NE, NE)	80 (39-95)	88 (77-94)	85 (72-93)
PFS						
Median (range), mo	NE (0, 28+)	NE (0+, 28+)	NE (0+, 31+)	NE (1, 31+)	NE (0+, 31+)	NE (0+, 31+)
18-Mo event-free rate, % (95% CI)§	82 (71-89)	86 (74-93)	94 (63-99)	78 (52-91)	84 (75-90)	85 (75-91)

Percentages are based on N, the number of randomized patients. +, censored observations; MR, minimal response; NE, not estimable; ORR, overall response rate; NR, not reported; PD, progressive disease; SD, stable disease. * NE includes patients with unknown response, disease flare, and study discontinuation prior to first disease assessment. † 95% CIs were estimated using the Clopper-Pearson method. ‡ Two R/R ibrutinib-treated patients assessed as having VGPRs by independent review were assigned a best response of PR and MR by their investigators. § Event-free rates were estimated by K-M methodology, with 95% CIs estimated using Greenwood's formula.

conviene no olvidar que en el artículo no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros.[20]

La duración de la respuesta valorada por el comité independiente se definió como el tiempo desde la primera determinación de respuesta (RC, MBRP o RP) hasta la primera documentación de progresión o muerte, lo primero que aconteciera. En la cohorte 1, la mediana de duración de MBRP o RC y RM no se alcanzó para la totalidad o la población en recaída o refractarios en cualquiera de los brazos a los 12 y 18 meses de seguimiento (Figura 4).

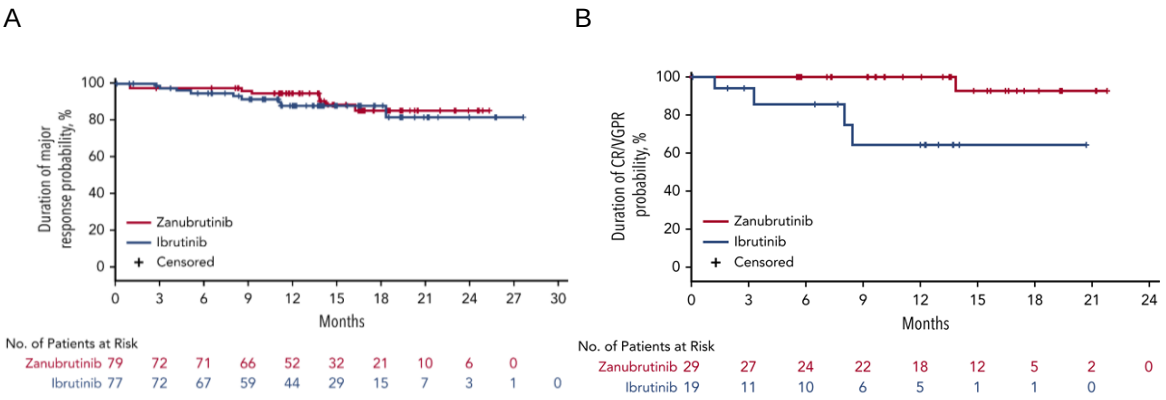


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de duración de la RC o MBRP y TRM en la Cohorte 1. A) Toda lo población. B) Sólo pacientes que alcanzaron RPMB

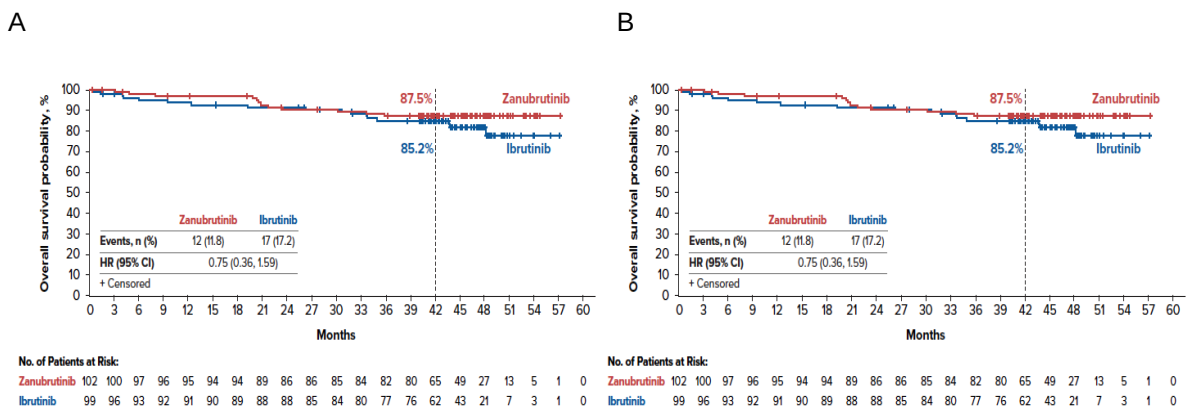


Figura 5. Supervivencia libre de progresión (A) y Supervivencia Global en la población total por intención de tratar (Cohorte 1)

Las proporción de pacientes libres de progresión a los 12 y 18 meses en el brazo de ibrutinib y zanubrutinib que alcanzaron RM fue del 87,9% y 87,9%, y del 94,4% y 85,2%, sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, la duración de la respuesta a los 18 meses en pacientes con MBRP fue superior en el grupo tratado con zanubrutinib, en comparación con ibrutinib (93% vs. 64%); y se observó la misma tendencia en el subgrupo de pacientes en recaída o refractarios (90% vs. 64%).

Tras una mediana de seguimiento de 18 y 18,5 meses, 15 (15%) pacientes tratados con zanubrutinib y 16 (16%) pacientes tratados con ibrutinib progresaron o murieron. La mediana de la SLP no se alcanzó en ninguno de los dos brazos de tratamiento. La tasa libre de progresión a los 18 meses fue similar entre el grupo tratado con zanubrutinib y el grupo tratado con ibrutinib (85% vs 84%; sin tratamiento previo: 78% vs 94%; en recaída o refractarios: 86% vs 82%)(Figura 5).

La mediana de la SG tampoco se alcanzó en el momento del análisis en ninguno de los brazos de tratamiento. Un total de 6 pacientes tratados con zanubrutinib murieron (3 pacientes en recaída o refractarios; 3 pacientes no tratados previamente), mientras que en el grupo tratado con ibrutinib murieron 8 pacientes (todos en recaída o refractarios). La SG a los 18 meses fue del 97% en el grupo tratado con zanubrutinib y del 93% en el grupo tratado con ibrutinib (90% vs 100% en pacientes sin tratamiento previo; 99% vs 91% en pacientes en recaída o refractarios).

Los niveles de IgM en suero disminuyeron en ambos grupos de tratamiento (79% vs. 72%), aunque las reducciones fueron significativamente mayores y más sostenidas en los pacientes tratados con zanubrutinib (p=0,03) (Figura 6).

La mediana de la concentración de hemoglobina aumentó con el tiempo en ambos brazos de tratamiento, alcanzando niveles de 103 g/L en el grupo tratado con zanubrutinib y de 109 g/L en el grupo tratado con ibrutinib, en sintonía con la mejora de la función medular gracias a las terapias inhibidoras de la BTK. La mediana de las concentraciones máximas de hemoglobina aumentó en 27 g/L y en 28 g/L en el grupo tratado con zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente. (Figura 6)

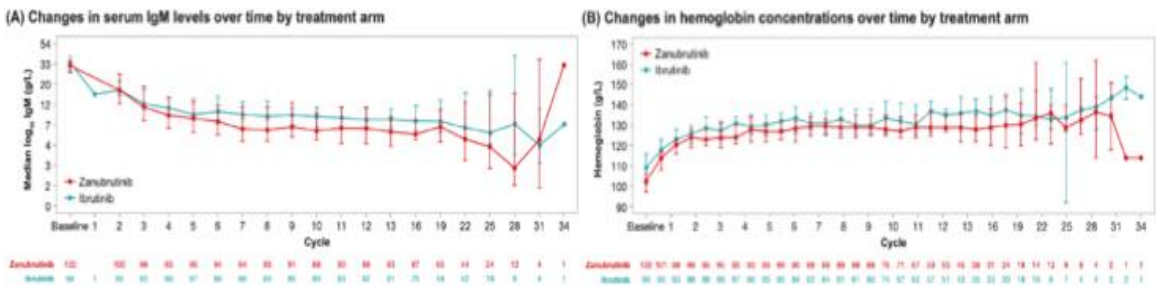


Figura 6: Cambios en concentración de hemoglobina y niveles de IGM (Cohorte 1)

También se observó una tendencia en la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en los pacientes tratados con zanubrutinib en la mayoría de las dimensiones evaluadas a lo largo del estudio. Esta mejoría se observó especialmente en los pacientes tratados con zanubrutinib que alcanzaron la RPMB, en comparación con el grupo tratado con ibrutinib. Las principales mejoras en la CVRS se observaron en la puntuación del cuestionario *European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D)* y en las dimensiones apetito, disnea, cansancio, funcionalidad física y funcionalidad social y laboral del cuestionario *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-30)*.

3.3 Eficacia en la cohorte 2

La Cohorte 2 incluyó pacientes con MW *MYD88*^{WT} (aunque también incluyó dos casos con *MYD88* desconocido), fue evaluada como un subgrupo aparte del estudio ASPEN como un estudio prospectivo fase 2, abierto y de un solo brazo.[24] En consecuencia, los resultados son exploratorios. Todos los pacientes fueron tratados con zanubrutinib, ya que los datos generales sobre estos pacientes hacen que sean considerados resistentes a ibrutinib,[15] y por ello no parece muy apropiado incluirlos en un brazo control con ese fármaco.

En el análisis intermedio (fecha de corte: 31 de agosto de 2019), 28 pacientes fueron incluidos en la Cohorte 2 en base al estado de la mutación MDY88: 26 pacientes eran *MYD88*^{WT} y en 2 con estado mutacional desconocido por insuficiente aspirado de la médula ósea.

La mediana de edad fue 72 años, con 12 (43%) mayores de 75 años (8 pacientes en recaída o refractarios y 4 sin tratamiento previo). La mayoría de los pacientes presentaban un pronóstico de riesgo medio (39%) o alto (43%) según la IPSSWM, y el 54% padecían anemia (hemoglobina ≤110 g/L). La mayoría de los pacientes estaban en recaída o eran refractarios (n=23, 83%) y habían recibido entre 1 y 3 tratamientos previos: 95% con anti-CD20 y/o alquilantes y 74% con corticoides. El 82% de los pacientes eran MYD88^{WT} y CXCR4^{WT}. En cuanto a comorbilidades, 2 (4%) pacientes presentaban FA previa y 10 (36%) hipertensión. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 17,9 meses.[25]

Los resultados de la Cohorte 2 se encuentran en línea con los resultados de la Cohorte 1. Aunque ningún paciente alcanzó la RC, la RPMB se observó en el 27% (7/26) de los *MYD88*^{WT}, similar al 28% de los pacientes de la Cohorte 1. En cuanto al perfil del paciente, se alcanzó RPMB en el 20% (1/5) de los pacientes sin tratamiento previo y en el 28,6% (6/21) de los pacientes en recaída o refractarios, en

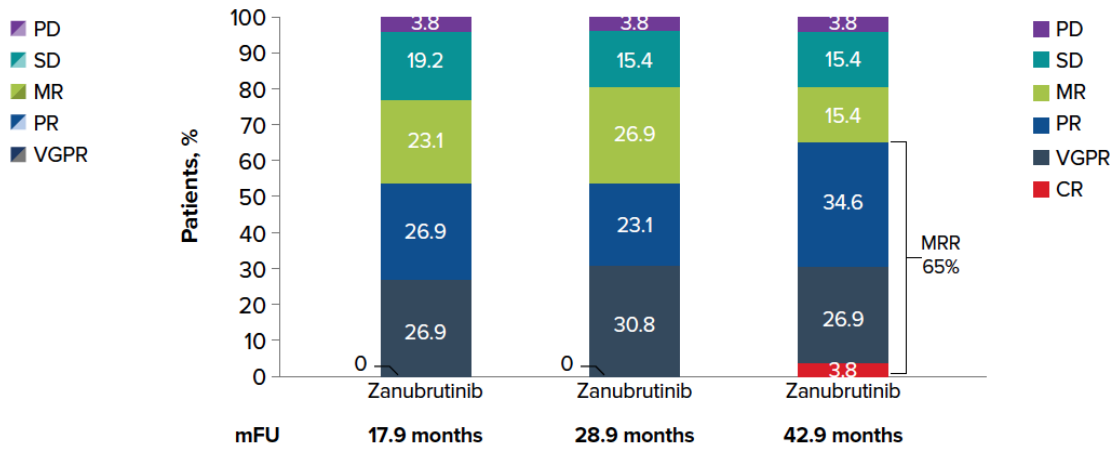


Figura 7: Respuestas alcanzadas a lo largo del tiempo en pacientes *MYD88WT*

línea con la Cohorte 1 (26,3% no tratados previamente; 28,9% en recaída o refractarios). Estos resultados muestran que zanubrutinib también puede ser eficaz en los pacientes *MYD88*^{WT}. Así mismo, la mediana de tiempo hasta la RPMB fue similar a la cohorte 1 (5,7, meses vs. 4,8 meses).

Análisis posteriores han confirmado estos resultados. Tras un seguimiento de 42,9 meses, la proporción de pacientes que alcanzó ≥MBRP aumentó hasta el 30,8% (8/26) e incluso un paciente alcanzó respuesta completa.[26] Hasta el 80% (21/26) de los pacientes alcanzó la RG y el 65% (17/26) RM, sin diferencias relevantes entre pacientes con y sin tratamiento previo. La mediana de tiempo hasta la RG y la RM fue de 1,0 y 2,9 meses, respectivamente.

En los pacientes respondedores (RC, RPMB, RG, o RM) no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta. La proporción de pacientes libres de progresión a los 12 meses fue del 75% en pacientes con MBRP (0% en pacientes sin tratamiento previo; 100% en paciente en recaída o refractarios), mientras que en los pacientes con RG o RM, esta proporción fue del 68% y del 62%, respectivamente. De nuevo, no hubo diferencias entre pacientes con y sin tratamiento previo.

Globalmente, en la Cohorte 2 no se han alcanzado las medianas de SLP ni SG de modo que a 18 meses, la proporción de pacientes libres de progresión fue es del 68% y de vivos, del 88%, valores algo inferiores a lo de la Cohorte 1 (85% y 97%, respectivamente).[26]

3.4 Seguridad

Los efectos adversos (EA) más frecuentes (≥20%) de los pacientes tratados con zanubrutinib en la cohorte 1 fueron: neutropenia (29%), infecciones del tracto respiratorio superior (24%) y diarrea (21%). En los pacientes tratados con ibrutinib, los AA más frecuentes fueron: diarrea (32%), infecciones del tracto respiratorio superior (29%), contusiones (24%) y espasmos musculares (24%). En general, hubo más EA en el brazo de Ibrutinib que en el de zanubrutinib (figura 8).

En cuanto a efectos adversos de especial interés, la incidencia de fibrilación o flutter auricular (15% vs. 2%), diarrea (32% vs. 21%), hipertensión (25,5% vs. 14,5%) y neumonía (18,4% vs. 5%) fue

A

AEs,[a] n (%)	All grades (≥20%)		Grade ≥3 (≥5%)	
	Ibrutinib (n=98)	Zanubrutinib (n=101)	Ibrutinib (n=98)	Zanubrutinib (n=101)
Diarrhea	**34 (34.7)**	23 (22.8)	2 (2.0)	3 (3.0)
Upper respiratory tract infection	32 (32.7)	33 (32.7)	1 (1.0)	0
Muscle spasms*	**28 (28.6)***	12 (11.9)	1 (1.0)	0
Contusion	27 (27.6)	19 (18.8)	0	0
Arthralgia	24 (24.5)	24 (23.8)	0	3 (3.0)
Hypertension	24 (24.5)	15 (14.9)	**19 (19.4)**	10 (9.9)
Peripheral edema	21 (21.4)	18 (17.8)	0	0
Epistaxis	21 (21.4)	17 (16.8)	0	1 (1.0)
Atrial fibrillation*	**21 (21.4)***	7 (6.9)	6 (6.1)[b]	2 (2.0)
Cough	20 (20.4)	19 (18.8)	0	0
Fatigue	19 (19.4)	26 (25.7)	1 (1.0)	1 (1.0)
Pneumonia*	**18 (18.4)***	5 (5.0)	**10 (10.2)***	1 (1.0)
Syncope	8 (8.2)	5 (5.0)	6 (6.1)	5 (5.0)

Bold text indicates rate of AEs with ≥10% (all grades) or ≥5% (grade ≥3) difference between arms.
Data cutoff: October 31, 2021. *Descriptive purposes only. 1-sided $P < 0.025$ in rate difference in all grades and/or grade ≥3.
[a]Preferred terms by Medical Dictionary for Regulatory Activities v24.0; excluding cytopenias, cytopenias are reported in Table 5.

B

AEs,[a] n (%)	All grades		Grade ≥3	
	Ibrutinib (n=98)	Zanubrutinib (n=101)	Ibrutinib (n=98)	Zanubrutinib (n=101)
Infection	78 (79.6)	80 (79.2)	**27 (27.6)**	22 (21.8)
Bleeding	61 (62.2)	56 (55.4)	10 (10.2)	9 (8.9)
Diarrhea	**34 (34.7)**	23 (22.8)	2 (2.0)	3 (3.0)
Hypertension*	**25 (25.5)**	15 (14.9)	**20 (20.4)***	10 (9.9)
Atrial fibrillation/flutter*	**23 (23.5)***	8 (7.9)	**8 (8.2)***	2 (2.0)
Anemia	22 (22.4)	18 (17.8)	6 (6.1)	**12 (11.9)**
Neutropenia*[b]	20 (20.4)	**35 (34.7)***	10 (10.2)	**24 (23.8)***
Thrombocytopenia	17 (17.3)	17 (16.8)	6 (6.1)	11 (10.9)
Second primary malignancy/ nonskin cancers	17 (17.3)/ 6 (6.1)	17 (16.8)/ 6 (5.9)	3 (3.1)/ 3 (3.1)	6 (5.9)/ 4 (4.0)

Bold text indicates rate of AEs with ≥10% (all grades) or ≥5% (grade ≥3) difference between arms.
Data cutoff: October 31, 2021. *Descriptive purposes only. 1-sided $P < 0.025$ in rate difference in all grades and/or grade ≥3.
[a]AE categories (grouped terms) of preferred terms by Medical Dictionary for Regulatory Activities v24.0. [b]Including preferred terms of neutropenia, neutrophil count decreased, febrile neutropenia, and neutropenic sepsis.

Figura 8. Comparación de EA frecuentes (A) o de especial interés entre ibrutinib y zanubrutinib (Cohorte 1 de, ensayo ASPEN, 44 meses de seguimiento).

superior con ibrutinib frente a zanubrutinib, respectivamente, mientras que la incidencia de neutropenia grado ≥3 (10,2% vs. 23,8%) y anemia grado ≥3 (6,1% vs. 11,9%) fue inferior con ibrutinib vs. zanubrutinib, respectivamente.

La toxicidad en la cohorte 2 fue similar a la que hubo en el brazo de Zanubrutinib en la cohorte 1, aunque la mejor fórmula para conocer la verdadera toxicidad de este fármaco podemos encontrarla en un análisis que agrupó más de 750 pacientes tratados con zanubrutinib en monoterapia.[27] Se agruparon los datos de 6 estudios (N=779) evaluando el tipo de EA, su incidencia, gravedad y análisis como EA de emergencia terapéutica (EAET). En general fueron pacientes de edad avanzada (mediana 65 años), con un 20% mayor de 75 años. No sólo se incluyeron pacientes con MW (33 %), sino que tamnién hubo pacientes con leucemia linfocítica crónica o linfoma de linfocitos pequeños (29%) y linfoma de células del manto (19%) entre otros. La duración media del tratamiento fue de 26 meses (rango: 0,1-65), con un 16% de casos tratados más de 3 años. Los EAET no hematológicos comunes (>20%) fueron infección de la vía aérea superior (IVAS, 40%), erupción cutánea (27%), hematomas (25%), dolor musculoesquelético (24%), diarrea (23 %), tos y neumonía (21% cada uno). Los EAET grado ≥3 más comunes fueron neumonía (11%), hipertensión (5%), IVAS, infección del tracto urinario (ITU), sepsis, diarrea y dolor musculoesquelético (2% cada uno). Se produjeron fibrilación o flutter auricular y hemorragia relevante en el 3% y 4% de los pacientes, respectivamente. La fibrilación auricular, la hipertensión y la diarrea ocurrieron con menor frecuencia que la notificada históricamente para ibrutinib. Los EA de grado ≥3 incluyeron neutropenia (23%), trombocitopenia (8%) y anemia (8%), que son frecuencias más elevadas que las reportadas históricamente con ibrutinib. Los EAET graves de especial relevancia incluyeron neumonía (11%), sepsis (2%) y pirexia (2%), que son frecuencias semejantes a las de otros iBTK. Hubo interrupciones del tratamiento y reducciones de dosis por EA en el 10% y el 8% de los pacientes, respectivamente. Estos EAs fueron manejables y en mayoría, reversibles. Un 4% de los pacientes tuvieron EAET mortales: neumonía (1,15%), sepsis (0,51%), causa no especificada (0,51%) y síndrome de disfunción multiorgánica (0,64%).

4 DISCUSIÓN

La señalización intracelular mediada por la BTK es fundamental para el desarrollo, la expansión y la supervivencia de las células B.[28] Su activación contribuye al inicio y mantenimiento de las neoplasias malignas de células B, por lo que una señalización aberrante de BCR se asocia íntimamente con la linfomagénesis.[17]

La BTK fue validada clínicamente como un objetivo en las neoplasias malignas de células B por el primer inhibidor de su clase, ibrutinib,[29,30] que actualmente tiene cuatro indicaciones aprobadas por la FDA, que incluyen LLC, LCM y MW.[31] Este fármaco ha representado un avance significativo en el tratamiento de estas enfermedades, pero su toxicidad no es menor y la intolerancia a ibrutinib puede llevar a interrumpir el tratamiento, motivo de preocupación, ya que su administración debe ser continua durante tiempo indefinido. Grandes ensayos aleatorizados de ibrutinib en LLC con datos a largo plazo (≥5 años) interrumpen el tratamiento en el 41-72% de los casos, con un 20% de las interrupciones debidas a EA.[32,33] Se han informado hallazgos similares con LCM[34] y WM.[35] Además, la frecuencia de interrupción de ibrutinib en el mundo real pueden ser más altas que en los ensayos (hasta un 49% a 30 meses).[36,37]

Se sabe que ibrutinib inhibe otras cinasas en concentraciones clínicamente relevantes,[38] efectos que se cree responsables de EA relevantes,[17] incluyendo sangrados, fibrilación auricular e hipertensión. En teoría, un iBTK más selectivo podría minimizar esta toxicidad y mejorar la tolerancia. Además, un iBTK con mayor potencia podría minimizar la resistencia a la enfermedad y las recaídas, otras razones frecuentes para interrumpir ibrutinib.[35]

Zanubrutinib (BGB-3111) es un iBTK covalente e irreversible de nueva generación aprobado por la EMA a finales de 2021 para su uso en pacientes con MW que han recibido al menos una línea de tratamiento previa o para pacientes con MW que no pueden recibir tratamiento con quimioinmunoterapia.[39] Zanubrutinib es un inhibidor irreversible y potente diseñado para una máxima ocupación de BTK con mínima inhibición de otras quinasas.[40,41] Ensayos in vitro e in vivo han demostrado que este fármaco sí que es más selectivo que ibrutinib para inhibir la BTK respetando más otras como las de la familia TEC y EGFR y en pruebas preclínicas, zanubrutinib mostró mayor actividad antitumoral frente a ibrutinib.[40] Zanubrutinib mostró algunas propiedades farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD) favorables en los primeros estudios clínicos.[17] Su semivida plasmática oscila entre 2 y 4 horas tras una dosis oral única, sin diferencias de raza.[42] Se metaboliza principalmente por CYP3A (citocromo P450, familia 3, subfamilia A), por lo que se recomiendan reducciones de dosis en pacientes con inhibidores moderados o potentes de CYP3A.[17]

Estas ventajas teóricas en términos de farmacodinamia y farmacocinética hay que demostrarlas in vivo mediante un estudio controlado en pacientes con la enfermedad. Para ello se diseñó el ensayo ASPEN (BGB -3111-302) que es el estudio fase 3 más amplio llevado a cabo en macroglobulinemia de Waldenström (MW) y el primer estudio comparando la eficacia y seguridad de dos inhibidores de BTK (zanubrutinib vs ibrutinib) en esa patología. Este ensayo cuenta con la notable ventaja de que se establece una comparación frente a frente con el mejor estándar de tratamiento que había hasta la fecha en pacientes con MW, buscando mayor eficacia, con el notable riesgo que supone eso para una

enfermedad indolente que suele responder bien a muchas alternativas y la comparación con un rival directo sin utilizar una asociación frente a placebo, estrategia del diseño de ensayos que suele favorecer la obtención de resultados favorables pero que también enturbia los resultados. Dada la rareza de la enfermedad, se permitió la entrada tanto de pacientes que habían recibido tratamiento como no. Esta estrategia permite favorecer la inclusión de pacientes, se acerca más a la vida real que otros ensayos que restringen más los criterios de inclusión y, dada la presunción de mejora de resultados respecto a estrategias tradicionales, favorece el acceso precoz de los pacientes a sus potenciales beneficios.

El objetivo principal del ensayo fue la RPMB, que es uno de los niveles de respuesta de mayor calidad. Este objetivo es razonable desde el punto vista estadístico ya que es un punto de referencia que requiere poco tiempo para ser evaluada, y es poco frecuente en estos pacientes. Por tanto, es un punto de mejora accesible. No lo es tanto la respuesta completa, algo ilusorio por ahora en la MW, y probablemente innecesario dada la larga supervivencia que alcanzan estos pacientes con el tratamiento. Esta lógica estadística no lo es tanto clínica, ya que su valor como variable sustituta de la supervivencia global está todavía sometida a discusión.[43-45] Además, este objetivo primario no ha sido alcanzado todavía, ya que la referencia que se incluyó en el diseño del ensayo fue la RPMB evaluada por un comité central independiente. El resultado a fecha de hoy (44,4 meses de seguimiento) es de 25,3 vs 36,3% (p=0.083). No obstante, la respuesta sí ha llegado a ser estadísticamente significativa cuando se han utilizado datos de respuesta evaluada por el investigador, interpretaciones que suelen acerarse mucho más a la vida real, la del médico que lleva al paciente que las de investigadores que están a cientos o miles de kilómetros de distancia. Además, ya se han conseguido respuestas completas, algo notable ya que permite soñar con futuros esquemas que nos acerquen a la curación de estos pacientes.

Otros objetivos más adecuados para la validez clínica son los basados en la respuesta mayor y en la supervivencia libre de progresión. La primera porque es un objetivo muy real: el control de la enfermedad, que permite al paciente sentirse bien y hacer vida normal. La RM fue idéntica entre ibrutinib y zanubrutinib. Otra cuestión es la SLP, que se identifica con el bienestar del paciente, le permite estar libre de nuevos tratamientos (en especial quimioterapia citotóxica) y es un buen predictor de supervivencia global.[44,46] Los datos iniciales no mostraron diferencias importantes (85% vs. 84% a 18 meses), aunque fueron algo mejores en los pacientes tratados con zanubrutinib que alcanzaron RM sin alcanzar la significación estadística (94% vs 85%, P no significativa). La actualización de los datos con un seguimiento de 44,4 meses[26] permite ver que a los 3 años y medio (42 meses) la SLP de zanubrutinib es del 78,3% frente al 69,7% de ibrutinib, de nuevo sin significación estadística. De este modo, la potencial ventaja en eficacia del zanubrutinib se puede intuir, pero a día de hoy no está plenamente demostrada.

Las cosas cambian cuando nos enfrentamos a los datos de seguridad. Zanubrutinib demuestra ser un fármaco menos tóxico que ibrutinib, aun cuando el perfil de toxicidad cambia. Así, con los datos de la actualización más reciente (seguimiento medio, 44,4 meses), la frecuencia de fibrilación o flutter auricular es del 23,5% para ibrutinib vs 7,9% para zanubrutinib (p<0.05), mientras que la de hipertensión del 25,5% vs. 14,9% (p<0,05), la de espasmos musculares (28,6% vs. 11,9%, p<0,05) y la de diarrea

del 34,7% vs. 22,8% (p<0,05). Las cosas cambian en toxicidad medular, ya que hubo menor frecuencia de neutropenia grado 3/4 (9,9% vs. 20,4%, P<0,05) y anemia grado 3/4 (10,2% vs 23,8%, P<0,05) con ibrutinib que con zanubrutinib. Esto debe ser matizado por el hecho de que pese a la mayor neutropenia no hubo más infecciones con zanubrutinib. De hecho, hubo menos neumonías en este grupo de pacientes que con ibrutinib (18,4% vd. 5,0%, p<0,05). Estos datos encajan con la literatura publicada para estos dos fármacos en los últimos años, y aunque la experiencia con zanubrutinib es menor, ya empezamos a contar con datos agrupados de un número sustancial de pacientes.[27]

Finalmente, hay que destacar los resultados de la segunda cohorte de pacientes del estudio ASPEN, pacientes sin mutación del gen *MYD88*, que se presumen resistentes a ibrutinib y no fueron incluidos en la randomización. Todos recibieron zanubrutinib y, aunque hubo una menor frecuencia de respuestas mayores (65%), hubo muy pocas progresiones de inicio, la proporción de RPMB fue similar al cohorte 1, y la SLP sigue siendo muy aceptable por ahora. Y como era de esperar, la toxicidad de zanubrutinib en la cohorte 2 fue superponible a la observada en la cohorte 1.

5 CONCLUSIONES

La evidencia científica reflejada en estudios previos y los resultados del estudio ASPEN en relación con Zanubrutinib:

- Se observa una tendencia que no alcanza la significación estadística hacia un mejor control de la enfermedad con zanubrutinib vs ibrutinib, con mayor frecuencia de respuesta parcial muy buena, reducción de IgM y mejora en la calidad de vida.
- El estudio ASPEN mostró un beneficio no estadísticamente significativo de la proporción o respuesta parcial muy buena de zanubrutinib frente a ibrutinib (28% vs 19%), determinado por un comité de revisión independiente.
- El inhibidor de BTK de segunda generación zanubrutinib es eficaz en MW, incluyendo casos con ausencia de la mutación $MYD88^{L265P}$
- Los perfiles de seguridad de zanubrutinib e ibrutinib son diferentes. Ibrutinib de asocia con mayor frecuencia de fibrilación auricular, sangrado, dolor muscular, neumonía, diarrea e hipertensión. Zanubrutinib se asocia con más neutropenia (sin infección) y anemia.
- El hallazgo de una tasa más baja de fibrilación auricular indica que “that this is not a mere me-too”; es una mejoría de valor sobre ibrutinib para la población mayor”.

6 POSICIÓN DE LA SEHH

De acuerdo con lo arriba expuesto, la SEHH considera que zanubrutinib en monoterapia es una opción terapéutica adecuada para pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en segunda línea de tratamiento o posterior, así como para pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en primera línea que no sean candidatos a tratamiento con quimioinmunoterapia. Se trata de un tratamiento eficaz y con un perfil de toxicidad y adaptación a ciertas características biológicas que le permite ser un opción más en el tratamiento de esta enfermedad, ideal para ciertos pacientes. En la macroglobulinemia de Waldenström, zanubrutinib viene a completar las posibilidades de tratamiento junto a otras alternativas.

La SEHH da la bienvenida a una nueva opción terapéutica para los pacientes con MW y recomienda su inclusión en la cartera de servicios para que los médicos que cuidan de estos pacientes tengan la opción de indicar libremente este fármaco y que los enfermos puedan tener acceso con equidad en todo el territorio nacional.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, et al. Waldenstrom macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. British Journal of Haematology. 2001;115(3):575-582.
2. Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Survival outcomes of secondary cancers in patients with Waldenström macroglobulinemia: An analysis of the SEER database. Am J Hematol. 2015;90(8):696-701.
3. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30(2):110-115.
4. Jimenez C, Sebastian E, Chillon M, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenstrom's macroglobulinemia. Leukemia. 2013;27(8):1722-1728.
5. Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Kapoor P, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2019;37(16):1403-1411.
6. Askari E, Rodriguez S, Garcia-Sanz R. Waldenström's Macroglobulinemia: An Exploration into the Pathology and Diagnosis of a Complex B-Cell Malignancy. J Blood Med. 2021;12:795-807.
7. Kapoor P, Ansell SM, Braggio E. Waldenstrom Macroglobulinemia: Genomic Aberrations and Treatment. Cancer Treat Res. 2016;169:321-361.
8. Buske C, Sadullah S, Kastritis E, et al. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. Lancet Haematology. 2018;5(7):E299-E309.
9. Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. Blood. 2018;132(13):1379-1385.
10. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(5):860-862.
11. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, et al. Investigation and management of IgM and Waldenström-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. Br J Haematol. 2017;176(5):728-742.
12. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;113(18):4163-4170.
13. Garcia-Sanz R, Jimenez C. Time to Move to the Single-Cell Level: Applications of Single-Cell Multi-Omics to Hematological Malignancies and Waldenstrom's Macroglobulinemia-A Particularly Heterogeneous Lymphoma. Cancers. 2021;13(7).
14. Treon SP, Xu L, Guerrera ML, et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. J Clin Oncol. 2020;38(11):1198-1208.
15. Alcoceba M, García-Álvarez M, Medina A, et al. MYD88 Mutations: Transforming the Landscape of IgM Monoclonal Gammopathies. Int J Mol Sci. 2022;23(10).
16. Kaiser LM, Hunter ZR, Treon SP, Buske C. CXCR4 in Waldenström's Macroglobulinema: chances and challenges. Leukemia. 2021;35(2):333-345.
17. Muñoz J, Wang Y, Jain P, Wang M. Zanubrutinib in lymphoproliferative disorders: a comprehensive review. Ther Adv Hematol. 2022;13:20406207221093980.
18. FDA. FDA approves zanubrutinib for Waldenström's macroglobulinemia. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-zanubrutinib-waldenstroms-macroglobulinemia.
19. EMA. CHMP for Zanubrutinib in Waldenstöm's Macroglobulinemi a. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_en.pdf.
20. Tam C, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. 2020;136(18):2038-2050.
21. Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, Lee H, et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenstrom macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. Blood Advances. 2020;4(23):6009-6018.
22. Dimopoulos M, Kastritis E, Owen R, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. Blood. 2014;124(9):1404-1411.

23. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol. 2013;160(2):171-176.
24. Dimopoulos M, Sanz RG, Lee HP, et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. Blood Adv. 2020;4(23):6009-6018.
25. Garcia-Sanz R, Dimopoulos M, Lee H, et al. Updated results of the ASPEN trial from a cohort of patients with MYD88 wild-type (MYD88(WT)) Waldenstrom macroglobulinemia (WM). Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15).
26. Dimopoulos M, Opat S, D'Sa S, et al. ASPEN: Long-Term Follow-Up Results of a Phase 3 Randomized Trial of Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Patients With Waldenström Macroglobulinemia. EHA2022 Hybrid Congress. Vol. 6. Viena, Austria: HemaSphere; 2022.
27. Tam CS, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, et al. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies. Blood Adv. 2022;6(4):1296-1308.
28. Fowler N, Davis E. Targeting B-cell receptor signaling: changing the paradigm. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:553-560.
29. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(6):507-516.
30. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2013;369(1):32-42.
31. Agency EM. Imbruvica EPAR product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_en.pdf; 2022.
32. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. Clin Cancer Res. 2020;26(15):3918-3927.
33. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia. 2020;34(3):787-798.
34. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, et al. Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. Br J Haematol. 2018;183(4):578-587.
35. Gustine JN, Meid K, Dubeau T, et al. Ibrutinib discontinuation in Waldenström macroglobulinemia: Etiologies, outcomes, and IgM rebound. Am J Hematol. 2018;93(4):511-517.
36. Winqvist M, Andersson PO, Asklid A, et al. Long-term real-world results of ibrutinib therapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: 30-month follow up of the Swedish compassionate use cohort. Haematologica. 2019;104(5):e208-e210.
37. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. Haematologica. 2018;103(5):874-879.
38. Berglöf A, Hamasy A, Meinke S, et al. Targets for Ibrutinib Beyond B Cell Malignancies. Scand J Immunol. 2015;82(3):208-217.
39. Agency. EM. B rukinsa EPAR product information. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_en.pdf; 2022.
40. Guo Y, Liu Y, Hu N, et al. Discovery of Zanubrutinib (BGB-3111), a Novel, Potent, and Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. J Med Chem. 2019;62(17):7923-7940.
41. Ou YC, Preston RA, Marbury TC, et al. A phase 1, open-label, single-dose study of the pharmacokinetics of zanubrutinib in subjects with varying degrees of hepatic impairment. Leuk Lymphoma. 2020;61(6):1355-1363.
42. Mu S, Tang Z, Novotny W, et al. Effect of rifampin and itraconazole on the pharmacokinetics of zanubrutinib (a Bruton's tyrosine kinase inhibitor) in Asian and non-Asian healthy subjects. Cancer Chemother Pharmacol. 2020;85(2):391-399.
43. Gertz MA, Abonour R, Heffner LT, Greipp PR, Uno H, Rajkumar SV. Clinical value of minor responses after 4 doses of rituximab in Waldenström macroglobulinaemia: a follow-up of the Eastern Cooperative Oncology Group E3A98 trial. Br J Haematol. 2009;147(5):677-680.
44. Castillo JJ, Abeykoon JP, Gustine JN, et al. Partial response or better at six months is prognostic of superior progression-free survival in Waldenström macroglobulinaemia patients treated with ibrutinib. Br J Haematol. 2021;192(3):542-550.
45. Vitolo U, Novo M, Santambrogio E. Partial responses to ibrutinib in Waldenström macroglobulinaemia - good enough? Br J Haematol. 2021;192(3):423-424.
46. Castillo JJ, Sarosiek S, Gustine JN, et al. Predictors of response and survival in a large cohort of 319 Waldenström macroglobulinemia patients treated with ibrutinib monotherapy. Blood Adv. 2021.