Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Informe de Posición de la SEHH

Pirtobrutinib (Jaypirca®) como terapia para el linfoma del manto recaído/refractario previamente tratados con un inhibidor de BTK

ÍNDICE

1. Introducción

2. Tratamiento inicial

3. Tratamiento del paciente recaído/refractario

4. Terapia CAR-T en linfoma de células del manto (LCM)

5. Resultados de pirtobrutinib (Jaypirca®) en LCM

6. Discusión

7. Conclusiones y posicionamiento de la SEHH

1. Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH) poco frecuente que representa aproximadamente el 5 % de los LNH en España (1). La mediana de edad al diagnóstico está en torno a los 68 años, y es cuatro veces más frecuente en hombres (1,2). Se trata de una enfermedad considerada a día de hoy como incurable, que se caracteriza clínicamente por un comportamiento heterogéneo con cursos que van desde comportamientos inicialmente indolentes, que no requieren tratamiento durante años, hasta LCM muy agresivos con pronóstico infausto (3,4). Hoy conocemos que la heterogeneidad en el curso clínico y el pronóstico de un paciente individual con LCM están determinados en gran medida por el patrón de aberraciones moleculares (4,5).

La forma de debut más habitual es en estadios avanzados, y en la mayoría de los casos los pacientes requieran inicio de tratamiento apenas son diagnosticados. La afectación extranodal es frecuente, incluso en forma de infiltración del sistema nervioso central (SNC), presentación

que es más comúnmente encontrada que en otros tipos de linfomas, siendo superior al 20 % (6,7).

La Organización Mundial de la Salud divide el LCM en dos categorías (8). Los LCM convencionales, que derivan de células B del centro pre-germinal, de la zona del manto que no experimentan reacción del centro germinal y exhiben genes IGHV no mutados, muestran sobreexpresión de SOX-11, alta complejidad genómica y enfermedad ganglionar con un curso más agresivo. Otro subgrupo de LCM se origina a partir de células B de memoria post-germinal y exhibe IGHV mutado, ausencia de SOX-11, un genoma más estable y un curso clínico leucémico no nodal e indolente. El LCM no nodal tiene menos alteraciones en el número de copias y menos alteraciones estructurales (5,9,10).

Los factores pronósticos en el LCM continúan evolucionando con los avances en la investigación clínica y traslacional. La edad avanzada, la enfermedad Bulky, el estado funcional deficiente y las comorbilidades significativas predicen un mal pronóstico. La clasificación de riesgo MIPI (puntuación de pronóstico internacional LCM) se basa en una suma ponderada del estado funcional, la edad, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) superiores al límite normal, el recuento de glóbulos blancos y se divide a los pacientes en categorías de riesgo bajo, intermedio y alto (11). Las tasas de supervivencia general (SG) a 5 años para las categorías MIPI de riesgo bajo, intermedio y alto fueron de 81 %, 63 % y 35 %, respectivamente (12). El valor pronóstico del MIPI, mejora significativamente al agregar el valor de Ki-67 (MIPI biológico o MIPIb), y permite obtener el MIPI-c que combina ambos factores, clínicos y biológicos (13). Un corte de Ki-67 de >30 % se acepta comúnmente como alto riesgo. El “MIPI genético” teniendo en cuenta mutaciones en los genes TP53 y KMT2D, consigue refinar esta puntuación, pero aún no está estandarizado su uso (14).

2. Tratamiento inicial

Como previamente comentamos, en los pacientes con comportamiento indolente son habituales las formas leucémicas, aunque también pueden tener una presentación ganglionar con baja carga tumoral, y en ellos la expresión de Ki67 es baja. En ellos se puede considerar, en un período inicial de observación sin tratamiento (15,16). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, el tratamiento debe iniciarse al diagnóstico, y para esto es preciso caracterizar al paciente como candidato o no candidato a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH). Si el paciente se considera candidato, se utilizarán regímenes de inducción que incluyan altas dosis de citarabina (17,18) y consolidación con trasplante autólogo seguido por

mantenimiento con rituximab (19,20). Para los pacientes no candidatos a auto-TPH, las opciones son más variadas, pudiéndose utilizar regímenes tipo R-CHOP, VR-CAP, o combinaciones con rituximab y bendamustina (21,22). Es muy importante destacar, que el paradigma de tratamiento de primera línea está próximo a cambiar, y esto se debe a la nueva evidencia del importante papel de los inhibidores de tirosinquinasa de Bruton (iBTK) en la primera línea (23,24), y de la mano de esto, la no necesidad de realizar el auto-TPH. Sin embargo, estos datos no están aún del todo maduros y estamos a la espera de su publicación.

3. Tratamiento del paciente recaído/refractario

Al plantear el tratamiento para un LCM recaído/refractario (r/r), será importante tener en cuenta determinadas características del paciente como son la edad y las comorbilidades, así como las características histológicas y moleculares de la enfermedad y la profundidad y duración de la respuesta al tratamiento previo. Si bien, no existe un estándar de tratamiento en la actualidad, los iBTK son el tratamiento cada vez más frecuentemente utilizado en primera recaída, al tratarse de una estrategia oral, con un buen perfil de toxicidad, y resultados óptimos al administrarse en esta posición.

Ibrutinib es el primer iBTK aprobado en LCM r/r (y el único en Europa). En monoterapia, es un agente con alta eficacia que ha demostrado tasas de respuestas (TR) globales del 68 %, de respuestas completas (RC) del 21 %, mediana (m) de supervivencia libre de progresión (SLP) de 13,9 meses, mediana de duración de la respuesta (DR) de 17 meses y mediana de supervivencia global (SG) de 22 meses (25,26). Su aprobación en Europa ha venido de la mano del estudio fase 3 aleatorizado, donde se demostraba su superioridad en eficacia frente a tensirolimus (27), en términos de TR, SLP y SG .

Un *pooled analysis* de este fármaco, aunando los datos de eficacia y toxicidad de tres ensayos clínicos, dos fases 2 y un fase 3, no solo ha consolidado los datos de ibrutinib, sino que también ha demostrado la ventaja de utilizarlo en primera recaída, donde la mSLP que ofrece se eleva hasta los 25.8 meses (28). Es también de importancia destacar el papel de Ibrutinib en las recaídas precoces, durante los primeros 24 meses desde la terapia inicial, donde la utilización de ibrutinib en primera recaída fue evaluada en un estudio retrospectivo, en un grupo de pacientes que había sido tratado de forma homogénea con citarabina a altas dosis en la primera línea, habiéndose encontrado significativamente superior en términos de SLP como en SG, sobre las opciones de rescate con inmuno-quimioterapia (29). Asimismo, ibrutinib se está ensayando en diferentes combinaciones para optimizar su eficacia, como comentaremos más adelante

(30,31). Por otra parte, otros iBTK como acalabrutinib y zanubrutinib (32,33) han recibido también la aprobación por la FDA y muestran similar eficacia, incluso con un perfil de toxicidad que podría ser más favorable, pero aún no están disponibles para su uso en España.

Los regímenes de inmunoquimioterapia estándar, aunque pueden conseguir altas tasas de respuestas, todas ellas son de una duración limitada, y añaden toxicidad significativa. Entre los regímenes de inmuno-quimioterapia evaluados para LCM r/r, la combinación de rituximab con bendamustina es frecuentemente utilizada (si no se ha utilizado previamente), con tasas de respuestas globales (RG) del 80 % y respuestas completas (RC) del 40 % (34). Otra opción, el R-BAC, es un régimen que añade a la combinación anterior citarabina, y que también es de especial interés, habiendo demostrado altas tasas de respuestas, con 60-80 % de tasa de RC, pero, es de mencionar que resulta una opción tóxica, con un perfil de seguridad de difícil manejo y con frecuente toxicidad hematológica severa, solo para pacientes seleccionados (35). Datos de la combinación con la dosis de citarabina reducida a 500 mg/m² en vez de los 800 mg/m² del estudio inicial, fueron publicados años más tarde que el esquema inicial, el RBAC500 (36), esta vez en pacientes previamente no tratados. Esta reducción de dosis parece mantener la eficacia, y reducir la toxicidad. Sin embargo, es de especial interés mencionar, el efecto nocivo que la bendamustina tiene sobre el linfocito T, y el detrimento que parece representar su utilización previa a la aféresis de linfocitos del pacientes para terapia celular (37), por lo tanto, debería evitarse en pacientes en los que la terapia con linfocitos CAR-T (*chimeric antigen receptor-T*) se plantea como una estrategia próxima a utilizarse. Otra combinación que ha demostrado eficacia en LCM es el R-GEMOX-D, con resultados similares a los que ofrece R-bendamustina, alcanzando tasas de RG del 80 % y 40 % de RC, y un perfil de toxicidad muy aceptable (38).

Como opciones alternativas de tratamiento, también han demostrado eficacia y tienen aprobación en LCM, el bortezomib (39), la lenalidomida (40) o el tensirolimus (41). Los resultados de estos fármacos en monoterapia mostraron respuestas modestas y de corta duración. Venetoclax, un inhibidor de BCL2, así como también diferentes anticuerpos monoclonales y biespecíficos son fármacos prometedores que también están buscando resultados en LCM r/r, pero aún sin aprobación (42,43). Sin embargo, es en combinación con nuevos fármacos como los iBTK, donde estos tratamientos mejoran sustancialmente su eficacia (44). En este sentido, un estudio fase III recientemente comunicado, que evalúa la combinación de ibrutinib con venetoclax en pacientes con LCM r/r, comparado con ibrutinib + placebo, ha demostrado incremento significativo en tasas de respuestas y SLP a favor de la combinación, que parece tener un efecto sinérgico para la

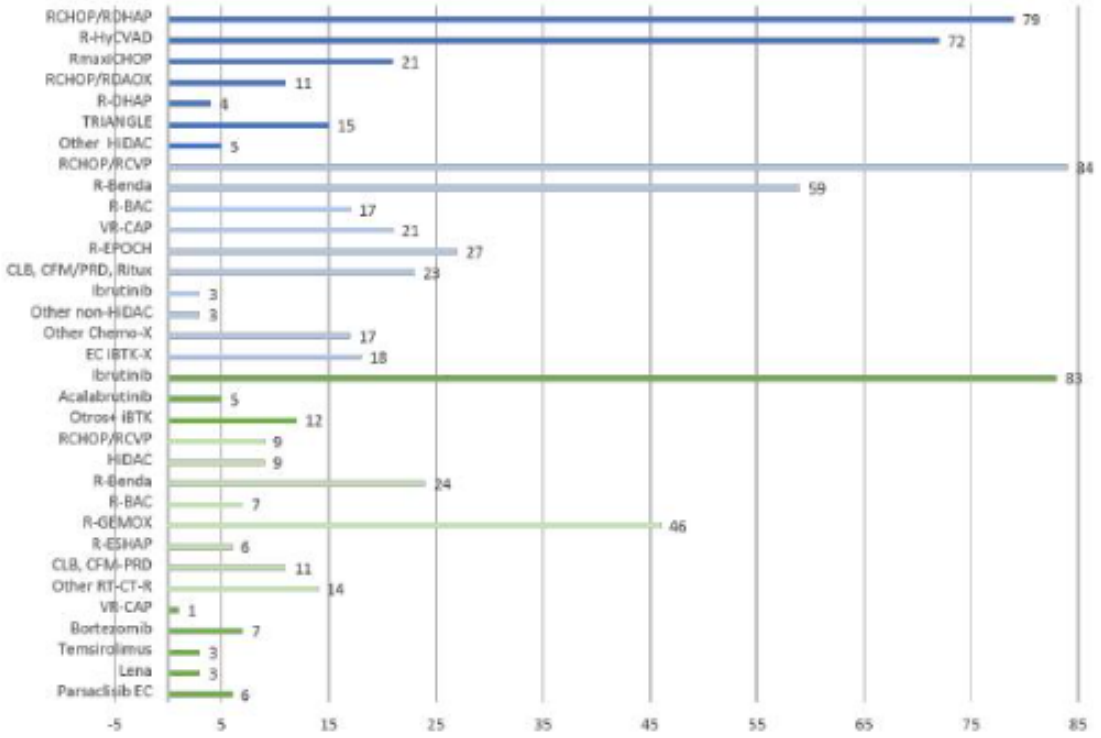
eficacia con un perfil de seguridad muy aceptable y podría ser, en un futuro próximo, una opción altamente efectiva para tener en cuenta en estos pacientes (30).

El manejo de pacientes con LCM que progresan o son intolerantes a un iBTK es un desafío clínico significativo. Desde la aparición de los iBTK, los resultados publicados para los pacientes con un LCM r/r previamente tratados con iBTK eran pobres, independientemente de la terapia recibida, con valores de mSG que oscilaba entre 1,4 y 8,4 meses (45,46).

Recientemente desde el grupo español GELTAMO, se han analizado 505 pacientes con LCM r/r recogiendo datos clínico-biológicos y en relación al manejo de pacientes (47). Este estudio, que constituye la mayor cohorte de pacientes con LCM en vida real reportada en España, pone de manifiesto la necesidad médica no cubierta y el impacto en supervivencia que existe en pacientes con factores de riesgo conocidos como la edad, variante morfológica, tasa proliferativa, respuesta a la 1L y recaída precoz (E-POD). En la figura 1, podemos observar la distribución de las terapias utilizadas en España como tratamiento de primera línea (azul) y tratamiento de rescate (verde), y destaca ibrutinib como la terapia de rescate más frecuentemente utilizada en España.

Figura 1. Tratamientos del LCM en vida real, en España.

Figure 1. Treatment regimens received in first and second line. First-line treatment was given to 479 patients (HiDAC-containing regimens shown in dark blue, non-HiDAC in light blue) and second-line treatment to 245 patients (BTKi-based and other targeted agents-based treatments in dark green, salvage chemoimmunotherapy in light green).



En los últimos años, se ha aprobado una nueva terapia para su utilización en pacientes con LCM r/r o intolerantes a iBTK, demostrando una eficacia sin precedentes para esta población: la terapia con linfocitos CAR-T (chimeric antigen receptor-T)(48,49). Esta terapia, que hasta ahora no había estado disponible en España, fue financiada en el pasado mes de diciembre de 2023 para su uso en pacientes con LCM r/r tras 2 líneas de tratamiento incluyendo estas un iBTK.

4. Terapia CAR-T en linfoma de células del manto (LCM)

La terapia CAR-T constituye un tipo de terapia celular, basada en la modificación genética de las células T mediante su transfección con un vector viral, que conlleva la posterior expresión en la membrana celular del linfocito de un receptor antigénico quimérico (CAR-T), que se unirá a un determinado antígeno para lograr la eliminación de la célula tumoral (50). Brexucabtagene autoleucel (Brexu-cel) es el primer CAR-T anti-CD19 que ha obtenido la aprobación, tanto de la FDA (en pacientes con LCM r/r) como de la EMA (en pacientes con LCM r/r tras dos o más líneas de tratamiento que incluyan iBTK). Este producto conlleva la eliminación las células malignas

que expresan CD19 circulantes para su uso en pacientes con LCM, reduciendo la posible activación y agotamiento de las células CAR-T anti-CD19 durante el proceso de fabricación ex vivo.

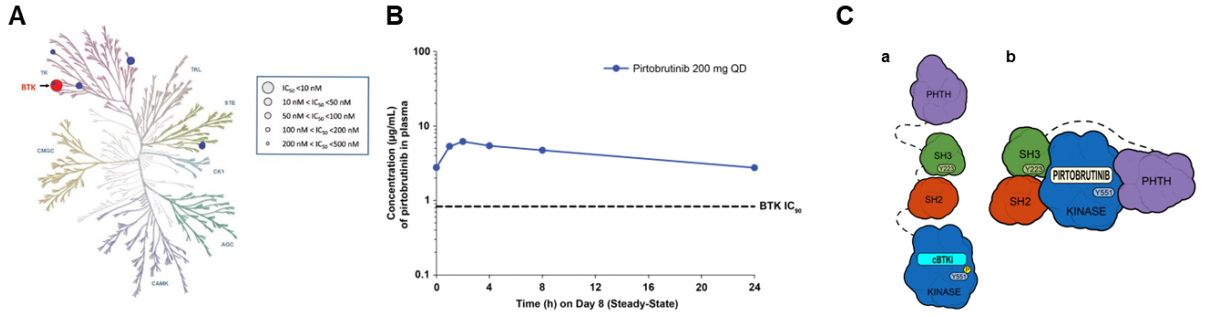
El ZUMA-2 fue el estudio pivotal por medio del cual Brexu-cel ha obtenido la aprobación. Se trata de un ensayo fase II, de un solo brazo que ha incluido 74 pacientes (68 infundidos) con LCM r/r con al menos 2 líneas de tratamiento que hubieran recibido iBTK (48). Treinta y siete por ciento de los pacientes utilizó terapia puente, y la mayoría de los enfermos presentaba enfermedad progresiva en el momento de la infusión. Un 56 % de los pacientes tenía MIPI intermedio/alto, 82 % con ki67 superior a 30 %, un 31 % de histologías adversas, 17 % de alteraciones en TPp53 y 62 % de los pacientes no habían respondido previamente a iBTK, considerados por tanto como como primariamente refractarios a esta terapia. Se obtuvieron RG del 93 %, RC de 67 %, y con una mediana de seguimiento de 35,6 meses, ha demostrado una mSLP de 25,8, una mSG de 46,6 meses y una mDR de 28,2 meses (49). Este tipo de terapias se caracteriza por unas toxicidades típicas, relacionadas con la inflamación que resulta de la interacción entre la célula CAR-T y el antígeno presente en la célula tumoral, como son el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y la toxicidad neurológica o ICANS (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*). La frecuencia en la que se han identificado estos síndromes en el estudio pivotal, fue en grado global de 91 % y 63 %, y en grado 3 o superior de 15 % y 31 % respectivamente, siendo la mortalidad relacionada con el procedimiento del 3 %. Por otra parte, un total del 26 % de los pacientes presentó citopenias de grado 3 o superior más de 90 días después de la administración del producto (16 % neutropenia, 16 % trombocitopenia y 12 % anemia). Cabe destacar, asimismo, que numerosos datos obtenidos desde estudios de vida real han avalado los datos de eficacia y toxicidad del estudio pivotal, siendo estos muy similares a los obtenidos en el ZUMA-2. Teniendo en cuenta además, que estos datos reflejan los resultados de la terapia aplicada a una población de pacientes con una enfermedad más agresiva y una situación clínica más frágil que los pacientes incluidos en el ensayo clínico (51–53). Otros constructos anti-CD-19 tienen datos, aunque menos maduros, con terapia CAR-T en LCM r/r. Y en este sentido cabe mencionar los muy alentadores resultados de Lisocabtagene maraleucel, que van en línea con los datos de terapia CAR-T previamente mencionados (54).

5. Resultados de pirtobrutinib (Jaypirca®) en LCM

Pirtobrutinib (Jaypirca®) es un iBTK altamente selectivo con un nuevo mecanismo de unión a la proteína. Su unión reversible (no covalente) permite restablecer la inhibición de la BTK en pacientes con LCM y otras hemopatías que han fallado al tratamiento previo con inhibidores de

BTK (iBTK), manteniendo así el beneficio de la inhibición de la vía de señalización (55). Es 300 veces más selectivo contra la BTK que el 98 % de las otras quinasas investigadas en estudios preclínicos lo que limita los efectos adversos cardiovasculares y de otros tipos derivados del tratamiento (Fig. 2A). (55,56). Por otra parte, pirtobrutinib es un fármaco oral que se administra en una única dosis diaria cuya vida media se encuentra muy por encima de los iBTK covalentes (iBTKc), alrededor de las 20h (57–59). Esto se traduce en tasas de concentración en plasma que inhiben más del 90 % de la BTK durante todo el intervalo de tratamiento del fármaco independientemente de la tasa de recambio y síntesis de nueva BTK evitando potenciales resistencias por falta de cobertura de inhibición de la BTK (Fig. 2B). (55,57–59). Por último, pirtobrutinib bloquea la BTK en su sitio de unión al ATP, pero lo hace de forma independientemente al residuo C481, demostrando actividad tanto en pacientes que desarrollan la mutación de resistencia C481S como en los que no (60). Así mismo, se ha demostrado recientemente que, a diferencia de los inhibidores de cBTK, pirtobrutinib produce cambios conformacionales en la BTK que estabilizan la proteína en un estado cerrado e inactivo mediante la inhibición del sitio de fosforilación Y551 impidiendo el acceso y la activación de otras quinasas aguas arriba de la vía de señalización de la BTK (Fig. 2C) (58,60).

Figura 2. Principales características de pirtobrutinib.



A. Kinoma de selectividad de pirtobrutinib

B. Tasas de concentración en plasma de pirtobrutinib durante el intervalo de dosis

C. Mecanismo de acción de pirtobrutinib (b) vs inhibidores covalentes (a)

Pirtobrutinib (Jaypirca®) es el primer y único inhibidor reversible (no covalente) de BTK aprobado por la EMA, a fecha 31 de octubre de 2023, como monoterapia para el tratamiento de adultos con LCM en recaída o refractariedad que han sido previamente tratados con un iBTK (61). Cabe destacar la diferencia de esta aprobación respecto a la otorgada por la FDA, que, en febrero de 2023, dió la aprobación acelerada para pacientes adultos con LCM en recaída o refractariedad que ya han recibido al menos dos líneas de terapia sistémica incluyendo un iBTK (62).

Pirtobrutinib ha sido aprobado por la EMA en cápsulas de 100 o 50mg, para ser administrado a una dosis de 200mg una vez al día, con o sin alimentos, hasta que se documente progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En España estará disponible en formato de comprimidos de 100 mg, siendo la posología autorizada en ficha técnica de 200 mg de pirtobrutinib una vez al día (61). Ambas autorizaciones condicionales de comercialización se basan en los resultados de eficacia y seguridad demostrados en el ensayo clínico BRUIN, un estudio global en fase 1/2, multicéntrico, abierto y de un solo brazo (estudio 18001) (55), diseñado para la evaluación de pirtobrutinib en pacientes con neoplasias hematológicas, incluido el LCM.

Estudio Fase ½ BRUIN 18001 (55,61,63)

Diseño del estudio. El ensayo incluyó una fase 1, en el cual se analizó la escalada de dosis de pirtobrutinib en monoterapia de 25 a 300 mg administrados una vez al día, y una fase 2 de expansión de dosis. El objetivo primario del estudio fase 1 fue evaluar la dosis máxima tolerada y la dosis recomendada para la fase 2, que se demostró debía ser de 200 mg una vez al día, sin llegar a establecer una dosis máxima tolerada. Por su parte, el objetivo primario del estudio fase 2 fue evaluar la actividad antitumoral de pirtobrutinib en base a la tasa de respuesta global (RG), determinada por un comité de revisión independiente y seguridad.

De un total de 773 pacientes, el ensayo ha reclutado y tratado 164 pacientes con diagnóstico de LCM r/r. El conjunto de análisis primario (PAS, por sus siglas en inglés, *primary analysis set*) para la evaluación de la eficacia del fármaco se basó en los primeros 90 pacientes con LCM con un seguimiento medio mínimo de 9 meses desde la primera respuesta hasta el corte de datos en julio de 2022. Estos 90 pacientes tenían que cumplir los siguientes criterios: i) no tener afectación conocida del SNC, ii) haber sido tratados previamente con un inhibidor de BTK, iii) haber recibido una o más dosis de pirtobrutinib y iv) tener al menos un foco de enfermedad evaluable radiográficamente.

Características basales de los pacientes. Los pacientes, con una mediana de edad de 70 años (rango: 46-87) y una representación mayoritaria de hombres (80 %), habían recibido de media tres líneas de tratamiento previas (rango: 1 a 8). Entre ellos, el 81,1 % había interrumpido su tratamiento más reciente con inhibidores de BTK debido a la progresión de la enfermedad y el 17,8 % por mostrar intolerancias al fármaco. Un 77.8 % mostraron variantes clásicas mientras que el 22.2 % cursaron formas histológicas blastoides/pleomórficas asociadas a características de alto riesgo. Además, la mayoría debutó con un valor de riesgo MIPI intermedio o alto representados en un 55.6 % y un 22.2 % respectivamente. En relación con otras características

de alto riesgo, un 18,9 % tenía alteraciones en TP53 y un 27,8 % mostró niveles de expresión de Ki67 > 30%.

Datos de eficacia. Con una mediana de seguimiento de más de dos años, la valoración de la eficacia de pirtobrutinib estuvo basada en la tasa de RG y la duración de dicha respuesta, evaluadas por un comité de revisión independiente, utilizando los criterios de Lugano de 2014. La tabla 1 resume los resultados obtenidos en materia de eficacia de los pacientes que recibieron al menos un inhibidor de BTK previo y que se incluyeron en el estudio de evaluación de la eficacia. De los 90 pacientes incluidos en el PAS, 79 recibieron al menos 1 dosis de 200 mg al día:

Tabla 1. **IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.**

Resultados	Pirtobrutinib (N=90)
Tasa de respuesta (completa y parcial)	
Tasa de respuesta (95% IC, %)	56,7 (45,8-67,1)
RC, (%)	18,9
RP, (%)	37,8
Duración de la respuesta	
Mediana en meses (95% IC)	17,61 (7,29-27,24)
Supervivencia libre de progresión	
Mediana en meses (95% IC)	7,4 (5,3-13,3)
Supervivencia global	
Mediana en meses (95% IC)	23,5 (19,9-NE)

Fecha de cierre del análisis: 29 de julio de 2022. La mediana del tiempo de seguimiento para la duración de la respuesta fue de 12,68 meses. La mediana de tiempo en tratamiento fue de 5,24 meses (rango: 0,2 a 39,6 meses). Entre los 51 pacientes que respondieron, la mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 1,84 meses (intervalo: 1,0 a 7,5 meses). Las tasas de respuesta fueron consistentes entre los distintos subgrupos analizados (pacientes altamente pretratados, perfiles de alto riesgo incluyendo variantes blastoides/pleiomórficas, altas tasas de Ki67 y mutaciones en TP53).

Perfil de seguridad. Para valorar el perfil de seguridad del fármaco dentro del estudio BRUIN de fase 1/2 se evaluó al total de los pacientes con neoplasias hematológicas a los que se administró 200 mg de pirtobrutinib al día como único tratamiento en monoterapia. Los pacientes recibieron pirtobrutinib para el tratamiento de LCM, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (LLC/LSL) y otros linfomas no Hodgkin (LNH). En esta población de seguridad, los

acontecimientos adversos más frecuentes fueron fatiga, disminución del recuento de neutrófilos, diarrea y hematomas.

En los 164 pacientes con LCM, el 92,1 % había recibido al menos una dosis de pirtobrutinib a la dosis recomendada en la fase 2 (200mg/día). El tiempo medio de tratamiento fue de 4,5 meses. Los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) y de especial interés se desglosan en la tabla 2, siendo los más comunes fatiga (29.9 %, n=49), diarrea (21.3 %, n=35), y disnea (16.5 %, n=7). El más frecuente de grado ≥3 fue la infección (17.1 %, n=28). Los adversos de grado ≥3 relacionados con el tratamiento fueron infrecuentes siendo el más común la neutropenia (8.5 %, n=14). La hemorragia y la fibrilación/aleteo auricular fueron poco comunes observándose ésta última en 6 (3,7 %) pacientes, tres de los cuales tenían antecedentes de fibrilación auricular, a pesar de que 17 (10,4 %) pacientes tenían antecedentes médicos de fibrilación/aleteo auricular. Sólo dos eventos de fibrilación/aleteo auricular fueron de grado ≥3, ninguno de ellos asociados a pirtobrutinib y en ningún caso resultaron en la interrupción del tratamiento con pirtobrutinib.

De los 164 pacientes con LCM incluidos en el estudio 18001, se redujo la dosis en 9 pacientes, incluidos 6 respondedores que pudieron seguir en tratamiento y mantener una respuesta duradera tras reducciones de dosis al día de 150 mg (3), 100 mg (2) y 50 mg (1).

Población de seguridad en pacientes con LCM. (Acontecimientos adversos en al menos el 10% del total). El perfil de seguridad de pirtobrutinib en 146 pacientes se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Perfil de seguridad de pirtobrutinib.

N=164	AAST, (≥10%), No. (%)		AART, No. (%)	
Acontecimientos adversos	**Cualquier grado**	**Grado ≥3**	**Cualquier grado**	**Grado ≥3**
Fatiga	49 (29.9)	4 (2.4)	34 (20.7)	4 (2.4)
Diarrea	35 (21.3)	0	20 (12.2)	0
Disnea	27 (16.5)	3 (1.8))	15 (9.1)	1 (0.6)
Contusión	24 (14.6) 0	0	16 (9.8)	0
Anemia	21 (12.8)	8 (4.9)	10 (6.1)	4 (2.4)
Dolor de espalda	21 (12.8)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
Tos	20 (12.2)	0	10 (6.1)	0
Pirexia	19 (11.6)	0	6 (3.7)	0
Estreñimiento	18 (11.0)	0	3 (1.8)	0
Nauseas	18 (11.0)	0	0 7 (4.3)	0

Neumonía	17 (10.4)	14 (8.5)	5 (3.0)	4 (2.4)
Mialgia	17 (10.4)	0	14 (8.5)	0
Adversos de especial interés:				
Infecciones	59 (36.0)	28 (17.1)	24 (14.0)	5 (3.0)
Sangrado	45 (27.4)	6 (3.7)	26 (15.9)	1 (0.6)
Trombocitopenia	24 (14.6)	11 (6.7)	2 (1.2)	0
Neutropenia b	23 (14.0)	22 (13.4)	15 (9.1)	14 (8.5)
Hematomas c	27 (16.5)	0	19 (11.6)	0
Hemorragia	25 (15.2)	6 (3.7)	11 (6.7)	1 (0.6)
Fibrilación auricular/aleteo auricular	6 (3.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	0

Tabla 2: AAST: acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento; AART: acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento; iBTKc: inhibidor de BTK covalente; LCM: linfoma de células del manto.
a Los eventos adversos de especial interés son aquellos que se asociaron previamente con iBTKc y son todos términos compuestos.
b Combina disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia, neutropenia febril y sepsis neutropénica.
c Los hematomas incluyen contusiones, petequias, equimosis y una mayor tendencia a sufrir hematomas.
d De seis acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) de fibrilación auricular/aleteo auricular, tres ocurrieron en pacientes con antecedentes médicos de fibrilación auricular.
Fecha de cierre del análisis: 31 de enero de 2022

Población de seguridad en el total de la población (acontecimientos adversos en al menos el 10% del total de la población). El perfil de seguridad de pirtobrutinib en pacientes con LCM fue consistente y comparable con la población total analizada de 725 pacientes. Tabla 3.

Tabla 3. Perfil de seguridad de toda la población tratada con pirtobrutinib.

N=725	AAST, (≥10%), No. (%)		AART, No. (%)	
Acontecimientos adversos	**Cualquier grado**	**Grado ≥3**	**Cualquier grado**	**Grado ≥3**
Fatiga	191 (26.3)	12 (1.7)	64 (8.8)	6 (0.8)
Diarrea	160 (22.1)	6 (0.8)	62 (8.6)	2 (0.3)
Contusión	138 (19.0)	0	0 91 (12.6)	0
Nauseas	108 (14.9)	1 (0.1)	32 (4.4)	1 (0.1)
Tos	107 (14.8)	0	16 (2.2)	0
Anemia	101 (13.9)	56 (7.7)	34 (4.7)	13 (1.8)
Disnea	99 (13.7)	7 (1.0)	21 (2.9)	1 (0.1)
Arthralgia	94 (13.0)	3 (0.4)	23 (3.2)	0

Estreñimiento	93 (12.8)	2 (0.3)	18 (2.5)	0
Dolor de espalda	91 (12.6)	4 (0.6)	5 (0.7)	0
Recuento bajo de neutrófilos	89 (12.3)	77 (10.6)	51 (7.0)	43 (5.9)
Dolor de cabeza	88 (12.1)	2 (0.3)	29 (4.0)	1 (0.1)
Pirexia	87 (12.0)	6 (0.8)	14 (1.9)	0
Edema periférico	83 (11.4)	83 (11.4)	) 6 (0.8)	0
Dolor abdominal	80 (11.0)	6 (0.8)	11 (1.5)	1 (0.1)
Recuento bajo de plaquetas	74 (10.2)	35 (4.8)	33 (4.6)	8 (1.1)
Neutropenia	73 (10.1)	62 (8.6)	47 (6.5)	37 (5.1)
Adversos de especial interés a				
Anemia	102 (14.1)	57 (7.9)	34 (4.7)	13 (1.8)
Neutropenia b	165 (22.8)	143 (19.7)	99 (13.7)	82 (11.3)
Trombocitopenia	94 (13.0)	48 (6.6)	40 (5.5)	11 (1.5)
Infecciones	342 (47.2)	128 (17.6)	63 (8.7)	20 (2.8)
Sangrado	249 (34.3)	249 (34.3)	249 (34.3)	249 (34.3)
Hematoma c	168 (23.2)	168 (23.2)	168 (23.2)	168 (23.2)
Hemorragia	126 (17.4)	126 (17.4)	126 (17.4)	126 (17.4)
Fibrilación/aleteo auricular	19 (2.6)	7 (1.0)	5 (0.7)	1 (0.1)

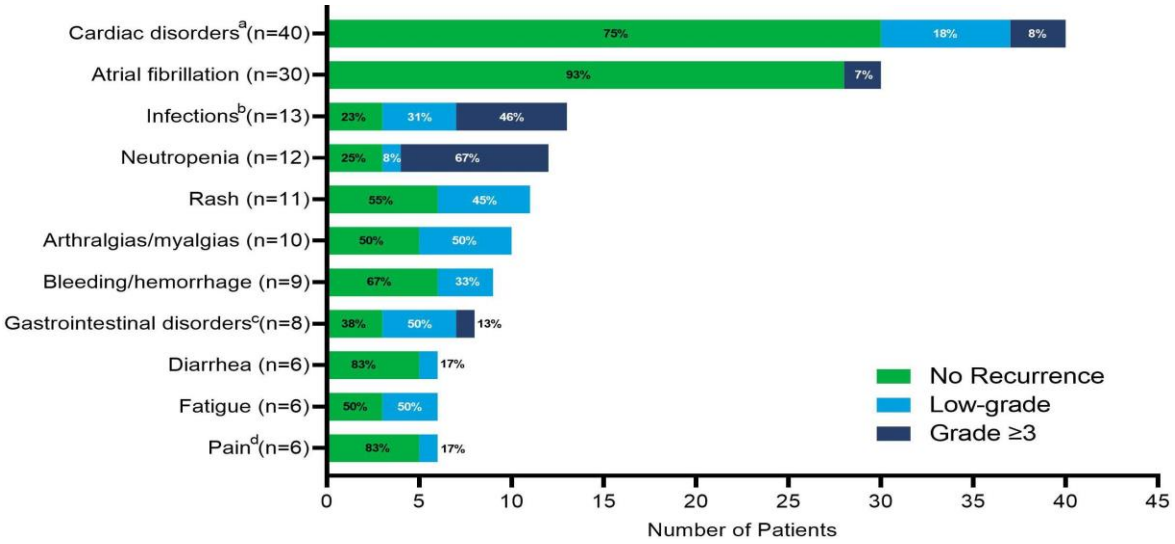
Tabla 3: AAST: acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento; AART: acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento; LCM: linfoma de células del manto.
a Los eventos adversos de especial interés son aquellos que se asociaron previamente con iBTKc y son todos términos compuestos.
b Combina disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia, neutropenia febril y sepsis neutropénica.
c Los hematomas incluyen contusiones, petequias, equimosis y una mayor tendencia a sufrir hematomas.
d De seis acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) de fibrilación auricular/aleteo auricular, tres ocurrieron en pacientes con antecedentes médicos de fibrilación auricular.
Fecha de cierre del análisis: 31 de enero de 2022

Pacientes intolerantes a un iBTK previo. El estudio BRUIN también analizó una cohorte de pacientes intolerantes a un iBTK previo (64). Del total de los pacientes con neoplasias malignas (n=773), 597 habían recibido un inhibidor de BTK con anterioridad, y de ellos 127 mostraron intolerancia a BTK. definida como una discontinuación previa del inhibidor de BTK debido a acontecimientos adversos persistentes o recurrentes a criterio del investigador. Cabe destacar que esta población de 127 pacientes intolerantes con una mediana de edad de 70 años (rango 42-87), 21 pacientes (17 %) fueron diagnosticados de LCM, 78 (61 %) de LLC/LSL y el resto de otros LNH. La mayoría de ellos 120 (95 %) recibieron ibrutinib, 9 (7 %) acalabrutinib, 4 (3 %) nemtabrutinib, 3 (2 %) zanubrutinib y 1 (1 %) DTRMWXHS-12.

Como criterios de inclusión de esta cohorte los pacientes pudieron haber recibido uno o más iBTK. Por otra parte, se permitió la inclusión de pacientes que tuvieran comorbilidades cardíacas incluyendo fibrilación auricular y tratamientos con anticoagulantes a excepción de warfarina.

Los principales adversos por lo que estos pacientes discontinuaron fueron desórdenes cardiacos (32 %; n=40), fibrilación auricular, (24 %; n=30), infección (10 %; n=13), neutropenia (9 %; n=12), erupción (9 %; n=11), artralgias/mialgias 8 %; n=10), sangrado/hemorragia (7 %; n=9), desórdenes gastrointestinales (6 %; n=8), diarrea (5 %; n=6), fatiga (5 %; n=6) y dolor (5 %; n=6) (Figura 3). Sin embargo, la mayoría de los pacientes no experimentó recurrencia de alto grado de los mismos efectos adversos que llevaron a la interrupción del iBTK y de los que lo hicieron, ninguno tuvo que discontinuar pirtobrutinib por el mismo acontecimiento adverso por el que discontinuó el anterior iBTK (Figura 3). De los 62 pacientes que discontinuaron pirtobrutinib la mayoría lo hizo por progresión de la enfermedad (55 %, n=34).

Figura. 3: **AAST de pirtobrutinib recurrentes en el mismo paciente que aquellos que llevaron a la interrupción previa del iBTK. Fecha de cierre del análisis: 29 de julio de 2022.**



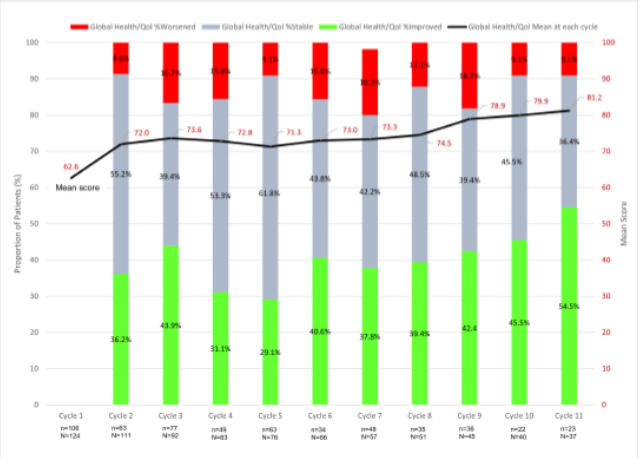
El perfil de seguridad de los 127 pacientes intolerantes estuvo en consonancia con el de la población total; un 6 % (n=7) de los pacientes discontinuó el tratamiento y un 9 % (n=11) redujo la dosis por AART. La eficacia de los 21 pacientes con LCM alcanzó tasas de RG del 81 % (58.1-94.6 %) con un 42,9 % de RC y un 38.1 % de respuestas parciales. La mediana de SLP y SG para estos pacientes todavía no se ha alcanzado. Demostrando que pirtobrutinib es también eficaz en pacientes intolerantes a un iBTK.

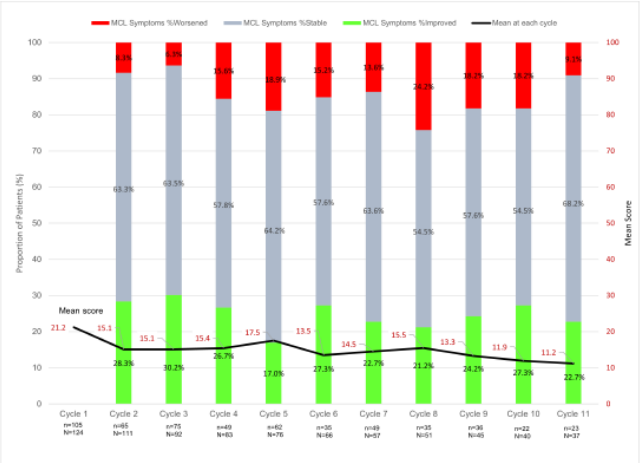
Resultados en calidad de vida. Los estudios de calidad de vida para pirtobrutinib en LCM se engloban dentro del estudio BRUIN 18001 (65). Para llevar a cabo este estudio se analizaron

datos de resultados reportados por el paciente (PRO, de sus siglas en inglés *patient reported outcomes*) en los cuestionarios de calidad de vida **EORTC QLQ C30** (*Physical Function and Global Health Status/QoL subscales*) y de reporte de síntomas en los que se incluyeron 124 pacientes con LCM con corte de datos de julio de 2022. Los resultados mostraron que la calidad de vida del paciente fue mantenida o mejorada y los síntomas para el LCM fueron estables o mejorados para pacientes en recaída o refractariedad que habían recibido un iBTK previo. En las gráficas inferiores se puede observar como la media de la calidad de vida (línea negra) mejoró sensiblemente a lo largo de los 11 primeros ciclos en los que se administró pirtobrutinib (>80 %) (Figura 4-izquierda) y los síntomas en LCM disminuyeron (>75 %) (Figura 4-derecha). Estos resultados, aunque corresponden a un análisis intermedio de un estudio en marcha, son consistentes con el perfil de seguridad reportado y conocido de pirtobrutinib.

Figura 4. **Gráficas de calidad de vida de pacientes recibiendo pirtobrutinib. Izquierda: Calidad de vida. Derecha: Síntomas reportados por los pacientes**.

LCM: linfoma de células del manto; QoL:





calidad de vida; n=número de pacientes que cumplimentaron los cuestionarios; N= número de pacientes que se esperaba que cumplimentaran los cuestionarios. La **figura 3-izquierda** muestra la calidad de vida y estado general del paciente; La **figura 3-derecha** muestra los síntomas reportados para el LCM. *Cada paciente fue categorizado como “mejoría clínicamente significativa” (cuando se produjo un aumento ≥16,7 puntos para la calidad de vida, una disminución ≥10,2 puntos para los síntomas en LCM) o “empeoramiento clínicamente significativo” (cuando se produjo una disminución ≥16,7 puntos para la calidad de vida, un aumento de ≥10,2 puntos para los síntomas en LCM) si se alcanzó el cambio significativo dentro del paciente en comparación con su puntuación inicial. Cada paciente cuyas puntuaciones cambiaron entre los valores anteriormente mencionados de su inicio se clasificaron como "estables".

Posicionamiento de pirtobrutinib en guías de práctica clínica de sociedades científicas y organismos oficiales. Las Guías Clínicas NCCN (National Comprehensive Cancer Network®) para linfomas de células del manto (66) establecieron en su v7 de 2024 la recomendación de pirtobrutinib (Jaypirca®) para tercera línea o subsiguientes. Además, se recomienda su uso tras la progresión o intolerancia a un iBTK covalente previo siguiendo la indicación aprobada para pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractariedad que ya han recibido al menos dos líneas de terapia sistémica, incluyendo un iBTK (Figura 5).

Figura 5. Guías Clínicas NCCN (National Comprehensive Cancer Network®) para linfomas de células del manto (v6 2023).

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2024
Mantle Cell Lymphoma

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a]
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.[b]

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY	
Preferred regimens (in alphabetical order) • Covalent BTKi (continuous)[g,i] ▸ Acalabrutinib[j] ▸ Zanubrutinib • Lenalidomide + rituximab Other recommended regimen • Covalent BTKi (continuous)[g] ▸ Ibrutinib[k] ± rituximab	Useful in Certain Circumstances (in alphabetical order) • Bendamustine[c] + rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine) • Bortezomib ± rituximab • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) + rituximab (if not previously given) • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) + rituximab • Ibrutinib[g] + venetoclax • RBAC500 (rituximab, bendamustine,[c] cytarabine) (not recommended if treated with prior bendamustine) • Venetoclax[g] (continuous) ± rituximab • Progressive disease after prior covalent BTKi ▸ Non-covalent BTKi (continuous) ◊ Pirtobrutinib[g] ▸ CAR T-cell therapy ◊ Brexucabtagene autoleucel[l] (CD19-directed)

Las guías ESMO para LCM no han sido actualizadas con posterioridad a la aprobación de pirtobrutinib (Jaypirca®) por la EMA.

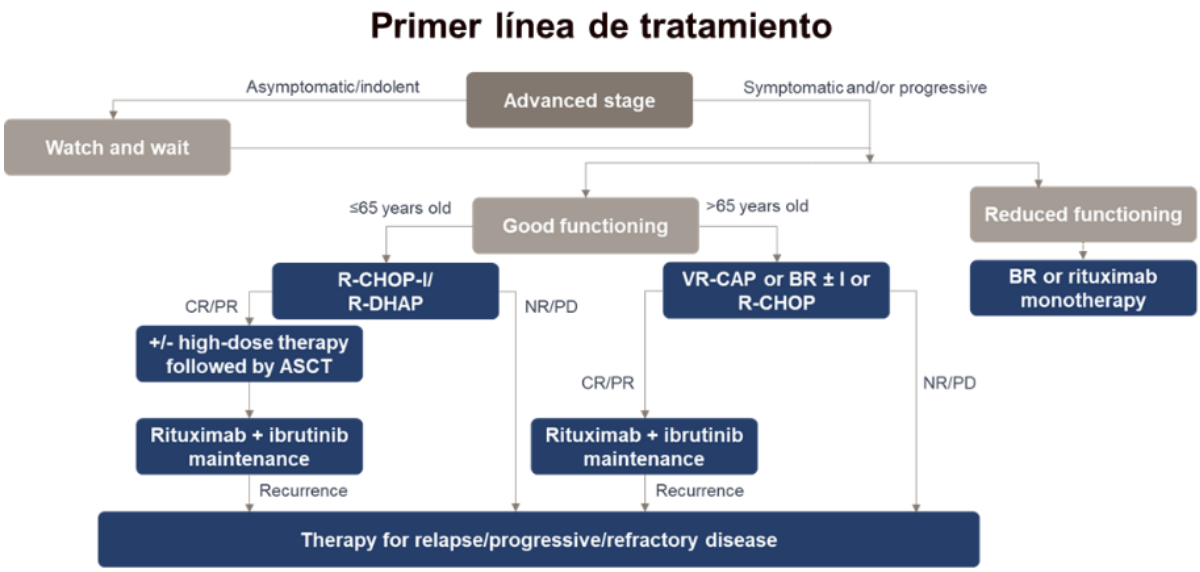
Las guías de la sociedad británica de hematología para LCM, publicadas el mismo mes de la aprobación de pirtobrutinib, en octubre de 2023 (67), incorporan la recomendación en LCM r/r tras iBTK, del uso de iBTK no covalentes para pacientes no candidatos a terapia CAR-T o en recaída post-CAR-T.

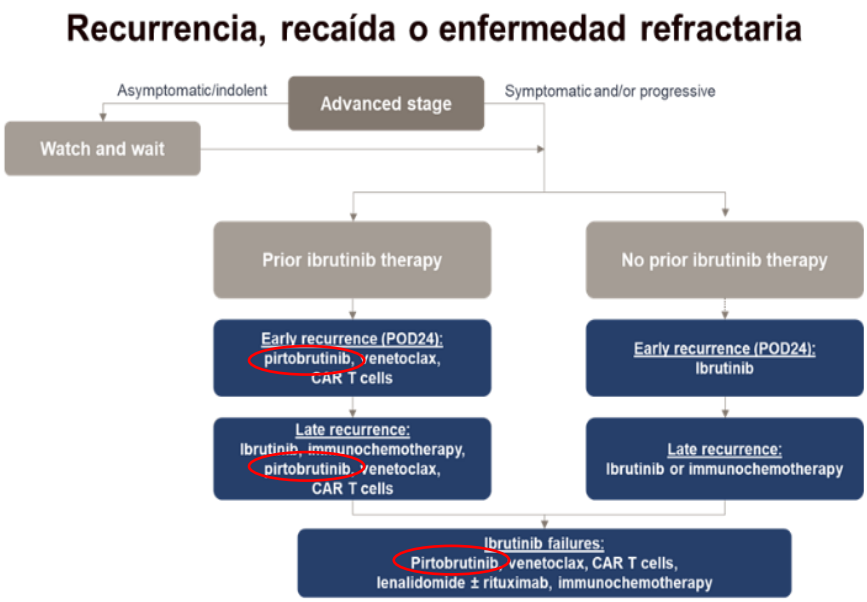
Las Sociedad Alemana de Hematología y Oncología Médica, que incorpora recomendaciones antes de la aprobación de la EMA, ha actualizado sus guías Onkopedia para LCM incluyendo

una recomendación de algoritmo de tratamiento para la primera línea y líneas posteriores (68). En ella (Figura 6), se introduce pirtobrutinib como opción terapéutica a la progresión/recurrencia/refractariedad tras: 1) el tratamiento con ibrutinib cuando se da una recaída precoz (early POD24), 2) el tratamiento con ibrutinib cuando se da una recidiva tardía, 3) fracaso de ibrutinib.

Figura 6: **Guías Onkopedia de la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología Médica.**

Adaptado de:
https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzelllymphom/@@guideline/html/index.html.





6. Discusión

El LCM r/r es una enfermedad de alta agresividad considerada incurable. Hoy en día sabemos que, a pesar de que algunas estrategias prolongan considerablemente la SLP, todos los pacientes recaerán a la primera línea. Para el primer tratamiento de rescate, el uso de iBTK está cada vez más consolidado, al tratarse de una estrategia oral, con perfil de toxicidad manejable, y que ofrece dos años de mediana de supervivencia al ser utilizado en primera recaída. Y a partir de aquí, con un paciente recaído/refractario o intolerante a iBTK es donde las opciones de tratamiento se limitan de forma significativa.

La terapia CAR-T en LCM ha demostrado en pacientes previamente expuestos a iBTK, con enfermedad no controlada y en la mayoría de los casos progresiva, una muy alta eficacia con altas tasa de respuestas, mDR superior a los dos años, y mSG que supera los tres años y medio. Su administración requiere un circuito especial, que implica la derivación del paciente a centros de referencia, requiere de pacientes candidatos capaces de esperar un mínimo de dos meses desde su identificación hasta que se les infunden las células, y se caracteriza por un perfil de toxicidad que, si bien es controlable y tiene muy baja mortalidad tóxica, necesita de una formación y conocimiento específicos para su adecuado manejo. Esto significa que existe una población de

pacientes con LCM r/r para los cuales el acceso a la terapia CAR-T pueda no ser una realidad, o que, por la situación comórbida del paciente, no se baraje como una opción.

Pirtobrutinib es una nueva opción de tratamiento para estos pacientes. En el análisis del estudio BRUIN 18001(55,63), pirtobrutinib ha demostrado una eficacia marcada con un perfil de toxicidad fácilmente manejable en pacientes altamente pretratados con LCM r/r. La tasa de RG de los 90 pacientes previamente tratados con un iBTK, según el comité de revisión independiente, fue del 57 %. Con una mediana de seguimiento de más de dos años, la mDR fue de 17,6 meses y la mSG de 23,5 meses. Dicha eficacia fue consistente con independencia del número de terapias previas, de factores de alto riesgo como las alteraciones en TP53 o las tasas de expresión de Ki67 o variantes blastoides/pleomórficas. En pacientes que no habían recibido un iBTK la RG fue del 86 %. Con mDR, mSLP y mSG aún no alcanzadas a los 18 meses. Estos datos quedan también avalados desde el punto de vista del paciente como indica el estudio de PROs siendo consistentes con el diseño del mecanismo de acción y el perfil de seguridad de pirtobrutinib (65). Así mismo, pirtobrutinib ha demostrado también una eficacia significativa en una cohorte específica de este estudio donde se evaluaron pacientes intolerantes a un iBTK previo con tasas de RG del 81 %, destacando además que ningún paciente tuvo que discontinuar pirtobrutinib por el mismo acontecimiento adverso por el que discontinuó el anterior iBTK.

Por lo tanto, considerando una enfermedad como es el LCM de pacientes ancianos, agresiva e incurable, donde las opciones de tratamiento son limitadas especialmente en pacientes con recaídas tras iBTK, para quienes las posibilidades de supervivencia se reducen notablemente, pirtobrutinib se posiciona como una nueva alternativa de tratamiento, al haber demostrado ser una terapia eficaz para esta población de pacientes, con un óptimo perfil de toxicidad.

Es importante recordar que pirtobrutinib tiene indicación en Europa en LCM r/r tras iBTKc, no especificándose la línea en la que debe ser utilizado, y esto implica que, si el paradigma de tratamiento de la primera línea cambiase, y finalmente se incorporan en un futuro próximo los iBTKc al tratamiento de primera línea en el LCM, pirtobrutinib podría ser utilizado en segunda línea.

7. Conclusiones y posicionamiento de la SEHH

- Pirtobrutinib (Jaypirca®) es un tratamiento eficaz en términos de tasa respuestas, SLP, SG y DR en pacientes con LCM r/r que han estado expuestos previamente a iBTKc.
- El perfil de seguridad es óptimo, siendo los efectos adversos graves infrecuentes, y presentando un perfil de toxicidad fácilmente manejable para el hematólogo.

- Los resultados obtenidos con pirtobrutinib mejoran significativamente los resultados obtenidos previamente en esta población de pacientes. Sin embargo, con la salvedad de la inexistencia de comparaciones directas, sus datos de eficacia son inferiores a los demostrado con Brexucabtagene-autoleucel en tercera línea y, por lo tanto, pirtobrutinib es hoy en día una alternativa eficaz para pacientes donde, por sus comorbilidades o características de la enfermedad, la terapia CAR-T no se considere una opción terapéutica válida, o en recaídas post CAR-T.
- En opinión del SEHH, pirtobrutinib (Jaypirca®) constituye una nueva alternativa de tratamiento para los pacientes con LCM r/r que hayan recibido tratamiento previo que incluya un iBTK. En este sentido, y basados en todos los datos detallados y analizados en el presente informe de posicionamiento, desde la SEHH consideramos prioritario garantizar el acceso y disponibilidad de pirtobrutinib dentro de nuestro Sistema Nacional de Salud.

REFERENCIAS:

1. Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C, Gonzalez-Barca E, de Villambrosia SG, Córdoba R, et al. RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. Ann Hematol. abril de 2020;99(4):799-808.

2. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. Br J Haematol. octubre de 2021;195(2):162-73.

3. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. Am J Hematol. junio de 2019;94(6):710-25.

4. Jain P, Wang ML. Mantle cell lymphoma in 2022-A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. Am J Hematol. mayo de 2022;97(5):638-56.

5. Nadeu F, Martin-Garcia D, Clot G, Díaz-Navarro A, Duran-Ferrer M, Navarro A, et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. Blood. 17 de septiembre de 2020;136(12):1419-32.

6. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. Cancer. 1 de febrero de 2003;97(3):586-91.

7. Ferrer A, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Graus F, Gutiérrez G, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. Ann Oncol. enero de 2008;19(1):135-41.

8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 19 de 2016;127(20):2375-90.

9. Navarro A, Clot G, Royo C, Jares P, Hadzidimitriou A, Agathangelidis A, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. Cancer Res. 15 de octubre de 2012;72(20):5307-16.

10. Queirós AC, Beekman R, Vilarrasa-Blasi R, Duran-Ferrer M, Clot G, Merkel A, et al. Decoding the DNA Methylome of Mantle Cell Lymphoma in the Light of the Entire B Cell Lineage. Cancer Cell. 14 de noviembre de 2016;30(5):806-21.

11. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 15 de enero de 2008;111(2):558-65.

12. Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Walewski J, van Hoof A, et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol. 1 de mayo de 2014;32(13):1338-46.

13. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol. 20 de abril de 2016;34(12):1386-94.

14. Ferrero S, Rossi D, Rinaldi A, Bruscaggin A, Spina V, Eskelund CW, et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. Haematologica. junio de 2020;105(6):1604-12.

15. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, Steidl C, Mottok A, Gascoyne RD, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. Ann Oncol. 1 de octubre de 2017;28(10):2489-95.

16. Kumar A, Ying Z, Alperovich A, Dogan A, Hamlin P, Moskowitz C, et al. Clinical presentation determines selection of patients for initial observation in mantle cell lymphoma. Haematologica. abril de 2019;104(4):e163-6.

17. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet. 6 de agosto de 2016;388(10044):565-75.

18. Hermine O, Jiang L, Walewski J, Bosly A, Thieblemont C, Szymczyk M, et al. High-Dose Cytarabine and Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of the Randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol. 20 de enero de 2023;41(3):479-84.

19. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 28 de septiembre de 2017;377(13):1250-60.

20. Sarkozy C, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Damaj G, et al. Long-Term Follow-Up of Rituximab Maintenance in Young Patients With Mantle-Cell Lymphoma Included in the LYMA Trial: A LYSA Study. J Clin Oncol. 18 de diciembre de 2023;JCO2301586.

21. Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Drach J, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. noviembre de 2018;19(11):1449-58.

22. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 6 de abril de 2013;381(9873):1203-10.

23. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. Blood. 15 de noviembre de 2022;140(Supplement 1):1-3.

24. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma | NEJM [Internet]. [citado 13 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201817

25. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 8 de agosto de 2013;369(6):507-16.

26. Dreyling M, Goy A, Hess G, Kahl BS, Hernández-Rivas JÁ, Schuier N, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. Hemasphere. 13 de abril de 2022;6(5):e712.

27. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 20 de febrero de 2016;387(10020):770-8.

28. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. Haematologica. mayo de 2019;104(5):e211-4.

29. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. Leukemia. marzo de 2021;35(3):787-95.

30. Wang M. Ibrutinib Combined with Venetoclax in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis Results from the Randomized Phase 3 Sympatico Study. En ASH; 2023 [citado 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper191921.html

31. Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, Bouabdallah K, Cartron G, Casasnovas O, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. Blood. 18 de febrero de 2021;137(7):877-87.

32. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 17 de febrero de 2018;391(10121):659-67.

33. Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. Clin Cancer Res. 15 de agosto de 2020;26(16):4216-24.

34. Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, van der Jagt RH. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. Ann Hematol. diciembre de 2015;94(12):2025-32.

35. Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. J Clin Oncol. 10 de abril de 2013;31(11):1442-9.

36. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. Lancet Haematol. enero de 2017;4(1):e15-23.

37. Iacoboni G, Navarro V, Martín-López AÁ, Rejeski K, Kwon M, Jalowiec KA, et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. J Clin Oncol. 10 de enero de 2024;42(2):205-17.

38. Obrador-Hevia A, Serra-Sitjar M, Rodríguez J, Belayachi L, Bento L, García-Recio M, et al. Efficacy of the GemOx-R regimen leads to the identification of Oxaliplatin as a highly effective drug against Mantle Cell Lymphoma. Br J Haematol. septiembre de 2016;174(6):899-910.

39. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 20 de octubre de 2006;24(30):4867-74.

40. Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol. 10 de octubre de 2013;31(29):3688-95.

41. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 10 de agosto de 2009;27(23):3822-9.

42. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. Haematologica. febrero de 2019;104(2):e68-71.

43. Phillips T, Dickinson M, Morschhauser F, Bachy E, Crump M, Trněný M, et al. Glofitamab Step-up Dosing Induces High Response Rates in Patients (pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL), Most of Whom Had Failed Prior Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Therapy. Blood. 5 de noviembre de 2021;138(Supplement 1):130.

44. Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M, Räty R, Wader KF, Laurell A, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. marzo de 2018;5(3):e109-16.

45. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, Fowler NH, Seymour JF, Hagemeister FB, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. Ann Oncol. junio de 2015;26(6):1175-9.

46. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. Blood. 24 de marzo de 2016;127(12):1559-63.

47. Marin Niebla A, Bastos-Oreiro M, Cabirta Touzón A, Canelo Vilaseca M, Sancho JM, Jimenez Ubieto A, et al. Impact of the Current Treatments on the Survival of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL): A Real-Life Study on Behalf of the Spanish Group of Lymphoma (GELTAMO). Blood. 28 de noviembre de 2023;142(Supplement 1):1678.

48. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2 de abril de 2020;382(14):1331-42.

49. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. J Clin Oncol. 4 de junio de 2022;JCO2102370.

50. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. N Engl J Med. 5 de julio de 2018;379(1):64-73.

51. Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, van Doesum JA, Chiappella A, Bonifazi F, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Blood Adv. 28 de junio de 2022;6(12):3606-10.

52. Locke F, Hu ZH, Gerson J, Frank MJ, Budde LE, Wang M, et al. P1454: REAL-WORLD OUTCOMES OF BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL (BREXU-CEL) FOR THE TREATMENT OF RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL) IN THE UNITED STATES (US). Hemasphere. 23 de junio de 2022;6(Suppl):1336-7.

53. Herbaux C, Bret C, Di Blasi R, Bachy E, Beauvais D, Gat E, et al. Kte-X19 in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma, a «Real-Life» Study from the Descar-T Registry and Lysa Group. Blood. 5 de noviembre de 2021;138(Supplement 1):743.

54. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, Kamdar M, Lunning M, Hirayama AV, et al. Lisocabtagene Maraleucel (liso-Cel) in R/R Mcl: Primary Analysis Results from the Mcl Cohort of the Single-Arm, Multicenter, Seamless Design Transcend Nhl 001 Study. Hematological Oncology. 2023;41(S2):875-7.

55. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 6 de marzo de 2021;397(10277):892-901.

56. Mato AR, Pagel JM, Coombs CC, Shah NN, Lamanna N, Munir T, et al. Pirtobrutinib, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Updated Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. Blood. 23 de noviembre de 2021;138:391.

57. Gu D, Tang H, Wu J, Li J, Miao Y. Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies. J Hematol Oncol. 6 de marzo de 2021;14(1):40.

58. Thompson PA, Tam CS. Pirtobrutinib: a new hope for patients with BTK inhibitor-refractory lymphoproliferative disorders. Blood. 29 de junio de 2023;141(26):3137-42.

59. Tam CS, Ou YC, Trotman J, Opat S. Clinical pharmacology and PK/PD translation of the second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, zanubrutinib. Expert Rev Clin Pharmacol. noviembre de 2021;14(11):1329-44.

60. Gomez EB, Ebata K, Randeria HS, Rosendahl MS, Cedervall EP, Morales TH, et al. Preclinical characterization of pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTK inhibitor. Blood. 6 de julio de 2023;142(1):62-72.

61. Jaypirca | European Medicines Agency [Internet]. [citado 13 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca.

62. Research C for DE and. FDA grants accelerated approval to pirtobrutinib for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. FDA [Internet]. 27 de enero de 2023 [citado 13 de enero de 2024]; Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pirtobrutinib-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma.

63. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 20 de agosto de 2023;41(24):3988-97.

64. Shah NN, Wang ML, Brown JR, Patel K, Woyach JA, Wierda WG, et al. Safety and Tolerability of Pirtobrutinib Monotherapy in Patients with B-Cell Malignancies Who Were Previously Intolerant to a Covalent BTK Inhibitor: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. Blood. 15 de noviembre de 2022;140(Supplement 1):4127-32.

65. Cohen J, Roeker L, Cheah C, Eyre T, Patel K, Woyach J, et al. P1112: PATIENT-REPORTED OUTCOMES (PRO) AMONG PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA RECEIVING PIRTOBRUTINIB AFTER PRIOR COVALENT BTKI: INTERIM PRO ANALYSIS FROM THE BRUIN PHASE 1/2 STUDY. Hemasphere. 8 de agosto de 2023;7(Suppl):e34270c5.

66. NCCN [Internet]. [citado 14 de enero de 2022]. Guidelines Detail. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail.

67. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. enero de 2024;204(1):108-26.

68. Onkopedia [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2022]. Mantelzell-Lymphom. Disponible en: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom.