

## **Informe de Posición de la SEHH**

### **Informe de posición de zanubrutinib (Brukinsa™) para el tratamiento del linfoma de zona marginal**

#### **INTRODUCCIÓN**

El linfoma de zona marginal (LZM) es el cuarto tipo de linfoma no Hodgkin B de células maduras más frecuente, tras el linfoma difuso de células grandes, la leucemia linfática crónica y el linfoma folicular<sup>1</sup>. El LZM engloba principalmente tres subtipos: el relacionado con el tejido linfoide situado en mucosas (MALT por sus siglas en inglés), el linfoma de zona marginal esplénico y el linfoma de zona marginal con afectación ganglionar<sup>2</sup>.

Epidemiológicamente, la incidencia del LZM aumenta con la edad y, con excepción del linfoma MALT, asociado al tiroides y glándulas salivares, es más frecuente en hombres que en mujeres<sup>1,3</sup>. Histológicamente, el 50-70 % de los LZM son de tipo MALT, seguidos de los esplénicos (20 %) y ganglionares (10 %). La mediana de edad en el momento de la presentación varía entre estos subtipos de linfoma, oscilando entre los 50 y los 69 años<sup>4</sup>.

Asimismo, múltiples estudios han identificado una historia de infecciones crónicas bacterianas (*H. pylori*, *Chlamydia psittaci*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*) o víricas (virus hepatitis C), así como enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto) como factores de riesgo asociado al desarrollo de este tipo de linfomas, fundamentalmente en los localizados a nivel mucoso. De hecho, el tratamiento precoz de dichas alteraciones puede prevenir el desarrollo posterior de este tipo de linfomas<sup>5</sup>.

La clínica del LZM es variable. En los linfomas MALT las manifestaciones dependerán del órgano afecto mientras que en los LZM esplénico o nodal suelen detectarse tras realizarse una analítica o en el estudio de adenopatías o molestias abdominales. La presencia de síntomas B suelen ser secundarios a una transformación del LZM a un linfoma de alto grado<sup>5</sup>.

Las opciones terapéuticas del LZM dependen del tipo y del estadio y varían desde la abstención terapéutica, el tratamiento específico de la entidad que lo está originando o el uso de rituximab en monoterapia o combinado con esquemas de poliquimioterapia tipo CHOP o bendamustina. Recientemente, y teniendo en cuenta la fisiopatología de la enfermedad en la que la estimulación constante del receptor del linfocito B (BCR) por un auto o aloantígeno parece formar parte, en asociación con otras alteraciones, del mecanismo de linfomagénesis, se ha

evaluado el uso de inhibidores de las proteínas implicadas en la señalización de dicho receptor, como son los inhibidores de BTK (iBTK)<sup>5,6</sup>.

### **ZANUBRUTINIB**

Zanubrutinib (BGB-3111) es un iBTK de segunda generación altamente específico frente a BTK (Figura 1). En comparación con ibrutinib, zanubrutinib ha demostrado una mayor selectividad frente a BTK y menor interacción sobre otras tirosin kinasas que contienen una cisteína estéricamente disponible en la misma posición que la que se encuentra en la unión con BTK como son EGFR, FGR, FRK, HER2, HER4, ITK, JAK3, LCK, BLK y TEC<sup>7</sup>. La menor interacción con estas proteínas conlleva ventajas para esta nueva molécula. En primer lugar, la potencial disminución en la incidencia de los efectos secundarios relacionados con interacciones *off-target* de los inhibidores de BTK como la diarrea, la erupción cutánea, los fenómenos hemorrágicos y la fibrilación auricular.

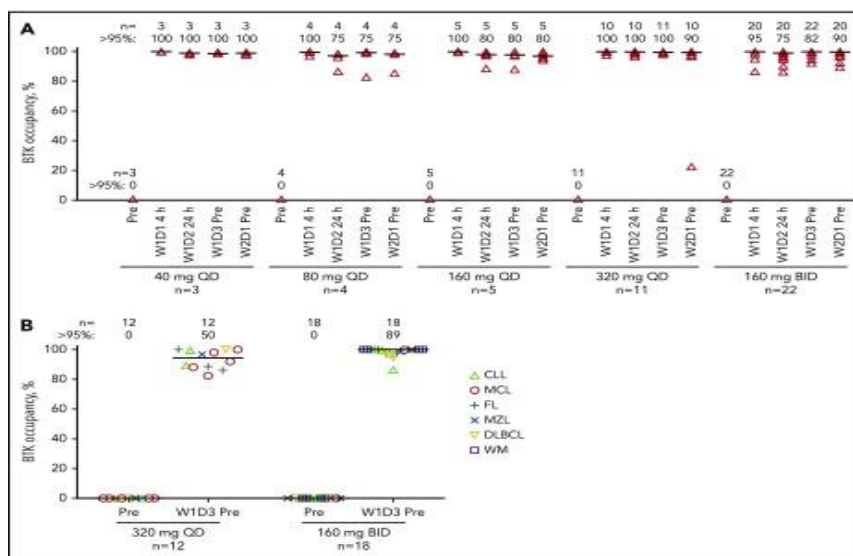
En segundo lugar, la relativa preservación de la ITK por parte de zanubrutinib<sup>8</sup> podría dar lugar a una menor interferencia con el mecanismo de eliminación de tumores de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos inducida por los anticuerpos anti-CD20, lo que daría lugar a una mayor eficacia cuando se combina con estos fármacos. Al igual que ibrutinib y acalabrutinib, zanubrutinib se une de manera covalente e irreversible a BTK a través de la cisteína-481 (C481), bloqueando de este modo la capacidad de fosforilación de BTK e inhibiendo la activación de las siguientes proteínas de la vía<sup>9</sup>. Asimismo, en pacientes con leucemia linfática crónica, el tratamiento continuado puede favorecer mutaciones en otras localizaciones de BTK que pueden generar resistencia cruzada con inhibidores no covalentes<sup>10</sup>.

### **Farmacología**

Zanubrutinib se administra por vía oral, con o sin comida, y viene formulado en cápsulas de 80 mg. Los datos farmacocinéticos muestran que zanubrutinib se absorbe rápidamente tras la administración oral, observándose la concentración máxima a las 2 horas, aproximadamente, de la dosis. La exposición a zanubrutinib aumenta de forma proporcional a la dosis total diaria de 40-320 mg y la semivida media de zanubrutinib es de aproximadamente 2-4 h, con una acumulación mínima observada tras dosis repetidas. La exposición total es comparable cuando la dosis diaria total de 320 mg se administra como 160 mg dos veces al día (dos cápsulas de 80 mg cada 12 horas) o 320 mg (cuatro cápsulas de 80 mg) una vez al día<sup>11</sup>. Su farmacocinética es comparable entre pacientes asiáticos y no asiáticos<sup>12</sup>.

El tratamiento tiene una duración indefinida, hasta progresión o intolerancia. No se requieren ajustes de dosis por edad o insuficiencia hepática o renal. Al igual que otros iBTK, zanubrutinib es metabolizado a través del citocromo CYP3A y puede interactuar con fármacos que se metabolizan a través de esta vía<sup>12</sup>.

**Figura 1. Ocupación de BTK en sangre periférica y ganglio linfático en pacientes tratados con zanubrutinib<sup>11</sup>.**



### INHIBIDORES DE BTK EN EL TRATAMIENTO DEL LZM

Los tres primeros inhibidores de BTK, ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib han sido evaluados en pacientes con LZM. Ibrutinib está aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) tras los resultados obtenidos del ensayo multicéntrico, abierto, de un solo brazo, de fase II PCYC-1121<sup>13</sup>. Este ensayo evaluó la seguridad y eficacia de ibrutinib en 63 pacientes con LZM que recibieron al menos un tratamiento previo, incluidos los 3 subtipos: tejido linfoide asociado a mucosas (n=32), LZM nodal (n=17) y LZM esplénico (n=14). Las respuestas fueron evaluadas por un comité de revisión independiente y demostraron una respuesta global (RG) del 46 % (IC 95 %: 33,4-59,1), con un 3,2 % de respuestas completas (RC) y un 42,9 % de respuestas parciales (RP). Se observó eficacia en los tres subtipos de MZL (RG del 46,9 %, 41,2 % y 50,0 % para los subtipos MALT, ganglionar y esplénico, respectivamente). En el análisis final<sup>14</sup>, con una mediana de seguimiento de 33,1 meses (rango: 1,4-44,6) la mediana de duración de la respuesta (DOR) fue de 27,6 meses (IC 95 %: 12,1-no alcanzada), de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 15,7 meses (IC 95 %: 12,2-30,4), sin haberse alcanzado la mediana de supervivencia global. La mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta inicial fue de 4,5 meses (intervalo, 2,3-16,4).

Desde el punto de vista de la toxicidad, y con un seguimiento de 33 meses y 45 meses de tratamiento con ibrutinib<sup>14</sup>, todos los pacientes presentaron un efecto adverso (EA). Los fenómenos hemorrágicos (68 %), la diarrea (48 %), astenia (46 %), anemia (37 %) y las náuseas (32 %) fueron los eventos más frecuentes de cualquier grado y su incidencia disminuye a lo largo del tiempo de tratamiento. El 71 % de los pacientes presentaron un EA de grado 3 o superior siendo la anemia (16 %) e infecciones (22 %) las más frecuentes. Dos pacientes (3 %) presentaron una hemorragia grave. Cinco pacientes (8 %) presentaron fibrilación auricular, 3 de

ellos durante el primer año y todos de grado 1-2, sin que en ninguno se requiriera modificación de la dosis o interrupción del tratamiento. El 43 % de los pacientes presentó un EA grave, siendo el más frecuente la neumonía.

Acalabrutinib también ha demostrado eficacia en el LZM, pero no está aprobado en esta indicación. En la cohorte de linfoma de la zona marginal del ensayo de fase 1b/2 (NCT02180711), 43 pacientes con LZM, con al menos una línea de tratamiento previo, recibieron acalabrutinib 100 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los 40 pacientes evaluables para determinar la respuesta, la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador fue del 53 % (IC 95 %: 36 %-69 %), con cinco (13 %) respuestas completas. La mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 2,9 meses y, con una mediana de seguimiento de 13,3 meses (rango 0,5-45,5), la mediana estimada de SLP fue de 27,4 meses (SLP a 12 meses, 67 %) <sup>15</sup>.

### **ZANUBRUTINIB EN LZM**

El primer estudio que evalúa zanubrutinib en monoterapia en pacientes con LZM es el estudio en fase 1/2, abierto, de dosis múltiple (ensayo BGB-3111-AU-003, NCT02343120), con dosis escalada para investigar la seguridad y farmacocinética del inhibidor de BTK, zanubrutinib (BGB-3111) <sup>11</sup>. Posteriormente, se ha realizado un ensayo clínico fase 2 en pacientes con LZM con al menos un tratamiento previo, el ensayo MAGNOLIA (ensayo BGB-3111-214, NCT03846427).

#### **Ensayo BGB-3111-AU-003, NCT02343120**

**Diseño del estudio:** el ensayo BGB-3111-AU-003 (NCT02343120) es un estudio de fase 1/2, abierto, de evaluación de zanubrutinib en monoterapia que se llevó a cabo en 24 centros de 6 países e incluyó a un total de 385 pacientes con neoplasias malignas de células B maduras. El estudio constaba de 2 partes: la primera parte incluyó a 17 pacientes y determinó la dosis recomendada de zanubrutinib de 320 mg dosis diaria o 160 mg dos veces al día, sin encontrarse dosis máxima limitante. La segunda parte evaluó zanubrutinib en una variedad de subtipos histológicos de neoplasias de células B entre la que se incluyó, tras modificaciones de protocolo, a pacientes con LZM refractarios o en recaída (LZM R/R) <sup>16</sup>.

En el estudio se permitía la inclusión de pacientes con LZM MALT, esplénico y nodal. Los criterios de exclusión incluyeron la exposición previa a un inhibidor de la BTK, la afectación del sistema nervioso central por linfoma, las enfermedades cardiovasculares clínicamente relevantes y las infecciones activas. Se excluyó a los pacientes que necesitaban inhibidores/inductores potentes del CYP3A, pero se permitieron los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes, incluidos los fármacos antivitaminas K.

**Objetivos:** los *endpoint* primarios del estudio incluyeron la evaluación de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (aquellos que se produjeron durante o después de la primera dosis y en los 30 días siguientes a la última dosis de zanubrutinib o antes del inicio de un nuevo tratamiento contra el LZM, lo que ocurriera antes) y las anomalías clínicamente significativas de laboratorio y de los signos vitales. Además, se valoró la eficacia a través de la tasa de RG, RC y RP, la SLP, la DOR y la SG. Las evaluaciones de la respuesta fueron realizadas por los investigadores, y se añadió una evaluación por un comité de revisión independiente (CRI) para confirmar los datos de respuesta.

**Pacientes:** el estudio incluyó a 20 pacientes con LZM R/R que fueron tratados en la parte 2. Los tres subgrupos histológicos estaban representados en el estudio. La mediana del número de terapias previas para los pacientes tratados previamente en este estudio fue de 2 (rango, 1-5), siendo el rituximab el más utilizado, y 4 pacientes presentaban una enfermedad refractaria (Tabla 1).

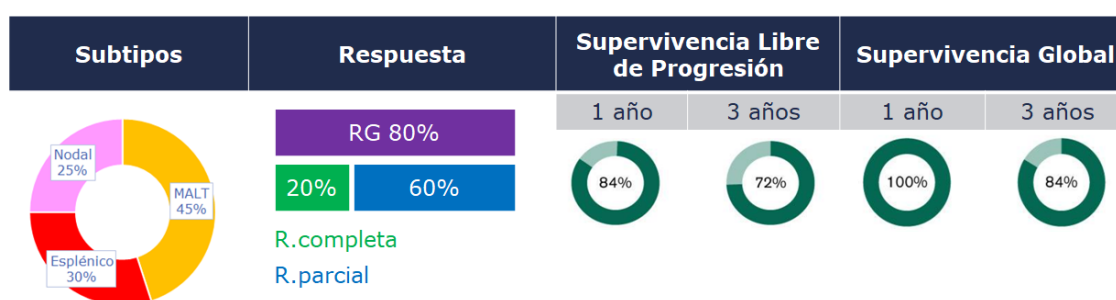
**Seguridad:** con una mediana de seguimiento de 35,2 meses (intervalo, 8,3-59,2), 8 (40 %) pacientes interrumpieron el tratamiento del estudio por enfermedad progresiva (EP), n = 5; retirada del consentimiento, n = 2; y toxicidad, n = 1.

Todos los pacientes con LZM experimentaron al menos un EA de cualquier grado, y el 55 % de los pacientes notificaron uno o más EA de grado  $\geq 3$ . Los EA más frecuentes fueron la diarrea, equimosis y erupción cutánea en el 35 %, infección del tracto respiratorio superior y neutropenia en el 30 %, nasofaringitis y fiebre en el 25 %, y sinusitis, náuseas, fatiga y dolor musculoesquelético en el 20 %. Los EA de grado  $\geq 3$  más frecuentes fueron las citopenias, neutropenia (20 %), anemia (15 %) y trombocitopenia (10 %) así como la fiebre (10 %). Quince pacientes (75 %) presentaron una complicación infecciosa siendo grado  $\geq 3$  en 4 pacientes. Ninguna de las infecciones se clasificó como oportunista, tuvo un desenlace mortal o condujo a la interrupción del tratamiento.

Dentro de los eventos adversos de interés en los tratamientos con iBTK, 12 (60 %) pacientes presentaron un fenómeno hemorrágico. Se notificó hemorragia grave, definida como hemorragia grave o de grado  $\geq 3$  en cualquier localización o hemorragia del SNC de cualquier grado, en 2 pacientes; 1 paciente, en profilaxis cardiaca a largo plazo con aspirina, tras una intervención quirúrgica y 1 paciente con infección concurrente de las vías respiratorias superiores, sin tratamiento antitrombótico o antiagregante plaquetario concomitante, con un episodio de hemoptisis de grado 3. La hemoptisis se consideró no relacionada con el fármaco del estudio y se resolvió en 24 horas sin que se tomara ninguna medida. Se notificó hipertensión de grado 3 en 1 paciente. No se observó fibrilación/*flutter* auricular. No se observó ningún EA que provocara la muerte. Diez pacientes (50 %) tuvieron interrupciones de dosis causadas por un EA, siendo en uno (5 %) definitivo. Dos pacientes requirieron reducciones de dosis, 1 debido a un EA y 1 por decisión del investigador.

**Eficacia:** la RG, evaluada por el CRI, fue del 80 % (IC del 95 %, 56,3-94,3) y la tasa de RC fue del 20 % (IC del 95 %, 5,7-43,7). Analizado por subtipos, la RG fue del 88,9 % para el LZM MALT (n = 8/9), del 100 % para el LZM nodal (n = 5) y del 50 % para LZM esplénico (n = 3/6). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2,8 meses (rango, 2,6-23,1). No se alcanzó la mediana de DOR ni de SLP (Figura 1A-B). Con una mediana de seguimiento de 33,8 meses, la tasa estimada de SLP fue del 84 % a los 12 meses y del 72 % a los 24 y 36 meses. La mediana de SG aún no se había alcanzado. Las tasas de SG fueron del 100 % a los 12 meses y del 83,9 % a los 24 y 36 meses.

**Figura 1. Resultados de los 20 pacientes con LZM incluidos en el ensayo BGB-3111-AU-003 (NCT02343120)<sup>16</sup>.**



**Ensayo MAGNOLIA, ensayo BGB-3111-214, NCT03846427<sup>17</sup>**

**Diseño del estudio:** el estudio MAGNOLIA es un ensayo de fase 2, abierto de un solo brazo que evalúa zanubrutinib en monoterapia en pacientes con LZM R/R que previamente habían recibido una o más líneas de tratamiento, incluido al menos un régimen dirigido a CD20. El estudio se lleva a cabo en 31 centros de 9 países. El ensayo incluye pacientes con edad  $\geq 18$  años y la presencia de un LZM nodal, esplénico o MALT que requieren terapia bien por deterioro orgánico, citopenias o sintomatología asociada. Para su inclusión el ECOG debía ser  $\leq 2$  y además el paciente presentar una función orgánica normal o leve-moderadamente alterada (recuento de neutrófilos  $\geq 1,0 \times 10^9/L$ , recuento de plaquetas  $75 \times 10^9/L$ , aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/minuto, niveles de AST y ALT  $\leq 2,5$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) y bilirrubina total  $< 2,0$  veces el LSN. El estudio excluye pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, exposición previa a un inhibidor de BTK, afectación del SNC, transformación a linfoma de alto grado e infección activa. Se excluyó a los pacientes que precisaban inhibidores/inductores potentes del CYP3A simultáneamente, pero se permitió la inclusión de pacientes el tratamiento antiagregante plaquetario y los anticoagulantes, incluidos los antagonistas de la vitamina K.

**Objetivos:** este estudio tiene como objetivo primario analizar la tasa de respuestas globales definida como la proporción de pacientes que alcanzaron una mejor respuesta global de respuesta parcial o respuesta completa evaluada por un comité de revisión independiente y

de acuerdo con la clasificación de Lugano. Dentro de los objetivos secundarios se incluye la tasa de respuestas globales y SLP evaluada por el investigador, la duración de la respuesta y la supervivencia global, así como la seguridad de zanubrutinib. Adicionalmente, se realizaron análisis de subgrupos utilizando variables preespecificadas.

**Tratamiento:** los pacientes reciben zanubrutinib oral a 160 mg dos veces al día en ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

**Pacientes:** los datos reportados son de los 68 pacientes incluidos en el estudio. La mediana de edad al inicio de tratamiento es de 70 años (rango 37-95), con un 27,9 % de edad  $\geq 75$  años. Los subtipos de MZL incluidos son: MALT 26 pacientes (38,2 %), nodal en 26 pacientes (38,2 %), esplénico en 12 pacientes (17,6 %) y la histología es desconocida en 4 pacientes (5,9 %). La mediana del número de terapias previas es de 2 (rango 1-6) y 22 pacientes (32,4 %) presentaban una enfermedad refractaria, Tabla 1.

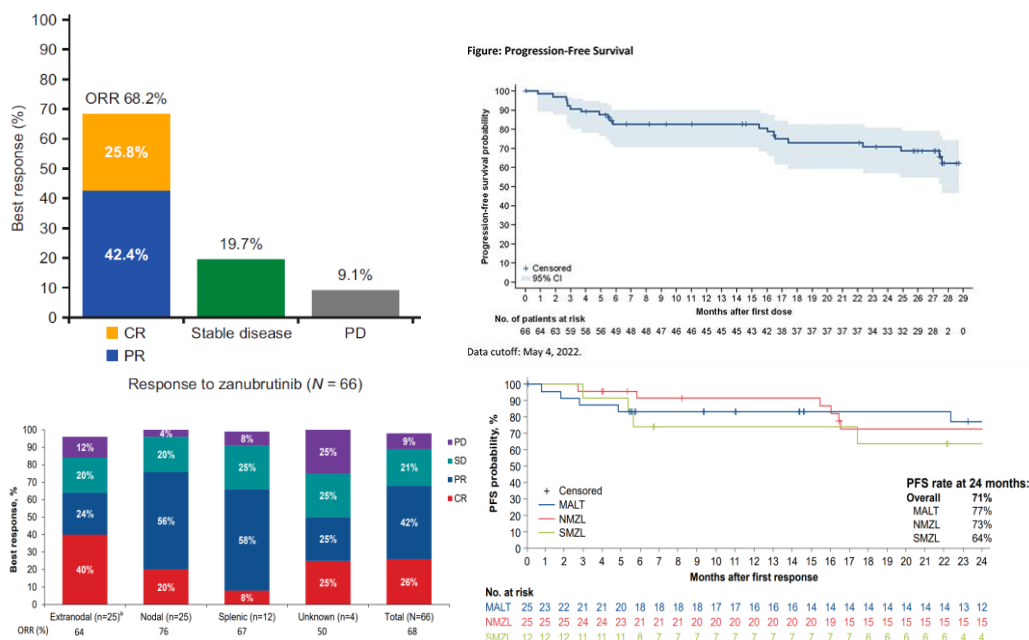
**Tabla 1. Características de los pacientes con LZM incluidos en el ensayo BGB-3111-AU-003 (NCT02343120)<sup>16</sup> y BGB-3111-214, NCT03846427<sup>17</sup>.**

Característica, n (%)	<b>BGB-3111-AU-003</b>	<b>BGB-3111-214</b>
Número de pacientes	N=20	N=68
Edad, años, mediana (rango)	69,5 (52-85)	70 (37-95)
$\geq 65$ años	16 (80)	41 (60.3)
Hombre	10 (50)	36 (52.9)
ECOG 0/1/2	7 (35) / 11 (55) / 2 (10)	39 (57.4) / 24 (35.3) / 5 (7.4)
Subtipos, n (%)		
• MALT	9 (45)	26 (38.2)
• Nodal	5 (25)	26 (38.2)
• Esplénico	6 (30)	12 (17.6)
• Desconocido	----	4 (5.9)
Enfermedad Bulky (>5 cm) , n (%)	5 (25)	25 (36.8)
Afectación medular, n (%)	14 (70)	29 (42.6)
Afectación extranodal, n (%)	20 (100)	53 (77.9)
Enfermedad refractaria, n (%)	4 (20)	22 (32.4)
Citopenia basal, n (%)	6 (30)	20 (29.4)
Medianas de tratamiento	2 (1-5)	2 (1-6)
Tratamientos previos		
Esquemas basados en rituximab, n (%)	19 (95)	60 (88.2)
Rituximab en monoterapia, n (%)	4 (20)	15 (22.1)
R-CVP, n (%)	13 (65)	25 (36.8)
Bendamustina-R, n (%)	4 (20)	22 (32.4)
R-CHOP, n (%)	5 (25)	17 (25.0)
Rituximab/lenalidomida, n (%)	0	2 (2.9)
Radioterapia, n (%)	1 (5)	15 (22.1)
Esplenectomía, n (%)	1 (5)	7 (10.3)

Trasplante autólogo, n (%)	0	4 (5.9)
Afectación del linfoma MALT		N=26
Gástrico, n (%)	---	2 (7.7)
Cutáneo, n (%)	---	4 (5.9)
No gástrico o cutáneo, n (%)	---	19 (73.1)
Desconocido, n (%)	---	1 (3.8)

**Eficacia:** con una mediana de seguimiento de 28,0 meses (rango de 1,6 a 32,9) y una mediana de duración del tratamiento de 24,2 meses (rango de 0,9 a 32,9), 66 pacientes son evaluables en cuanto a eficacia<sup>18</sup>. La tasa de respuestas globales evaluada por el CRI (RC+PR) utilizando el PET, fue del 68,2 % y 17 pacientes (25,8%) alcanzaron respuesta completa. El subtipo histológico nodal fue el que mejor respuesta global presentó (76,0 %), seguido del esplénico (66,7 %), MALT (64,0 %) y desconocido (50,0 %). La tasa de RC fue del 40 % para los subtipos MALT, del 20 % para los LZM nodales, del 8,3 % para los LZM esplénicos y del 25 % para los que tienen histología desconocida. Con este seguimiento no se ha alcanzado la mediana de DOR. La SLP por investigador y SG a los 2 años es del 57,9 % y 85,9 %, respectivamente, Figura 2.

**Figura 2. Resultados de respuesta y supervivencia libre de progresión evaluada por el comité revisor independiente de los pacientes con LZM incluidos en el ensayo BGB-3111-214, NCT03846427<sup>17,18</sup>.**



En el análisis por subgrupos todos los pacientes mostraron beneficio, especialmente aquellos de mayor edad y los que habían sido tratados con rituximab en monoterapia<sup>18</sup>.

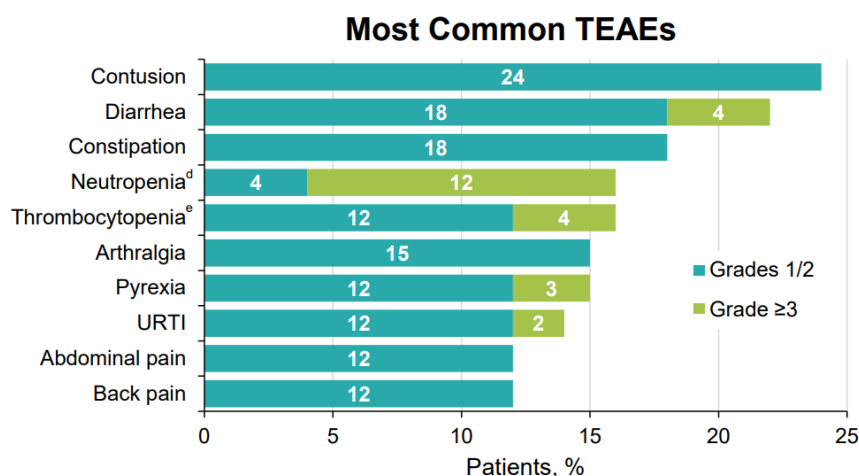


**Seguridad:** con una mediana de seguimiento del estudio de 28,0 meses (rango de 1,6 a 32,9) y una mediana de duración del tratamiento de 24,2 meses (rango de 0,9 a 32,9), 24 (35,3 %) pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad (evaluada por el investigador); 5 pacientes (7,4 %) debido a EA, 2 pacientes (2,9 %) necesitaron medicación prohibida y un paciente (1,5 %) retiró el consentimiento<sup>18</sup>.

Todos los pacientes presentaron, al menos, un EA de cualquier grado, 33 (48,5 %) pacientes tuvieron al menos un EA de grado  $\geq 3$  y 30 (44,1 %) pacientes tuvieron al menos un EA serio. El ensayo se desarrolló en plena pandemia por SARS-CoV-2 y cuatro pacientes presentaron COVID-19 y neumonía, falleciendo dos de ellos por este motivo. Adicionalmente, otros tres pacientes fallecieron debido a EA no relacionados: leucemia mieloide aguda en un paciente con exposición previa a agentes alquilantes, un paciente con antecedentes de coronariopatía por un infarto de miocardio y un paciente por una encefalopatía séptica estando en remisión completa.

Los EA más frecuentes fueron hematomas (23,5 %), diarrea (22,1 %), estreñimiento (17,6 %), artralgia (14,7 %), fiebre (14,7 %), infección de vías respiratorias altas (13,2 %), dolor abdominal (11,8 %) y dolor de espalda (11,8 %). La neutropenia fue el EA grado  $\geq 3$  más frecuente (17,6 %) seguido de la trombopenia (5,9 %) y diarrea (5,9 %). Se notificaron infecciones en 38 (55,8 %) pacientes siendo de grado  $\geq 3$  en 15 (22,1 %) pacientes, Figura 3.

**Figura 3. Eventos adversos de los 68 pacientes con LZM incluidos en el ensayo BGB-3111-214, NCT03846427<sup>17</sup>.**



Dentro de los EA relacionados con los iBTK se produjo hipertensión en 3 (4,4 %) pacientes, siendo grado  $\geq 3$  en 2 de ellos. Dos (2,9 %) pacientes desarrollaron fibrilación auricular/flutter y un paciente extrasístoles ventriculares sin que condujeran a la retirada del tratamiento por este motivo. Veintiocho (41,2 %) pacientes presentaron un cuadro hemorrágico siendo grave en un paciente (1,5 %) que sufrió una hemorragia gastrointestinal de grado 3 mientras recibía rivaroxabán por embolia pulmonar; el paciente se recuperó completamente y continuó posteriormente con zanubrutinib. Cinco (7,3 %) pacientes presentaron al menos una neoplasia considerándose grado  $\geq 3$  en 3 de ellos.

Al finalizar el estudio, 31 (45,6 %) pacientes que obtuvieron beneficios pasaron a un estudio de extensión a largo plazo (LTE) (NCT04170283) del cual no tenemos información en este momento.

## DISCUSIÓN

Al igual que en otras hemopatías, el tratamiento del linfoma de zona marginal ha ido mejorando de acuerdo con el mayor conocimiento desde el punto de vista biológico. Las terapias dirigidas a vías de señalización intracelulares, como la vía de señalización del receptor de células B (BCR)<sup>13,17</sup>, o el uso de agentes antiangiogénicos como la lenalidomida combinada con antiCD20 han mejorado la eficacia y los perfiles de toxicidad frente a los enfoques basados en la quimioinmunoterapia<sup>19</sup> permitiendo su uso en pacientes con edades más avanzadas. El estudio pivotal de ibrutinib en 63 pacientes con LZM R/R tratados previamente con al menos un tratamiento basado en anti-CD20<sup>13</sup> demostró una tasa de respuesta global del 48%. Los acontecimientos adversos de grado 3 o superior más frecuentes fueron la anemia y las complicaciones infecciosas y un 8% de pacientes desarrolló algún grado de fibrilación auricular.

En este estudio el 17 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a EA y el 10 % de los pacientes sufrieron una reducción de la dosis debido a un EA.

Los estudios que han dado lugar a la evaluación positiva de zanubrutinib en la EMA para el tratamiento de pacientes con LZM R/R que han recibido, al menos, una línea de tratamiento, provienen de los resultados de dos ensayos fase 2, el ensayo BGB-3111-AU-003 (NCT02343120) y BGB-3111-214 (NCT03846427) que incluyen un total de 88 pacientes.

Los pacientes incluidos en ambos estudios reflejan la población real afectada por este tipo de linfoma y los tres subtipos histológicos más frecuentes están bien representados numéricamente.

El estudio MAGNOLIA, con una mediana de seguimiento de 28 meses, reporta una tasa de respuestas globales del 68,2 %, siendo en un 25,8 % respuestas completas en pacientes que ya habían sido tratados con una mediana de dos líneas de tratamiento. Estos resultados son superiores a los observados en el ensayo fase II con ibrutinib, PCYC-1121<sup>13</sup>, que también presentaban una mediana de 2 líneas previas. Dentro de los subtipos histológicos el LZM nodal fue el que mejor respuesta global y respuestas completas obtuvo, alcanzando un 76 % y 40 %, respectivamente. Sin poder hacer una comparación directa entre los diferentes iBTK estudiados en LZM, ya que aunque desde el punto metodológico los pacientes incluidos en los tres estudios son similares siempre hay otros factores que pueden influir en el desarrollo de los estudios, es destacable que la SLP con zanubrutinib a 28 meses no se ha alcanzado en comparación con los 15.7 meses de ibrutinib<sup>14</sup> y el estimado de 27.4 meses con acalabrutinib<sup>15</sup>. Al igual que lo observado en el ensayo de ibrutinib, los pacientes que presentan mutaciones a nivel de *MYD88* o *TNFAIP3* presentan más sensibilidad al tratamiento con zanubrutinib<sup>18</sup>.

En cuanto a la seguridad de zanubrutinib, la incidencia de EA es la esperable para un inhibidor de BTK. En comparación con el estudio de ibrutinib<sup>14</sup>, la tasa de EA de grado  $\geq 3$ , EA graves, interrupción de la dosis y reducción de la dosis son algo menores con zanubrutinib. Respecto a los fenómenos cardiovasculares entre ambos fármacos no hay diferencias en el desarrollo de hipertensión ni de fibrilación/flutter auricular en estos pacientes. Al igual que lo observado en otras patologías, es de destacar que zanubrutinib presenta mayor incidencia de neutropenia.

La necesidad de administrar cuatro comprimidos de manera indefinida administración puede entrañar un riesgo de pérdida de adherencia la cual podría afectar a la eficacia del fármaco. Al igual que ocurre con otros inhibidores de BTK en monoterapia, la necesidad de administrar zanubrutinib de forma indefinida genera preocupación por la posibilidad de desarrollar toxicidades a largo plazo, así como el desarrollo de resistencias al mismo.

## CONCLUSIONES

El estudio MAGNOLIA demuestra que zanubrutinib, en pacientes con linfoma de zona marginal refractarios o en recaída tras al menos una línea de tratamiento previa con antiCD20, alcanza respuestas globales en más de la mitad de los pacientes, siendo en uno de cada cuatro pacientes una remisión completa. Este beneficio se observa en todos los subgrupos de pacientes, siendo particularmente mayor en aquellos con LZM nodal y aquellos que expresan mutaciones a nivel de *MYD88* o *TNFAIP3*.

En cuanto a la seguridad, las complicaciones infecciones y fenómenos hemorrágicos leves son las complicaciones más frecuentes y no se apreció una mayor incidencia de fibrilación auricular o discontinuación del fármaco.

Dados los resultados actuales del ensayo MAGNOLIA, y la ausencia de otro tipo de terapias con iBTK disponibles para este tipo de linfomas, zanubrutinib representa una opción adecuada para el linfoma de zona marginal refractarios o en recaída tras al menos una línea de tratamiento previa con antiCD20.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pla C, Solans M, Ameijide A, et al. Incidence and survival of lymphoid neoplasms in Spain, 2002-2013: A population-based study from the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). *Front Oncol.* 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.1046307
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
3. Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of marginal zone lymphoma. *Ann Lymphoma.* 2021;5:1-1. doi:10.21037/aol-20-28
4. Sriskandarajah P, Dearden CE. Epidemiology and environmental aspects of marginal zone lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(1-2):84-91. doi:10.1016/j.beha.2016.07.002
5. Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-Zone Lymphomas. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2022;386(6):568-581. doi:10.1056/NEJMra2102568
6. Yan Q, Huang Y, Watkins AJ, et al. BCR and TLR signaling pathways are recurrently targeted by genetic changes in splenic marginal zone lymphomas. *Haematologica.* 2012;97(4):595-598. doi:10.3324/haematol.2011.054080
7. Tam C, Grigg AP, Opat S, et al. The BTK Inhibitor, Bgb-3111, Is Safe, Tolerable, and Highly Active in Patients with Relapsed/ Refractory B-Cell Malignancies: Initial Report of a Phase 1 First-in-Human Trial. *Blood.* 2015;126(23):832-832. doi:10.1182/blood.V126.23.832.832
8. Flinsenbergh TWH, Tromedjo CC, Hu N, et al. Differential effects of BTK inhibitors ibrutinib and zanubrutinib on NK-cell effector function in patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica.* 2020;105(2):e76-e79. doi:10.3324/haematol.2019.220590
9. Kaptein A, de Bruin G, Emmelot-van Hoek M, et al. Potency and Selectivity of BTK Inhibitors in Clinical Development for B-Cell Malignancies. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):1871. doi:10.1182/blood-2018-99-109973
10. Blombery P, Thompson ER, Lew TE, et al. Enrichment of BTK Leu528Trp mutations in patients with CLL on zanubrutinib: potential for pirtobrutinib cross-resistance. *Blood Adv.* 2022;6(20):5589-5592. doi:10.1182/bloodadvances.2022008325
11. Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood.* 2019;134(11):851-859. doi:10.1182/blood.2019001160

12. 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. doi:10.1007/s00280-019-04015-w
13. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood.* 2017;129(16):2224-2232. doi:10.1182/blood-2016-10-747345
14. Noy A, de Vos S, Coleman M, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. *Blood Adv.* 2020;4(22):5773-5784. doi:10.1182/bloodadvances.2020003121
15. Strati P, Coleman M, Champion R, 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. doi:10.1111/bjh.18368
16. Phillips T, Chan H, Tam CS, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(11):3472-3479. doi:10.1182/bloodadvances.2021006083
17. Opat S, Tedeschi A, Linton K, 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. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-1704
18. Opat S, Tedeschi A, Hu B, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Marginal Zone Lymphoma (MZL): Final Analysis of the Magnolia (BGB-3111-214) Trial. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):573-576. doi:10.1182/blood-2022-163371
19. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1188-1199. doi:10.1200/JCO.19.00010