

Informe de Posición de la SEHH

Pirtobrutinib en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída o refractarios

ÍNDICE

- 1. Introducción**
- 2. Guidelines de LLC Recaída/Refractaria**
- 3. Farmacología de Pirtobrutinib**
- 4. Resultados de Eficacia y Seguridad del Ensayo Clínico fase 3 BRUIN CLL-321**
- 5. Resultados de Eficacia y Seguridad del Ensayo fase 1-2 BRUIN (LOXO-BTK-18001).
Análisis de la cohorte de pacientes intolerantes a otros inhibidores de tirosinasa de
Bruton**
- 6. Discusión**
- 7. Conclusiones y posicionamiento de la SEHH**

1. INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de las nuevas pequeñas moléculas orales dirigidas frente a la inhibición del receptor de la célula B (BCRi) y la inhibición de BCL2 (BCL2i), el panorama del tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma linfocítico de célula pequeña (LLP), ambos considerados como la misma entidad en las últimas clasificaciones, ha cambiado sustancialmente, tanto en el contexto de la primera línea como en la recaída, debido a la mejoría respecto a la eficacia y seguridad de la inmunoterapia tradicional (1), (2).

Los BCRi básicamente se han basado en el uso de la inhibición covalente de la tirosinasa de Bruton (BTKi) y en la actualidad se dispone de ibrutinib como BTKi de primera generación y de acalabrutinib y zanubrutinib como BTKi de segunda generación, con mejor perfil de seguridad cardiovascular, para su uso clínico. En mucha menor medida se puede disponer de los inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) delta, aunque estos últimos se emplean hoy en día muy escasamente debido a su menor eficacia y mayor toxicidad. La estrategia de uso de los BTKi covalentes, cuando se usan en monoterapia, es la de efectuar el tratamiento hasta la progresión o intolerancia al fármaco, debido a que, a pesar de obtener un buen control de la enfermedad, no permiten la obtención de respuestas profundas (3).

Por su parte, los BCL2i, a pesar de poderse utilizar en monoterapia también, en general se han ensayado en estrategias de tratamiento limitado en el tiempo, bien sea mediante la

combinación de venetoclax con el anticuerpo monoclonal obinutuzumab durante 1 año (12 ciclos de tratamiento) en los pacientes con LLC en primera línea con criterios de tratamiento, o con rituximab durante 2 años (24 ciclos) en pacientes recaídos o refractarios. Uno de los inconvenientes de uso de venetoclax tras BTKi covalentes es la falta de evidencia de su eficacia, ya que la mayoría de los pacientes del ensayo clínico MURANO, procedían de tratamientos basados en inmunoterapia (4).

Más recientemente, el uso de tratamientos de combinación de BTKi más BCL2, fundamentalmente en primera línea, como la combinación de ibrutinib más venetoclax, o de acalabrutinib más venetoclax han recibido la aprobación de diversas agencias reguladoras como la *European Medical Agency* (EMA). Estos tratamientos finitos pueden permitir disminuir toxicidades, bajar la tasa de discontinuaciones, minimizar la aparición de mutaciones de resistencias, a medio y largo plazo disminuir coste económico y, quizás, favorecer la adherencia terapéutica y permitir periodos libres de tratamiento a los pacientes. Aun así, y aunque se alcanzan respuestas más profundas y en una proporción notable enfermedad mínima residual (EMR) negativa, tras su suspensión, sobre todo en los pacientes de mayor riesgo, como los que presentan mutaciones de *TP53* y/o ausencia de mutaciones somáticas de *IGHV*, la tendencia es a la progresión. En dichos casos, el retratamiento puede constituir una opción plausible, aunque de una duración más corta que la terapia previa (5).

Por tanto, y a pesar de los avances obtenidos, existen necesidades médicas no cubiertas, en los pacientes que progresan, e incluso son intolerantes, a BTKi covalentes, así como en los dobles refractarios a BTKi covalentes y BCL2i (6), (7).

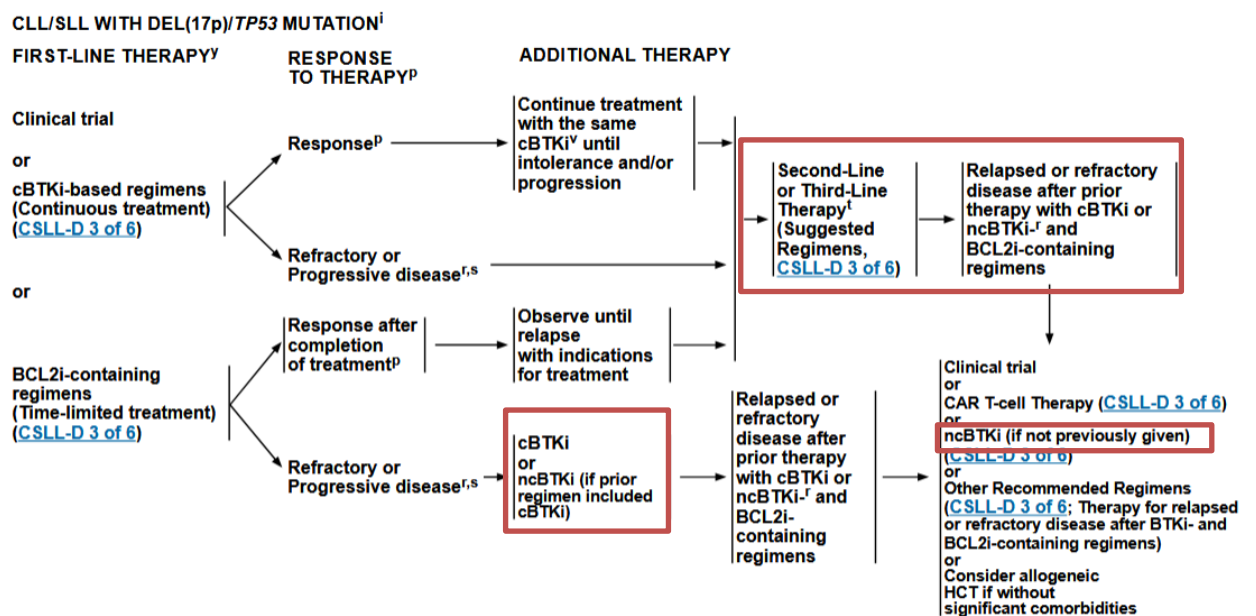
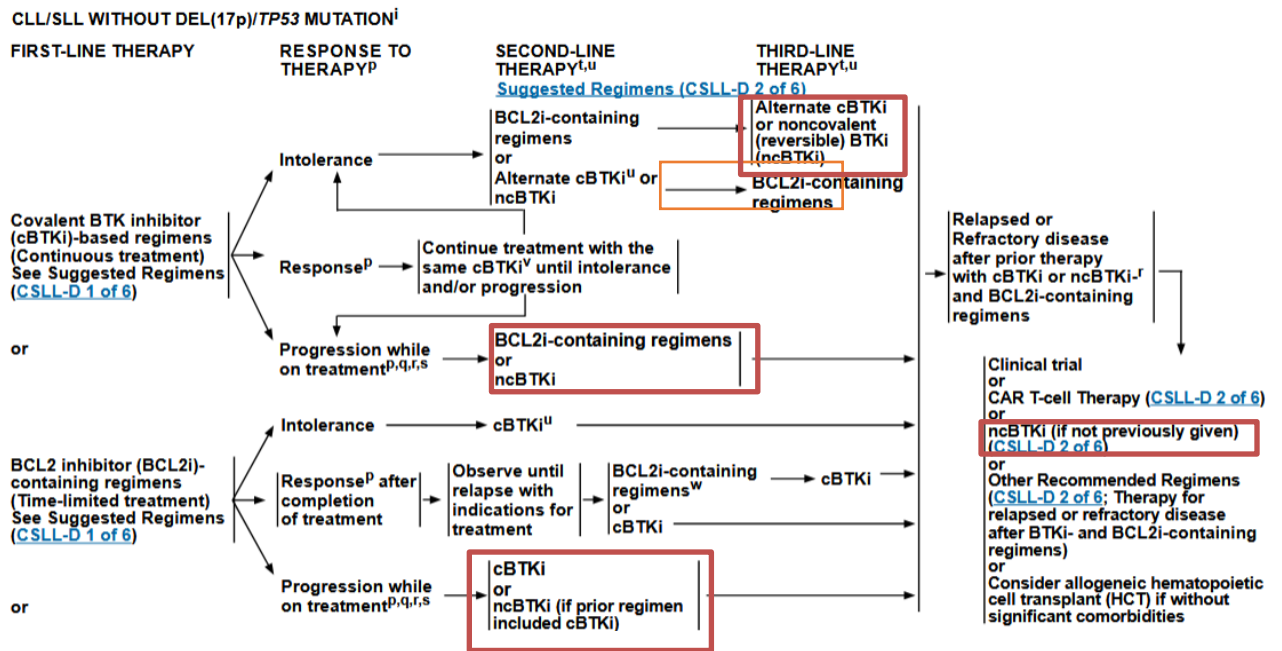
En este contexto aparecen los BTK no covalentes (reversibles), como pirtobrutinib, un fármaco oral que, en monoterapia, está indicado por la EMA desde octubre de 2023 para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un BTKi (8). Las condiciones de financiación por el Ministerio de Sanidad español avalan su utilización desde septiembre de 2024, aunque restringen su uso a pacientes adultos con LCM en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con al menos dos líneas de tratamiento, incluyendo un BTKi. Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios: ECOG 0-1 y no haber sido previamente tratados con un CAR-T.

En marzo de 2025, la EMA ha autorizado el uso de pirtobrutinib en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LLC en recaída o refractarios que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK.

2. GUIDELINES DE LLC RECAÍDA/REFRACTARIA

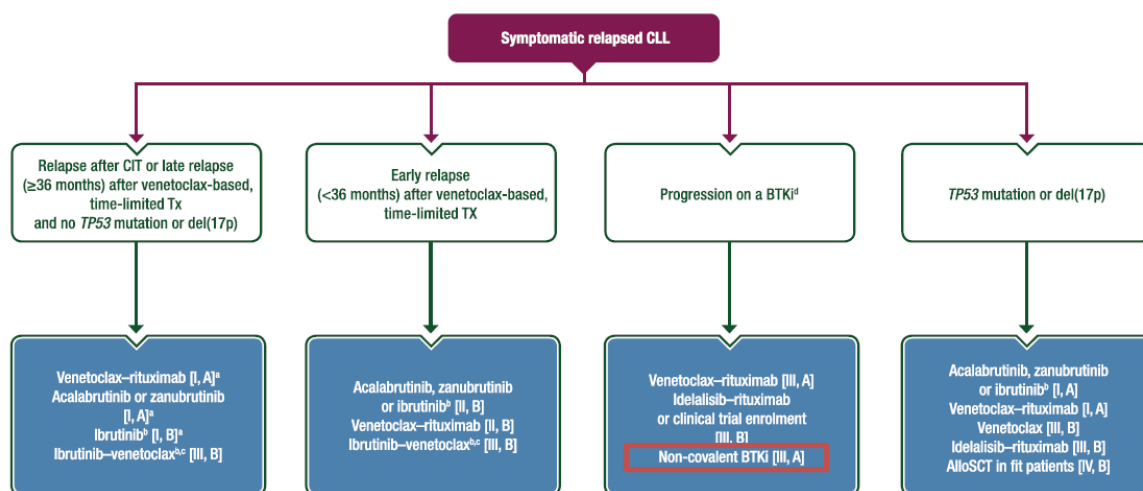
Las actuales recomendaciones de las guías americanas de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (9), en la versión 3.0 de 2025 del tratamiento de la LLC/LLP incorporan el tratamiento con BTKi no covalentes, tras la progresión o intolerancia a un BTKi covalente y

en líneas posteriores, tanto en el paciente sin/con del17p/mutación *TP53*. Estas últimas versiones, tras los datos presentados en el Congreso Americano de Hematología (ASH 2024) del estudio BRUIN CLL-321, suponen que ya no se circunscriba el tratamiento con pirtobrutinib en la LLC únicamente para los pacientes dobles refractarios a BTKi covalentes y BCL2i, al no precisarse que el paciente haya recibido previamente algún esquema basado en venetoclax para el uso posterior de pirtobrutinib.



Las Guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) se publicaron en 2024, cuando aún no se habían comunicado los resultados del ensayo clínico BRUIN-321. Aun así,

incorporan en sus algoritmos de LLC de recaída/refractariedad las siguientes opciones de tratamiento en el tratamiento de los pacientes con recaídas sintomáticas que han progresado tras un BTKi covalente: venetoclax-rituximab, idelalisib-rituximab, inclusión en ensayos clínicos y BTKi no covalentes, tras la evidencia surgida tras las publicaciones previas con pirtobrutinib (nivel de evidencia III, grado de recomendación A), al sugerir su administración por uso compasivo, siempre que esté disponible (10).



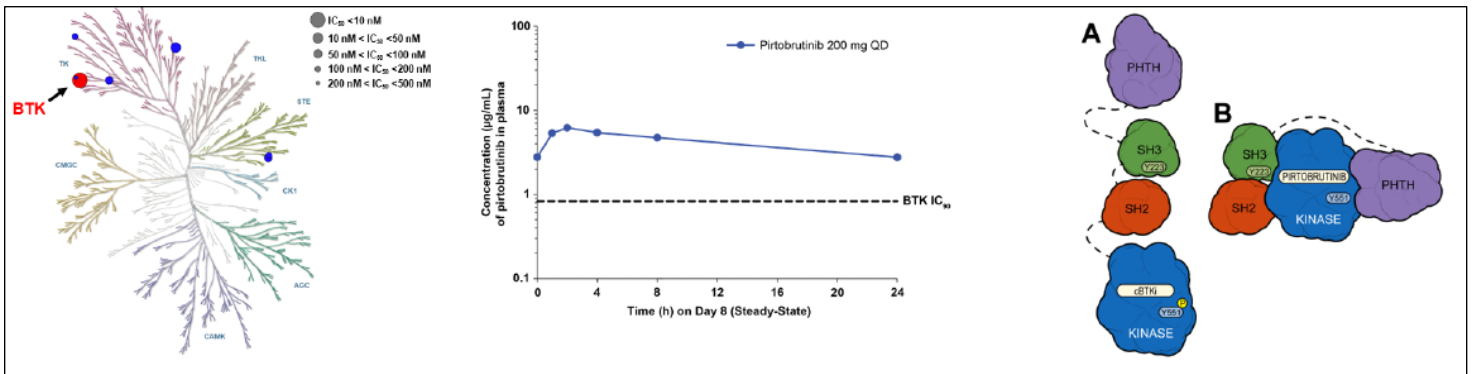
Por su parte, las Guías del Grupo Español de LLC, debido a que sólo recogen en sus indicaciones de tratamiento fármacos y regímenes que disponen de aprobación con financiación por el sistema nacional de salud, no incluye en sus algoritmos de tratamiento el uso con BTKi no covalentes, aunque en el texto del artículo se mencionan los datos del ensayo clínico BRUIN fase ½ con tasa global de respuestas del 81 % en pacientes previamente tratados con BTKi (79,7 % en los que además habían recibido un BCL2i previo) con supervivencia libre de progresión (SLP) de 19,4 meses y un perfil de seguridad muy favorable (11).

3. FARMACOLOGÍA DE PIRTOBRUTINIB

El bloqueo de BTK inhibe la vía de señalización del BCR, frecuentemente activo de un modo aberrante en neoplasias de línea B. En la LLC, la BTK está sobreexpresada, impulsando vías críticas para la proliferación y la supervivencia de las células B. La inhibición de BTK induce la apoptosis, detiene la proliferación e interrumpe la supervivencia del tumor.

Los BTKi covalentes, como ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib, inhiben la BTK irreversiblemente al unirse covalentemente al residuo C481 en su bolsa de unión a ATP. Sin embargo, las mutaciones en este residuo confieren resistencia, lo que hace que estos tratamientos sean ineficaces si se producen dichas resistencias.

Pirtobrutinib es un fármaco oral que se distingue por su unión no covalente a BTK, evitando la necesidad de interacción con el residuo C481, lo que lo convierte en el primer y único BTKi no covalente disponible para pacientes con LLC. En la actualidad se hallan en desarrollo otros BTKi no covalentes, como por ejemplo nentabrutinib. Pirtobrutinib tiene una vida media mucho más larga en comparación con los BTKi covalentes y es 300 veces más selectivo que el 98 % de otras quinasas estudiadas. Al restablecer la inhibición de BTK cuando los BTKi covalentes ya no son efectivos, pirtobrutinib tiene el potencial de prolongar la duración del tratamiento con BTKi para pacientes con LLC (12).



Kinoma de alta selectividad para BTK de pirtobrutinib

La exposición plasmática excede la IC_{90} de BTK durante el intervalo de dosis

Diferente mecanismo de acción de los BTKi

La EMA ha aprobado pirtobrutinib, comprimidos de 50 mg y 100 mg recubiertos con película, para ser administrado a una dosis de 200 mg una vez al día. El comprimido se debe tragar entero con un vaso de agua para asegurar un efecto uniforme (los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragar) y se puede tomar con o sin alimentos. Los pacientes deben tomar la dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. El tratamiento debe administrarse hasta que se documente progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La indicación se basa en los datos de eficacia y seguridad proporcionados por el ensayo clínico fase 3 BRUIN CLL-321, apoyados por los resultados obtenidos por el estudio fase 1-2 BRUIN (LOXO-BTK-18001) (13), (14), (15). En la actualidad, los ensayos clínicos fase 3 BRUIN CLL-313 (primera línea que compara pirtobrutinib vs bendamustina + rituximab), BRUIN-314 (pacientes tratados o no previamente, que compara pirtobrutinib vs ibrutinib) y BRUIN-322 (pacientes previamente tratados, que compara pirtobrutinib + venetoclax + rituximab vs venetoclax + rituximab) han completado el reclutamiento y se hallan en fase de análisis de los resultados (16), (17).

4. RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ENSAYO BRUIN-321 (13)

Este estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado 1:1, abierto, de fase 3 evaluó el tratamiento con pirtobrutinib versus la elección del investigador de idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab en LLC/LLP previamente tratados con un BTKi covalente, sin límites de tratamientos previos y con criterios de tratamiento según el iwCLL18 (18). Se incluyeron 238 pacientes (119 en la rama de pirtobrutinib y 119 en el brazo comparador, 82 tratados con idelalisib + rituximab y 37 con bendamustina + rituximab). Los pacientes se incluyeron entre marzo de 2021 y julio de 2023 y se estratificaron según presentaran o no delección 17p y si habían recibido o no previamente venetoclax.

Pirtobrutinib se administró a dosis de 200 mg/día, por vía oral, una vez al día, continuo hasta progresión o toxicidad inaceptable. A los pacientes que recibieron la combinación de idelalisib + rituximab se les administró idelalisib 150 mg por vía oral cada 12 horas y rituximab intravenoso 375 mg/m² en la primera infusión y posteriormente 500 mg/m² cada 2 semanas durante las siguientes 4 infusiones, seguidas de 500 mg/m² cada 4 semanas durante las siguientes 3 infusiones. Los pacientes tratados con bendamustina + rituximab recibieron bendamustina por vía intravenosa a dosis de 70 mg/m² los días 1 y 2 hasta completar 6 ciclos de tratamiento administrados cada 28 días y rituximab 375 mg/m² el primer día, seguido de 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2-6. El protocolo permitió ajustes de dosis por la aparición de efectos adversos.

Los pacientes debían ser ≥ 18 años, tener un estado general según la escala ECOG 0-2 y se permitió la entrada de pacientes tratados con anticoagulantes orales de acción directa (no se permitió el uso de fármacos antivitaminas K), antiagregantes plaquetarios y/o con antecedentes de fibrilación auricular controlada.

El diseño del estudio permitió, además, que los pacientes de la rama comparadora que progresaran pudieran cruzarse de brazo y recibir tratamiento con pirtobrutinib.

Objetivo primario

Supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) ciego de pirtobrutinib en monoterapia en comparación con la elección del investigador de idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab, al aplicar los criterios del iwCLL de 2018.

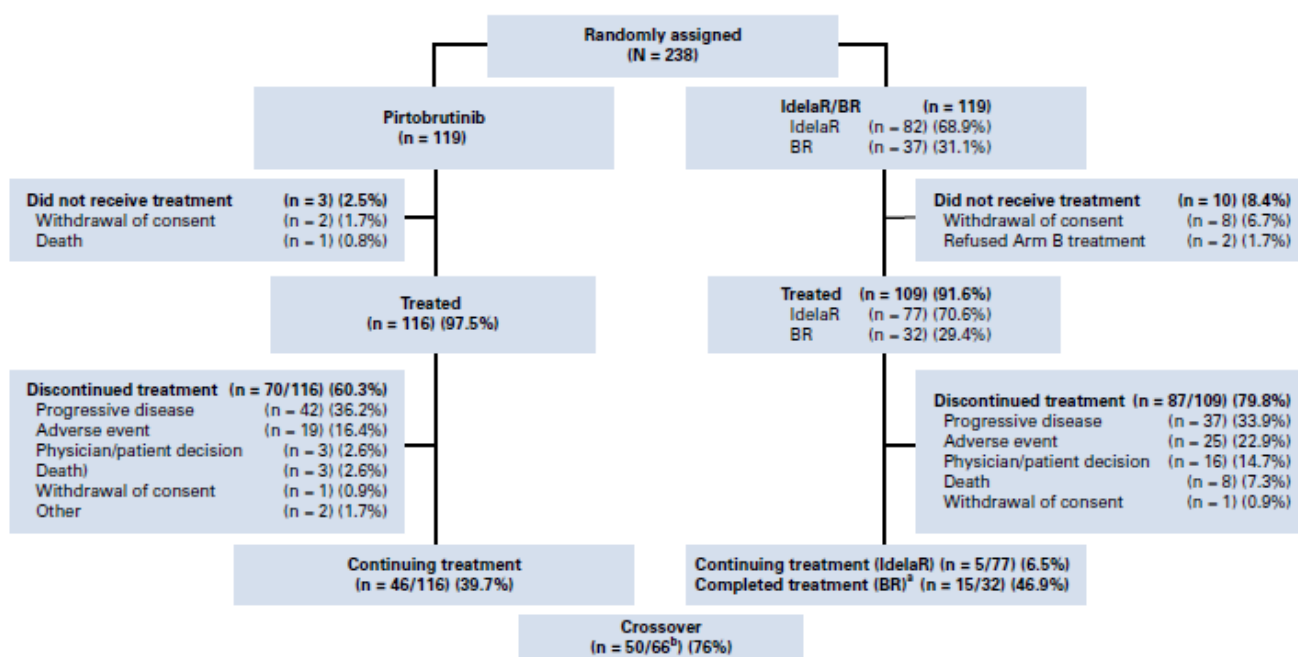
Objetivos secundarios

- a) Clave: Supervivencia global (SG).
- b) Adicionales: SLP evaluada por el investigador (INV), tasa global de respuestas (TGR) evaluada por el CRI y el INV, supervivencia libre de evento (SLE) evaluada por el INV, tiempo hasta el siguiente tratamiento o muerte evaluado por el INV y seguridad.

El estudio BRUIN CLL-321 ha proporcionado además resultados de duración de la respuesta y

de calidad de vida de los diferentes regímenes utilizados en el ensayo clínico.

El diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio con fecha de corte 29 de agosto de 2024 se expone en el siguiente diagrama de flujo.



Más de la mitad de los pacientes que cambió de tratamiento (n = 29/50, 58 %) seguía recibiendo pirtobrutinib en el momento del corte de datos. Se evaluó la continuación del tratamiento después de la evaluación por el investigador, que se prosiguió en el 38,6 % (22/57) de los pacientes que recibieron pirtobrutinib y en uno de la rama control (1,5 %, 1/66), asignados a idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab.

Resultados

Características basales de la población y la enfermedad incluida en el ensayo clínico BRUIN CLL-321

Característica ^π	Pirtobrutinib (N=119)	Elección del investigador (N=119)
Tratamiento recibido, n (%)		
Pirtobrutinib	119 (100)	
Idelalisib + Rituximab		82 (68,9)
Bendamustina + Rituximab		37 (31,1)
Mediana de edad, años (intervalo)	66 (42-90)	68 (42-85)
Edad ≥ 65 años, n (%)	70 (59)	80 (67)
Región, n (%)		
América del Norte	24 (20)	39 (33)
Europa	76 (64)	63 (53)
Asia	14 (12)	15 (13)
Australia	5 (4)	2 (2)

Histología		
LLC	109 (92)	108 (91)
LLP	10 (8)	11 (9)
Estadio Rai, n (%)		
0-II	58 (51)	62 (53)
III-IV	56 (49)	54 (47)
ECOG, n (%)		
0	51 (43)	50 (42)
1	56 (47)	64 (54)
2	12 (10)	5 (4)
Enfermedad voluminosa (Bulky), n (%)		
< 5 cm	67 (56)	53 (44)
≥ 5 cm	48 (40)	59 (50)
No disponible	4 (4)	7 (6)
Mediana de líneas previas de tratamiento (rango)	3 (1-13)	3 (1-11)
Líneas previas de terapia, n (%)		
1	21 (18)	28 (24)
2	30 (25)	24 (20)
3	29 (24)	18 (15)
≥ 4	39 (33)	49 (41)
Tratamiento previo con BTKi covalente	119 (100)	119 (100)
Ibrutinib	100 (84)	106 (89)
Acalabrutinib	17 (14)	20 (17)
Zanubrutinib	10 (8)	7 (6)
Otro°	5 (4)	3 (3)
>1 BTKi covalente previo	17 (14)	18 (15)
Tratamiento previo con venetoclax, n (%)	60 (50)	62 (52)
Otras terapias previas		
Quimioterapia	81 (68)	83 (70)
Anticuerpo anti-CD20	86 (72)	83 (70)
Inhibidor de PI3K	11 (9)	11 (9)
Inmunomodulador	2 (2)	3 (3)
Trasplante autólogo	1 (1)	0 (0)
Trasplante alogénico	2 (2)	1 (1)
Motivo de la interrupción del BTKi covalente anterior más reciente, n (%)		
Progresión de enfermedad	85 (71)	87 (73)
Toxicidad	20 (17)	22 (18)
Otro	14 (12)	8 (7)
Características de la enfermedad de alto riesgo, n (%)		
IGG no mutado	90/97 (93)	74/93 (80)
Mutación TP53 y/o del	51/94 (54)	53/98 (54)
Cariotipo complejo	53/74 (72)	44/75 (59)

Otros incluyen orelabrutinib, tirabrutinib, zebrutinib y AVL-292-003.

Como conclusión, las características basales de la población BRUIN CLL-321 fueron indicativas de un mal pronóstico de la enfermedad, con más de la mitad de los pacientes presentando del17p y/o mutación de TP53, cariotipo complejo y IGHV no mutado. Además, los participantes del estudio habían recibido una mediana de 3 líneas previas de terapia en ambos brazos. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con un BTKi covalente y la mitad había recibido tratamiento previo con venetoclax.

Resultados de eficacia

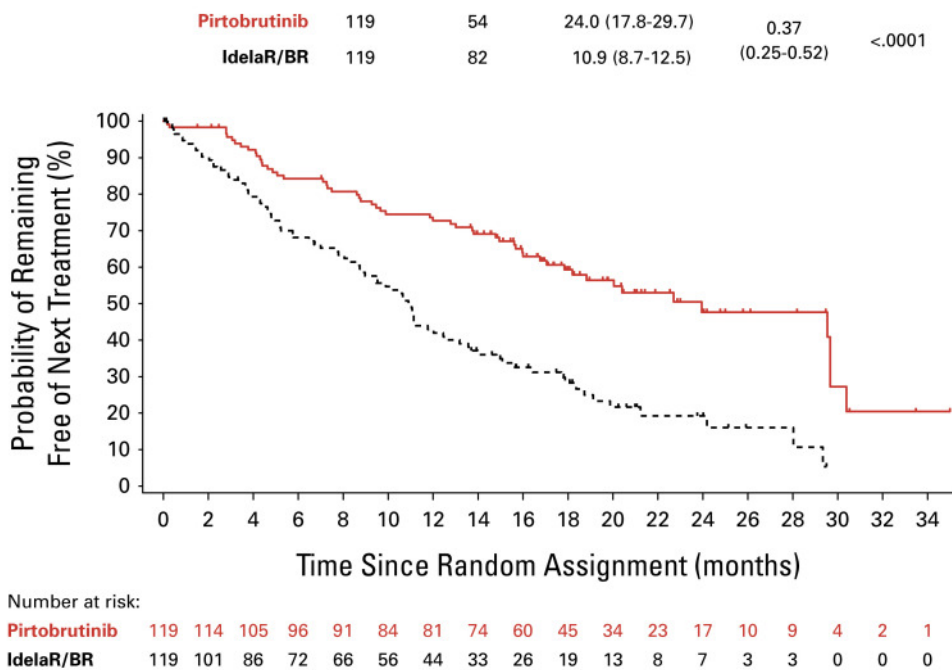
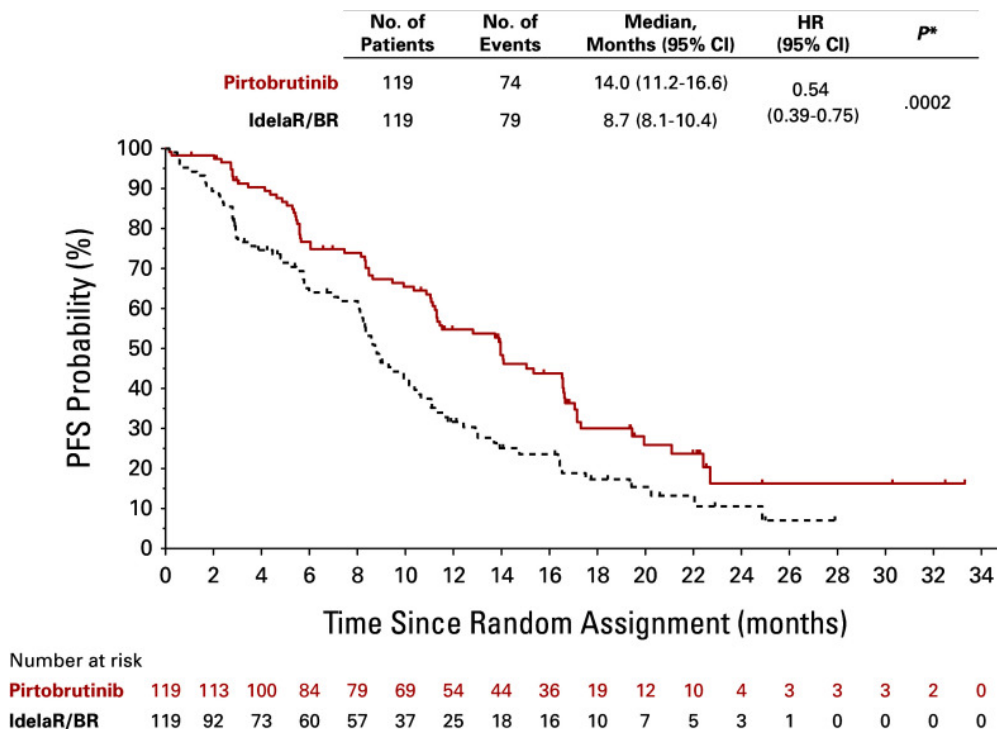
El estudio BRUIN CLL-321 cumplió su objetivo primario de SLP evaluada por el CRI. Con una mediana de seguimiento de 17,2 meses, los pacientes que recibieron pirtobrutinib tuvieron una mediana de SLP de 14 meses (IC del 95 %: 11,2-16,6) en comparación con 8,7 meses (IC del 95 %: 8,1-10,4) en los pacientes tratados con idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab (HR: 0,54, IC 95 %: 0,39-0,75; p = 0,0002). Por lo tanto, pirtobrutinib redujo un 46 % el riesgo de progresión o muerte. El beneficio a favor de pirtobrutinib persistió en los pacientes con alteraciones genéticas de peor pronóstico, como los del17p/TP53 mutados (HR: 0,59, IC 95%: 0,38-0,92), IGHV no mutado (HR: 0,61, IC 95%: 0,42-0,88) y cariotipo complejo (HR: 0,37, IC 95%: 0,23-0,58). Además, tanto en los pacientes que habían recibido venetoclax previamente (HR: 0,54, IC 95% 0,35-0,83) como los que no habían recibido el BCL2i (HR: 0,62, IC 95%: 0,39-1), los resultados favorecieron a los pacientes tratados con pirtobrutinib.

Resultados de eficacia del ensayo clínico BRUIN CLL-321

Variable	Pirtobrutinib	Idelalisib + Rituximab / Bendamustina + Rituximab	Hazard Ratio (IC 95%) Valor de P
SLP analizada por CRI, mediana (meses)	14 (11-17)	8,7 (8-10)	0,54 (0,39-0,75) P=0,0002
SLP analizada por INV, mediana (meses)	15,3 (13-20)	9,2 (7-11)	0,48 (0,34-0,67) P<0,0001
SLP estimada a 12 meses (%)	54,8 %	31,6 %	
SG estimada a 18 meses (%)	73,4 %	70,8 %	1,09 (0,68-1,75) P=0,72
TGR (%) (IC 95%) evaluada por CRI	65 (55-73)	53 (44-72)	
TGR (%) (IC 95%) evaluada por INV	69 (60-77)	50 (40-59)	
SLE, mediana (meses)	14,1 (11-17)	7,6 (5-9)	0,39 (0,28-0,53) P<0,0001
Tiempo hasta siguiente tratamiento o muerte, mediana (meses)	24 (18-30)	10,9 (9-12)	0,37 (0,25-0,52) P<0,0001
Tiempo hasta siguiente tratamiento o muerte, mediana (meses), en pacientes no tratados con venetoclax previamente	29,5 (18-NE)	12,5 (10-18)	0,36 (0,21-0,61) P<0,0001
Tiempo hasta siguiente tratamiento o muerte, mediana (meses), en pacientes tratados con venetoclax previamente	20 (12-NE)	8,7 (5-11)	0,37 (0,23-0,60) P<0,0001
Duración de la respuesta evaluada por CRI, meses, (IC 95%)	13,8 (11-17)	10,9 (8-15)	

SLP: Supervivencia libre de progresión. CRI: Comité de Revisión Independiente. INV: Investigador. TGR: Tasa Global de Respuestas. SLE: Supervivencia Libre de Evento. NE: No Estimable.

En las siguientes figuras se exponen gráficamente los resultados de SLP y tiempo hasta próximo tratamiento o muerte de los pacientes incluidos en el ensayo BRUIN CLL-321.



Comentarios adicionales a los resultados de eficacia del ensayo clínico BRUIN CLL-321

1. El 100 % debían haber recibido un BTKi covalente previamente.
2. El 50 % de los pacientes habían recibido BCL2i (venetoclax) previamente.
3. El estudio cumplió el objetivo primario de mejor SLP evaluada por el CRI, que no difirió de la evaluada por el INV, con un seguimiento de 17 meses (14 meses en la rama de pirtobrutinib vs 8,7 meses en idelalisib/rituximab o bendamustina/rituximab, HR 0,54, IC95 % 0,39-0,75) en una población con LLC en recaída o refractaria con características de alto riesgo y mediana de 3 líneas de tratamiento previo.
4. La SLP fue mejor en el análisis de subgrupos de alto riesgo, incluyendo del17p/mut TP53, IGHV no mutada y cariotipo complejo.
5. El tiempo hasta el siguiente tratamiento o muerte fue más prologado en los pacientes que recibieron pirtobrutinib (24 meses) que en los tratados con idelalisib/rituximab o bendamustina/rituximab (10,9 meses).
6. En los pacientes previamente no tratados con venetoclax, el tiempo hasta el siguiente tratamiento o muerte fue más prologado en los pacientes que recibieron pirtobrutinib (29,5 meses) que en los tratados con idelalisib/rituximab o bendamustina/rituximab (12,5 meses). Asimismo, en los pacientes previamente tratados con venetoclax, el tiempo hasta el siguiente tratamiento o muerte fue más prologado en los pacientes que recibieron pirtobrutinib (20 meses) que en los tratados con idelalisib/rituximab o bendamustina/rituximab (8,7 meses). En resumen, los datos de tiempo hasta siguiente tratamiento o muerte observados con pirtobrutinib en esta población post-iBTK plantean la posibilidad de secuenciar el tratamiento con pirtobrutinib antes de venetoclax. Existen datos retrospectivos que sugieren que más del 70% de los pacientes responden a venetoclax después de la terapia previa con BTKi no covalentes.
7. La SG a 18 meses no difirió en ambas ramas del tratamiento (73,4% en la rama de pirtobrutinib vs 70,8% con idelalisib/rituximab o bendamustina/rituximab (HR 1,09, IC95%: 0,68-1,75). El estudio permitía en casos de progresión tras idelalisib/rituximab o bendamustina/rituximab, la posibilidad de recibir tratamiento con pirtobrutinib, que se efectuó en 50/66 pacientes (76% de los pacientes). En la publicación del BRUIN CLL-321 se añade que se han realizado tres análisis de sensibilidad, incluyendo un análisis prespecificado censurando el crossover (HR: 0,99; IC95%: 0,57 a 1,71) y dos análisis *post hoc* que usaron los métodos IPCW (HR: 0,87; IC95%: 0,51-1,50) y AFT (HR ajustada 0,78; 0,48-1,26), que al presentar HR < 1 podrían explicar que el análisis de la SG esté impactado por el crossover y que pirtobrutinib no tuviera un efecto perjudicial sobre la SG.
8. No existen datos publicados, pero sí comunicados en el Congreso Europeo de Hematología (EHA) de 2025, acerca de la calidad de vida asociados a este estudio. Los resultados proporcionan una mejora

significativa y clínicamente relevante en los síntomas relacionados, la función física y la fatiga en la mayoría de las evaluaciones entre el inicio y la semana 25 en el grupo de pirtobrutinib en comparación con idelalisib/rituximab o bendamustina/rituximab.

Resultados de seguridad

La mediana de exposición al tratamiento fue diferente entre los 116 pacientes tratados y analizados para seguridad con pirtobrutinib (15,1 meses) y los 109 con la rama comparadora (7,1 meses para idelalisib y 5,5 meses para rituximab en el brazo de idelalisib + rituximab y 4,7 meses para bendamustina y rituximab en el brazo de bendamustina + rituximab). El 93,1 % de los pacientes asignados a recibir pirtobrutinib y el 98,2 % del brazo comparador presentaron al menos un efecto adverso (EA).

AE	Pirtobrutinib (n = 116)		IdelaR/BR (n = 109)	
	Any Grade, No. (%)	Grade 3/4, No. (%)	Any Grade, No. (%)	Grade 3/4, No. (%)
Anemia	23 (19.8)	13 (11.2)	19 (17.4)	8 (7.3)
Pneumonia	26 (22.4)	18 (15.5)	13 (11.9)	9 (8.3)
Neutropenia	21 (18.1)	17 (14.7)	17 (15.6)	13 (11.9)
Diarrhea	19 (16.4)	0 (0)	34 (31.2)	6 (5.5)
Cough	19 (16.4)	0 (0)	19 (17.4)	0 (0)
COVID-19	15 (12.9)	0 (0)	20 (18.3)	4 (3.7)
Pyrexia	15 (12.9)	1 (0.9)	29 (26.6)	1 (0.9)
Fatigue	13 (11.2)	2 (1.7)	22 (20.2)	1 (0.9)
Nausea	13 (11.2)	1 (0.9)	22 (20.2)	0 (0)
Vomiting	8 (6.9)	1 (0.9)	19 (17.4)	0 (0)
ALT increased	4 (3.4)	1 (0.9)	19 (17.4)	10 (9.2)
Infusion-related reaction	0 (0)	0 (0)	19 (17.4)	3 (2.8)
Weight decreased	4 (3.4)	0 (0)	18 (16.5)	0 (0)
AE of interest				
Anemia ^a	24 (20.7)	13 (11.2)	19 (17.4)	8 (7.3)
Atrial fibrillation and atrial flutter	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0)
Bleeding	25 (21.6)	4 (3.4)	11 (10.1)	0 (0)
Bruising ^b	9 (7.8)	1 (0.9)	3 (2.8)	0 (0)
Petechiae and purpura	6 (5.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)
Hemorrhage ^c	18 (15.5)	3 (2.6)	8 (7.3)	0 (0)
Hypertension	8 (6.9)	3 (2.6)	4 (3.7)	1 (0.9)
Infections ^d	74 (63.8)	25 (21.6)	54 (49.5)	21 (19.3)
Infection without COVID-19	67 (57.8)	26 (22.4)	47 (43.1)	19 (17.4)
Neutropenia ^e	31 (26.7)	24 (20.7)	37 (33.9)	30 (27.5)
Thrombocytopenia ^f	11 (9.5)	9 (7.8)	17 (15.6)	8 (7.3)

En la Tabla se observan los EA que ocurrieron en $\geq 15\%$ de los pacientes que recibieron algunas de las ramas del estudio. Se observa que el EA más frecuente con pirtobrutinib fue la neumonía (22 %), seguida de la anemia (20 %) y neutropenia (18 %), mientras que en los que recibieron idelalisib + rituximab o bendamustina +rituximab fueron diarrea (31 %), fiebre (27 %), fatiga (20 % y nauseas (20%).

Quizás más interesante, debido a la diferencia de tiempo de exposición a los tratamientos, sea la tasa de incidencia ajustada por exposición de los principales efectos adversos. Se observa que, únicamente las infecciones/neumonías son similares en los pacientes tratados con pirtobrutinib o con idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab, mientras que el resto de EA presenta tasas de incidencia < 1 .

TEAE	Pirtobrutinib (n = 116), IR ^a	IdelaR or BR (n = 109), IR ^a	IRR (95% CI) ^b	P ^c
Infections ^d	94.5	125.5	0.75 (0.53 to 1.07)	.11
Pneumonia ^e	20.4	19.5	1.04 (0.54 to 2.03)	.90
COVID-19	11.1	33.4	0.33 (0.17 to 0.65)	.001
Anemia	18.5	30.3	0.61 (0.33 to 1.12)	.11
Neutropenia ^f	26.4	66.5	0.40 (0.25 to 0.64)	<.001
Cough	14.3	30.8	0.47 (0.25 to 0.88)	.02
Diarrhea	15.3	63.7	0.24 (0.14 to 0.42)	<.001
Pyrexia	11.1	52.4	0.21 (0.11 to 0.40)	<.001
Fatigue	9.5	34.2	0.28 (0.14 to 0.55)	<.001
Nausea	9.8	38.3	0.26 (0.13 to 0.51)	<.001
Vomiting	5.8	29.6	0.19 (0.08 to 0.44)	<.001
ALT increased	2.8	33.6	0.08 (0.03 to 0.25)	<.001
Weight decreased	2.8	28.5	0.10 (0.03 to 0.29)	<.001

En lo referente a los efectos adversos de especial interés, las hemorragias fueron principalmente de bajo grado. Tres pacientes con pirtobrutinib presentaron hemorragia de grado 3 (n=1 cada uno; hemorragia vaginal, hemorragia conjuntival y hematoma subdural) y un paciente tratado con idelalisib + rituximab experimentó hemorragia de grado 5 (hematoma). En tres pacientes (2,6 %) se observó fibrilación auricular durante el tratamiento con pirtobrutinib, dos de grado 3-4, dos con antecedentes de fibrilación auricular asociada con exposición previa a BTKi covalente. Un paciente que recibió idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab presentó fibrilación auricular *de novo*. La hipertensión de cualquier grado se produjo en 8 (6,9%) pacientes que recibieron pirtobrutinib y en 4 (3,7%) que recibieron tratamiento de la rama comparadora.

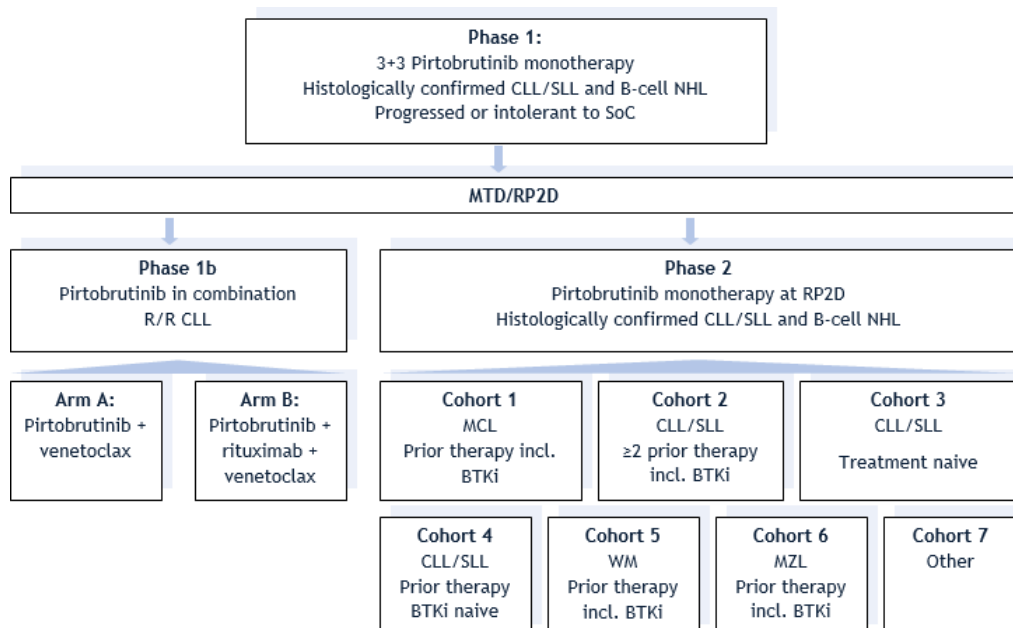
Las reducciones de dosis por EA se produjeron en 11/116 pacientes tratados con pirtobrutinib (9,5 %), en 26/77 de los que recibieron idelalisib + rituximab (33,8 %) y en 4/32 asignados a bendamustina + rituximab (12,5%). La tasa de discontinuaciones por EA relacionados con pirtobrutinib fue del 5,2 % (6/116), con únicamente un caso por fibrilación auricular, y del 21,1% relacionados con el tratamiento en los pacientes que recibieron idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab.

Incluyendo los pacientes que optaron por el crossover a pirtobrutinib tras la progresión con unos de los dos regímenes del brazo comparador, la mortalidad fue similar en ambos grupos de tratamiento, con 12 pacientes (10,3 %) fallecidos en los que recibieron pirtobrutinib (3 por neumonía COVID-19, 2

por neumonía COVID-19 sin especificar y 1 cada uno por infección por *C difficile*, neumonía vírica, síndrome de disfunción orgánica múltiple, carcinoma escamoso e insuficiencia respiratoria) y 10 pacientes (9,2 %) en los que se trataron con idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab (3 por neumonía sin especificar y 1 cada uno por neumonía COVID-19, COVID-19, compresión tumoral, insuficiencia respiratoria, fallo cardíaco, neumotórax traumático y hematoma). Cabe recordar que los resultados de este estudio pueden haber tenido la influencia de la pandemia COVID-19, durante la cual se llevó a cabo el estudio. Ninguno de los fallecimientos se relacionó con pirtobrutinib o idelalisib + rituximab y uno lo fue con bendamustina + rituximab. Tres pacientes que recibieron idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab presentaron transformación de Richter (TR) (ninguno de los que se trataron con pirtobrutinib desarrolló TR).

5. RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ENSAYO FASE 1-2 BRUIN (LOXO-BTK-18001). Análisis de la cohorte de pacientes intolerantes a otros inhibidores de tirosincinasa de Bruton (14), (15)

Este estudio, que complementa y fue anterior al BRUIN CLL-321, es un ensayo de fase ½ que evalúa la seguridad y eficacia de pirtobrutinib en pacientes con LLC/LLP y diversos tipos de linfomas no hodgkinianos (LNH) que han fracasado o son intolerantes al tratamiento estándar. Es un estudio multicéntrico, internacional, en los que los pacientes recibieron pirtobrutinib por vía oral en monoterapia. Las dosis estudiadas variaron entre 25 mg y 300 mg/día, aunque para la fase 2 la dosis elegida fue de 200 mg/día, administrada hasta la progresión, intolerancia inaceptable o retirada del paciente por otros motivos. Los pacientes con LLC/LLP se incluyeron en la fase 2, si habían recibido previamente 2 ó más tratamientos previamente, incluyendo un BTKi covalente (cohorte 2), si no habían recibido tratamiento previamente (cohorte 3), no se habían tratado con BTKi covalentes previamente (cohorte 4), según el siguiente esquema:



SoC: standard of care, BTKi, Bruton Tirocin Kinasa inhibitor, CLL: chronic lymphocytic Leukemia, SLL: small lymphocytic lymphoma, R/R: relapse/refractory, MCL: mantle cell lymphoma, RP2D, recommended phase 2 dose; MZL: marginal zone lymphoma, NHL: non Hodgkin lymphoma, WM, Waldenström macroglobulinemia. La cohorte 7 incluyó pacientes con LLC o LNH no especificados en el resto de cohortes.

La variable principal en la fase 1 fue la determinación de la dosis máxima tolerada y la recomendada para la fase 2. Los objetivos secundarios de la fase 1 fueron la TGR, farmacocinética (PK) y seguridad. En la fase 2, el objetivo primario fue la TGR, mientras que los secundarios fueron la duración de la respuesta (DoR), SLP, SG, seguridad y PK.

Entre marzo de 2019 y julio de 2022 se incluyeron 773 pacientes, de los cuales 317 tenían LLC/LCP recaída/refractaria. Un total de 247 de ellos habían recibido previamente un BTKi (ibrutinib: 216 pacientes, acalabrutinib: 44, zanubrutinib y nemtabrutinib: en 7 cada uno, vecabrutinib y spebrutinib: en 3 en cada uno y tirabrutinib en 1). La mayoría (161 pacientes) se trataron dentro de la fase 2. La mediana de edad fue de 69 años y la mediana de tratamientos previos fue de 3 (rango: 1-11). Además del tratamiento previo con BTKi, los pacientes también habían recibido anticuerpos anti-CD20 (88 %), quimioterapia (79 %), BCL2i (40,5 %, 100 pacientes), PI3Ki (18 %), terapia con células CAR-T (6 %) y/o trasplante alogénico (2 %). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la LLC/LCP hasta la administración de pirtobrutinib fue de 11 años (intervalo intercuartil: 8-15).

De los pacientes de los que se disponía, 38 % presentaban mutaciones de resistencia en BTK C481, 8 % de PLCG2 y 17 % de BCL2, entre los que habían recibido BCL2i.

Tal como corresponde a una población con LLC/LLP muy tratada previamente, las características moleculares de alto riesgo como la del17p (29%), mutación de TP53 (39 %), del17p, mutación de TP53 o ambas (47 %), cariotipo complejo (42 %) e IGHV no mutado (85 %), fueron también frecuentes.

Resultados de eficacia

Los principales datos de eficacia en lo referente a TGR y SLP, tanto en la cohorte global de eficacia de 247 pacientes tratados todos ellos con un BTKi como en los que recibieron, además, un BCL2i se exponen en la siguiente Tabla. Si se incluye la RP con linfocitosis las TGR son del 82,2 % y 79 %, y, con una mediana de seguimiento de 19,4 meses, la mediana de SLP fue de 19,6 y 16,8 meses, respectivamente. Interesantemente, la SLP en los que previamente no habían recibido BCL2i fue de 22,1 meses, mientras que en los mutados para BTK C481 vs no mutados fue similar, de 18,2 meses vs 17,5 meses, los que tenían del17p y/o mut TP53 16,9 vs 22,3 meses en los no mutados y, de 18,7 meses vs 27,3 meses en los IGHV no mutados vs mutados. Finalmente, en los pacientes que habían recibido previamente, quimioterapia, anticuerpos monoclonales anti-CD20, BTKi, BCL2i y PI3Ki la SLP fue de 13,8 meses.

Variable	Previous BTK Inhibitor (N=247)	Previous BTK Inhibitor + BCL2 Inhibitor (N=100)
Overall response — % (95% CI)		
Including complete response, nodular partial response, or partial response	73.3 (67.3–78.7)	70.0 (60.0–78.8)
Including complete response, nodular partial response, partial response, or partial response with lymphocytosis	82.2 (76.8–86.7)	79.0 (69.7–86.5)
Best response — no. (%)		
Complete response	4 (1.6)	0
Nodular partial response	1 (0.4)	0
Partial response	176 (71.3)	70 (70.0)
Partial response with lymphocytosis	22 (8.9)	9 (9.0)
Stable disease	26 (10.5)	11 (11.0)
Progression-free survival		
Median (95% CI) — mo	19.6 (16.9–22.1)	16.8 (13.2–18.7)
Patients with censored data — no. (%)	126 (51.0)	44 (44.0)
Median follow-up — mo	19.4	18.2

Con una mediana de seguimiento de 22,6 meses, no se alcanzó la mediana de SG. Las tasas de SG a 12 y 24 meses entre todos los pacientes que habían recibido previamente una BTKi fueron de 86 % y 80,5 %, respectivamente. En el subgrupo de pacientes que no habían recibido BCL2i previamente, las tasas de SG a 12 y 24 meses fueron de 90 % y 83,1 %, respectivamente.

Resultados de seguridad

La mediana de tiempo de tratamiento con pirtobrutinib fue de 16,5 meses (rango 0,2-39,9) en la cohorte de LLC con tratamiento previo con BTKi. Los EA más frecuentes y de especial interés, al estar relacionados con la administración de BTKi se exponen a continuación en la siguiente Tabla.

Los EA más frecuentes fueron las infecciones (71 %), sangrados (42,6 %, 2,2 % de ≥ 3) y neutropenia (32,5 %). De los EA de grado ≥ 3 destacaron las infecciones (28,1 %) y neutropenia (26,8 %). No se observaron muertes súbitas de origen cardiovascular. La incidencia de infecciones fue superior entre los pacientes del ensayo fase 1-2 BRUIN (LOXO-BTK-18001) tratados con pirtobrutinib para LLC/LLP (71 %) que en los que participan en las cohortes de LNH (55,6 %). La tasa de fibrilación auricular fue baja (3,8 %, 1,3 % de grado ≥ 3), así como la hipertensión arterial (14,2 %, 3,5 % de ≥ 3).

Fallecieron 16 pacientes mientras recibieron pirtobrutinib, sin relacionarse con progresión: 4 por COVID-19, 4 por neumonía COVID-19, 1 por neumonía, 1 por neumonía fúngica, 1 por shock séptico, 1 por shock, 1 por insuficiencia respiratoria, 1 por rotura esplénica, 1 por infección por *Legionella sp* y

1 por infección por *Escherichia sp.* En 15 pacientes (4,7 %) se observaron EA relacionados con el tratamiento que llevaron a reducciones de dosis y a la discontinuación permanente en 9 pacientes (2,8 %).

Event	Adverse Events (N= 317)		Treatment-Related Adverse Events (N= 317)*	
	Any Grade	Grade \geq 3	Any Grade	Grade \geq 3
<i>number of patients (percent)</i>				
Adverse events†				
Fatigue	100 (31.5)	6 (1.9)	11 (3.5)	1 (0.3)
Diarrhea	84 (26.5)	2 (0.6)	28 (8.8)	1 (0.3)
Contusion	77 (24.3)	0	52 (16.4)	0
Cough	77 (24.3)	0	5 (1.6)	0
Coronavirus disease 2019	76 (24.0)	16 (5.0)	5 (1.6)	0
Nausea	60 (18.9)	0	10 (3.2)	0
Abdominal pain	57 (18.0)	5 (1.6)	7 (2.2)	1 (0.3)
Dyspnea	55 (17.4)	3 (0.9)	2 (0.6)	0
Headache	55 (17.4)	2 (0.6)	17 (5.4)	1 (0.3)
Upper respiratory tract infection	52 (16.4)	1 (0.3)	11 (3.5)	0
Back pain	51 (16.1)	3 (0.9)	3 (0.9)	0
Anemia	48 (15.1)	28 (8.8)	15 (4.7)	7 (2.2)
Adverse events of special interest‡				
Atrial fibrillation or flutter§	12 (3.8)	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
Bleeding	135 (42.6)	7 (2.2)	75 (23.7)	3 (0.9)
Bruising¶	96 (30.3)	0	62 (19.6)	0
Hemorrhage	67 (21.1)	7 (2.2)	22 (6.9)	3 (0.9)
Hypertension	45 (14.2)	11 (3.5)	12 (3.8)	1 (0.3)
Infections	225 (71.0)	89 (28.1)	39 (12.3)	12 (3.8)
Neutropenia	103 (32.5)	85 (26.8)	62 (19.6)	47 (14.8)

Además, un subanálisis del estudio BRUIN que evaluó la seguridad de pirtobrutinib en el largo plazo (\geq 12 meses) demostró que el tratamiento prolongado con pirtobrutinib en pacientes con LLC en recaída o refractariedad (n=211) y otras hemopatías (n=115) tenía un perfil de seguridad consistente con la población total, sin añadir toxicidades nuevas o agravar las existentes. La mayoría de los eventos adversos ocurrieron durante el primer año de tratamiento, sin tener que reducir o discontinuar dosis la mayoría de los pacientes (19).

Pirtobrutinib en pacientes intolerantes a un inhibidor de BTK previo: subanálisis del estudio BRUIN 18001 (20)

El estudio de fase I/II BRUIN 18001 evaluó también la seguridad y eficacia de pirtobrutinib en pacientes que previamente habían demostrado intolerancia a la terapia con BTKi y no presentaban

enfermedad progresiva (n= 127). En el momento de la inclusión en el estudio BRUIN, la mediana de edad de los pacientes con intolerancia previa a BTKi era de 70 años, con una mediana del número de líneas previas de terapia sistémica para el subgrupo intolerante a BTKi de 3 (rango: 1-11).

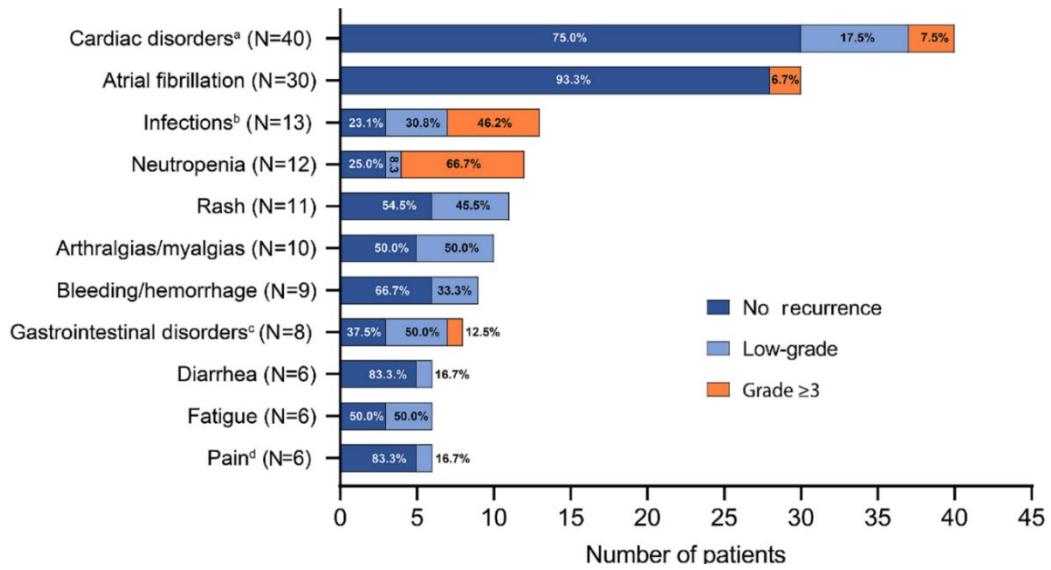
La mediana de seguimiento fue de 17,4 meses y en tratamiento con pirtobrutinib 15,3 meses. El 61% de este grupo eran pacientes con LLC/LLP (78 pacientes). Los EA más frecuentes tras el uso de pirtobrutinib fueron la fatiga (39,4 %) y la neutropenia (37 %). Entre las principales razones para discontinuar posteriormente el pirtobrutinib, la más frecuente fue la progresión (26,8 %), EAs (10,2 %) y la muerte (5,5 %).

El EA más frecuente que condujo a la discontinuación del BTKi previo fueron las enfermedades cardiovasculares (n=40, 31,5 %), entre ellas la más común la fibrilación auricular (n = 30, 23,6 %). En los pacientes que discontinuaron un BTKi previo por un EA cardíaco, en el 75 % no recurrió. Ningún paciente discontinuó el pirtobrutinib por el mismo EA que motivó la discontinuación del BTKi previo.

Finalmente, en los 78 pacientes con LLC/LLP la TGR fue del 76,9 % y la SLP de 28,4 meses.

Las siguientes Tablas indican los EA que motivaron la discontinuación del BTKi previo, la recurrencia del EA que motivó la discontinuación del BTKi previo en un mismo paciente y la toxicidad de pirtobrutinib en los pacientes intolerantes a un BTKi previo.

Adverse events	AE by prior BTKi N (%)			
	Any BTKi N=127	Ibrutinib N=120	Acalabrutinib N=9	Zanubrutinib N=3
Cardiac disorders	40 (31.5)	39 (32.5)	1 (11.1)	-
Atrial fibrillation	30 (23.6)	30 (25.0)	-	-
Infection	13 (10.2)	13 (10.8)	-	-
Neutropenia ^b	12 (9.4)	9 (7.5)	1 (11.1)	1 (33.3)
Rash	11 (8.7)	9 (7.5)	-	-
Arthralgias/myalgias	10 (7.9)	9 (7.5)	2 (22.2)	-
Bleeding/hemorrhage ^c	9 (7.1)	8 (6.7)	1 (11.1)	-
Gastrointestinal disorders	8 (6.3)	7 (5.8)	1 (11.1)	-
Diarrhea	6 (4.7)	5 (4.2)	1 (11.1)	-
Fatigue	6 (4.7)	5 (4.2)	-	1 (33.3)
Pain	6 (4.7)	6 (5.0)	1 (11.1)	-
Unknown	5 (3.9)	3 (2.5)	1 (11.1)	-
Depression	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (11.1)	-
Headache	2 (1.6)	-	1 (11.1)	-
Joint effusion	1 (0.8)	-	-	1 (33.3)



Adverse events	BTKi-intolerant N=127			
	All cause AE, %		Treatment-related AE, %	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Fatigue	39.4	3.9	9.4	1.6
Neutropenia ^a	37.0	31.5	21.3	17.3
Diarrhea	29.9	1.6	12.6	0.8
Contusion	29.1	0.0	22.0	0.0
Cough	26.8	0.0	4.7	0.0
Headache	25.2	0.8	7.1	0.8
COVID-19	22.8	4.7	0.0	0.0
Abdominal pain	22.0	2.4	4.7	0.8
Dyspnea	22.0	2.4	5.5	0.0
Nausea	20.5	0.0	4.7	0.0
AE of interest^b				
Infections ^c	68.5	24.4	14.2	5.5
Infections (excluding COVID-19)	59.8	17.3	14.2	5.5
Bruising ^d	36.2	0.0	26.8	0.0
Rash ^e	22.8	0.8	8.7	0.8
Arthralgia	21.3	0.8	4.7	0.0
Hemorrhage/hematoma ^f	14.2	3.1	4.7	0.8
Hypertension	7.9	0.8	3.1	0.0
Atrial fibrillation/flutter ^g	4.7	1.6	0.8	0.0

6. DISCUSIÓN:

El panorama del tratamiento de la LLC/LCP ha cambiado sustancialmente en los últimos años con el advenimiento de las nuevas, orales y pequeñas moléculas dirigidas frente al BCR (fundamentalmente los BTKi covalentes) y los BCL2i.

A pesar de su mejor eficacia y seguridad frente a alternativas previas, basadas en la inmunquimioterapia, existen casos en los que se constata la refractariedad/recaída tras su uso, motivados por enfermedades inicialmente con características genéticas de mal pronóstico, la aparición de mutaciones de resistencia a los fármacos o aparecen discontinuaciones por efectos adversos no deseados que conducen a que debamos suspender el fármaco.

En este contexto, en los últimos años se explora la posibilidad de tratamientos limitados en el tiempo, tanto en el contexto de la primera línea, como en la recaída, que puedan soslayar los problemas referidos y, en algunos casos, plantear la posibilidad del retratamiento, si la progresión tras la finalización de la terapia inicial se produce a medio/largo plazo.

Aun así, se precisan de tratamientos adicionales que puedan permitir que los pacientes refractarios y/o intolerantes dispongan de nuevas alternativas para aumentar la supervivencia y, en algunos casos, servir de terapias puentes a otras terapias más definitivas, como el trasplante alogénico, único tratamiento en la actualidad que, a pesar de su uso muy escaso, puede curar la enfermedad (21), (22).

Entre estas posibilidades, tenemos algunas aprobadas, pero poco eficaces y tóxicas, como los PIK3i. La combinación idelalisib + rituximab ofrece resultados modestos y debe dejarse como último recurso para los pacientes que no dispongan de otras opciones comerciales o la posibilidad de incluirse en un ensayo clínico. Entre las nuevas opciones, se estudia el papel que puedan desempeñar moléculas como los degradadores de BTK, anticuerpos biespecíficos como epcoritamab y la terapia con células CAR-T. Lisocabtagene maraleucel (lisocel) se halla ya aprobado por la FDA para pacientes con LLC R/R con resultados esperanzadores, sobre todo cuando se usa asociado a un BTKi covalente como ibrutinib (23).

Otra de estas posibilidades lo constituyen los BTKi no covalentes, de los que el más desarrollado es pirtobrutinib en monoterapia, que ha obtenido al aprobación de la FDA y la EMA para el tratamiento de pacientes con linfomas de células del manto y más recientemente para el tratamiento de pacientes con LLC/LCP para el tratamiento de pacientes adultos con LLC en recaída o refractarios que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK (24).

Esta aprobación se basa en los resultados del ensayo clínico fase 3 BRUIN CLL-321 que compara pirtobrutinib vs la mejor elección del investigador entre idelalisib + rituximab o bendamustina + rituximab, con resultados positivos en términos de SLP de 14 vs 8,7 meses (HR: 0,54) en una población previamente muy pretratada con mediana de 3 líneas y características genéticas de alto riesgo, con cerca del 90 % de pacientes con *IGHV* no mutada, y cerca del 50 % con del17p/mutaciones *TP53* o cariotipos complejos. Además, los pacientes con mutaciones de

BTK C481 son sensibles al tratamiento con pirtobrutinib, por lo que puede constituir una buena opción (25). Aunque en principio a otro tipo de mutaciones de resistencia, como la *T474I* o la *L528W*, el tratamiento con pirtobrutinib puede considerarse resistente, algunas opiniones de expertos abogan por su uso, en ausencia de otras opciones disponibles (26), (27). El perfil de seguridad de pirtobrutinib parece incluso mejor que el de los BTKi covalentes, aunque hay que realizar seguimiento de las infecciones y la neutropenia, con toxicidad cardiovascular que parece inferior, a la falta de la publicación de ensayos clínicos como el BRUIN-314, que compara pirtobrutinib e ibrutinib, que nos proporcionará nuevos datos. Al ensayo BRUIN CLL-321 se añade la información del estudio fase ½ BRUIN CLL-18001, que complementa los datos de eficacia y el buen perfil de seguridad de pirtobrutinib.

A falta de tener el dictamen sobre las condiciones de financiación y el reembolso por el sistema nacional de salud de pirtobrutinib en el tratamiento de pacientes con LLC recaída o refractaria, queda por elucidar si en la secuencia de tratamientos tras la progresión a un BTKi covalente, es preferible continuar con la vía de la inhibición de BTK, en este caso con pirtobrutinib o bien usar la combinación venetoclax + rituximab, dentro del régimen MURANO y dejar pirtobrutinib para el paciente doble refractario a BTKi covalentes y BCL2i, en el que claramente debe posicionarse como opción preferencial. Otras características, como las comorbilidades añadidas, las características biológicas de la enfermedad o las preferencias de la enfermedad deben tenerse en cuenta antes de optar por un tratamiento u otro. En un reciente artículo de revisión se nos recuerda que en fases avanzadas de doble refractariedad, el hematólogo debe definir los siguientes pasos a realizar, ya que la duración de la respuesta en estas líneas avanzadas de tratamiento es corta y se debe definir el *patient journey* en forma de búsqueda de un donante para realizar un trasplante alogénico, en casos de pacientes jóvenes y con buen estado general, o de ensayos clínicos con terapias avanzadas, degradadores de BTK o nuevas moléculas que se encuentren en experimentación (6). En los casos de no disponer de estas opciones, aunque poco eficaz y tóxica, la combinación de idelalisib + rituximab puede proporcionar unos meses adicionales de supervivencia.

En el ensayo BRUIN CLL-18001 hay una cohorte de pacientes intolerantes a BTKi covalentes, principalmente a ibrutinib. Aunque podría valorarse el uso de un BTKi no covalente tras intolerancia a ibrutinib, es probable que el uso de pirtobrutinib tras intolerancia vaya a posicionarse en los casos de intolerancia a un BTKi covalente de segunda generación, como acalabrutinib o zanubrutinib (20).

7. CONCLUSIONES Y POSICIONAMIENTO De LA SEHH

La EMA ha aumentado las indicaciones de Jaypirca[®] (pirtobrutinib) en marzo de 2025, en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LLC en recaída o refractarios que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK. A falta de la resolución de financiación de pirtobrutinib para su uso en España el posicionamiento de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia para el uso de pirtobrutinib en LLC R/R es:

1. El tratamiento oral con pirtobrutinib en monoterapia constituye una buena opción de tratamiento para los pacientes con LLC en recaída o refractarios tras haber recibido un BTKi covalente previo, debido a sus buenos datos de eficacia en términos de tasa de respuestas, supervivencia libre de enfermedad y seguridad, a pesar de que los estudios que han llevado a su aprobación se han realizado en una población previamente muy tratada y con características de alto riesgo.
2. Su uso se posiciona claramente en el paciente con LLC doble recaído tras un BTKi covalente y un BCL2i, donde debe considerarse la opción preferencial.
3. La secuenciación de uso tras recaída o refractariedad a BTKi covalente, sin haber usado previamente un BCL2i es posible, con la finalidad de “agotar” la vía de inhibición de BTK, aunque también es posible realizar tratamiento con venetoclax + rituximab. Ello deberá valorarse individualmente, teniendo en cuenta las características, comorbilidades y preferencias del paciente y la biología de la enfermedad.
4. Pirtobrutinib constituye una buena opción de tratamiento tras la progresión a un BTKi covalente con mutaciones de resistencia en BTK C481S.
5. En los pacientes intolerantes a BTKi covalentes, pirtobrutinib puede constituir una opción a valorar, fundamentalmente tras intolerancia a BTKi covalentes de segunda generación (acalabrutinib o zanubrutinib).

BIBLIOGRAFÍA

1. Shadman M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review. *JAMA*. 2023 Mar 21;329(11):918–32.
2. Jain N, Wierda WG, O'Brien S. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Lond Engl*. 2024 Aug 17;404(10453):694–706.
3. Tam C, Thompson PA. BTK inhibitors in CLL: second-generation drugs and beyond. *Blood Adv*. 2024 May 14;8(9):2300–9.
4. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 June 6;380(23):2225–36.
5. Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Bch B, Munir T, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid*. 2022 July 18;1.
6. Shadman M, Davids MS. How I treat patients with CLL after prior treatment with a covalent BTK inhibitor and a BCL-2 inhibitor. *Blood*. 2025 July 29;blood.2024025482.
7. Jacobs R, Wierda W. Improving Treatment Options for Patients with Double Refractory CLL. *Cancers*. 2025 Jan 27;17(3):430.
8. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023 Aug 20;41(24):3988–97.
9. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, Awan F, Bilgrami SF, Bociek G, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2024 Apr;22(3):175–204.
10. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2024 Sept;35(9):762–8.
11. Medina Á, Muntañola A, Crespo M, Ramírez Á, Hernández-Rivas JÁ, Abrisqueta P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma from Chronic Lymphocytic Leukemia Spanish Group (GELLC). *Med Clin (Barc)*. 2025 Mar 28;164(6):305-305.e17.
12. Brown JR. Resistance to Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2025 July 11;S0889-8588(25)00081-4.
13. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, Roeker LE, Burke JM, Chen CI, et al. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2025 Aug;43(22):2538–49.

14. 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 Lond Engl*. 2021 Mar 6;397(10277):892–901.
15. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, Ghia P, Patel K, Eyre TA, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 July 6;389(1):33–44.
16. Sharman JP. Pirtobrutinib combinations in CLL. *Blood*. 2024 Sept 26;144(13):1351–2.
17. Roeker LE, Woyach JA, Cheah CY, Coombs CC, Shah NN, Wierda WG, et al. Fixed-duration pirtobrutinib plus venetoclax with or without rituximab in relapsed/refractory CLL: the phase 1b BRUIN trial. *Blood*. 2024 Sept 26;144(13):1374–86.
18. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 June 21;131(25):2745–60.
19. Roeker LE, Coombs CC, Shah NN, Jurczak W, Woyach JA, Cheah CY, et al. Safety of Extended Pirtobrutinib Exposure in Relapsed and/or Refractory B-Cell Malignancies. *Acta Haematol*. 2025;148(2):180–97.
20. Shah NN, Wang M, Roeker LE, Patel K, Woyach JA, Wierda WG, et al. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. *Haematologica*. 2025 Jan 1;110(1):92–102.
21. Kagerer A, Thompson MC. Management of Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2025 July 16;S0889-8588(25)00080-2.
22. Kater AP, Siddiqi T. Relapsed/refractory CLL: the role of allo-SCT, CAR-T, and T-cell engagers. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2024 Dec 6;2024(1):474–81.
23. Rogers KA. Choosing between CAR T-cell therapy and pirtobrutinib in double-refractory CLL. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. 2024 Dec;22(10):494–6.
24. Woyach JA. Pirtobrutinib in relapsed or refractory CLL and SLL. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. 2024 June;22(5):230–1.
25. Blombery P, Chatzikonstantinou T, Gerousi M, Rosenquist R, Gaidano G, Pospisilova S, et al. Resistance to targeted therapies in chronic lymphocytic leukemia: Current status and perspectives for clinical and diagnostic practice. *Leukemia*. 2025 June 24;
26. Naeem A, Utro F, Wang Q, Cha J, Vihinen M, Martindale S, et al. Pirtobrutinib targets BTK C481S in ibrutinib-resistant CLL but second-site BTK mutations lead to resistance. *Blood Adv*. 2023 May 9;7(9):1929–43.
27. Tam CS, Balendran S, Blombery P. Novel mechanisms of resistance in CLL: variant BTK mutations in second-generation and noncovalent BTK inhibitors. *Blood*. 2025 Mar 6;145(10):1005–9.