

Pixantrona

PIXUVRI® (Servier)

RESUMEN

La pixantrona es un antineoplásico del grupo de los agentes intercalantes de ADN, estructural y farmacológicamente relacionada con la mitoxantrona y las antraciclinas, que ha sido autorizado para la monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no hodgkinianos de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento. Su eficacia relativa en estos pacientes ha sido constatada en un único ensayo clínico, de carácter abierto aunque aleatorizado, mostrando una tasa de respuestas completas del 20% frente al 5,7% con otros antineoplásicos comparadores. Sin embargo, los datos clínicos disponibles resultan insuficientes para determinar la eficacia del tratamiento en los pacientes que habían recibido previamente un tratamiento con rituximab (un anticuerpo monoclonal anti-CD20) y que hubiesen recibido hasta tres tratamientos previos; por este motivo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) solo ha propuesto una autorización con carácter condicional. El perfil toxicológico de la pixantrona es fundamentalmente hematológico y cardiaco, siendo especialmente común e intensa la neutropenia, aunque reversible con tratamiento estándar. Su cardiotoxicidad es aceptable, dado que aunque reduce levemente la fracción de eyección ventricular izquierda, tal efecto suele ser asintomático y, lo que es más interesante, tal cardiotoxicidad no tiene carácter acumulativo. Esto último debe ser resaltado, atendiendo a la conocida cardiotoxicidad de las antraciclinas y la mitoxantrona, ampliamente utilizadas en esta indicación. En este sentido, cabe destacar que, justamente, ese era uno de los objetivos del diseño molecular de la pixantrona.

LINFOMA NO-HODGKIN DE LINFOCITOS B

Los linfomas son neoplasias del sistema linfoide que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos, que tienen su origen en los sistemas mononuclear fagocítico y linfoídico, y que. Clásicamente, los linfomas se clasificaban en dos grandes grupos, la enfermedad de Hodgkin, que representa el 15-20% de los casos, y los linfomas no Hodgkin. Actualmente, se acepta la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la que se definen 3 categorías de neoplasias linfoideas: el linfoma de Hodgkin y, dentro de los linfomas no Hodgkin, los de origen B o T/NK. Los linfomas de Hodgkin consisten en una proliferación, localizada o diseminada, de células tumorales que se originan en el sistema linforreticular y que afecta prin-

cipalmente los ganglios linfoídicos y la médula ósea.

Los **linfomas no-Hodgkin (LNH)** incluyen a todos los linfomas que no encajan dentro de la definición de linfoma de Hodgkin; por tanto, son neoplasias linfoideas que pueden presentar fenotipo de células B ó T/NK. Los LNH representan el 4-5% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados al año, ocupando el quinto lugar en frecuencia; los de linfocitos B representan el 80-85% de los LNH y los T el 15-20%, mientras que los de células NK (*Natural Killer*; citotóxicas) tienen una frecuencia marginal.

Entre los **linfomas de células B**, los más comunes son el *linfoma difuso de células B grandes* (30-35%) y el *linfoma folicular* (20-25%); menos prevalentes son el *linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas* (TLAM) (7-10%), el *linfoma linfoídico pequeño* (leucemia linfoídica crónica, 6-8%), el *linfoma de células del manto* (5-7%), el *linfoma de Burkitt* (2-3%) y el *linfoma mediastínico* (tímico) de célu-

las B grandes (2-3%). Con incidencias inferiores al 2% aparecen el *linfoma infoplasmacítico* (macroglobulinemia de Waldenström), el *nodal de células B de la zona marginal*, el *esplénico de zona marginal*, el *extranodal de células B de zona marginal*, el *intravascular de células grandes B*, el de *efusión primaria* y la *granulomatosis linfomatoida*.

Por su parte, los **linfomas de células T**, que suponen aproximadamente el 12% de todos los LNH, se clasifican en: *linfoma extranodal T*, *linfoma cutáneo de las células T* (Síndrome de Sézary y Micosis fungoide), *linfoma anaplásico de células grandes* y *linfoma angioinmunoblastico de las células T*. La incidencia de **linfomas de células NK** es notablemente inferior.

En las últimas décadas se ha registrado un aumento en las tasas de incidencia y de mortalidad de los linfomas no Hodgkin, principalmente en países industrializados. Específicamente, se ha observado un aumento especialmente acusado de las tasas de incidencia de los linfomas no-Hodgkin en España e Italia. El aumento afecta a todos los grupos de edad adulta, aunque el mayor aumento se registra en los sectores de edad más avanzada de la población. En España, según datos del *Instituto Nacional de Estadística*, murieron en 2013 un total de 4.832 personas (en 2008, fueron 4.451) por tumores malignos del tejido linfoídico, excepto leucemias, de las que un 53% eran varones y un 47% mujeres.

Los linfomas no hodgkinianos pueden aparecer en cualquier edad de la vida, pero la mediana de presentación se sitúa en torno a los 50 años, siendo más frecuentes en los varones. Tanto en las neoplasias linfoideas B como en las T se distinguen dos tipos de transformación neoplásica, uno que se origina a partir de las células precursoras y el otro a partir de las células periféricas.

La etiopatogenia de los LNH varía en los distintos tipos, pero presentan factores de riesgo comunes, tales como la existencia de un sistema inmune debilitado (ya sea por una en-

fermedad hereditaria o tras un trasplante de órganos), edad elevada, antecedentes familiares, exposición a agentes tóxicos (herbicidas) e infecciones por algunos virus (virus linfotrópico de células T del ser humano tipo 1 –HTLV-1–, virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–, virus de Epstein-Barr –EBV–) y bacterias (*Helicobacter pylori*).

Los linfomas se pueden clasificar por la célula maligna de origen: centro germinal o no centro germinal; también tenemos la zona del manto y la zona marginal (*Novelli Canales, 2011*). También es muy importante la manera en que se infiltra el ganglio, por ejemplo: el linfoma difuso de célula grande (LDCG) es un linfoma de linfocitos B de tamaño grande (por su estado de maduración) que infiltra el ganglio de forma difusa y puede infiltrarlo tanto en el centro germinal como fuera del mismo (no centro germinal).

La **leucemia linfática crónica** se considera un linfoma de bajo grado. En función de la citogenética, tiene mal pronóstico si presenta la translocación *t(11q; v)* o las delecciones *del(11q)* o *del(17p)*; esta última confiere resistencia a la fludarabina. Por el contrario, el pronóstico es favorable si presenta la delección *del(13q)* como única anormalidad.

El **linfoma folicular** (LF) es uno de los LNH más comunes; se trata de un linfoma de bajo grado (crecimiento lento) y se clasifica en 3 tipos histológicos en función del

número de centroblastos presentes en el centro germinal (el grado 3 implica la presencia de más de 15 centroblastos por campo). La citología muestra siempre una mezcla de centrocitos y centroblastos, si bien en proporción variable. Además hay abundantes células dendríticas foliculares y linfocitos T entremezclados con el tumor.

Una característica biológica típica es la presencia de reordenamiento del receptor de antígenos y en el oncogén *bcl2*; las translocaciones *t(14;18)*, *t(8;14)* o variantes pueden estar presentes. Estas translocaciones afectan a los *loci* (*q32* y *q21*), que se asocia con el oncogén *bcl2*. Como consecuencia de ello se inhibe apoptosis en los linfocitos B afectados, lo que supone que estas líneas tienden a hacerse "inmortales", acumulándose en los ganglios y, eventualmente invadiendo otros tejidos y órganos.

El linfoma folicular no tiene curación, aunque la probabilidad de supervivencia depende del estadio clínico y grado histológico. Pueden registrarse remisiones prolongadas en grado 1b (folicular mixto y grado 2). Hasta un 60% de los casos llegan a mostrar transformación a linfoma de células grandes, que suele estar asociada a inactivación de los genes *p53* y *p16*. Prácticamente todos los casos muestran de forma más o menos patente un patrón folicular.

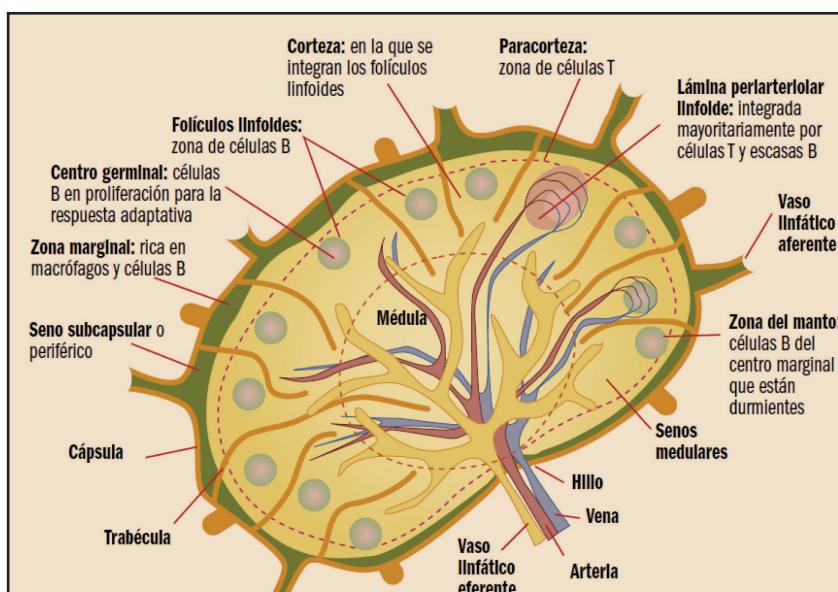
En algunos pacientes, el linfoma folicular puede crecer fuera del sistema

linfático (extraganglionar) dentro de los órganos adyacentes. El curso clínico de la enfermedad es muy variable, aunque el perfil más común consiste en una secuencia de respuestas terapéuticas y recaídas, en la que la tasa y la duración de la respuesta va disminuyendo de forma progresiva. Finalmente, las células tumorales de los linfomas foliculares progresan hacia formas más agresivas e invasivas, con lo que la supervivencia en esta última fase suele ser de unos pocos meses.

En cuanto a los **linfomas de la zona marginal**, se diferencian 3 tipos: nodal, esplénico y extranodal. El esplénico compromete el bazo y la médula ósea, mientras que el nodal ocurre primariamente en los ganglios linfáticos y puede haber compromiso adicional extranodal. La translocación *t(11;18)* es la más frecuente. Por su parte, en el **linfoma del manto** es característica la sobreexpresión de ciclina D1, implicada en la regulación del ciclo celular, en las células malignas, que se asocia a la translocación *t(11;14)*.

El **linfoma de Burkitt** es un linfoma con una tasa de crecimiento exponencial. Se caracteriza por su gran capacidad de diseminación a la médula ósea y a las meninges; citoquímicamente, la característica más importante es la translocación *t(8;14)*, que trasloca el gen *c-myc* con la cadena pesada de la inmunoglobulina.

El tratamiento de los linfomas de grado bajo o indolentes no está estandarizado, aunque la terapia inicial suele consistir en el empleo de antineoplásicos de tipo de los agentes alquilantes (**ciclofosfamida**, **bendamustina**) o antimetabolitos (**fludarabina**) en monoterapia o en combinaciones de 2, 3 o 4 agentes: vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona más rituximab (protocolo CHOP+R), ciclofosfamida, vincristina, prednisona + rituximab (CVP+R), fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona, rituximab (FCMR) o fludarabina, mitoxantrona, dexametasona, rituximab (FND-R). Este tipo de tratamientos permite alcanzar tasas de respuesta global de hasta un 90%, que son completas hasta en el 60% de los casos primarios. La duración media de la respuesta oscila entre uno y cuatro años. En caso de recaída, la



opción más básica consiste en repetir el tratamiento, generalmente añadiendo un escalón más en combinación.

Los receptores *CD20* están presentes en la superficie celular de los linfocitos B, tanto normales como malignos (incluyendo las formas maduras, proliferantes y diferenciadas). Actúan como receptores moleculares del antígeno *Bp35*, una proteína fosforilada responsable de la restricción de la diferenciación de los linfocitos B que es expresada durante las fases más tempranas. Esta circunstancia ha conducido al desarrollo de anticuerpos específicos, como el **rituximab**, capaces de provocar la destrucción selectiva de linfocitos B (aunque sin distinción entre fisiológicos y malignos); da lugar a índices de respuesta en pacientes que han experimentado recaídas con los tratamientos antineoplásicos del orden del 50%, con tiempos hasta progresión tumoral de unos 12 meses entre los respondedores. El retratamiento de estos últimos produce tasas de respuesta global del 44%. Además, algunos estudios han mostrado que la combinación con el protocolo CHOP han alcanzado respuestas de un 100%, de los cuales un 66% fueron completas.

Ibritumomab es otro anticuerpo monoclonal que une de forma específica al receptor CD20; está ligado a un agente quelante, el **tiuxetano**, que actúa como anclaje de un radioisótopo del **itrio (⁹⁰Y)**, un radioisótopo emisor de radiación beta (electrones), de baja penetración (5-10 mm) y con una vida media de 64 h. El medicamento está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab. Normalmente, el tratamiento con ibritumomab-tiuxetano-itrio(90) va precedido por un tratamiento con bajas dosis de rituximab, con el fin de eliminar los linfocitos B circulantes, facilitando con ello la acción más selectiva del ibritumomab-tiuxetano-itrio(90). Se trata, por consiguiente, de un agente inmunoradioterapéutico, en el que la fracción inmunológica (ibritumomab) es un anticuerpo específico para los receptores CD20, presentes en la gran mayoría de los linfocitos B humanos, tanto fisiológicos como

malignos. Esta fracción tiene como misión localizar los linfocitos B, que es la población celular cuya malignificación conduce al desarrollo del linfoma folicular no-Hodgkin. Esta forma de inmunoradioterapia con ibritumomab-tiuxetano-⁹⁰Y para las fases avanzadas de linfoma folicular no Hodgkin da lugar a tasas relativamente altas de respuesta, superiores al rituximab, incluso en pacientes refractarios a otros tratamientos antineoplásicos (incluyendo al propio rituximab), con respuestas que llegan a alcanzar en una minoría de pacientes hasta más de tres años, aunque dada la fase avanzada de desarrollo del linfoma y la refractariedad a otras terapias, previsiblemente no puede considerarse éste como un parámetro especialmente relevante.

aductos de ADN mediante la formación de enlaces covalentes, a través de un proceso de alquilación.

ASPECTOS MOLECULARES

La pixantrona es una aza-antracenediona, estructuralmente relacionada con la mitoxantrona y, en general, con el grupo de los antineoplásicos antraciclinicos. En todos estos fármacos, es de gran trascendencia la existencia un sistema antraquinónico (9,10-antracenodiona) o similar. En las antraciclinas, como en las tetraciclinas antibacterianas, el núcleo es de naftafeno, un sistema anular formado por la condensación lineal de cuatro anillos aromáticos, mientras que en la pixantrona y mitoxantrona el núcleo solo contiene a los tres anillos constituyentes del antraceno (o de su isóstero, el aza-antraceno, en la pixantrona).

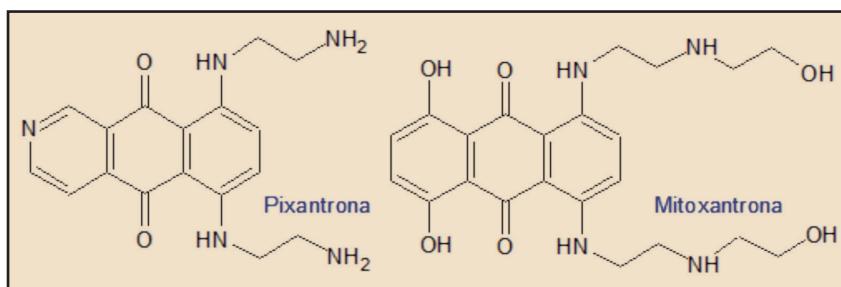
Se ha sugerido que la ausencia de grupos hidroxilo en el núcleo aromático de la pixantrona, a diferencia de la mitoxantrona y de las antraciclinas, limita la capacidad para formar complejos con el hierro y generar especies reactivas de oxígeno (iones superóxido), características a las que se atribuye fundamentalmente la cardiotoxicidad mostrada por estos antineoplásicos y que explicaría la aparente menor cardiotoxicidad de la pixantrona.

Los agentes antineoplásicos de este grupo están químicamente formados por un núcleo intercalante denominado **cromóforo**, porque es responsable del color que caracteriza a la mayoría de estos medicamentos, y en algunos casos por una fracción molecular moduladora. El cromóforo suele estar formado por un sistema plano de anillos aromáticos condensados (tres o cuatro), formando una región molecular con propiedades electrónicas y de tamaño muy similares a las de las bases nucleicas. El color de estos productos parece ser debido a la formación de sistemas aromáticos, con deslocalización de cargas. Se requiere la presencia de algún grupo hidroxilo (-OH), amino (-NH₂) o carbonilo (C=O) en el sistema anular múltiple, generalmente con carácter doble y simétricamente dispuestos a ambos lados del sistema antracénico (Cuéllar, 2011).

ACCIÓN Y MECANISMO

La pixantrona es un antineoplásico del grupo de los agentes intercalantes de ADN, que ha sido autorizado para la monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no hodgkinianos de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento.

Con el término intercalante se designa a un grupo de sustancias con propiedades antitumorales que actúan intercalándose o "metiéndose en medio" de las parejas de bases de la doble hebra de ADN, provocando la consiguiente deformación de la cadena, amén de otros importantes cambios químicos. La principal consecuencia de esto es el bloqueo de la enzima topoisomerasa II, también conocida como ADN girasa, de importancia capital en los procesos de reproducción celular y, particularmente, para provocar un giro reversible alrededor de la horquilla de replicación, evitando que la cadena de ADN en formación (ADN "hijo") se enrede durante la separación mitótica, lo que supondría la rotura del nuevo ADN. El efecto de los intercalantes del ADN es una estabilización del complejo ADN-topoisomerasa II, bloqueando de esta manera la síntesis de nuevo ADN. No obstante, la pixantrona tiene un débil efecto inhibitorio sobre la topoisomerasa II y parece actuar estabilizando los



EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la pixantrona en la indicación autorizada han sido estudiadas en un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, multicéntrico (66 hospitales de Europa, Rusia, India, Gran Bretaña, Sudamérica y Estados Unidos) y abierto (Pettengell, 2012), llevado a cabo sobre 140 pacientes con linfoma no-Hodgkin agresivo e histológicamente confirmado, que habían recaído tras al menos dos regímenes quimioterápicos previos; la mayoría de los pacientes (73-76%) tenían un linfoma de células B grandes difuso o un linfoma indolente transformado (13-14%) y contaban una edad mediana de 58-60 años. En el grupo experimental (70 pacientes), se administró pixantrona en dosis de 85 mg/m² los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28, durante un máximo de seis ciclos; por su parte, los pacientes del grupo comparador (otros 70) recibieron sendos ciclos con uno de los siguientes fármacos: vinorelbina, oxaliplatino, ifosfamida, etopósido, mitoxantrona o gemcitabina, en dosis y pautas estándares.

Como variable primaria de eficacia se estableció el porcentaje de pacientes con respuesta completa al final del tratamiento, determinada por un panel independiente. El 71% del grupo experimental (pixantrona) y el 76% del grupo comparador no completaron los seis ciclos, debido a la progresión o recaída tumoral (41% con pixantrona y 58% con comparador) o eventos adversos (22% vs. 13%).

Los resultados mostraron una tasa de respuestas completas del 20% ($IC_{95\%}$ 11,4 a 31,3) con pixantrona y del 5,7% ($IC_{95\%}$ 1,6 a 14,0) con el

comparador, lo que implica una diferencia de 14,3 puntos porcentuales ($IC_{95\%}$ 3,5 a 25,1; $p=0,021$). La mediana de la supervivencia libre de progresión tumoral fue de 5,3 ($IC_{95\%}$ 2,3 a 6,2) vs. 2,6 meses ($IC_{95\%}$ 1,9 a 3,5; $p=0,005$) y mediana de la supervivencia global fue de 10,2 ($IC_{95\%}$ 6,4 a 5,7) vs. 7,6 meses ($IC_{95\%}$ 5,4 a 9,3), aunque esta última diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,251$); la mediana de la duración de la respuesta antitumoral fue de 9,6 ($IC_{95\%}$ 4,0 a 20,8) vs. 4,0 meses ($IC_{95\%}$ 1,0 a 5,1).

La estratificación de los resultados según las características de los pacientes y su historial patológico y terapéutico previo, mostró como factores pronósticos favorables la ausencia de tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20 o trasplante de células precursoras, menos de tres ciclos de quimioterapia previos, edad mayor de 64 años y sexo femenino; el uso previo de rituximab no influyó sobre la duración de la supervivencia libre de progresión tumoral.

En cuanto a la seguridad clínica, el perfil toxicológico fue peor con la pixantrona, con una incidencia de eventos adversos de grado 3-4 del 76 vs. 52% en el grupo comparador; en concreto, se observó neutropenia reversible de grado 3-4 en el 41 vs. 19%, que fue febril en el 7,4 vs. 3,0%; por el contrario, la incidencia de anemia fue inferior: 5,9 vs. 13,4%, mientras que la de trombocitopenia fue similar (11,8 vs. 10,4%). La cardiotoxicidad fue más frecuente en el grupo de la pixantrona (35 vs. 21%), siendo el evento cardíaco más común una reducción asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, siendo la reducción media de este parámetro a lo largo del tratamiento del 4% (-25 a +21%) con pixantrona y del 0% (-13 a +10%) en el grupo comparador. No

obstante, no se encontró ninguna evidencia de cardiotoxicidad acumulativa y, como se ha indicado, la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda no fue sintomática en ningún caso; todo ello a pesar de que cinco pacientes de los 70 del grupo tratado con pixantrona tenían historial de insuficiencia cardíaca o cardiomielitis, frente a ninguno de los del grupo comparador. Esto último, se ha sugerido como posible explicación de la mayor incidencia de cardiotoxicidad en el grupo de la pixantrona (Volpetti, 2014).

ASPECTOS INNOVADORES

La pixantrona es un antineoplásico del grupo de los agentes intercalantes de ADN, estructural y farmacológicamente relacionada con la mitoxantrona y las antraciclinas, que ha sido autorizado para la monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfomas no hodgkinianos de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento.

Su eficacia relativa en estos pacientes ha sido constatada en un único ensayo clínico, de carácter abierto aunque aleatorizado, mostrando una tasa de respuestas completas del 20% frente al 5,7% con otros antineoplásicos comparadores (incluyendo vinorelbina, oxaliplatino, ifosfamida, etopósido, mitoxantrona o gemcitabina), lo que se complementa con una mejora de la mediana de la supervivencia libre de progresión tumoral de 2,7 meses (5,3 vs. 2,6) y de la supervivencia global de 2,6 meses, aunque esta última no fue estadísticamente significativa.

Sin embargo, los datos clínicos disponibles resultan insuficientes para determinar la eficacia del tratamiento en los pacientes que habían recibido previamente un tratamiento con rituximab (un anticuerpo monoclonal anti-CD20) y que hubiesen recibido hasta tres tratamientos previos; por este motivo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) solo ha propuesto una autorización con carácter condicional, a la espera de disponer de los resultados de un ensayo clínico que está en fase de desarrollo actualmente, con este tipo de pacientes.

El perfil toxicológico de la pixantrona es fundamentalmente hematológico y cardiaco, siendo especialmente común e intensa la neutropenia, aunque reversible con tratamiento estándar. Su cardiotoxicidad es aceptable, dado que aunque reduce levemente la fracción de eyección ventricular izquierda, tal efecto suele ser asintomático y, lo que es más interesante, tal cardio-

toxicidad no tiene carácter acumulativo. Esto último debe ser resaltado, atendiendo a la conocida cardiotoxicidad de las antraciclinas y la mitoxantrona, ampliamente utilizadas en esta indicación. En este sentido, cabe destacar que, justamente, ese era uno de los objetivos del diseño molecular de la pixantrona.

Es importante señalar que actualmente no hay autorizado ningún

tratamiento para pacientes con linfoma no-Hodgkin agresivo que hayan recaído tras dos o más regímenes terapéuticos previos; por otro lado, no puede esperarse en estos pacientes un alto grado de respuesta durable. Por este motivo, puede considerarse a la pixantrona como una aportación moderadamente innovadora y clínicamente relevante.

VALORACIÓN

PIXANTRONA

► PIXUVRI® (Servier)

Grupo Terapéutico (ATC): L. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Citostáticos. Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas: antraciclinas y productos relacionados.

Indicaciones autorizadas: Monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con **linfomas no hodgkinianos de linfocitos B agresivos**, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento.

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar.



Novedad toxicológica: Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia farmacológica estándar.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Daunorubicina	Daunoblastina	Pfizer	1968
Doxorubicina	Farmiblastina	Pfizer	1973
Epirubicina	Farmorubicina	Pfizer	1986
Mitoxantrona	Novantrone	Meda (Wyeth)	1988
Idarubicina	Zavedos	Pfizer	1994
Pirarubicina¹	Pirarubicina Almirall	Almirall	1996
Pixantrona	Pixuvri	Servier	2015

¹ Retirada del mercado farmacéutico español.

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Antineoplásicos activos sobre el ADN (II): agentes intercalantes, inhibidores de las topoisomerasas y desnaturalizantes. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 43-54.
- European Medicines Agency (EMA). Pixuvri®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/351492/2012; EMEA/H/C/002055. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002055/WC500127970.pdf
- Novelli Canales S, García Cadenas I. Terapéutica farmacológica de los cánceres hematológicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 189-220.
- Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(7): 696-706. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70212-7.
- Volpetti S, Zaja F, Fanin R. Pixantrone for the treatment of adult patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin B-cell lymphomas. *Oncotargets Ther.* 2014; 7: 865-72. doi: 10.2147/OTT.S34055.