

Estudio Fase 3, Intervencional, Multicéntrico, Abierto y Aleatorizado que Compara Rituximab Más Zanubrutinib Frente a la Monoterapia con Rituximab en Pacientes con Linfoma de la Zona Marginal Esplénica Sintomático y No Tratado Previamente (RITZ)

Criterios de Inclusión

Para ser elegible, cada paciente debe cumplir **todos** los criterios siguientes:

1. **Consentimiento informado:**
Capacidad para comprender y disposición a firmar un consentimiento informado por escrito conforme a las regulaciones ICH/GCP antes de la inscripción y previo a cualquier procedimiento específico del ensayo.
2. **Diagnóstico confirmado de linfoma de la zona marginal esplénica (SMZL):**
Incluyendo una puntuación inmunofenotípica de Matutes <3.
Se recomienda la evaluación de las siguientes características:
 - Ausencia de expresión de CD103 por citometría de flujo.
 - Ausencia de expresión de Cyclin D1, BCL6 y CD10 por inmunohistoquímica.
 - Ausencia de la mutación MYD88 L265P.Son elegibles los pacientes con esplenomegalia prominente y afectación de ganglios linfáticos hilares esplénicos y/o extra hilares.
3. **Enfermedad no tratada previamente.**
Los pacientes con infección previa por HCV que hayan logrado erradicación viral y presenten SMZL persistente después de 3 meses de dicha erradicación pueden ser incluidos.
4. **Necesidad de tratamiento según los criterios de la guía ESMO:**
 - **Síntomas constitucionales** definidos como uno o más de los siguientes signos o síntomas relacionados con la enfermedad:
 - Pérdida de peso no intencional $\geq 10\%$ dentro de los 6 meses previos al periodo de selección.
 - Fiebre $>38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 o más semanas antes de la selección sin evidencia de infección.
 - Sudoración nocturna durante más de 1 mes antes de la selección sin evidencia de infección.
 - **Esplenomegalia progresiva o sintomática** y/o cualquiera de las siguientes citopenias progresivas:
 - Hemoglobina (Hb) $<10\text{ g/dL}$
 - Plaquetas $<80 \times 10^9/\text{L}$
 - Neutrófilos $<1,0 \times 10^9/\text{L}$
5. **Lesiones medibles.**
6. **Edad ≥ 18 años.**
7. **Estado funcional ECOG de 0, 1 o 2.**
8. **Función hematológica adecuada:**
 - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$
 - Plaquetas $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$
 - Hb $> 7,5\text{ g/dL}$*Se permiten valores inferiores si son atribuibles al linfoma subyacente. Se permiten transfusiones si están clínicamente indicadas durante el cribado.*
9. **Función hepática:**
 - Bilirrubina $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ($\leq 3,0 \times \text{LSN}$ en pacientes con síndrome de Gilbert).

- ALT y AST $\leq 3 \times$ LSN.
- 10. **Función renal:**
Aclaramiento de creatinina > 30 mL/min (calculado según los estándares institucionales o la fórmula de Cockcroft-Gault).
- 11. **Parámetros de coagulación adecuados:**
aPTT e INR $\leq 1,5 \times$ LSN.
Se acepta prolongación del tiempo de protrombina si es debida a condiciones no asociadas con riesgo aumentado de sangrado (p. ej., positividad para anticoagulante lúpico).
- 12. **Mujeres sin potencial reproductivo:**
Postmenopáusicas (sin menstruación ≥ 2 años), con antecedente de histerectomía, salpingectomía bilateral u ooforectomía bilateral.
Las mujeres con potencial reproductivo deben tener una prueba de embarazo sérica negativa al ingreso al estudio.
- 13. **Anticoncepción:**
Hombres y mujeres deben aceptar usar métodos anticonceptivos altamente eficaces (p. ej., anticonceptivos hormonales combinados con método de barrera como preservativo, dispositivo intrauterino, diafragma, abstinencia sexual o pareja esterilizada) durante todo el periodo de tratamiento y:
 - 12 meses después de la última dosis de **rituximab**, y
 - 30 días después de la última dosis de **zanubrutinib**.
(Ver Apéndice C para métodos anticonceptivos altamente eficaces).
- 14. **Capacidad para deglutir los fármacos del estudio** en forma de comprimido o cápsula entera.

6.2.2 Criterios de Exclusión

Los pacientes que cumplan cualquiera de los criterios siguientes serán excluidos:

1. **Esplenectomía previa.**
2. **Tratamiento sistémico previo para SMZL.**
3. **Afectación del sistema nervioso central (SNC).**
4. **Neoplasia maligna previa (distinta al SMZL) en los últimos 2 años**, excepto cáncer de piel no melanoma (basocelular o escamoso) tratado de forma curativa, cáncer superficial de vejiga, carcinoma in situ de cuello uterino o mama, o cáncer de próstata localizado con puntuación de Gleason ≤ 6 .
5. **Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa**, incluyendo:
 - Infarto de miocardio ≤ 6 meses antes del cribado.
 - Angina inestable ≤ 3 meses antes del cribado.
 - Antecedentes o presencia de arritmias clínicamente relevantes (p. ej., taquicardia ventricular sostenida, fibrilación ventricular, Torsades de Pointes).
 - Insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV de la NYHA.
 - Intervalo QT corregido (QTcF) > 470 ms.
 - Bloqueo auriculoventricular Mobitz II o de tercer grado sin marcapasos permanente.
 - Hipertensión no controlada (≥ 2 mediciones consecutivas con presión sistólica > 170 mmHg o diastólica > 105 mmHg durante el cribado).
6. **Accidente cerebrovascular o hemorragia intracraneal** en los 6 meses previos o trastornos hemorrágicos conocidos (p. ej., enfermedad de von Willebrand o hemofilia).

7. **Antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) confirmada.**
8. **Enfermedades concomitantes que requieran terapia anticoagulante con warfarina, fenprocumón u otros antagonistas de vitamina K, o tratamiento antiplaquetario dual.**
Los pacientes tratados con inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán), inhibidores directos de trombina (dabigatrán), heparinas de bajo peso molecular o agentes antiplaquetarios únicos (aspirina, clopidogrel) pueden ser incluidos, pero deben ser informados del riesgo potencial de sangrado.
9. **Síndrome de malabsorción** u otra condición que impida la administración por vía oral.
10. **Infección sistémica activa no controlada** que requiera tratamiento antimicrobiano intravenoso.
11. **Infección conocida por VIH.**
12. **Infección activa por COVID-19** o incumplimiento de las medidas higiénicas vigentes relacionadas con la pandemia.
13. **Presencia de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) o anticuerpo del núcleo (HBcAb).**
Nota: Los pacientes HBcAb positivos pero HBsAg negativos son elegibles si el ADN del VHB es indetectable (< 20 UI/mL), aceptan monitoreo de reactivación o reciben profilaxis antiviral según políticas locales, con prueba trimestral de ADN-VHB. Los pacientes HBsAb positivos por vacunación son elegibles.
14. **Presencia de anticuerpo frente a HCV.**
Nota: Los pacientes con anticuerpos positivos para HCV son elegibles si el ARN del HCV es indetectable (< 15 UI/mL) y aceptan monitoreo mensual de reactivación.
15. **Fenómenos autoinmunes activos no controlados** (anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia inmunitaria) que requieran tratamiento con > 20 mg/día de prednisona o equivalente.
16. **Hipersensibilidad conocida** a los fármacos del estudio o a cualquiera de sus componentes.
17. **Tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP3A.**
18. **Cualquier condición médica o psiquiátrica aguda o crónica grave, o anormalidad de laboratorio** que, a juicio del investigador, incremente el riesgo asociado a la participación en el estudio o interfiera con la interpretación de los resultados.
19. **Embarazo o lactancia.**
20. **Participación simultánea en otro ensayo clínico terapéutico.**