

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-245/V1/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pirtobrutinib (Jaypirca®) en monoterapia en pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Pirtobrutinib (Jaypirca®) ¹⁴	3
Farmacología ¹⁹	3
Eficacia ^{14,19}	3
Resultados de eficacia.....	5
Resultados por subgrupos.....	5
Seguridad ¹⁴	6
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	8
Discusión.....	9
Conclusión.....	12
Grupo de expertos.....	13
Referencias.....	20

Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) constituye una entidad poco frecuente (3-7%) y agresiva dentro de los linfomas no-Hodgkin (LNH) en países occidentales. El LCM presenta unas características clínicas, moleculares y biológicas distintivas. La mediana de edad al diagnóstico se sitúa alrededor de los 65 años y típicamente predomina en el sexo masculino (ratio 3:1)¹. La incidencia anual se sitúa entre 1-2 casos por 100 000 habitantes. En España se puede estimar una incidencia de 410 nuevos casos de LCM al año a partir de las fuentes GLOBOCAN 2020² y el registro RELINF 2020 del Grupo Español de Linfoma/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)³.

El LCM es heterogéneo, tanto desde un punto de vista biológico como clínico. En la actualidad se reconocen dos subgrupos principales: el mayoritario, que corresponde al LCM de tipo nodal o convencional, y el menos frecuente, la forma leucémica no nodal¹. La mayor parte de los LCM suelen derivar de una célula linfoide B sin experiencia de centro germinal, pero una pequeña parte se origina a partir de una célula memoria, lo que tiene repercusión en el



comportamiento clínico del tumor, que suele ser más indolente y se asocia con las formas leucémicas no nodales⁴. La traslocación t(11;14) (q13;q32) es el marcador genético que caracteriza a la mayor parte de los casos de LCM y conduce a la sobreexpresión de ciclina D1, un regulador de ciclo celular. Los raros casos de LCM que no sobreexpresan ciclina D1, debido normalmente a la presencia de reordenamientos crípticos que suelen afectar la expresión de otras ciclinas, suelen sobreexpresar el factor de transcripción SOX11 lo que facilita su identificación en el diagnóstico histológico de rutina⁴.

El LCM suele diagnosticarse en estadios clínicos avanzados (Ann Arbor III-IV) por su gran tendencia a diseminarse, siendo muy habitual la presencia de afectación extranodal hasta en el 90% de los casos, incluyendo la sangre periférica, médula ósea, anillo de Waldeyer y la afectación gástrica o intestinal en el momento del diagnóstico⁵. El LCM se considera una neoplasia potencialmente muy agresiva e incurable con las estrategias actuales de tratamiento. La mediana de supervivencia global es de 3-5 años. Aquellos pacientes que pueden recibir inicialmente estrategias de tratamiento intensivas que con frecuencia incluyen altas dosis de citarabina y trasplante autólogo presentan medianas de supervivencia global superiores, pero la recidiva continúa siendo prácticamente inevitable en todos los grupos de riesgo^{5,6}.

El índice pronóstico MIPI, diseñado específicamente para el LCM, discrimina a los pacientes de primera línea basándose en 4 criterios (edad, ECOG, lactato deshidrogenasa en sangre y recuento de leucocitos) entre 3 grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo) con una supervivencia distinta con medianas de 29 meses, 51 meses y no alcanzada, respectivamente⁷. Otros factores pronósticos son la proliferación del tumor elevada (Ki-67 $\geq 30\%$), las formas blastoides y las mutaciones de TP53^{8,9}, así como la progresión precoz de la enfermedad tras tratamiento dentro de los dos primeros años desde el diagnóstico¹⁰. Estos factores pronósticos no modifican, por el momento, el tratamiento del paciente¹¹.

El tratamiento inicial del LCM depende en gran medida de la edad y el estado general del paciente, lo que condicionará el uso de tratamientos intensivos que puedan incluir un trasplante autólogo en primera línea de tratamiento^{5,11,12}. La gran mayoría de pacientes con LCM no candidatos a un tratamiento intensivo reciben una inmunoterapia de inducción seguida de mantenimiento con rituximab en caso de respuesta⁵.

La selección del tratamiento de rescate en pacientes con LCM R/R se realiza teniendo en cuenta factores como las características pronósticas, la sensibilidad de la enfermedad al tratamiento previo y la duración de la respuesta, la edad, el estado general y las comorbilidades del paciente, y las características de la enfermedad. Actualmente, no se dispone de ningún tratamiento que se considere estándar en estos pacientes, si bien ibrutinib se ha convertido en la opción de rescate más habitual, especialmente en la primera recaída¹⁰. En los últimos años, además de los tratamientos ya existentes como esquemas de inmunoterapia cruzados con el tratamiento de primera línea, se utilizan fármacos entre los que se encuentran ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib (inhibidores irreversibles y covalentes de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK)), temsirólimus (inhibidor de m-TOR), lenalidomida (inmunomodulador análogo de talidomida) y bortezomib (inhibidor del proteosoma)^{5,10,11}. Otros fármacos, como venetoclax, no disponen de indicación autorizada en LCM, pero se utilizan en ciertos casos^{6,11,12}. Asimismo, han recibido autorización condicional de comercialización en el LCM R/R brexucabtagén autoleucel¹³ (terapia celular con receptor antigénico quimérico T (CAR-T)) y pirtobrutinib, un nuevo iBTK no covalente¹⁴.

El pronóstico de los pacientes con LCM R/R es desfavorable, puesto que se asocia típicamente a la aparición de resistencias al tratamiento, y las opciones de tratamiento disponibles consiguen, en el mejor de los casos, un control de la enfermedad que suele ser de corta duración. El pronóstico es particularmente desfavorable cuando el paciente ha progresado tras recibir un iBTK. La mediana de supervivencia global descrita con los tratamientos de rescate actuales en pacientes previamente tratados con un iBTK oscila entre los 2,3 y los 8,4 meses, según diversos estudios^{15,16,17,18}, suponiendo una de las principales necesidades médicas no cubiertas en LCM.



Pirtobrutinib (Jaypirca®)^{14,19}

Pirtobrutinib dispone de autorización condicional de comercialización en la UE en pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Fue designado como medicamento huérfano para el tratamiento del LCM en junio de 2021²⁰, pero se retiró del registro comunitario de designaciones huérfanas en 2023²¹.

Se comercializa como comprimidos recubiertos de 100 mg. La dosis recomendada es de 200 mg de pirtobrutinib por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. El tratamiento con pirtobrutinib debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La administración de pirtobrutinib debe interrumpirse cuando el paciente experimente ciertos eventos adversos establecidos en ficha técnica, especialmente de tipo hematológico, de grado 3 o superior.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, ni en aquellos con insuficiencia renal o hepática leve, moderada o grave. No existen datos en pacientes en diálisis.

Farmacología¹⁹

Pirtobrutinib es un inhibidor reversible y no covalente de la BTK. La BTK es una proteína de señalización de las vías del receptor de antígeno de células B (BCR) y del receptor de citoquinas. En las células B, la señalización de la BTK provoca la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de las células B. Pirtobrutinib se une a la BTK *wild type*, así como a la BTK con mutaciones C48I, lo que provoca la inhibición de la actividad quinasa de la BTK.

La principal vía de eliminación de pirtobrutinib es el metabolismo hepático, y se metaboliza en varios metabolitos inactivos mediante CYP3A4, UGT1A8 y UGT1A9. Pirtobrutinib es un inhibidor *in vitro* de P gp y BCRP.

Eficacia^{14,19}

Los resultados que han llevado a la aprobación condicional de pirtobrutinib en esta indicación proceden del ensayo LOXO-BTK-18001²². Se trata de un ensayo multicéntrico de fase I/II abierto y sin brazo comparador. Este ensayo está en curso e incluye dos partes: monoterapia y terapia combinada. La aprobación condicional se basa únicamente en la parte de monoterapia, que incluye la fase I de aumento y ampliación de dosis, así como la fase II. Dicha fase II está compuesta de varias cohortes, y la aprobación condicional que se analiza en este IPT se basa en las cohortes 1 y 7.

Los criterios de inclusión fueron, para todos los pacientes del ensayo, los siguientes: tener un ECOG 0-2, coagulación y función hepática adecuada, función renal adecuada (CICr \geq 30 ml/min). Los criterios de inclusión específicos de la parte de escalado de dosis de la fase I y de la fase II de expansión fueron: malignidad de células B histológicamente confirmada (p. ej., LLC, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no Hodgkin) que no hubiera respondido o fuera intolerante a \geq 2 regímenes previos de tratamiento estándar administrados en combinación o secuencialmente, o que hubiera recibido un régimen previo que contenía un iBTK cuando éstos están aprobado como tratamiento de primera línea, estado hematológico adecuado (recuento absoluto de neutrófilos \geq 0,75 \times 10⁹/L, recuento de plaquetas \geq 50 \times 10⁹/L y Hb \geq 8 g/dL sin necesidad de soporte transfusional, respuesta al tratamiento trasfusional). En cuanto a la cohorte 1 de la fase II, los pacientes debían tener un diagnóstico confirmado de LCM no blastoide con sobreexpresión documentada de ciclina D1 y/o t (11;14), y debían haber sido tratados previamente con un iBTK. Los incluidos en la cohorte 7, incluían otras neoplasias malignas de células B no incluidas en las otras cohortes, entre ellas, el MCL blastoide.

Se excluyeron pacientes que hubieran recibido recientemente otro agente en investigación o una terapia anticancerosa, así como aquellos que fueran a recibir terapia anticancerosa sistémica durante el ensayo (excepto la

terapia hormonal para el cáncer de mama y de próstata localizado), aquellos que hubieran recibido terapia CAR-T en los 60 días anteriores, en tratamiento con inmunosupresores, afectación del SNC por linfoma sistémico (excepto aquellos neurológicamente estables y sin evidencia de enfermedad, enfermedad cardiovascular significativa, pacientes que hubieran experimentado una hemorragia grave con un iBTK, tratamiento actual con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 y/o inhibidores potentes de P-gp, o en tratamiento previo con pirtobrutinib, entre otros.

El objetivo primario de la parte de fase I del estudio en monoterapia fue determinar la dosis máxima tolerada/dosis máxima recomendada para la fase II de pirtobrutinib en pacientes con leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LCP) o LNH previamente tratados. Los objetivos secundarios fueron determinar la seguridad y tolerabilidad de pirtobrutinib en monoterapia, incluidas las toxicidades agudas y crónicas, caracterizar las propiedades PK de pirtobrutinib en monoterapia, y evaluar la actividad antitumoral preliminar de pirtobrutinib como monoterapia basándose en la ORR evaluado por el equipo de investigación, de acuerdo con las directrices adecuadas según el tipo de neoplasia maligna de células B (en el caso del MCL, según los criterios de Lugano²³).

Para la fase II de monoterapia, el objetivo primario fue evaluar la actividad antitumoral preliminar de pirtobrutinib basada en la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por un comité independiente. Los objetivos secundarios incluyeron, entre otros, evaluar, para cada cohorte, la actividad antitumoral preliminar de pirtobrutinib mediante la determinación de la TRG evaluada por el investigador, la mejor respuesta global (MRG), duración de la respuesta (DDR) y supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el comité independiente y por el investigador, y la supervivencia global (SG), así como determinar la seguridad y tolerabilidad de pirtobrutinib. La TRG se definió como la proporción de pacientes cuya MRG fue respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP), basada en los criterios de Lugano. La MRG se definió como la designación de mejor respuesta para cada paciente registrada entre la primera dosis de pirtobrutinib y la fecha más temprana del corte de datos del 31 de enero de 2021, o la fecha de progresión documentada de la enfermedad.

Los pacientes recibieron pirtobrutinib en monoterapia en la fase I o en la fase II del ensayo. En la fase I, los pacientes recibieron pirtobrutinib a dosis de 25 a 300 mg una vez al día en ciclos de 28 días. En la fase II, los pacientes recibieron la dosis recomendada de 200 mg una vez al día.

El estudio reclutó un total de 164 pacientes con diagnóstico de LCM y el conjunto de análisis primario (PAS) para la evaluación de la eficacia se basó en los primeros 90 pacientes con LCM reclutados que no tenían afectación conocida del sistema nervioso central (SNC), habían sido tratados con un inhibidor de BTK previo, habían recibido una o más dosis de pirtobrutinib y tenían al menos un foco de enfermedad evaluable radiográficamente. La mediana de edad era de 70 años (rango: 46 a 87 años), el 80 % eran varones, el 84,4 % eran de raza blanca, y el 67,8 % tenían una puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0. La puntuación del Índice Pronóstico Internacional simplificado de MCL (sMIPI) fue baja en el 22,2 %, intermedia en el 55,6 % y alta en el 22,2 % de los pacientes. Los pacientes tenían una mediana de 3 líneas de tratamiento previas (rango: 1 a 8), siendo el motivo de la interrupción del tratamiento previo más reciente con un iBTK la progresión en el 81,1 % de los pacientes y la intolerancia en el 13,3 %. El 95,6 % de los pacientes recibió tratamiento previo anti CD20, el 87,8 % quimioterapia, el 18,9 % trasplante autólogo de células madre, el 4,4 % trasplante alogénico de células madre, el 15,6 % un inhibidor de BCL2 y el 4,4 % recibió tratamiento con terapia CAR-T. El 38,9% de los pacientes presentaba afectación extraganglionar y el 26,7% tenía una masa tumoral mayor o igual a 5 cm.

De los 164 pacientes con LCM incluidos en el estudio, 9 tuvieron una reducción de dosis, incluidos 6 pacientes respondedores que pudieron seguir en tratamiento y mantener una respuesta duradera tras reducciones de dosis a 150 mg, 100 mg o 50 mg al día.

Los pacientes recibieron pirtobrutinib hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable u otro motivo de interrupción del tratamiento. A los pacientes con progresión de la enfermedad documentada se les permitió

continuar el tratamiento con pirtobrutinib si toleraban el fármaco del estudio y, en opinión del investigador, obtenían un beneficio clínico de la continuación.

Las evaluaciones de la eficacia incluyen la evaluación del tumor (radiológica y de laboratorio) cada 8 semanas a partir del tercer ciclo hasta el duodécimo, luego cada 12 semanas a partir de entonces durante 1 año, y después cada 6 meses, de acuerdo con los criterios definidos para la enfermedad. Además, se realizó una evaluación inicial de la respuesta el primer día del segundo ciclo y una evaluación confirmatoria de la respuesta a las 8 semanas después de la primera evaluación tumoral que muestre al menos RP. Se requiere una visita al final del tratamiento (EOT) dentro de los 7 días siguientes a la última dosis de pirtobrutinib o a la decisión de finalizar el tratamiento. Además, se realizó una visita de seguimiento de seguridad entre 4 y 5 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio para determinar el estado de cualquier EA no resuelto.

Resultados de eficacia

La TRG, evaluada por un comité independiente, fue del 56,7% (IC 95%: 45,8%; 67,1%); el 18,9% de los pacientes alcanzaron respuesta completa y el 37,8%, respuesta parcial. En cuanto al análisis de la TRG por el investigador, que fue una variable secundaria clave, fue del 52,2% (IC 95%: 41,4%; 62,9%), mientras que el 27,8% de los pacientes alcanzaron respuesta completa y el 24,4%, respuesta parcial según este análisis.

Se observaron diferencias entre las evaluaciones del comité independiente y del investigador, aunque el coeficiente Kappa para la respuesta global se estimó en 0,84 (IC 95%: 0,73; 0,95), lo que indica una buena concordancia entre las dos evaluaciones.

La mediana de DDR fue de 17,61 meses (IC 95%: 7,29; 27,24) según el análisis del comité independiente. Las tasas de DDR a los 12 y 18 meses fueron del 58,0% (IC95%: 41,0%; 71,7%) y del 44,6% (IC 95%: 26,5%; 61,2%), respectivamente. Según el análisis de investigador, la mediana de DDR fue de 11,93 meses (IC 95%: 5,55; NE), y las tasas de DDR a los 12 y 18 meses fueron del 47,6% (IC 95%: 31,9%; 61,8%) y del 43,7% (27,7%; 58,6%), respectivamente.

Las medianas de tiempo hasta la respuesta (THR) y tiempo hasta la mejor respuesta (THMR) según el análisis del comité independiente fueron de 1,87 (rango intercuartílico (RIC): 1,84; 1,87) y 1,87 (RIC: 1,84; 2,23) meses, respectivamente, mientras que, según el análisis del investigador, fueron de 1,87 (RIC: 1,84; 1,94) y 1,87 (RIC: 1,84; 3,71).

La mediana de SG fue de 23,49 meses (IC 95%: 15,90; NE). Las tasas de SG a los 12 y 18 meses fueron del 69,1% (IC95%: 57,7%; 78,0%) y del 59,0% (IC95%: 47,0%; 69,1%), respectivamente.

Según el análisis del comité independiente, la mediana de SLP fue de 7,36 meses (IC 95%: 5,32; 13,34). Las tasas de SG a los 12 y 18 meses fueron, respectivamente, del 39,4% (IC95%: 27,5%; 51,0%) y del 34,6% (IC95%: 22,6%; 46,8%). Por su parte, según el análisis del investigador, la mediana de SLP fue de 5,32 (IC95%: 3,71%; 7,62%). Las tasas de SG a los 12 y 18 meses fueron, respectivamente, del 31,4% (IC 95%: 21,3%; 42,0%) y del 28,2% (IC 95%: 18,4%; 38,7%).

Resultados por subgrupos

Se realizó un análisis por subgrupos en el que se analizó la influencia de numerosos aspectos, como la histología del tumor, el ECOG, la puntuación sMIPI, el número de líneas previas de tratamiento, las razones del fin de tratamiento con el anterior iBTK, etc., en cuanto a los resultados en la variable TRG. Sin embargo, ni la última versión del plan de análisis estadístico, ni el protocolo del ensayo, preespecificaron un análisis de subgrupos para el ensayo pivotal, por lo que este análisis carece de poder para detectar diferencias entre subgrupos, ni siquiera en un contexto exploratorio.

Seguridad¹⁴

Para el análisis primario de seguridad, se agrupan los datos de seguridad de los pacientes de la fase 1, todos los niveles de dosis y los datos de la fase 2 en monoterapia. Se analizaron las poblaciones OMTSAS (n= 725) (todos los pacientes que recibieron pirtobrutinib en monoterapia, independientemente de si padecían LCM u otras neoplasias malignas de células B) y MSAS (n=164) (todos los pacientes con LCM que recibieron pirtobrutinib). La última fecha de corte de datos es el 29/07/2022.

El 91,0% de los pacientes con LCM tratados con pirtobrutinib sufrió algún EA durante el ensayo, mientras que el 66,9% de los pacientes sufrió algún EA que se relacionó con pirtobrutinib.

El 50,0% de los pacientes sufrieron algún EA clasificado como EA generales y del sitio de administración, así como infecciones o infestaciones, mientras que el 46,3% sufrió algún EA gastrointestinal. Otros EA frecuentes fueron los trastornos respiratorios (36,0%), los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (32,3%), los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (25,6%), los trastornos del sistema nervioso (24,4%), los trastornos de la sangre y del sistema linfático (24,4%), y los trastornos del metabolismo y la nutrición (21,3%), entre otros.

En la población total de seguridad, los EA más frecuentes fueron fatiga (26,3%), diarrea (22,1%) y contusión (19,0%). Otros EA frecuentes fueron disnea, tos, artralgia, dolor de espalda, pirexia, edema periférico, dolor abdominal y cefalea.

Los EA relacionados con el tratamiento con una incidencia $\geq 5\%$ estaban relacionados con acontecimientos gastrointestinales (diarrea), acontecimientos hematológicos (disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia), contusión y fatiga.

Los EA de grado 3/4 se relacionaron principalmente con trastornos hematológicos y del sistema linfático, y con infecciones e infestaciones.

Los EA de grado 3/4 relacionados con la toxicidad hematológica fueron disminución del recuento de neutrófilos (8,5%), disminución del recuento de plaquetas (5,5%), anemia (4,9%), neutropenia (3,7%), leucocitosis (3,7%), neutropenia febril (1,2%) y trombocitopenia (1,2%).

Los EA de grado 3/4 relacionados con infecciones fueron neumonía (7,9%), sepsis (3,0%), neumonía por COVID-19 (2,4%) y COVID-19 (2,4%).

Otros EA grado 3/4 que se produjeron en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron fatiga, lesión renal aguda, aumento de ALT, hipotensión, fibrilación auricular e infusión pleural. Además, se produjo insuficiencia respiratoria de grado 3/4 en un 2,4%, y disnea en un 3,6%.

En la población OMTSAS, 45 pacientes (el 6,2%) presentaron un EA con desenlace mortal en los 28 días siguientes a la última dosis de pirtobrutinib. Más de la mitad de estos EA mortales pertenecían al grupo SOC de infecciones e infestaciones (64,4%), de los cuales la mitad estaban relacionados con COVID-19 (51,7%). Los EA mortales considerados como relacionados con pirtobrutinib por el investigador se observaron en 4 pacientes y fueron todos de naturaleza infecciosa (incluyeron neumonía por COVID-19, neumonía necrotizante, insuficiencia respiratoria y shock séptico relacionado con *Enterococcus faecium*).

Los eventos adversos de especial interés (AESI) se identificaron basándose en el perfil de seguridad conocido de otros iBTK, la toxicología no clínica y los datos de seguridad emergentes durante la realización del estudio. Se incluyeron los siguientes AESI, que se presentaron con las siguientes frecuencias en la población OMSAS: citopenias (específicamente neutropenia (15,5%), anemia (24,7%) y trombocitopenia (14,9%)), infecciones (54,5%), hemorragias (incluidos hematomas (23,2%) y hemorragias (18,6%) y la fibrilación auricular y aleteo auricular (1,2%).

En la población MSAS, 6 pacientes (3,7%) tuvieron una segunda neoplasia maligna (1 carcinoma escamoso anal no resuelto, 3 carcinomas basocelulares, 2 melanomas, 1 carcinoma urotelial recurrente). Cuatro pacientes tuvieron un EA

de grado 2 y los otros dos pacientes tuvieron cada uno un EA grado 1 y uno grado 3. 1/6 de los acontecimientos se consideró como EA grave (carcinoma urotelial recurrente) pero ninguno se consideró relacionado con pirtobrutinib. Un acontecimiento de los 6 requirió la interrupción de pirtobrutinib (carcinoma de células escamosas), que fue la única modificación de la dosis; cabe señalar que, en el MSAS, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición fue de 57,43 semanas, muy por encima de la mediana de la duración del tratamiento, que fue de 4,5 meses.

En la población OMTSAS, se produjo síndrome de lisis tumoral en 4 pacientes, de los cuales uno era un paciente con LLC que recibió pirtobrutinib en asociación con venetoclax y presentó dos episodios de SLT. Además, según informó el solicitante, se produjo un caso de SLT mortal en un paciente con linfoma folicular que se consideró relacionado con pirtobrutinib. Este caso se notificó en un ensayo independiente en China que no forma parte del conjunto de datos de seguridad para la solicitud de autorización de condicional comercialización de pirtobrutinib.

Se consideró la linfocitosis como un EA compuesto de leucocitosis, aumento del recuento de linfocitos, linfocitosis y aumento del recuento de leucocitos. En las poblaciones OMTSAS y MSAS, el 4,8% y el 6,1% de los pacientes, respectivamente, experimentaron linfocitosis, la mayoría de grado 3 y un paciente experimentó un evento de grado 4. Además, la mayoría de los EA de la población MSAS (8 de los 10) se consideraron relacionados con pirtobrutinib y 3 de ellos se consideraron EA graves. En 3 de los pacientes, la linfocitosis se manejó mediante la interrupción del tratamiento. El tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un EA de linfocitosis fue corto en general, dentro de las primeras 4 semanas y con una mediana de tiempo hasta la primera aparición de 1,14 semanas, de forma similar a lo que ocurre con otros IBTK.

La hipertensión fue el evento cardíaco más frecuente (se produjo en el 9,5% de los pacientes incluidos en la población OMTSAS, alcanzando el grado 3 en el 2,8%, y en el 3,7% de los pacientes MSAS, alcanzando únicamente grados 1 o 2). Aproximadamente un tercio de los EA de hipertensión se consideraron relacionados con pirtobrutinib. La mayoría de los acontecimientos se produjeron después de 12 semanas, y sólo en unos pocos casos se manejaron los episodios de hipertensión con la interrupción de pirtobrutinib.

La taquiarritmia supraventricular se produjo en un 2,9% de los pacientes de la población OMTSAS (siendo el 0,6% de grado 3 o superior), y en un 2,4% de los pacientes de la población MSAS (sólo se detectaron EA grado 1 ó 2, y 2 EA se consideraron relacionados con pirtobrutinib). La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición fue de 3,14 semanas en MSAS. En general, la mayoría de los episodios de taquiarritmia supraventricular se trataron sin modificar la dosis.

La insuficiencia cardíaca se produjo en el 1,4% de los pacientes en el OMTSAS, siendo la mitad de los casos de grado 1/2 y la otra mitad de grado 3/4. En el MSAS, se produjo insuficiencia cardíaca de grado 2 en un paciente y se consideró relacionada con pirtobrutinib. No se observaron acontecimientos de grado 5, y ninguno de los EA que se produjo en la población MSAS se consideró grave. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición fue de aproximadamente 12 semanas. En general, la insuficiencia cardíaca se trató con una reducción de la dosis en los pacientes de la población MSAS.

Se produjeron arritmias ventriculares en el 0,7% de los pacientes de la población OMTSAS, y en el 0,6% de la población MSAS (que se consideró relacionado con pirtobrutinib). Todos los eventos fueron de grado 1 ó 2. 2 acontecimientos en OMTSAS. Ninguno de los acontecimientos se consideró grave y no se produjo ningún acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo de aparición fue de aproximadamente 16 semanas.

Se produjeron casos de erupción cutánea en el 8,5% de los pacientes del MSAS. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 ó 2, y sólo un paciente de la población MSAS experimentó un EA de grado 3. Aproximadamente la mitad de los EA se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio. Ninguno de los EA se consideró grave y no se produjo ningún EA de grado 4 ó 5. En la mayoría de los casos, las erupciones cutáneas se trataron sin modificación de la dosis. La mediana del tiempo de aparición fue de aproximadamente 6 semanas.

Se dispone de datos de frecuencia de EA según ciertos intervalos de edad (< 65 años, entre 65 y 74 años, entre 75 y 84 años, y >85 años) en la población OMTSAS. Se ha de considerar que los grupos de pacientes entre 75 y 84 años, y especialmente el grupo > 85 años, incluían muchos menos pacientes que los restantes, dificultando las comparaciones.

La frecuencia total de EA fue ligeramente superior en los intervalos de edad entre 65 y 74 años, entre 75 y 84 años, y < 85 años, respecto de los pacientes <65 años. También fueron superiores las frecuencias de EA graves en estos intervalos de edad. En cuanto a grupos de EA concretos, y teniendo en cuenta las diferencias entre los pacientes <65 años y entre 65 y 74 años, en general se vió una ligera tendencia a una mayor aparición de EA a medida que aumentaba la edad (p. ej., en infecciones, EA cardíacos, síndrome anticolinérgico, etc.), mientras que no se observó esta tendencia en ciertos EA (p. ej. EA del sistema nervioso, EA vasculares, etc.).

Se incluyeron como riesgos importantes identificados las hemorragias severas, las infecciones severas, y la fibrilación auricular y el aleteo auricular. Como riesgos potenciales importantes, se incluyeron las neoplasias secundarias distintas al cáncer de piel distinto de melanoma.

A pesar de las limitaciones derivadas de la exposición limitada de pirtobrutinib en la población diana prevista, consecuencia de la baja prevalencia de la indicación estudiada, y de la naturaleza no comparativa del ensayo pivotal, que dificulta la evaluación de la causalidad, el perfil general de seguridad de pirtobrutinib parece ser coherente con el de los iBTK anteriormente autorizados. Las principales toxicidades están relacionadas con toxicidad hematológica de alto grado e infecciones y EA gastrointestinales de bajo grado. Los resultados del ensayo fase III podrán aclarar los aspectos de seguridad que no quedan totalmente resueltos por el momento.

Limitaciones, validez y utilidad práctica²⁴

El ensayo pivotal BRUIN presenta ciertas limitaciones, entre las que destacan la ausencia de brazo comparador, el tamaño relativamente pequeño de la muestra y el seguimiento limitado en el tiempo. Sin embargo, en el contexto de una autorización condicional de comercialización y dada la baja prevalencia de la enfermedad, el mal pronóstico de la población refractaria a otros iBTK y la escasez de opciones de tratamiento en este escenario, estas limitaciones se podrían considerar justificadas. El uso de una cohorte histórica como control, a pesar de suponer ciertas limitaciones de por sí, podría al menos haber facilitado la estimación aproximada del beneficio clínico comparativo que supone pirtobrutinib frente a otros comparadores.

Además, se introdujeron modificaciones importantes en el protocolo del estudio y se elaboraron dos planes de análisis estadístico en paralelo con falta de coherencia entre sí en las especificaciones y en los que no se incluyeron planes de ajuste de multiplicidad. Por otra parte, dichos planes de análisis estadístico se finalizaron tarde y se revisaron poco antes de la realización del análisis primario, con actualizaciones críticas del tamaño de la muestra y de la fecha de corte del análisis. Por último, las poblaciones utilizadas como base para el análisis de eficacia (PAS) y los análisis de seguridad incluyeron pacientes que no recibieron la dosis objetivo de 200 mg al día. El CHMP señaló la coherencia de los resultados que se han realizado en las distintas poblaciones de análisis y fechas de corte, lo que proporciona cierta tranquilidad sobre la solidez de los resultados de la TRG en la población de pacientes con LCM.

Asimismo, las reglas de censura de la SLP no se ajustaron a lo que indican las directrices europeas, si bien el TAC presentó un análisis de sensibilidad de la SLP más acorde con el principio de intención de tratar.

Discusión

El MCL es un subtipo raro y agresivo de LNH, generalmente incurable con las terapias disponibles actualmente. El estándar de tratamiento en primera línea en pacientes jóvenes (≤ 65 años) sin comorbilidades relevantes y con necesidad de terapia serían esquemas de inmunoterapia intensivos basados en combinaciones con citarabina seguidos de una consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y mantenimiento con rituximab. Esta aproximación incrementa significativamente la tasa de respuestas completas (80-90%) y la supervivencia libre de progresión (SLP) hasta los 7 años. La toxicidad de estos tratamientos es elevada, con una mortalidad del 5% e imposibilidad de completar el tratamiento previsto entre un 13-30% de los pacientes por lo que no es aplicable a la gran mayoría de pacientes con LCM. Los pacientes no candidatos a un tratamiento intensivo reciben esquemas de inmunoterapia (p. ej. R-CHOP, VR-CAP, R-Bendamustina, R-BAC, etc.), seguido de mantenimiento con rituximab en caso de respuesta.

Actualmente, no se dispone de ningún tratamiento considerado estándar en LCM R/R. Entre los tratamientos más utilizados en primera recaída se encuentra ibrutinib, al que recientemente se han unido otros iBTK como acalabrutinib y zanubrutinib, mientras que también se utilizan esquemas de inmunoterapia con agentes sin resistencia cruzada con los medicamentos recibidos en inducción, y otros medicamentos como bortezomib, temsirólimus y lenalidomida, entre otros. El trasplante alogénico sigue teniendo un papel como consolidación tras la respuesta al tratamiento de rescate en pacientes jóvenes, y en los últimos años, se ha autorizado una terapia CAR-T anti-CD19, brexucabtagén autoleucel.

En el ensayo pivotal que se presentó para la autorización europea de ibrutinib en LCM R/R, la TRG fue del 68%, con una RC del 21% y una mediana de SLP de 13,0 meses. Su uso en primera recidiva o progresión se asocia a una SLP de poco más de dos años en pacientes de riesgo bajo o intermedio. Además, ibrutinib se ha asociado a un mejor pronóstico frente a opciones como R-BAC en cuanto a SLP y SG en los pacientes con una progresión precoz (antes de 2 años del diagnóstico de LCM)¹⁰.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es el único tratamiento con potencial curativo en el LCM en la actualidad. Su papel está limitado por su elevada toxicidad, por lo que su uso se limita a pacientes jóvenes y con buena situación clínica. El procedimiento tiene una mortalidad muy importante (alrededor del 30-40%) y un riesgo de recidiva acumulado del 40% a los 5 años. Se reserva para pacientes jóvenes con buena situación clínica y LCM en recaída/refractario como consolidación tras el tratamiento de rescate en aquellos pacientes que alcanzan al menos una respuesta parcial^{10,11}. Estudios retrospectivos muestran que tan solo entre el 17% y el 23% de los pacientes jóvenes que progresan tras tratamiento intensivo acaban recibiendo un trasplante alogénico¹⁰.

Sin embargo, queda pendiente de esclarecer cuál sería el tratamiento más adecuado en pacientes que hayan fracasado a la terapia de rescate con un iBTK. La resistencia primaria a ibrutinib parece producirse en un tercio de todos los pacientes y la resistencia adquirida parece ser universal. Aunque se han identificado mutaciones en el sitio de unión a BTK, los mecanismos de resistencia a ibrutinib siguen sin estar claros y probablemente sean múltiples¹⁶. Además, los pacientes con progresión de la enfermedad tras dos o más líneas de tratamiento son un grupo de alto riesgo con una mediana de tiempo hasta la recaída disminuida.

Brexucabtagén autoleucel ha recibido autorización condicional de comercialización como tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico que incluyan un iBTK. Los resultados de eficacia proceden del ensayo ZUMA-2, un ensayo fase II sin comparador, con un número pequeño de pacientes (n=68) y una mediana de seguimiento de 12,3 meses para el análisis primario de eficacia²⁵, si bien se han publicado los resultados de un análisis a más largo plazo (mediana de seguimiento de 35,6 meses)²⁶. Los pacientes debían haber recibido hasta cinco tratamientos previos para el LCM, incluyendo quimioterapia, un anti-CD20 y un iBTK (ibrutinib o acalabrutinib). Durante el ensayo, 25 de los pacientes recibieron una terapia puente con dexametasona, ibrutinib o acalabrutinib, mientras que todos ellos recibieron quimioterapia de acondicionamiento con ciclofosfamida y fludarabina previa a la

infusión de una dosis única de brexucabtagén autoleucel. En el análisis primario de eficacia, en la población ITT (todos los pacientes a los que se había realizado leucoaféresis) se obtuvo una TRG del 84% y una tasa de RC del 59%. No se alcanzó la mediana de DDR, y el límite inferior del IC 95% fue de 10,4 meses. La mediana de SLP fue de 16,2 meses (IC 95%: 9,9; NE) y no se alcanzó la mediana de SG. Por su parte, en el análisis a largo plazo, en la población ITT modificada (todos los pacientes tratados con cualquier dosis de brexucabtagén autoleucel) la TRG fue del 91%, con una tasa de RC del 68% y la mediana de DDR fue de 28,2 meses, y las medianas de SLP y SG fueron de 25,8 meses y de 46,6 meses, respectivamente; y en la población ITT la TRG fue del 84%, con una tasa de RC del 62% y medianas de SLP y SG de 24,0 meses y de 47,4 meses, respectivamente. Este ensayo presentó limitaciones importantes, entre las que destaca la falta de brazo comparador, el bajo número de pacientes incluidos y la baja proporción de mujeres (aproximadamente el 20%).

En cuanto a la seguridad, los EA más frecuentes en el análisis primario fueron pirexia (93%), hipotensión (56%), escalofríos (39%), temblor (38%), hipoxia (37%), anemia (34%), neutropenia (33%), taquicardia (30%) y encefalopatía (26%). Por otro lado, los EA más relevantes que se relacionaron con el tratamiento del estudio fueron SLC, neurotoxicidad, citopenias, infecciones e hipogammaglobulinemia. Los EA grado ≥ 3 o superior fueron muy frecuentes (>90% de los pacientes). En el análisis a largo plazo no se detectaron nuevas señales de seguridad.

La indicación de comercialización autorizada condicionalmente para brexucabtagén autoleucel es muy similar a la de pirtobrutinib (pacientes con LCM R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluyendo un iBTK vs. pacientes con LCM R/R que hayan sido tratados previamente con un iBTK), dado que ibrutinib suele ser la primera opción de tratamiento en pacientes con LCM R/R y que las terapias de inducción más comunes suelen estar basadas en esquemas de quimioinmunoterapia, con un tratamiento de consolidación con un iBTK o un anti-CD20.

Asimismo, el propio proceso de elaboración de brexucabtagén autoleucel (leucoaféresis, transducción y expansión celular, etc.), así como el propio acondicionamiento del paciente conllevan un cierto tiempo desde la prescripción hasta la administración del fármaco que puede ser relevante en la práctica (en el ensayo pivotal, la mediana del tiempo desde la leucoaféresis hasta la perfusión de brexucabtagén autoleucel fue de 27 días [intervalo: de 19 a 74 días, a excepción de un caso a los 134 días]), mientras que la propia naturaleza de molécula química de pirtobrutinib supondría un proceso más rápido en dicho sentido, permitiendo un inicio de la terapia prácticamente simultáneo a la prescripción.

Se ha de considerar que, a fecha de redacción de este informe, brexucabtagén autoleucel no está disponible en España.

Aunque pirtobrutinib se dirige a la BTK, se trata del primer fármaco de unión no covalente, y por lo tanto, en teoría no presentaría resistencia cruzada frente a otros iBTK. Dado que, en el momento de redacción de este informe, no se dispone de datos que permitan posicionar el uso de un iBTK covalente tras la progresión con otro iBTK covalente, pirtobrutinib sería actualmente el único iBTK que podría utilizarse en dicho contexto.

Actualmente, el LCM R/R en pacientes que han sido tratados con un iBTK y han sufrido una recaída o son refractarios a dicho tratamiento supone un escenario clínico de muy mal pronóstico en el que el tratamiento estándar no está totalmente definido y que representa una necesidad médica no suficientemente cubierta con las opciones de tratamiento disponibles.

La única comparación directa publicada entre opciones terapéuticas en LCM en recidiva o refractario (LCM R/R) es un ensayo aleatorizado fase III que comparó temsirólimus frente a ibrutinib, siendo favorable a este último tanto en términos de respuesta como toxicidad²⁷. Un estudio de cohortes que incluyó 261 pacientes en primera progresión o recidiva determinó que ibrutinib y el esquema de inmunoterapia R-BAC (rituximab, bendamustina y citarabina) eran los tratamientos de rescate asociados a una mejor SLP (medianas de 24 y 25 meses)¹⁰.

No existen comparaciones indirectas en cohortes históricas con un número relevante de casos que permitan objetivar la respuesta y evolución de los pacientes con LCM en R/R tras el fracaso a inhibidores de BTK. Los tratamientos de rescate aplicados son muy heterogéneos, incluyendo regímenes de inmunoterapia intensiva, combinaciones basadas en bendamustina, CHOP o bortezomib, otros fármacos dirigidos como lenalidomida o ensayos clínicos. En un metaanálisis a partir de 6 estudios publicados, incluido en el informe público europeo de evaluación (EPAR) de brexucabtagén autoleucel en LCM R/R¹³, se identificó a 255 pacientes que recibieron rescate tras la discontinuación de ibrutinib alcanzando una TRG del 28% (IC 95%: 23%; 34%). Sin embargo, existe heterogeneidad entre los diversos estudios y no se puede verificar la representatividad de estos datos históricos para la población tratada con brexucabtagén autoleucel o pirtobrutinib. De igual forma, tampoco se disponen de datos comparativos históricos de supervivencia en este contexto, aunque los datos descritos en la literatura son desfavorables y se describen supervivencias de muy corta duración, en general inferiores a un año, incluso con estrategias intensivas de rescate con R-BAC y trasplante alogénico (mediana de SLP de 10,1 meses (IC 95 %: 6,9; 13,3) y mediana de SG de 12,5 meses (IC 95 %: 11,0; 14,0))²⁸. Otras opciones de tratamiento terapéuticas dirigidas utilizadas en esta situación, algunas de ellas utilizadas fuera de indicación autorizada, como venetoclax²⁹ o lenalidomida en combinación con rituximab³⁰, se asocian a una baja tasa de respuestas de corta duración y una pobre supervivencia. Venetoclax en esta población de pacientes alcanza una RG del 53% que incluye un 18% de RC, con una mediana de SLP de 3 meses y de SG de 9 meses²⁹. Por otro lado, los resultados agrupando lenalidomida en monoterapia y en combinación alcanzan una tasa de RG del 29% con una duración de la respuesta mediana de 4 meses³⁰.

Las limitaciones que presenta el ensayo pivotal, especialmente la falta de un grupo control, dificultan la valoración del beneficio clínico que podría suponer pirtobrutinib en este escenario. La TRG (56,7%) es numéricamente superior a las que se alcanzaron en pacientes con LCM R/R tras otras opciones de tratamiento como regímenes de quimioinmunoterapia, lenalidomida, bortezomib, etc. que se tuvieron en cuenta en el metanálisis incluido en el EPAR de brexucabtagén autoleucel^{15,16,17,18,13}, aunque sin embargo es numéricamente inferior a la obtenida con brexucabtagén autoleucel en este mismo escenario (TRG en la población ITT=84% en el análisis primario en el análisis a largo plazo)²⁶. La mediana de la duración de la respuesta con pirtobrutinib (aproximadamente 18 meses según el comité de análisis independiente y unos 12 meses según el investigador) fue relativamente corta, e inferior a la obtenida en el ensayo pivotal de brexucabtagén autoleucel (28,2 meses en la población mITT)^{13,26}. Por su parte, la mediana de SLP (7,36 meses) fue numéricamente inferior a la de brexucabtagén autoleucel (16,2 meses en el análisis primario y 24,0 meses en el análisis a largo plazo, población ITT), y la mediana de SG fue de 23,49 meses, frente a 47,4 meses en el análisis a largo plazo de la población ITT de brexucabtagén autoleucel)²⁶. No obstante, si bien la TRG de los pacientes tratados con brexucabtagén autoleucel en el ensayo ZUMA-2 sería más alta que la de los pacientes tratados con pirtobrutinib en el ensayo BRUIN, en la práctica clínica muchos pacientes, especialmente aquellos más frágiles, no podrían ser candidatos al tratamiento con CAR-T por el perfil de EA asociados, incluyendo SLC.

Sin embargo, se ha de considerar que no es metodológicamente correcto comparar la eficacia de los fármacos entre utilizando únicamente los resultados de variables de eficacia sin analizar previamente las características de los estudios, su calidad, y las poblaciones incluidas, la definición exacta de cada variable en cada uno de ellos, y después realizar una comparación indirecta ajustada, por lo que sólo podemos hablar de estimaciones generales.

Por tanto, los pacientes con MCL R/R que presentan resistencia primaria o secundaria a un iBTK covalente representan actualmente la mayor necesidad médica no cubierta en esta enfermedad. En los pacientes que progresan tras el tratamiento del MCL R/R con un primer iBTK, pirtobrutinib proporciona una opción de tratamiento que no parece presentar resistencia cruzada con otras opciones de tratamiento, debido a las diferencias en el mecanismo de acción. Pirtobrutinib podría suponer una nueva opción de tratamiento en la indicación autorizada, aportando un beneficio clínico que por el momento parece ser moderado pero que aún así podría ser significativo dado el mal pronóstico de los pacientes con LCM R/R que han fracasado a un iBTK.

Conclusión

Los pacientes con MCL R/R disponen de opciones terapéuticas limitadas y su pronóstico es muy desfavorable. La población del ensayo pivotal BRUIN había recibido una mediana de 3 líneas previas de terapia sistémica, incluyendo un iBTK, y es representativa de la población diana prevista en la práctica clínica. La TRG obtenida es numéricamente superior a las que se alcanzaron en pacientes con LCM R/R tras otras opciones de tratamiento como regímenes de quimioinmunoterapia, lenalidomida, bortezomib, etc., pero numéricamente inferior a la obtenida en el ensayo pivotal de brexucabtagén autoleucel en este mismo escenario. Las medianas de SLP y de SG son numéricamente inferiores a la de brexucabtagén autoleucel. El perfil general de seguridad de pirtobrutinib parece ser coherente con el de los iBTK anteriormente autorizados. Los principales EA detectados en el ensayo fueron de tipo hematológico, infeccioso y gastrointestinal.

El ensayo pivotal presenta diversas limitaciones, entre las que destacan la naturaleza no comparativa del ensayo pivotal y otras cuestiones metodológicas. Existe una gran dificultad a la hora de posicionar entre sí las diferentes opciones de tratamiento disponibles en LCM R/R, más aún teniendo en cuenta que el estudio pivotal de pirtobrutinib carece de brazo comparador, o al menos de una cohorte histórica robusta con la que poder estimar una comparación.

Teniendo en cuenta factores como la escasez de opciones de tratamiento que hayan demostrado eficacia y seguridad en este indicación, el pronóstico desfavorable que presentan estos pacientes, que se trata de una autorización de comercialización condicional, y con los datos preliminares disponibles en el momento de redacción de este informe, pirtobrutinib es, por el momento, una opción de tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o refractario, que hayan sido tratados previamente al menos con dos líneas de tratamiento, siendo al menos una de ellas un iBTK covalente (ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib). El tratamiento con pirtobrutinib debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. No se dispone de evidencia en aquellos pacientes con enfermedades cardiovasculares significativas ni en aquellos que hubieran tenido EA graves de sangrado con un iBTK, así como en los que presentaban ECOG superior a 2.

Se excluyeron del ensayo pivotal aquellos pacientes que hubieran recibido en los últimos 6 meses brexucabtagén autoleucel, y sólo 4 pacientes de la población PAS (el 4,4%) habían recibido previamente un tratamiento con algún otro CAR-T. Por tanto, no es posible, por el momento, posicionar pirtobrutinib en pacientes con LCM R/R que hayan recibido previamente tratamiento con brexucabtagén autoleucel.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Esquema del ensayo LOXO-BTK-18001

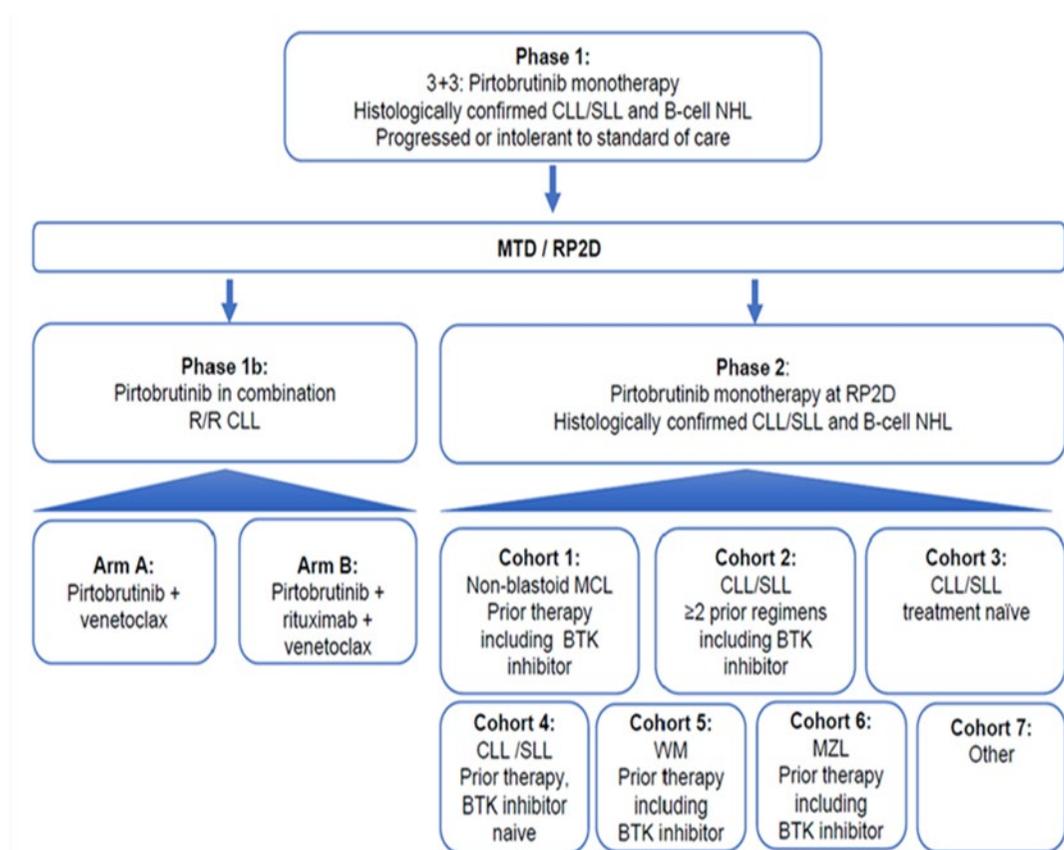


Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Pirtobrutinib ¹⁹	Brexucabtagén autoleucel ³¹	Bortezomib ³² (± R-CAP) ¹	Lenalidomida ³³ ±RTX	Temsirólimus ³⁴
Presentación	Comprimidos recubiertos 100 mg	Dispersión para perfusión 0,4-2x10 ⁶ células	Polvo para solución inyectable 1, 2,5 mg y 3,5 mg Solución inyectable 2,5mg/1 ml y 3,5 mg/1,4 ml	Cápsulas duras 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25 mg	Concentrado para solución para perfusión 30 mg
Posología	Recomendada: 200 mg/día	Dosis objetivo: 2x10 ⁶ células CAR-T anti-CD19 viables/kg peso corporal	Dosis recomendada: 1,3 mg/m ² dos veces por semana durante dos semanas, seguido de 10 días de descanso. Se recomiendan seis ciclos de tratamiento	Dosis inicial recomendada: 25 mg/día en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días.	Recomendada: 175 mg/semana durante 3 semanas, seguido de dosis semanales de 75 mg
Indicación aprobada en FT o no	Sí (autorización condicional de comercialización) en LCM R/R	Sí (autorización condicional de comercialización) en LCM R/R	LCM	Sí en LCM R/R	Sí en LCM R/R
Efectos adversos*	Muy frecuentes: neutropenia, trombocitopenia, anemia, hemorragias, hematomas, contusión, diarrea, dolor abdominal, náusea, erupción, artralgia, fatiga Frecuentes: neumonía, infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, linfocitosis, cefalea, fibrilación auricular/aleteo	Muy frecuentes: infecciones por patógenos inespecíficos, bacterianas, fúngicas y víricas, leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril, síndrome de liberación de citoquinas, hipogammaglobulinemia, hipofosfatemia, disminución del apetito, hipomagnesemia, hiperglucemia, delirio, ansiedad,	Muy frecuentes: neumonía, trombocitopenia, neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia, pérdida de apetito, neuropatía periférica sensitiva, disestesia, neuralgia, náuseas y vómitos, diarrea, estomatitis, estreñimiento, trastorno capilar, pirexia, fatiga, astenia Frecuentes: sepsis, herpes zóster, infección por virus Herpes,	Muy frecuentes: infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, nasofaringitis, neumonía, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia, disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia, disnea, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, exantemas, prurito, espasmos musculares, dolor de espalda, fatiga, astenia, edema periférico, síndrome	Muy frecuentes: infecciones bacterianas y víricas, neumonía, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito, hipopotasemia, insomnio, disgeusia, dolor de cabeza, disnea, epistaxis, tos, náuseas, diarrea, estomatitis, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, exantema, artralgias, dolor lumbar, fatiga, edema, astenia, mucositis, pirexia, dolor, escalofríos,

	<p>auricular, hematuria, epistaxis, hematomas, petequias</p>	<p>insomnio, encefalopatía, temblores, cefalea, afasia, mareos, neuropatía, taquicardia, bradicardias, hipotensión, hipertensión, hemorragia, tos, disnea, derrame pleural, hipoxia, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, dolor oral, erupción, trastorno de la piel, dolor musculoesquelético, disfunción motora, insuficiencia renal, edema, fatiga, pirexia, dolor, escalofrío, ALT, AST, ácido úrico y bilirrubina elevados, hipocalcemia, hiponatremia, hipopotasemia</p> <p>Frecuentes: coagulopatía, hipersensibilidad, linfocitosis hemofagocítica, hipoalbuminemia, deshidratación, crisis convulsivas, ataxia, presión intracraneal elevada, arritmias no ventriculares, trombosis, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, boca seca, disfagia, micción disminuida, alteración visual, bilirrubina elevada</p>	<p>infecciones bacterianas, infección de las vías respiratorias altas/bajas, infección fúngica, hipersensibilidad, hipopotasemia, glucemia anormal, hiponatremia, diabetes mellitus, retención de líquidos, trastornos y alteraciones del sueño, neuropatías, pérdida del conocimiento, encefalopatía, mareo, disgeusia, trastornos de la visión, disacusia, fibrilación cardíaca, arritmia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, disfunción ventricular, hipertensión, hipotensión, hipotensión ortostática, disnea, tos, hipo, hemorragia gastrointestinal, distensión abdominal, dispepsia, dolor orofaríngeo, gastritis, úlceras bucales, molestias abdominales, disfagia, inflamación gastrointestinal, dolor abdominal, trastorno oral, hepatotoxicidad, prurito, dermatitis, exantema, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor de las extremidades, infección urinaria, edema, escalofríos, reacción en el lugar de inyección, malestar, hiperbilirrubinemia, adelgazamiento, aumento de peso</p>	<p>pseudogripal</p> <p>Frecuentes: sinusitis, reacción de exacerbación tumoral, neutropenia febril, deshidratación, insomnio, disgeusia, cefalea, neuropatía periférica, vértigo, hipotensión, dolor abdominal, sudoración nocturna, sequedad de la piel, artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular, escalofríos.</p>	<p>dolor torácico, elevación de creatinina sérica.</p> <p>Frecuentes: sepsis, candidiasis, infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, sinusitis, rinitis, foliculitis, leucopenia, linfopenia, reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, diabetes mellitus, deshidratación hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperlipemia, depresión, ansiedad, mareo, parestesias, somnolencia, ageusia, conjuntivitis, tromboembolismo venoso, tromboflebitis, hipertensión, enfermedad pulmonar intersticial, derrame pleural, hemorragia gastrointestinal, gastritis, disfagia, distensión abdominal, estomatitis aftosa, dolor oral, gingivitis, dermatitis, erupción exfoliativa, acné, trastornos en las uñas, equimosis, petequias, mialgia, fallo renal, elevación de AST y ALT.</p>
--	--	---	---	--	--



<p>Utilización de recursos</p>	<p>Tratamiento oral domiciliario, administrado con o sin alimentos</p>	<p>Tratamiento hospitalario, por vía intravenosa, en centros cualificados.</p> <p>Requiere de un proceso de elaboración especializado.</p> <p>Es necesario disponer de tocilizumab y de un equipo para emergencias antes de la perfusión y durante el periodo de monitorización del paciente por el riesgo de aparición de SLC.</p> <p>Se debe considerar la hospitalización durante los primeros 10 días tras la perfusión o ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o acontecimientos neurológicos.</p> <p>Previamente, se debe administrar un tratamiento quimioterápico de linfodepleción (ciclofosfamida y fludarabina)</p>	<p>Tratamiento hospitalario, por vía intravenosa</p>	<p>Tratamiento oral domiciliario, administrado con o sin alimentos</p>	<p>Tratamiento hospitalario, por vía intravenosa</p>
<p>Conveniencia**</p>		<p>Se pueden producir retrasos en el inicio de la terapia por el propio proceso de elaboración. En el ensayo pivotal, la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión de brexucabtagén autoleucel fue de 27 días (intervalo: de 19 a 74 días, a excepción de un caso a los 134 días).</p> <p>No disponible en España a fecha de redacción de este informe.</p>			

<p>Otras características diferenciales</p>	<p>Interacciones con CYP3A4 y P-gp</p>	<p>Los profesionales sanitarios que manipulen este medicamento deben tomar las precauciones necesarias (llevar guantes y gafas) para evitar una posible transmisión de enfermedades infecciosas.</p> <p>Se deben considerar las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción</p>	<p>Contraindicado en enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.</p> <p>El uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida</p> <p>Se debe preparar en cabina de seguridad biológica IIb o aislador estéril de presión negativa, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar sistemas cerrados de transferencia de medicamentos. Dispensar con el equipo de administración purgado³⁵.</p>	<p>Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Las mujeres embarazadas no deben manipular el blíster ni la cápsula³⁵.</p>	<p>La cantidad de alcohol contenida en una dosis de 175 mg puede disminuir la capacidad para conducir o utilizar máquinas.</p> <p>Tras su dilución, contiene polisorbato 80, por lo que es incompatible con bolsas y dispositivos de PVC.</p> <p>Se debe preparar en cabina de seguridad biológica IIb o aislador estéril de presión negativa, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar sistemas cerrados de transferencia de medicamentos. Dispensar con el equipo de administración purgado.</p> <p>Se debe administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación³⁵.</p> <p>Numerosas interacciones (IECA, calcioantagonistas, sunitinib, inductores del CYP3A4/5, inhibidores potentes del CYP3A4.</p>
---	--	--	--	---	---

£ Se presentan en la tabla los principales medicamentos cuyos principios activos se utilizan en el LCM R/R. Por razones de espacio, no se han incluido ciertos esquemas de quimioterapia (como p. ej. R-BAC) que pueden ser una opción de tratamiento en LCM R/R si no han sido utilizados en estadios anteriores.

¶(RTX, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona)

¥Se presenta un resumen de los principales EA. Para conocer el perfil de EA completo de cada medicamento, por favor, acudir a la ficha técnica.



Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

Variable evaluada en el estudio	PAS [‡] pirtobrutinib (n=90), evaluada por comité independiente	PAS [‡] pirtobrutinib (n=90), evaluada por el investigador
Resultado principal TRG n (%) [IC 95%]	51 (56,7%) [45,8%; 67,1%]	47 (52,2%) [41,4%; 62,9%]
• Tasa de respuesta completa n (%)	17 (18,9%)	25 (27,8%)
• Tasa de respuesta parcial n (%)	34 (37,8%)	22 (24,4%)
Resultados secundarios clave		
Duración de la respuesta (DDR)		
- Mediana (meses) (IC95%)	17,61 (7,29; 27,24)	11,93 (5,55; NE)
- Tasa de DDR a los 12 meses	58,0% (41,0%; 71,7%)	47,6% (31,9%; 61,8%)
- Tasa de DDR a los 18 meses	44,6% (26,5%; 61,2%)	43,7% (27,7%; 58,6%)
Tiempo hasta la respuesta (THR)		
- Mediana (meses) (rango intercuartílico)	1,87 (1,84; 1,87)	1,87 (1,84; 1,94)
Tiempo hasta la mejor respuesta (THMR)		
- Mediana (meses) (rango intercuartílico)	1,87 (1,84; 2,23)	1,87 (1,84; 3,71)
SG		
- Mediana (meses) (IC95%)	23,49 (15,90; NE)	
- Tasa de SG a los 12 meses	69,1% (57,7%; 78,0%)	-
- Tasa de SG a los 18 meses	59,0% (47,0%; 69,1%)	
SLP		
- Mediana (meses) (IC95%)	7,36 (5,32; 13,34)	5,32 (3,71; 7,62)
- Tasa de SG a los 12 meses	39,4% (27,5%; 51,0%)	31,4% (21,3%; 42,0%)
- Tasa de SG a los 18 meses	34,6% (22,6%; 46,8%)	28,2% (18,4%; 38,7%)

[‡] La variable principal del ensayo fue la TRG evaluada por un comité independiente. La TRG evaluada por el investigador fue una variable secundaria clave. Se muestra en paralelo con la TRG evaluada por un comité independiente para facilitar la lectura de los resultados.

[‡] Se presentan los datos de la población PAS (n=90), integrada por pacientes con LCM, tratados previamente con un iBTK, con al menos una localización radiológicamente evaluable, y que recibieron al menos una dosis de pirtobrutinib en monoterapia.



Referencias

- 1 Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. D. O., Berti, E., et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7), 1720-1748.
- 2 World Health Organization. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
- 3 Bastos-Oreiro, M., Muntanola, A., Panizo, C., Gonzalez-Barca, E., de Villambrosia, S. G., Cordoba, R., et al. RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. *Ann Hematol* 2020; 99, 799-808.
- 4 Navarro, A., Beà, S., Jares, P., Campo, E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.*2020;34:795-807.
- 5 Dreyling, M., Campo, E., Hermine, O., Jerkeman, M., Le Gouill, S., Rule, S., et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv62-iv71.
- 6 Dreyling, M., Aurer, I., Cortelazzo, S., Hermine, O., Hess, G., Jerkeman, M., et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(8), 1814-1828.
- 7 Hoster, E., Dreyling, M., Klapper, W., Gisselbrecht, C., van Hoof, A., Kluin-Nelemans, H.C., et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65.
- 8 Hoster, E., Rosenwald, A., Berger, F., Bernd, H.W., 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.* 2016; 34:1386-94.
- 9 Eskelund, C.W., Dahl, C., Hansen, J.W., Westman, M., Kolstad, A., Pedersen, L.B., et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood.* 2017;130:1903-1910.
- 10 Visco, C., Di Rocco, A., Evangelista, A., Quaglia, F.M., Tisi, M.C., Morello, L., et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia.* 2020; Aug 11. doi:10.1038/s41375-020-01013-3.
- 11 Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Manto. 2022. ISBN: 978-84-09-39560-6.
- 12 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas Version 6.2023 — October 10, 2023. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
- 13 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report. Tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells)(EMA/588798/2020). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 14 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of positive opinion. Jaypirca (pirtobrutinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 15 Cheah, C.Y., Chihara, D., Romaguera, J.E., Fowler, N.H., Seymour, J.F., Hagemester, F.B., et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol.* 2015 Jun;26(6):1175-1179.
- 16 Martin, P., Maddocks, K., Leonard, J.P., Ruan, J., Goy, A., Wagner-Johnston, N., et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood.* 2016 Mar 24;127(12):1559-63.
- 17 Epperla, N., Hamadani, M., Cashen, A.F., Ahn, K.W., Oak, E., Kanate, A.S., et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a "real world" study. *Hematol Oncol.* 2017 Dec; 35(4), 528-535.
- 18 Jain, P., Kanagal-Shamanna, R., Zhang, S., Ahmed, M., Ghorab, A., Zhang, L., et al. Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *Br J Haematol.* 2018 Nov;183(4):578-587.



- 19 Ficha técnica de Jaypirca (pirtobrutinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_es.pdf
- 20 European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). EU/3/21/2450: Orphan designation for the treatment of mantle cell lymphoma. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2450>
- 21 European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report Jaypirca (pirtobrutinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/jaypirca-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
- 22 Mato, A. R., Woyach, J. A., Brown, J. R., Ghia, P., Patel, K., Eyre, T. A., et al. Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2023; 389(1), 33-44.
- 23 Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27), 3059.
- 24 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf
- 25 Wang, M., Munoz, J., Goy, A., Locke, F. L., Jacobson, C. A., Hill, B. T., et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020; 382(14), 1331-1342.
- 26 Wang, M., Munoz, J., Goy, A., Locke, F. L., Jacobson, C. A., Hill, B. T., 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*. 2023;41(3):555-567.
- 27 Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016;387(10020):770-8.
- 28 McCulloch, R., Visco, C., Eyre, T. A., Frewin, R., Phillips, N., Tucker, D. L., et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol* 2020; 189(4), 684-688.
- 29 Eyre, T.A., Walter, H.S., Iyengar, S., Follows, G., Cross, M., Fox, C.P., et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019;104:e68-e71.
- 30 Wang, M., Schuster, S.J., Phillips, T., Lossos, I.S., Goy, A., Rule, S., et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *Hematol Oncol*. 2017;10:171.
- 31 Ficha técnica de Tecartus (brexucabtagén autoleucel). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201492001/FT_1201492001.pdf
- 32 Ficha técnica de Velcade (bortezomib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04274001/FT_04274001.html.pdf
- 33 Ficha técnica de Revlimid (lenalidomida). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07391004/07391004_ft.pdf
- 34 Ficha técnica de Torisel (temsirolimus). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07424001/FT_07424001.html.pdf
- 35 Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. ISBN: M-30207-2016. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/96076/medicamentos+peligrosos.pdf/480686aa-48fc-4b7b-b543-67fe0b32b1cc?t=1527163426908>