

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-436/V1/10032026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (IMBRUVICA+R-CHOP) alternando con R-DHAP (o R-DHAox) sin IMBRUVICA, seguido de IMBRUVICA en monoterapia, indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente que serían candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH)

Fecha de publicación: 10 de marzo de 2026

En el momento actual, este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción	1
Ibrutinib (Imbruvica®)	3
Farmacología (23-25)	4
Eficacia (23-25, 27)	4
Seguridad (23-25, 27)	9
Discusión	10
Conclusión	13
Grupo de expertos	15
Anexo	16
Referencias	24

Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) es un linfoma no Hodgkin de células B maduras. Posee una evolución clínica variable y, además de a ganglios linfáticos, puede también afectar a zonas extraganglionares, como tracto gastrointestinal, sangre y médula ósea. El LCM se asocia con un aumento de la proliferación celular, una respuesta atenuada al daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) y una mayor supervivencia celular causada por una apoptosis deficiente. Generalmente está compuesto por células linfoides de tamaño pequeño a intermedio que expresan BCL2, CD5 y ciclina nuclear D1, y carecen de expresión de CD23. La mayor parte de los casos presentan la translocación cromosómica t(11;14), que fusiona CCND1 (que codifica la ciclina D1) y el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina, lo que resulta en una sobreexpresión de ciclina D1. La sobreexpresión de ciclina D1 promueve la proliferación al

contrarrestar los efectos supresores del ciclo celular de RB y p27, promoviendo así la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular (1-5).

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, con una incidencia anual de 1-2 casos por 100.000 habitantes. La mediana de edad al diagnóstico se sitúa alrededor de los 65-68 años y típicamente predomina en el sexo masculino, con una ratio 3:1 (1-5). Se estima que en España en 2025 se diagnosticarán unos 446 nuevos casos (6). La mayoría de los pacientes con LCM presentan una enfermedad en estadio avanzado al diagnóstico (5).

El LCM es heterogéneo, tanto desde un punto de vista biológico como clínico. Se reconocen dos variantes distintas: el subtipo clásico o nodal y el subtipo no nodal, ambas asociadas con la t(11;14). El LCM clásico es el mayoritario. La mayor parte de los LCM suelen derivar de una célula linfocitoide B sin experiencia del 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 nodales. 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. 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 rutina (3, 7)

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 diagnóstico. 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 (7, 8).

El pronóstico del LCM se ve afectado por la presentación clínica, el estadio de la enfermedad y las características patológicas. El Índice Pronóstico Internacional del Linfoma de Células del Manto (MIPI, por sus siglas en inglés) divide prospectivamente a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto según la edad, la LDH, el recuento leucocitario y el estado funcional. Los subtipos blastoide y pleomórfico, así como un índice de proliferación Ki-67 elevado $\geq 30\%$, son características de mal pronóstico. Además, la mutación de p53 se asocia con mal pronóstico en pacientes con LCM tratados con terapia convencional, incluido el trasplante (5, 9).

Aquellos pacientes que pueden recibir inicialmente estrategias de tratamiento intensivas que con frecuencia incluyen altas dosis de citarabina (10-12) y trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (13-15) presentan medianas de supervivencia global superiores, pero la recidiva continúa siendo prácticamente inevitable en todos los grupos de riesgo (16, 17). Otros factores pronósticos son la proliferación del tumor elevada (Ki-67 $\geq 30\%$), las formas blastoides y las mutaciones de TP53, así como la progresión precoz de la enfermedad tras tratamiento dentro de los dos primeros años desde el diagnóstico. Estos factores pronósticos no modifican, por el momento, la estrategia de tratamiento. 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 (12-14). Los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi) han demostrado beneficios en el LCM recidivante/refractario, con una eficacia favorable observada con su uso en líneas de tratamiento más tempranas, incluyendo la primera línea en pacientes jóvenes (17-21). Las opciones de tratamiento en primera línea para pacientes candidatos a tratamiento intensivo se recogen en la tabla A1.

A pesar del enfoque intensivo con TAPH, no existe un tratamiento curativo para el LCM (15, 22). Por lo tanto, existe una necesidad médica no cubierta de búsqueda de tratamientos más efectivos con diferentes mecanismos de acción que brinden alternativas terapéuticas para pacientes con LCM recién diagnosticado.

Ibrutinib (Imbruvica®)

Ibrutinib es una molécula pequeña que inhibe de forma selectiva e irreversible la tirosina quinasa de Bruton (BTK) y su administración es por vía oral. BTK es una proteína fundamental en la vía de señalización del receptor de células B, esencial para el desarrollo, maduración y supervivencia de los linfocitos B. Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys 481) en el sitio activo de la BTK, lo que produce una inhibición sostenida de su actividad enzimática e impide que se activen las cascadas de señalización que alimentan el crecimiento de células neoplásicas que ocurre en el LCM (23, 24).

En base a los resultados del estudio MCL3003, se ha ampliado la indicación para incluir Ibrutinib en combinación con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) (ibrutinib+R-CHOP) alternando con R-DHAP (o R-DHAox) sin ibrutinib (rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino/oxaliplatino), seguido de I en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con LCM no tratados previamente que serían candidatos a TAPH (25).

Las otras indicaciones aprobadas a las que se une la actual, objeto del presente informe, son (23, 24):

- LCM refractario o en recidiva en monoterapia.
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW)
 - En monoterapia en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo, o en primera línea para los pacientes que se consideren no adecuados para la inmunoterapia.
 - En combinación con rituximab.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC)
 - En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
 - En monoterapia o en combinación con rituximab, o con obinutuzumab, o con venetoclax en pacientes que no han sido previamente tratados

La presentación existente es en forma de comprimidos recubiertos con película para administración oral de las dosis siguientes: 140 mg, 280 mg, 420 mg y 560 mg.

La dosis recomendada para el tratamiento del LCM no tratado previamente es ibrutinib 560 mg una vez al día (ver Tabla 1).

Tabla 1. Calendario de administración de IMBRUVICA para LCM no tratado previamente.

Tratamiento	Número de ciclo	Tratamiento	IMBRUVICA
Parte I *	1, 3, 5	IMBRUVICA en combinación con R-CHOP [§]	Los días 1-19
	2, 4, 6	R-DHAP [#]	Sin IMBRUVICA
Parte II [±]		IMBRUVICA	A diario durante 24 meses

R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona; R-DHAP = rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino. *6 ciclos; cada ciclo es de 21 días

§Ver el resumen de las características del producto (RCP) para obtener información sobre la administración de cada medicamento.

Intercambiable con R-DHAox (rituximab, dexametasona, citarabina, oxaliplatino)§.

± El tratamiento debe iniciarse después de la recuperación de los valores normales en el hemograma de sangre periférica. Rituximab puede añadirse conforme a las directrices de tratamiento nacionales.

Farmacología (23-25)

Ibrutinib es una molécula pequeña que actúa como un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) situado en el lugar activo de la BTK, lo que produce la inhibición sostenida de la actividad enzimática de la BTK. La BTK, un miembro de la familia de quinasas Tec, es una importante molécula de señalización de las vías del receptor de antígenos del linfocito B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. La vía del BCR está implicada en la patogenia de varias neoplasias malignas de los linfocitos B, incluido el LCM. El papel fundamental de la BTK en la transmisión de señales a través de los receptores de superficie de los linfocitos B resulta en la activación de las vías que son necesarias para el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B. Los estudios preclínicos han demostrado que ibrutinib es un inhibidor eficaz de la proliferación y la supervivencia de los linfocitos B neoplásicos in vivo, así como de la migración celular y la adhesión a sustratos in vitro.

Ibrutinib se absorbe rápidamente tras su administración oral, con una mediana del Tmax de entre 1 y 2 horas y el AUC en el estado estacionario que se observó en pacientes tratados con 560 mg es de (media $\pm$ desviación estándar) 953 $\pm$ 705 ng.h/ml. Su solubilidad disminuye al aumentar el pH, aunque no se ha observado significación clínica, y en los ensayos clínicos pivotaes se han utilizado sin restricciones medicamentos que aumentan el pH del estómago (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones). La semivida de ibrutinib es de 4 a 13 horas.

Ibrutinib es sustrato del CYP3A4 y, como tal, puede ser objeto de interacciones farmacológicas por parte de los fármacos concomitantes que se administran durante la fase de inducción (R-CHOP), en concreto por la prednisolona; no obstante, los datos del estudio TRIANGLE sugieren que a pesar de la menor exposición a ibrutinib como consecuencia de esta interacción durante la fase de inducción, no se precisaría ajuste de dosis, al ser su actividad suficiente con la pauta posológica propuesta. Por su parte, la implicación del CYP2D6 en el metabolismo de ibrutinib parece ser mínima.

Eficacia (23-25, 27)

La eficacia y seguridad de ibrutinib + R-CHOP alternando con R-DHAP (o R-DHAox) sin ibrutinib, seguido de ibrutinib en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con LCM no tratados previamente que serían candidatos a TAPH fue determinada a partir del ensayo pivotal MCL3003 (TRIANGLE) titulado Ibrutinib combinado con inmunoquimioterapia con o sin trasplante autólogo de células madre versus inmunoquimioterapia y trasplante autólogo de células madre en pacientes con linfoma de células del manto sin tratamiento previo (TRIANGLE): ensayo de superioridad de fase 3, aleatorizado, abierto y de tres brazos de la Red Europea de Linfoma de Células del Manto (25).

Se trata de un estudio de fase 3 aleatorizado, de 3 brazos, de grupos paralelos, abierto, internacional y multicéntrico, realizado por la *Klinikum der Universität München*, Alemania, en nombre de la Red Europea de LCM en 13 países europeos y en Israel. Este ensayo tuvo como objetivo investigar si la adición de ibrutinib produce un resultado clínico superior en comparación con la inmunoquimioterapia estándar previa al ensayo con TAPH o un tratamiento con ibrutinib sin TAPH. También investigó si el tratamiento estándar con TAPH es superior a un tratamiento con adición de ibrutinib, pero sin TAPH.

El diseño del estudio TRIANGLE está representado en la figura A1. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de tratamiento: inmunoquimioterapia con TAPH (grupo A), ibrutinib más inmunoquimioterapia con TAPH (grupo A+I) e ibrutinib más inmunoquimioterapia sin TAPH (grupo I), con una proporción de 1:1:1 y estratificando según grupos de estudio y clasificación de riesgo MIPI.

- Principales criterios de inclusión del estudio TRIANGLE:
 - Diagnóstico histológico de LCM confirmado según la clasificación de la OMS de 2008
 - LCM sin tratamiento previo
 - Apto para tratamiento con dosis altas, incluyendo dosis altas de citarabina (Ara-C)

- Estadio II-IV (Ann Arbor)
 - Edad ≥ 18 años y ≤ 65 años
 - Estado funcional ECOG/OMS ≤ 2
 - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) > 1000 células/ μ l
 - Plaquetas $> 100\,000$ células/ μ l
 - Transaminasas (AST y ALT) < 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y bilirrubina total < 2 veces el LSN a menos que se deba a un síndrome de Gilbert-Meulengracht conocido
 - Creatinina < 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina calculado > 50 ml/min
 - Formulario de consentimiento informado por escrito según las BPC de la ICH/UE y la normativa nacional
- Principales criterios de exclusión:
- Cirugía mayor en las 4 semanas previas a la aleatorización.
 - Antecedentes de accidente cerebrovascular o hemorragia intracraneal en los 6 meses previos a la aleatorización.
 - Requiere anticoagulación con warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K.
 - Requiere tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4/5.
 - Afectación conocida del LCM en el sistema nervioso central.
 - Terapia previa para linfoma con radioterapia, citostáticos, anticuerpo anti-CD20 o interferón excepto la terapia prefase descrita en este protocolo de ensayo
 - Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, como arritmias no controladas o sintomáticas, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio en los 6 meses previos a la selección, o cualquier cardiopatía de clase 3 (moderada) o clase 4 (grave), según la definición de la New York Heart Association (clasificación funcional o FEVI inferior al límite inferior de normalidad)
 - Enfermedad pulmonar (enfermedad pulmonar crónica con hipoxemia)
 - Diabetes mellitus grave, no suficientemente controlada
 - Trasplante previo de órgano, médula ósea o células madre de sangre periférica

El estudio MCL3003 se diseñó para establecer uno de los tres brazos de tratamiento como el futuro estándar de tratamiento en base a la variable principal, la supervivencia libre de fracaso. Más específicamente, el objetivo era investigar si añadir ibrutinib al tratamiento estándar actual para pacientes jóvenes con LCM elegibles para trasplante (que incluye inmunquimioterapia de inducción seguida de TAPH (19-21)), produciría mejores resultados. Además, el estudio se diseñó para determinar si el estándar actual, a pesar de la toxicidad a corto y largo plazo, sigue siendo superior al mismo régimen en el que se añade ibrutinib en el tratamiento de inducción y mantenimiento, pero sin TAPH.

La variable principal, la supervivencia libre de fracaso (SLF), se definió, según el protocolo, como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la estabilización de la enfermedad al final de la inmunquimioterapia de inducción, la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Se programó la realización de tres pruebas de hipótesis estadísticas unilaterales por pares (A vs. I, A+I vs. A y A+I vs. I) utilizando la estadística de rangos logarítmicos para la SLF.

Las hipótesis de estas tres pruebas de rango logarítmico se describen a continuación:

- Comparación de la SLF del grupo de control A (R-CHOP/R-DHAP seguido de TPAH) frente al grupo experimental I (R-CHOP + ibrutinib/R-DHAP seguido de mantenimiento con ibrutinib).
 - H0: A no es superior a I.
 - H1: A es superior a I.
- Comparación de la SLF del grupo experimental A+I (R-CHOP+ibrutinib/R-DHAP seguido de TAPH y mantenimiento con ibrutinib) frente al grupo de control A (R-CHOP/R-DHAP seguido de TAPH).
 - H0: A+I no es superior a A.
 - H1: A+I es superior a A
- Comparación de la SLF del grupo experimental A+I (R-CHOP+ibrutinib/R-DHAP seguido de TAPH y mantenimiento con ibrutinib) frente al grupo experimental I (R-CHOP+ibrutinib/R-DHAP seguido de mantenimiento con ibrutinib)
 - H0: A+I no es superior a I
 - H1: A+I es superior a I

Las variables secundarias incluyeron la supervivencia global (definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa), la supervivencia libre de progresión (definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o la muerte), la duración de la remisión (tiempo transcurrido desde el final de la inducción exitosa hasta la progresión de la enfermedad o la muerte), las tasas de remisión general y completa, y la tasa de conversión de remisión parcial a remisión completa tras el final de la inducción.

Con base en la prueba de razón de probabilidad secuencial truncada, se concluyó que se necesitaría un máximo de 230 eventos para la comparación unilateral A vs. I y un máximo de 190 eventos para las comparaciones A+I vs. A y A+I vs. I. El tamaño de muestra planificado fue de aproximadamente 870 pacientes. Ver diagrama Consort en figura A2.

En el estudio TRIANGLE se aleatorizaron entre julio de 2016 y diciembre de 2020, 870 pacientes (662 hombres, 208 mujeres) en una proporción 1:1:1 para recibir:

- Grupo de ibrutinib: Ibrutinib 560 mg al día (días 1-19) en combinación con R-CHOP durante tres ciclos de 21 días (ciclos 1, 3, 5) alternando con tres ciclos de 21 días de R-DHAP (ciclos 2, 4, 6) como tratamiento de inducción, seguido de 2 años de ibrutinib 560 mg al día
- Grupo de ibrutinib + TAPH: ibrutinib 560 mg al día (días 1-19) en combinación con R-CHOP durante tres ciclos de 21 días (ciclos 1, 3, 5) alternando con tres ciclos de 21 días de RDHAP (ciclos 2, 4, 6) como tratamiento de inducción, seguido de quimioterapia a altas dosis y TAPH, seguido de 2 años de ibrutinib 560 mg al día;
- Grupo de TAPH: R-CHOP durante tres ciclos de 21 días (ciclos 1, 3, 5) alternando con tres ciclos de 21 días de R-DHAP (ciclos 2, 4, 6) como tratamiento de inducción, seguido de quimioterapia a altas dosis y TAPH (grupo de control).

Los análisis de la eficacia se llevaron a cabo en base a 809 pacientes de la población del grupo de análisis por intención de tratar (ITT) utilizando 3 comparaciones por pares de los tres grupos de tratamiento: ibrutinib + TAPH vs TAPH; ibrutinib vs TAPH; e ibrutinib + TAPH vs ibrutinib.

La mediana de edad era de 57 años (intervalo: 27 a 65 años), el 78 % eran hombres y el 99 % eran caucásicos. El 98 % de los pacientes presentaban un estado funcional basal ECOG de 0 o 1. En el momento basal, el 86 % tenía enfermedad en estadio IV según el sistema de clasificación de Ann Arbor, y el 57 %, el 28 % y el 15 % de los pacientes tenían una puntuación de riesgo bajo, intermedio y alto conforme al Índice Internacional de Pronóstico en el LCM (MIPI),

respectivamente. De los pacientes, el 11,6 % tenía histología blastoide o pleomórfica. La expresión de P53 se evaluó en el 64,6 % de los pacientes; se observó una expresión > 50 % en el 14,1 % de estos pacientes. El índice de proliferación de Ki-67 se evaluó en el 88,3 % de los pacientes y el 32,9 % de estos pacientes tenía un índice de proliferación > 30 %. Ver figura A3.

La inducción con R-CHOP (rituximab 375 mg/m² el día 0 o 1, ciclofosfamida 750 mg/m² el día 1, doxorubicina 50 mg/m² el día 1, vincristina 1,4 mg/m² hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona 100 mg los días 1-5) alternando con R-DHAP (rituximab 375 mg/m² el día 0 o 1, dexametasona 40 mg los días 1-4, Ara-C 2x 2 g/m² cada 12 horas el día 2, cisplatino 100 mg/m² (alternativamente oxaliplatino 130 mg/m²) el día 1 y G-CSF 5 µg/kg el día 6) (19-21) fue la misma para los 3 grupos de tratamiento. El tratamiento de mantenimiento con rituximab estaba permitido en todos los grupos de tratamiento (59,7 % en el grupo de ibrutinib; 62,5 % en el grupo de TAPH) de acuerdo con las directrices de tratamiento nacionales, tras la publicación de los resultados finales del ensayo LyMa (24), los cuales demostraron una SG prolongada para el grupo de mantenimiento con rituximab después de TAPH en pacientes con LCM no tratados previamente. Como consecuencia, este enfoque se permitió en los 3 brazos de tratamiento según su implementación en las guías de tratamiento nacionales de cada centro participante durante el estudio (26).

Cada investigador realizó evaluaciones de respuesta basadas en exámenes físicos, tomografías computarizadas programadas, resultados de laboratorio y análisis de médula ósea, aplicando los criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno. La respuesta se evaluó en la inducción a mitad de período (después de cuatro ciclos), al final de la inducción, 6 semanas después de finalizar la inducción y, posteriormente, cada seis meses durante dos años y, posteriormente, cada año hasta la progresión. Los marcadores histopatológicos evaluados centralmente se utilizaron para los análisis de subgrupos según el índice Ki-67 (<30% o ≥30%), la expresión de p53 (≤50% o >50%) y la biología de alto riesgo. En caso de enfermedad estable al final de la inmunoterapia de inducción o enfermedad progresiva en cualquier momento (comprobada mediante tomografía computarizada), el tratamiento del estudio debía suspenderse, pero se esperaba que el participante permaneciera en el estudio para seguimiento posterior. Se podía utilizar cualquier terapia de rescate, según el estándar institucional, tras suspender el tratamiento del estudio, a criterio del médico tratante.

La respuesta tumoral en el estudio TRIANGLE se evaluó conforme a los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG, por sus siglas en inglés) para el linfoma no Hodgkin (LNH) (2007). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla A2. Las curvas de Kaplan-Meier para la SLF y para la SG se muestran en las Figuras A4 y A5, respectivamente.

La población *Full analysis set* (FAS) incluía a pacientes que habían concedido su permiso explícito para incluir sus datos conforme al Reglamento General de Protección de Datos de la UE o que habían fallecido para la fecha del análisis. Los análisis de la eficacia se llevaron a cabo en base a 809 pacientes de la población del grupo de análisis completo (GAC), utilizando 3 comparaciones por pares de los tres grupos de tratamiento.

Para la fecha del corte de base de datos, el 22 de mayo de 2022, en el análisis por intención de tratar se habían completado seis ciclos de tratamiento de inducción en 808 pacientes (261 del grupo A, 275 del grupo A+I y 272 del grupo I). El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se completó en 242 pacientes del grupo A y 250 del grupo A+I, y, a diferencia del grupo de estudio designado, en tres pacientes del grupo I. Se inició el tratamiento de mantenimiento con ibrutinib en 238 pacientes del grupo A+I y 260 del grupo I.

Tras una mediana de seguimiento de 31 meses (IC del 95% 30,1–33,0) la supervivencia libre de fracaso a los 3 años fue del 72% (67–79) para el grupo A y del 88% (84–92) para el grupo A+I (HR 0,52 [unilateral IC del 98,3% 0,00–0,86]; p unilateral = 0,0008). El efecto fue similar dentro de los subgrupos de MIPI, citología, Ki-67 y mantenimiento con rituximab, mientras que se observó un mayor beneficio para el grupo A+I en pacientes con alta expresión de p53 en comparación con el grupo A (HR 0,14 [IC unilateral del 98,3 %: 0,00–0,57]) y biología de alto riesgo (alta expresión combinada de MIPI o p53 por inmunohistoquímica >50 %; HR 0,31 [IC unilateral del 98,3 %: 0,00–0,78]). Con ello, se demostró la superioridad

del grupo A+I frente al grupo A para el objetivo primario. El grupo A no demostró superioridad sobre el grupo I. La falta de superioridad en la supervivencia libre de progresión del grupo A frente al grupo I se observó en todos los subgrupos analizados, y especialmente en los grupos de mantenimiento con rituximab. La comparación por pares para la prueba de superioridad del grupo A+I frente al grupo I aún estaba en curso.

En el análisis final del FAS fecha 9 mayo de 2024, la mediana de tiempo de seguimiento en el estudio fue de 54,9 meses (rango: 0-91) y la mediana de la duración del tratamiento en el estudio fue de 29,21 meses (rango: 0-39,3) para el Brazo A+I y de 28,45 meses (rango: 0,2-35,5) para el Brazo I frente a 5,16 meses (rango: 0,2-12,7) para el Brazo A. El brazo I demostró un beneficio estadísticamente significativo en SLF frente al brazo A, con un HR: 0,64 [95% CI: 0,428–0,953]; $p=0,0068$. Entre los pacientes del grupo A+I y el grupo I no se observó diferencia estadísticamente significativa en la SLF con una HR de 0,983 [IC 98,33%; 0,637; 1,516] $p=0,9224$. Aunque la mediana de SLF no se alcanzó en ninguno de los brazos, la estimación de la tasa de SLF a los 54 meses por Kaplan–Meier fue de 68,7% para el brazo A, de 80,7% para el brazo I y de 80,3% para los pacientes en el brazo A+I.

Con los datos provenientes de dicho análisis y en lo que respecta a la supervivencia libre de fracaso como objetivo primario:

- El tratamiento A+I no demostró superioridad en la SLF frente al tratamiento I (SLF a 3 años: A+I: 86 % frente a I: 85 %; p unilateral = 0,28; cociente de riesgos instantáneos [CRI]: 0,87).
- La superioridad del tratamiento A sobre el I en la SLF tampoco se confirmó, de forma consistente con el resultado del análisis de 2022, con una SLF a 3 años del 75 % (A) frente al 85 % (I; p unilateral = 0,9942; CRI: 1,38).
- En cambio, el valor p bilateral calculado retrospectivamente con un nivel de significación global del 5 % fue consistente con la superioridad del tratamiento I sobre el A en la SLF ($p=0,0102$).
- La superioridad del tratamiento A+I sobre el A en la SLF se confirmó nuevamente, con una SLF a 3 años del 86 % (A+I) frente al 75 % (A; p unilateral = 0,0034; RR: 0,64). En comparación con el brazo A (SG a 3 años del 85%), la SG se prolongó en los brazos A+I e I con una SG a 3 años del 90% en A+I ($p=0,0069$, RR 0,61) y del 91% en I ($p=0,0041$, RR 0,59).

Para evaluar el posible impacto de los datos del análisis por intención de tratar que no se incluyeron en el análisis final, (fecha de finalización del análisis primario, 9 de mayo de 2024, con una mediana de seguimiento de 54,9 meses) se compararon con los resultados de SLF de la población ITT (fecha de finalización del análisis primario, 22 de mayo de 2022, con una mediana de seguimiento de 31 meses, publicada por el promotor). Esta revisión comparativa de los resultados de SLF indica que los resultados de eficacia obtenidos con el análisis final son, en general, coherentes con los resultados obtenidos con la población por intención de tratar.

En cuanto a los resultados de la variable secundaria SG, el brazo I demostró un beneficio estadísticamente significativo frente al brazo A con un HR: 0,52 [95% CI: 0,341–0,799]; $p=0,0023$. También se observó una mejora en la SG en los pacientes del grupo A+I frente al grupo A con HR 0,542 [IC del 95 %: 0,356; 0,826]; $p=0,0038$. De nuevo no se demostró ninguna diferencia entre los grupos A+I y el grupo I en SG con HR 1,040 (IC del 95 % 0,644, 1,679), $p=0,872$. Aunque la mediana de SG no fue evaluable, la estimación de la tasa de SG a los 54 meses por Kaplan–Meier fue de 77,9% para el brazo A y de 87,3% para los pacientes del brazo I.

Las causas de muerte fueron linfoma progresivo en 16 (6 %) de 288 pacientes del grupo A, en 4 (1 %) de 292 pacientes del grupo A+I y en 11 (4 %) de 290 pacientes del grupo I y comorbilidades en 11 (4 %) de 288 pacientes del grupo A, en siete (2 %) de 292 pacientes del grupo A+I y en cinco (2 %) de 290 pacientes del grupo I. Se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento en cuatro (1%) de 288 pacientes del grupo A y en tres (1%) de 292 pacientes del grupo A+I, y no se observaron muertes asociadas al tratamiento en el grupo I. Debido a la baja potencia estadística, las pruebas

estadísticas formales de supervivencia global solo se planificaron para el análisis final al término del ensayo. Para todos los resultados de tiempo hasta el evento, los análisis ajustados y estratificados arrojaron estimaciones del efecto similares a las no ajustadas. Para la variable primaria de SLF, los análisis por intención de tratar modificados, que excluyeron a 13 pacientes (cuatro del grupo A, cinco del grupo A+I y cuatro del grupo I), no modificaron los resultados.

Se observó progresión de la enfermedad o fallecimiento en un mayor número de pacientes en el grupo A (n=67) que en los grupos A+I (n=34) o I (n=35). La SLP a 3 años fue del 73% (IC del 95%: 67-79) para el grupo A, del 88% (84-93) para el grupo A+I y del 87% (83-92) para el grupo I.

Entre los pacientes que presentaron respuesta parcial o completa al final de la inducción, 52 pacientes del grupo A, 30 del grupo A+I y 32 del grupo I presentaron progresión de la enfermedad o fallecieron. La duración de la remisión a los 3 años fue del 76 % (IC del 95 %: 70-83) en el grupo A, del 88 % (84-93) en el grupo A+I y del 87 % (82-92) en el grupo I (apéndice, pág. 9).

Las tasas de respuesta completa (249 [45%] de 559 pacientes [IC del 95%: 41-49] en los grupos A+I e I combinados frente a un 98 [36%] de 272 pacientes [30-42] en el grupo A; p=0,020) y las tasas de respuesta global (549 [98%] de 559 pacientes [97-99] frente a 256 [94%] de 272 pacientes [91-97]; p=0,0025) fueron mayores al final de la inducción en los grupos A+I e I combinados frente al grupo A. Entre los pacientes con respuesta parcial, 98 (62%) de 158 (IC del 95%: 54-70) pacientes del grupo A, 100 (66%) de 152 (58-74) pacientes del grupo A+I y 85 (57%) de 148 (49-65) pacientes del grupo I lograron la remisión completa durante el seguimiento.

Seguridad (23-25, 27)

Ibrutinib está autorizado para su uso en la UE desde 2014 y aprobado para diversas indicaciones. El perfil de seguridad previamente establecido incluye diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, hemorragia (p. ej., hematomas), erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia e infección de las vías respiratorias superiores. La neutropenia, la linfocitosis, la trombocitopenia, la hipertensión y la neumonía constituyen las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes (≥5%).

Los datos de seguridad en pacientes tratados con IMBRUVICA para neoplasias malignas de células B aportados por el ensayo TRIANGLE se recogen en la tabla A3.

- Durante el tratamiento de inducción, los eventos adversos de grado 3 a 5 más comunes fueron trastornos de la sangre y del sistema linfático (203 [71%] de 287 pacientes tratados con R-CHOP/R-DHAP y 438 [76%] de 579 pacientes tratados con ibrutinib y R-CHOP [IR-CHOP]/R-DHAP). La disminución de plaquetas (169 [59%] de 287 pacientes tratados con R-CHOP/R-DHAP frente a 351 [61%] de 579 pacientes tratados con IR-CHOP/R-DHAP), la disminución del recuento de neutrófilos (135 [47%] de 287 frente a 288 [50%] de 579) y la anemia (62 [22%] de 287 frente a 140 [24%] de 579) fueron los trastornos sanguíneos y del sistema linfático más frecuentes.
- Durante el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en los brazos A y A+I (en pacientes tratados con R-CHOP/R-DHAP frente a pacientes tratados con IRCHOP/R-DHAP), los trastornos de la sangre y del sistema linfático siguieron siendo los eventos adversos de grado 3-5 más comunes (145 [59%] de 245 frente a 150 [59%] de 254), seguidos de trastornos generales y afecciones en el sitio de administración (49 [20%] de 245 frente a 54 [21%] de 254), trastornos gastrointestinales (51 [21%] de 245 frente a 51 [20%] de 254) e infecciones e infestaciones (41 [17%] de 245 frente a 52 [20%] de 254), con frecuencias similares en ambos grupos de estudio.
- Durante el mantenimiento y seguimiento se notificaron eventos adversos de grado 3 a 5 en pacientes que recibieron ibrutinib después de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (grupo A+I) o sin un trasplante autólogo previo (grupo I), en comparación con pacientes sin mantenimiento con

ibrutinib. Se observaron trastornos de la sangre y del sistema linfático en 114 (50 %) de 231 pacientes (grupo A+I), 74 (28 %) de 269 pacientes (grupo I) y 51 (21 %) de 238 pacientes (grupo A), siendo la disminución del recuento de neutrófilos el efecto adverso más frecuente. Se observaron infecciones e infestaciones en 58 (25%) de 231 pacientes (grupo A+I), 52 (19%) de 269 pacientes (grupo I) y 32 (13%) de 238 pacientes (grupo A).

La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) que llevaron a la interrupción de ibrutinib fue mayor en los pacientes del brazo A+I (38,2%) en comparación con los pacientes del brazo I (23,0%). Se notificaron EAET que llevaron a la reducción de la dosis de ibrutinib en proporciones comparables de pacientes en el brazo A+I (19,6 %) y en el brazo I (16,2 %). A nivel de la clasificación estándar, los EAET que llevaron a la reducción de la dosis de ibrutinib se clasificaron con mayor frecuencia (≥ 5 % en cualquiera de los brazos) como trastornos de la sangre y del sistema linfático (10,5 % de los pacientes del brazo A+I y 4,9 % del brazo I).

En cuanto a hemorragia mayor, insuficiencia cardíaca y eventos adversos citopénicos, se observaron tasas similares entre los tres grupos. Respecto a otras arritmias cardíacas, hipertensión, enfermedad pulmonar intersticial y fibrilación auricular, las tasas de notificación fueron mayores en el grupo I en comparación con los otros dos. Las taquiarritmias ventriculares solo se notificaron en el grupo A+I. Las notificaciones de accidente cerebrovascular isquémico fueron similares en los grupos I y A (alrededor del 1%). Las tasas de notificación de segundas neoplasias primarias y toxicidad hepática incluida la insuficiencia hepática fueron similares en los grupos A+I e I.

En el momento del corte de la base de datos, se habían registrado un total de 127 fallecimientos (15,7%), de los cuales el 22,4% ocurrieron en el brazo A frente al 12,5% ocurridas en el Brazo I. Un total de 32 fallecimientos se atribuyeron a eventos adversos. Se observaron menos eventos adversos fatales en los pacientes del brazo I (2,3%) en comparación con los de TPH (4,1% de eventos).

Discusión

Hasta ahora, los pacientes con diagnóstico reciente de LCM se han clasificado tradicionalmente en dos subpoblaciones definidas por su idoneidad y elegibilidad para un tratamiento intensivo que incluye el trasplante autólogo de células madre. A pesar del enfoque intensivo con trasplante autólogo de células madre, no existe un tratamiento curativo para el linfoma de células del manto. Por lo tanto, existe una necesidad médica no cubierta de tratamientos más eficaces. Para los pacientes más jóvenes (≤ 65 años) y candidatos a trasplante, un enfoque de tratamiento intensivo que incluye terapia de inducción seguida de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas con terapia de mantenimiento con rituximab ha representado el tratamiento estándar actual. La alternancia de R-CHOP con regímenes que contienen citarabina se encuentra entre las combinaciones más utilizadas para la terapia de inducción y es el estándar de referencia en múltiples guías clínicas como GELTAMO, ESMO y NCCN.

La reciente extensión de la indicación de ibrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto no tratados previamente que serían candidatos a trasplante autólogo de células madre se basa en los datos del estudio aleatorizado de fase 3 TRIANGLE, realizado por la Red Europea de LCM (NCT02858258), que evaluó a 870 pacientes en tres grupos de tratamiento para determinar si la adición de ibrutinib a la quimioterapia, con o sin TAPH, podría mejorar los resultados y potencialmente eliminar la necesidad de trasplante en pacientes con linfoma de células del manto no tratado previamente y aptos para tratamiento con altas dosis. El estudio demostró que la adición de ibrutinib a la quimioterapia, seguida de un período de mantenimiento de duración fija de 2 años, en lugar de TAPH, proporciona una supervivencia libre de fracaso, que fue la variable principal, del 86% a 4 años frente a 72 % en el grupo A+I (ibrutinib + quimio + TAPH) y 67 % en el grupo A (estándar, quimioterapia + TAPH). El grupo A+I mostró una reducción del 28 % en el riesgo de fracaso frente al estándar (HR 0,72; IC95% 0,54–0,96; $p = 0,025$) mientras que en el grupo I (sin TAPH), la SLF fue no inferior al estándar, lo que sugiere que la combinación de ibrutinib + inmunquimioterapia + mantenimiento puede sustituir el TAPH sin pérdida de eficacia. Respecto a la principal variable secundaria, que fue la

supervivencia global, se observó una mejora para los pacientes del grupo A+I frente al estándar (HR 0,542; IC95% 0,356, 0,82; $p=0,0038$), así como para los pacientes del grupo I frente al grupo A (HR 0,522; IC95% 0,341, 0,79; $p=0,0023$). Al igual que en la SLF no se demostró diferencia en la supervivencia global al comparar el brazo A+I y el brazo I (HR 1,040; IC95% 0,644, 1,679; $p=0,8721$). En los análisis de subgrupos, se observó un mayor beneficio en SG con ibrutinib en pacientes con características de alto riesgo (Ki-67 >30 %, blastoide, MIPI alto).

El estudio MCL3003 (TRIANGLE) fase 3 multicéntrico, abierto y aleatorizado de tres brazos comparó tres ciclos alternos de R-CHOP/R-DHAP seguidos de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TAPH) (brazo de control A), frente a la combinación con ibrutinib en inducción y mantenimiento (brazo experimental A+I) y el brazo experimental sin TAPH (brazo experimental I) en pacientes ≤ 65 años con linfoma de células del manto (LCM) no tratado previamente que eran elegibles para TAPH con el objetivo de investigar si la adición de ibrutinib a la inmunoterapia y al trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas se relaciona con un mejor resultado clínico en comparación con el tratamiento estándar de inmunoterapia previo al ensayo con TAPH o con una inmunoterapia que contiene ibrutinib sin TAPH.

Los factores de estratificación por grupo de riesgo MIPI y estado de mantenimiento con rituximab se han incluido en modelos separados respectivamente; sin embargo, no parece haber ningún análisis que incluya ambos factores de estratificación en un solo modelo. No obstante, una comparación entre modelos sin factores de estratificación [HR 0,639 IC 0,428 - 0,953] y un modelo con los factores de estratificación MIPI [HR 0,627 IC 0,420 - 0,936] y estado de mantenimiento con rituximab [HR 0,587 IC 0,393 - 0,878] muestra resultados similares en el HR. Se puede concluir que un modelo que incluya ambos factores de estratificación, estado de mantenimiento con rituximab y grupo de riesgo MIPI, arrojaría resultados similares.

Las características basales de la población incluida en el estudio TRIANGLE se consideran representativas de la población general y, en general, estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 57,0 años (rango: 27 a 68 años) y el 76,8 % de los pacientes eran hombres, lo cual concuerda con el patrón de distribución por sexo descrito para el linfoma de células del manto (LCM). La mayoría de los pacientes presentaban una puntuación ECOG de 0 (71,7 %) o 1 (27,0 %). La distribución de factores de mal pronóstico, como la histología blastoide/pleomórfica, el aumento de la expresión de p53 y el índice de proliferación Ki-67 elevado, fue similar en todos los grupos de tratamiento. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con rituximab fue similar en los tres grupos de tratamiento. Una comparación de las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio de las poblaciones FAS ($n=809$) e ITT ($n=870$) demostró consistencia entre ambas. Dado que se incluyó un número comparable y relativamente grande de pacientes en la población FAS en todos los grupos de tratamiento (809/870 en total; 93%), no se considera que el uso de la población FAS haya introducido un sesgo significativo. Por lo tanto, se considera que las conclusiones de los resultados del estudio basados en la población FAS reflejan adecuadamente las de la población ITT.

Ambos grupos experimentales que contenían ibrutinib mostraron una mejora relevante en las tasas de respuesta, así como en la supervivencia libre de fracaso terapéutico. En consonancia con informes previos sobre regímenes basados únicamente en inmunoterapia, especialmente en el subgrupo de alto riesgo biológico con sobreexpresión de p53, la adición de ibrutinib produjo una mejora significativa en la eficacia.

Los análisis de supervivencia libre de fracaso del estudio MCL3003 demuestran una mejora clínicamente significativa de la SLF en el Brazo I frente al Brazo A. Además, se observa un perfil de seguridad diferente cuando el trasplante autólogo de células madre se sustituye por el uso de ibrutinib en la fase de inducción y mantenimiento. Este hallazgo se ve respaldado por datos descriptivos de supervivencia global que indican un beneficio. Es importante destacar que no hay indicios de un efecto perjudicial en la SG al sustituir el TAPH por ibrutinib.

Según el diseño estadístico predefinido, se confirmó estadísticamente la superioridad de ibrutinib en combinación con el tratamiento estándar, mientras que no se confirmó la superioridad del tratamiento estándar previo con trasplante

autólogo de células madre (grupo A) sobre el grupo experimental con ibrutinib sin trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (grupo I).

En los análisis post hoc adicionales realizados utilizando test de dos colas, con un nivel de significación bilateral del 5% (es decir, un nivel bilateral del 1,67% para cada una de las 3 pruebas) se obtuvieron resultados coincidentes con los obtenidos según los análisis estadísticos predefinidos en el protocolo del estudio TRIANGLE que utilizaban test unilateral en los resultados siguientes:

- Mejora en la SLF en los pacientes del grupo A+I en comparación con el grupo A.
- No diferencias significativas en la SLF entre los pacientes del grupo A+I y el grupo I.

Pero, además, se observó una mejora en la SLF para los pacientes del Brazo I en comparación con el Brazo A en el test bilateral, con un HR (IC bilateral del 98,33%) de 0,639 (0,428, 0,953) con p bilateral: 0,0068. Cabe destacar que esta prueba bilateral proporciona resultados para la prueba de superioridad del Brazo I frente al Brazo A, en comparación con los resultados proporcionados para la comparación unilateral del Brazo A frente al Brazo I, tal como se especificó en el protocolo original, que solo realizó una prueba unilateral para la dirección opuesta.

Para evaluar el posible impacto de los datos del análisis por intención de tratar (ITT) que no se incluyeron en el análisis final, los resultados de SLF para el análisis final (según la fecha de finalización del análisis primario, 9 de mayo de 2024, con una mediana de seguimiento de 54,9 meses) se compararon con los resultados de SLF de la población ITT (según la fecha de finalización del análisis primario, 22 de mayo de 2022, con una mediana de seguimiento de 31 meses, publicados por el promotor). Esta revisión comparativa de los resultados de SLF para las poblaciones FAS e ITT indica que los resultados de eficacia obtenidos con el FAS son, en general, coherentes con los resultados obtenidos con la población ITT. Los resultados de SG a su vez fueron congruentes con los resultados observados para el criterio de valoración principal, SLF. No se observó ningún efecto perjudicial al reemplazar TAPH por ibrutinib ni al añadir ibrutinib al TAPH. En el momento del corte de base de datos, habían fallecido 60 pacientes (22,3 %) del brazo A, frente a 34 pacientes (12,5 %) del brazo A+I y 33 pacientes (12,3 %) del brazo I. Las curvas de Kaplan-Meier para la SG mostraron una separación entre los dos grupos que contenían ibrutinib y el grupo de control. Se observó una mejora en la SG para los pacientes del Grupo A+I frente al Grupo A, así como para los pacientes del Grupo I frente al Grupo A. Al igual que en la SLF, no se demostró ninguna diferencia en la supervivencia al comparar el Brazo A+I y el Brazo I. Los resultados de la SLP fueron consistentes con los resultados observados para el criterio de valoración principal SLF, como era de esperar.

En cuanto a datos de seguridad, no se observaron diferencias relevantes en los eventos adversos de grado 3 a 5 durante la fase de inducción y TAPH entre los pacientes tratados con R-CHOP/R-DHAP o R-CHOP/R-DHAP combinado con ibrutinib. Durante el mantenimiento o el seguimiento, se notificaron muchos más eventos adversos hematológicos de grado 3 a 5 e infecciones tras el TAPH más ibrutinib (grupo A+I) en comparación con ibrutinib solo (grupo I) o tras el TAPH sólo (grupo A). Según los datos del estudio TRIANGLE, no se han identificado nuevos problemas de seguridad. El perfil de seguridad es principalmente acorde con lo establecido previamente para ibrutinib para otras indicaciones autorizadas. El perfil de seguridad de ibrutinib se considera aceptable para el uso propuesto. No obstante, se ha de tener en cuenta que en el ensayo TRIANGLE, el uso de ibrutinib en la parte de mantenimiento se prefijó en 2 años, lo cual limita la toxicidad relacionada con ibrutinib al periodo de exposición al fármaco.

Además del régimen R-CHOP/R-DHAP + TAPH + rituximab, cuya comparación se exploró en el ensayo TRIANGLE, otras posibles alternativas en este contexto clínico que podrían considerarse comparadores frente al esquema R-CHOP/R-DHAP + ibrutinib están recogidos también en la tabla A1. El protocolo escandinavo intensificado Nordic MCL2 (R-maxi-CHOP + HD-AraC + TAPH) ha demostrado hasta 90% de RC y alta tasa de negativización de EMR (28). Pero se asocia a una elevada toxicidad, con mielosupresión, infecciones y aumento de las hospitalizaciones, que limitan su uso a centros con experiencia y, por su agresividad, también a pacientes jóvenes sin comorbilidades.

La combinación de bendamustina + rituximab (BR) +/- ibrutinib fue explorada en el ensayo SHINE (29) en el que la adición de ibrutinib mostró una mejoría en la SLP (mediana: 6,7 vs 4,4 años) pero sin mejorar la SG. Esta sería una alternativa para pacientes mayores o no candidatos a TAPH, con resultados limitados en población joven, al igual que la ocurre con la combinación BR + acalabrutinib explorada en el estudio ECHO (30).

Tampoco la combinación de lenalidomida y R-CHOP, evaluada dentro del ensayo clínico ECOG E1411 (15), ofrece ventajas frente a R-CHOP/R-DHAP combinado con ibrutinib porque, aunque las tasas de respuesta y SLP en algunos subgrupos son aceptables, no sería una opción en pacientes jóvenes con intención curativa, además de asociarse a importante toxicidad.

Existen otros regímenes experimentales entre los que se encuentra la terapia con células CAR-T brexucabtagene autoleucel, que hasta ahora ha mostrado eficacia en recaída de LCM pero aún no en primera línea. Se encuentran en marcha ensayos con BTKi combinados con venetoclax o lenalidomida pero aún sin resultados sólidos (15). En el ensayo fase 2 RECTANGLE (32) se explora la combinación de acalabrutinib + R-CHOP e incluye a pacientes jóvenes candidatos a trasplante por lo que, en función de sus resultados, podría ofrecer una alternativa de tratamiento en un futuro para este tipo de pacientes.

Conclusión

Ibrutinib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (IMBRUVICA+R-CHOP) alternando con R-DHAP (o R-DHAOx) sin IMBRUVICA, seguido de IMBRUVICA en monoterapia, ha recibido autorización de comercialización en la indicación de tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente que serían candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH).

Hasta ahora, los pacientes con diagnóstico reciente de linfoma de células del manto (LCM) se han clasificado tradicionalmente en dos subpoblaciones, definidas por su idoneidad y elegibilidad para un tratamiento intensivo que incluye el TAPH. Para los pacientes más jóvenes (< 65 años) y elegibles para trasplante, un enfoque de tratamiento intensivo, que incluye terapia de inducción seguida de TAPH con terapia de mantenimiento con rituximab, ha representado el tratamiento estándar actual. La alternancia de R-CHOP con regímenes que contienen citarabina se encuentra entre las combinaciones más utilizadas para la terapia de inducción. A pesar del enfoque intensivo con TAPH, no existe un tratamiento curativo para el LCM. Por lo tanto, existe una necesidad médica no cubierta de tratamientos más eficaces. En este contexto, mejorar la eficacia del tratamiento de primera línea y específicamente maximizar la duración de la primera remisión, sigue siendo de vital importancia para obtener resultados favorables a largo plazo.

El ensayo clínico pivotal que ha conducido a esta nueva indicación es el estudio MCL3003 (TRIANGLE) de fase 3 multicéntrico, abierto y aleatorizado de tres brazos, que comparó tres ciclos alternos de R-CHOP/R-DHAP seguidos de un TAPH (brazo de control A), frente a la combinación con ibrutinib en inducción y mantenimiento (brazo experimental A+I) y frente al brazo experimental sin TAPH (brazo experimental I) en pacientes ≤ 65 años con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente que eran elegibles para TAPH. Los resultados confirman una mejora de la eficacia en los grupos de tratamiento que contienen ibrutinib, en comparación con el régimen con TAPH estándar sin ibrutinib. La adición de ibrutinib a la quimioterapia, seguida de un período de mantenimiento de duración fija de 2 años en lugar de TAPH, proporciona una supervivencia libre de fracaso (SLF), que fue la variable principal, del 80,7% a los 54 meses, frente a una SLF de 68,7% estimada para el brazo A (estándar, quimioterapia + TAPH) y de 80,3% para los pacientes en el brazo A+I de ibrutinib + quimio + TAPH.

El grupo I mostró una reducción del 36 % en el riesgo de fracaso frente al estándar (HR 0,639; IC95% 0,428, 0,953; p = 0,0068). Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLF entre el grupo I (sin TAPH) y el A+I, con una HR 0,983 (IC 98,33%; 0,637, 1,516), p=0,922, lo cual sugiere que la combinación de ibrutinib + inmunoquimioterapia + mantenimiento puede sustituir el TAPH sin pérdida de eficacia. Por tanto, en el contexto de la

inmunoterapia de inducción con ibrutinib y citarabina a altas dosis, seguida de mantenimiento con ibrutinib, la adición de un trasplante autólogo de células madre no demostró superioridad en la SLF, a la vez que aumentó la toxicidad durante el mantenimiento y el seguimiento sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. Respecto a la principal variable secundaria, que fue la supervivencia global, se observó una mejora para los pacientes del grupo A+I frente al estándar (HR 0,542; IC95% 0,356, 0,82; $p=0,0038$), así como para los pacientes del grupo I frente al grupo A (HR 0,522; IC95% 0,341, 0,79; $p=0,0023$). Al igual que en la SLF no se demostró diferencia en la supervivencia global al comparar el brazo A+I y el brazo I (HR 1,040; IC95% 0,644, 1,679; $p=0,8721$). En los análisis de subgrupos se observó un mayor beneficio en SG con ibrutinib en pacientes con características de alto riesgo Ki-67 >30 %, blastoide, MIPI alto.

No se han identificado nuevos problemas de seguridad y el perfil de seguridad de ibrutinib es principalmente acorde con lo establecido previamente para otras indicaciones autorizadas. Se considera que tiene un perfil de seguridad conocido, similar al uso de ibrutinib en monoterapia en pacientes no previamente expuestos a la combinación con quimioterapia, no se incrementa por haber recibido antes I-R-CHOP / R-DHAP, y se limita a los 24 meses en los que existe exposición al fármaco.

Los datos del estudio TRIANGLE, promovido por la Red Europea de LCM, evidencian que añadir ibrutinib a la quimioterapia intensiva mejora de forma estadísticamente significativa la SLF y la SG en este contexto clínico, sin que ello implique una toxicidad inasumible e incluso planteando la posibilidad de prescindir del TAPH, lo cual supone un avance en una neoplasia hematológica de comportamiento clínico agresivo y difícil manejo, particularmente en pacientes jóvenes.

En conclusión, la combinación de ibrutinib con R-CHOP/R-DHAP en inducción, seguida de dos años de mantenimiento con ibrutinib constituye una alternativa preferente en el tratamiento de primera línea para pacientes adultos con linfoma de células del manto que serían candidatos a TAPH frente al tratamiento convencional con R-CHOP/R-DHAP seguido de TAPH y mantenimiento con rituximab, con la intención de omitir la realización de TAPH, y la consiguiente reducción de la toxicidad relacionada con el trasplante, tanto a corto como a largo plazo.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Noelia Vega Gil. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

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, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes en primera línea de tratamiento en pacientes con LCM candidatos a trasplante.

Nombre	R-CHOP/R-DHAP + IBRUTINIB	R-CHOP/R-DHAP + TAPH + RITUXIMAB	NORDIC MCL2*
Presentación	Oral /parenteral	Oral/parenteral	Parenteral
Posología	Ibrutinib 560 mg al día (días 1-19) en combinación con R-CHOP (rituximab 375 mg/m ² el día 0 o 1, ciclofosfamida 750 mg/m ² el día 1, doxorubicina 50 mg/m ² el día 1, vincristina 1,4 mg/m ² hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona 100 mg los días 1-5) alternando con R-DHAP (rituximab 375 mg/m ² el día 0 o 1, dexametasona 40 mg los días 1-4, Ara-C 2x 2 g/m ² cada 12 horas el día 2, cisplatino 100 mg/m ² (alternativamente oxaliplatino 130 mg/m ²) el día 1 Mantenimiento con ibrutinib 560mg/d 2 años	Inducción con R-CHOP (rituximab 375 mg/m ² el día 0 o 1, ciclofosfamida 750 mg/m ² el día 1, doxorubicina 50 mg/m ² el día 1, vincristina 1,4 mg/m ² hasta un máximo de 2 mg el día 1, y prednisolona 100 mg los días 1-5) alternando con R-DHAP (rituximab 375 mg/m ² el día 0 o 1, dexametasona 40 mg los días 1-4, Ara-C 2x 2 g/m ² cada 12 horas el día 2, cisplatino 100 mg/m ² (alternativamente oxaliplatino 130 mg/m ²) el día 1. Mantenimiento tras TAPH con rituximab bimensual 3 años	Ciclo 1, 3 y 5 Maxi-CHOP: Ciclofosfamida 1.200 mg/m ² iv D 1 Doxorrubicina 75 mg/m ² iv D 1 Vincristina 2 mg iv D 1 Prednisona 100 mg iv D 1-5 Ciclo 2, 4 y 6: Ara-C Altas dosis: ≤ 60 años 3 g/m ² iv; > 60 años 2 g/m ² iv Rituximab 375 mg/m ² iv D0 como ciclos 4, 5 y 6 Tras el ciclo 6 se administra una dosis extra de rituximab 375 mg/m ² /día
TAPH	No	Sí	Sí
Tasa RG (RC)	96,3% (67,2%)	Inducción.: 94% (55%) TAPH: 98% (83%)	97% (54%)
Características diferenciales	Reducción de la necesidad de trasplante y hospitalización. Menor toxicidad acumulativa.		Mayor toxicidad hematológica y renal. Limitado a centros con experiencia y pacientes sin comorbilidades.

* R-maxi-CHOP + HD-AraC + TAPH

Tabla A2. Resultados de eficacia en pacientes con LCM que no han sido previamente tratados (TRIANGLE) (población GAC).

Criterio de valoración	Grupo de IMBRUVICA (N=268)	Grupo de TAPH (N=269)	Grupo de TAPH + IMBRUVICA (N=272)
SUPERVIVENCIA SIN FRACASO			
Número de acontecimientos (%)	61 (22,8 %)	87 (32,3 %)	61 (22.4%)
Enfermedad estable al final de la inducción	1 (0,4 %)	5 (1,9 %)	1 (0.4%)
Progresión de la enfermedad	49 (18,3 %)	60 (22,3 %)	40 (14.7%)
Muerte	11 (4,1 %)	22 (8,2 %)	20 (7.4%)
Mediana (IC del 95 %), meses	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Grupo de IMBRUVICA vs grupo de TAPH HR (IC del 98,33 %) (valor de p)*	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)		
Grupo de IMBRUVICA + TAPH vs grupo de TAPH HR (IC del 98,33 %) (valor de p)*	0.633 (0.425, 0.945) (0,0058)		
Grupo de IMBRUVICA + TAPH vs grupo de IMBRUVICA HR (IC del 98,33 %) (valor de p)*	0.983 (0.637, 1.516) (0,9224)		
SUPERVIVENCIA GLOBAL §			
Número de muertes (%)	33 (12,3 %)	60 (22,3 %)	34 (12,5%)
Grupo de IMBRUVICA vs grupo de TAPH HR (IC del 95 %) (valor de p) *	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)		
Grupo de IMBRUVICA + TAPH vs grupo de TAPH HR (IC del 98,33 %) (valor de p)*	0.542 (0.356, 0.826) (0,0038)		
Grupo de IMBRUVICA + TAPH vs grupo de IMBRUVICA HR (IC del 98,33 %) (valor de p)*	1.040 (0.644, 1.679) (0,8721)		
TASA DE RESPUESTA GLOBAL (%)§	258 (96,3 %)	248 (92,2 %)	260 (95.6%)
TASA DE RC (%)§	180 (67,2 %)	174 (64,7 %)	196 (72.1%)

SSF=supervivencia sin fracaso; NE=no evaluable; HR=hazard ratio (basado en el modelo de regresión de Cox no estratificado); RR=riesgo relativo; IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; GAC = grupo de análisis completo± Los resultados de SSF no están controlados para el error de tipo 1, ya que estos análisis se derivan de análisis suplementarios realizados con fines de registros *Los valores de p bilateral se hallan con la prueba del orden logarítmico no estratificada; los valores de p se analizaron sobre la base de p<0,0167 §Los resultados presentados se derivan de análisis descriptivos

Tabla A3. Reacciones adversas notificadas en el grupo de IMBRUVICA del estudio TRIANGLE.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía**	16	9
		Infección cutánea	12	3
	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas	6	<1
		Sepsis	2	2
		Infección de las vías urinarias	6	<1
		Sinusitis	6	1
	Poco frecuentes	Infecciones por Aspergillus	1	<1
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel no melanoma	1	<1
		Carcinoma de células basales	1	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia	69	61
		Neutropenia	63	60
		Neutropenia febril	14	14
	Frecuentes	Leucocitosis	3	1
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial	5	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperuricemia	8	3
		Síndrome de lisis tumoral	3	3
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica	5	3
		Cefalea	11	1
	Frecuentes	Mareo	6	<1
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	1	0
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa	1	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación auricular	10	4
		Insuficiencia cardíaca	2	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia	14	2
		Hipertensión	14	5

	Frecuentes	Hematomas	8	1
		Epistaxis	6	1
		Petequias	3	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	32	4
		Diarrea	28	5
		Vómitos	18	4
		Estomatitis	11	2
		Estreñimiento	17	<1
	Frecuentes	Dispepsia	8	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción	23	2
	Frecuentes	Eritema	5	0
		Onicoclasia	2	0
	Poco frecuentes	Urticaria	<1	0
		Angioedema	1	0
		Vasculitis cutánea	<1	0
		Paniculitis	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético	19	2
	Frecuentes	Espasmos musculares	9	1
		Artralgia	8	1
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Daño renal agudo	11	5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	22	2
	Frecuentes	Edema periférico	5	0
Investigaciones	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	16	1

* Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

** Incluye acontecimientos con desenlace mortal.

Figura A1. Estudio MCL3003: Descripción esquemática del diseño del estudio.

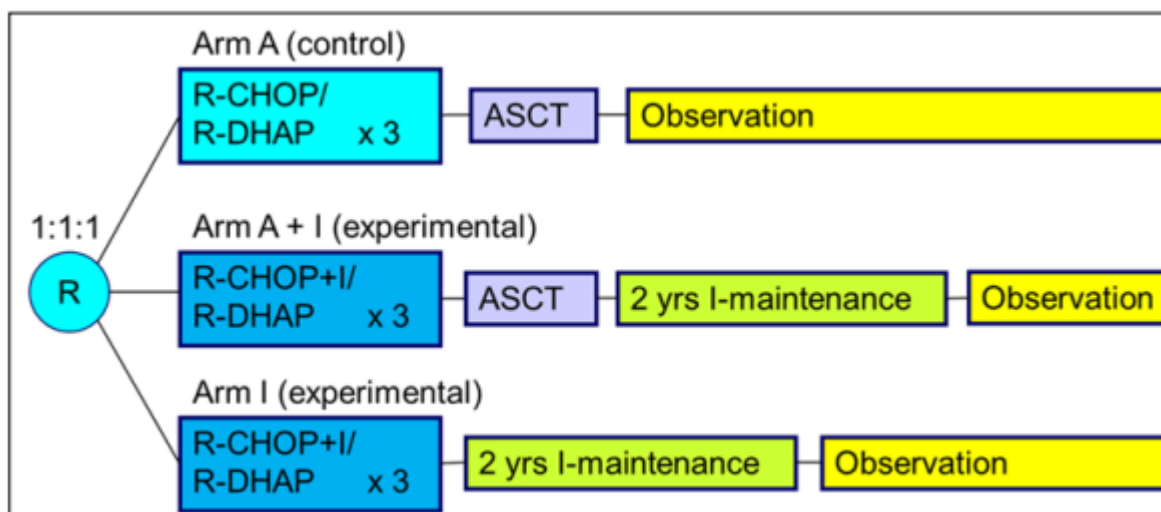


Figura A2. Diagrama CONSORT de la disposición del tratamiento de los pacientes en el estudio MCL3003.

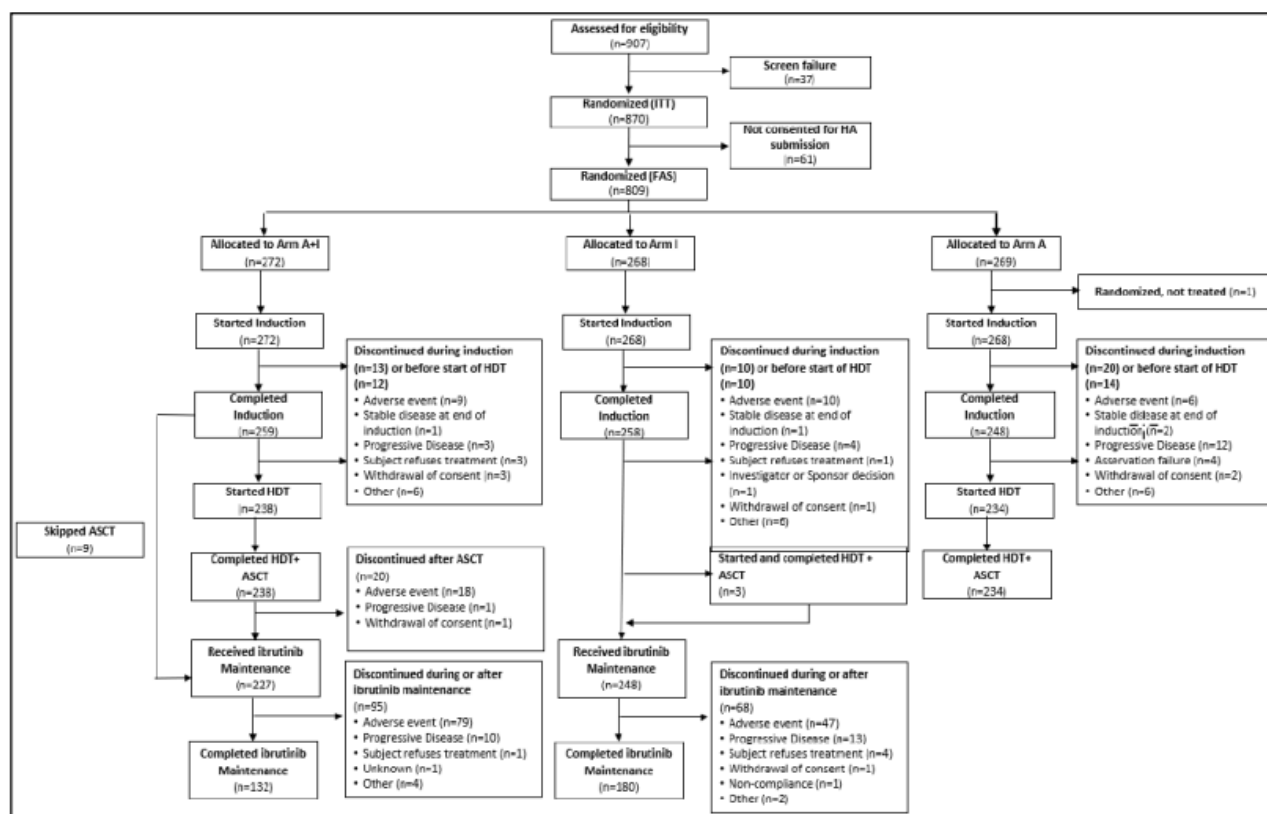


Figura A3. Características de los pacientes incluidos en el estudio MCL3003 por brazo de tratamiento.

	Group A (N=288)	Group A+I (N=292)	Group I (N=290)
Age (years)*	57 (52-61)	57 (52-61)	57.5 (52-61)
Sex			
Male	218 (76%)	216 (74%)	228 (79%)
Female	70 (24%)	76 (26%)	62 (21%)
Race			
White	283 (98%)	283 (97%)	290 (100%)
Other	5 (2%)	9 (3%)	0 (0%)
Histology*			
Mantle cell lymphoma	286 (99%)	288 (99%)	288 (99%)
Ann Arbor stage			
I	0	0	0
II	11/285 (4%)	12/290 (4%)	18/289 (6%)
III	24/285 (8%)	21/290 (7%)	29/289 (10%)
IV	250/285 (88%)	257/290 (89%)	242/289 (84%)
B-symptoms	72/285 (25%)	78/290 (27%)	87/285 (31%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status			
0	213 (74%)	213 (73%)	208 (72%)
1	70 (24%)	77 (26%)	77 (27%)
2	5 (2%)	2 (1%)	5 (2%)
LDH/U/LN	0.94 (0.78-1.20)	0.94 (0.77-1.18)	0.87 (0.74-1.12)
LDH>ULN	123 (43%)	120 (41%)	105 (36%)
Leukocytes (white blood cells, G/L)	7.34 (5.50-10.91)	7.09 (5.28-11.11)	7.4 (5.77-11.92)
MiPi score	5.62 (5.40-5.91)	5.64 (5.35-5.95)	5.61 (5.39-5.92)
Low	168 (58%)	168 (58%)	168 (58%)
Intermediate	79 (27%)	80 (27%)	77 (27%)
High	41 (14%)	44 (15%)	45 (16%)
Ki-67 index (%)	18 (n=249) (10-38)	18 (n=262) (12-40)	18.5 (n=259) (10-35)
Ki-67 index ≥30%	81/249 (33%)	81/262 (31%)	82/259 (32%)
Cytology blastoid	28/253 (11%)	34/261 (13%)	31/265 (12%)
P53 expression >50%	21/183 (11%)	25/175 (14%)	31/189 (16%)
High-risk biology	31/185 (17%)	37/179 (21%)	44/192 (23%)

Figura A4. Supervivencia sin fracaso evaluada con la curva de Kaplan-Meier de la European MCL Network en el estudio TRIANGLE (población GAC).

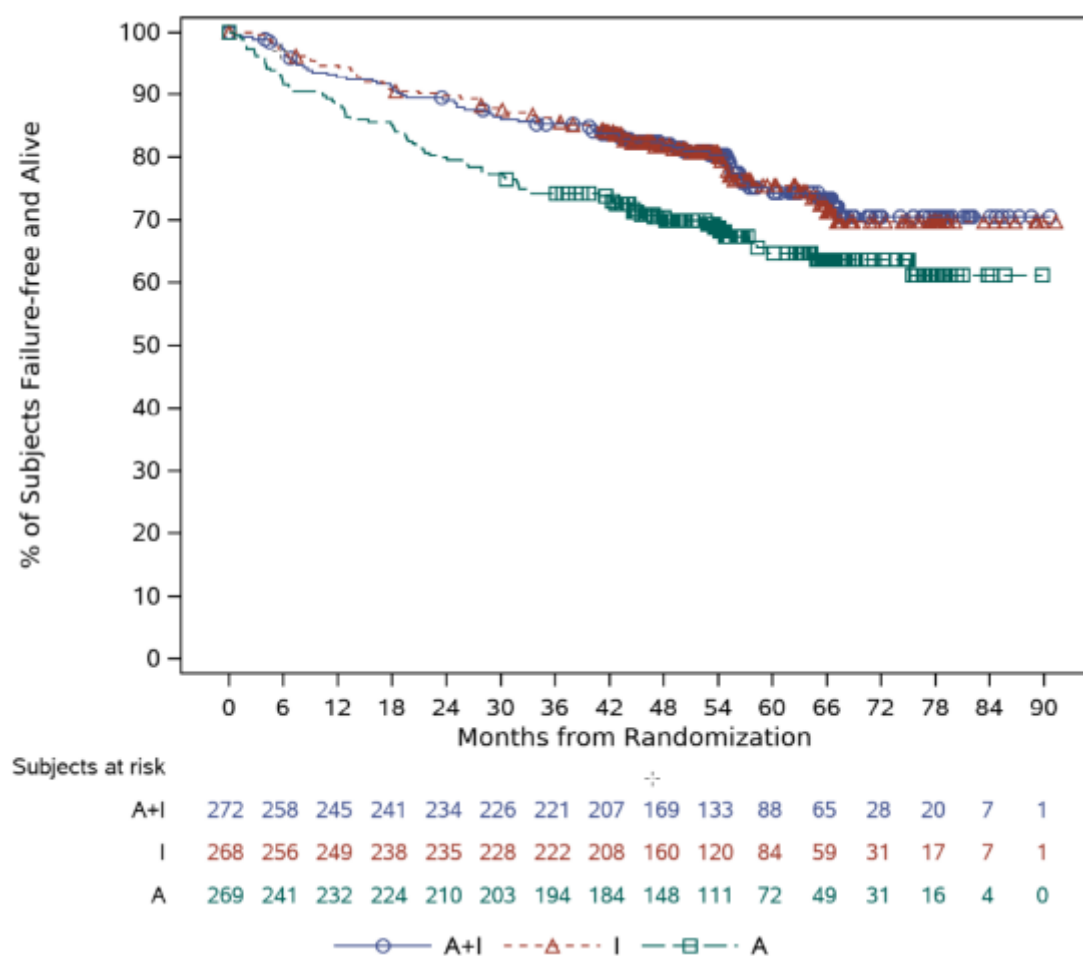
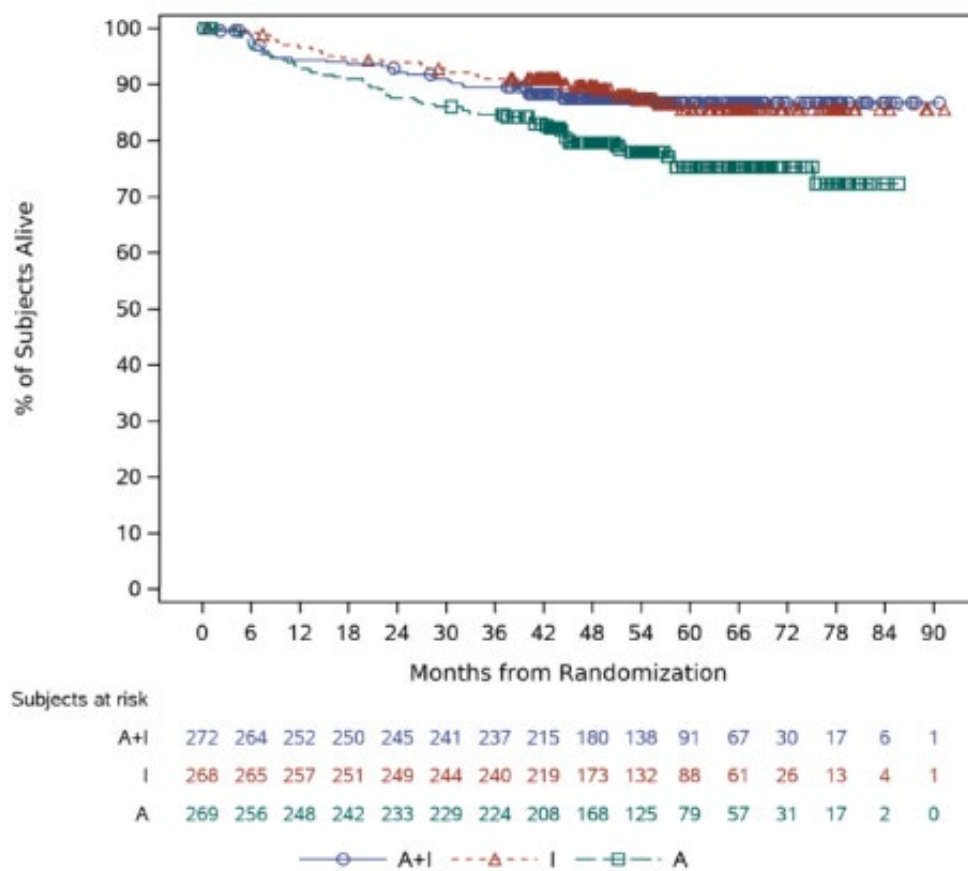


Figura A5. Curva de Kaplan-Meier para la SG (población GAC) en el estudio TRIANGLE.



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. James O. Armitage, M.D., and Dan L. Longo, M.D. Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:2495-2506. DOI: 10.1056/NEJMr2202672
3. Navarro, A., Beà, S., Jares, P., Campo, E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.*2020;34:795-807
4. Hill HA, Qi X, Jain P, Nomie K, Wang Y, Zhou S, Wang ML. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2020 Jul 14;4(13):2927-2938. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001350. PMID: 32598477; PMCID: PMC7362354.
5. James O. Armitage, M.D., and Dan L. Longo, M.D. Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:2495-2506. DOI: 10.1056/NEJMr2202672
6. Manterias, A. (2025, mayo 12). Los hematólogos españoles marcan el futuro de los linfomas: 29.000 casos registrados y 13 ensayos clínicos en marcha. Opinando sin anestesia. Disponible en: <https://opinandosinanestesia.es/index.php/2025/05/12/los-hematologos-espanoles-marcan-el-futuro-de-los-linfomas-29-000-casos-registrados-y-13-ensayos-clinicos-en-marcha/>
7. Dreyling M., Campo E., Hermine O., et al., "Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up," supplement, *Annals of Oncology* 28, no. S_4 (2017): iv62–iv71
8. 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.
9. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558–65
10. Hermine O, Jiang L, Walewski J, et al. High-dose cytarabine and autologous stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: long-term follow-up of the randomized mantle cell lymphoma younger trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 2023; 41: 479–84.
11. Ryan CE, Armand P, LaCasce AS. Frontline management of mantle cell lymphoma. *Blood.* 2025 Feb 13;145(7):663-672. doi: 10.1182/blood.2023022352. PMID: 38498174
12. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. (2024). Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. Madrid, España: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. ISBN: 978-84-09-63501-6.
13. GELTAMO-SEHH (2022) Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Manto. Disponible en: https://www.geltamo.com/images/Guia_LCM_OK_ACTUALIZADO_08.06.2022_v2.pdf.
14. Eskelund C. W., Kolstad A., Jerkeman M., et al., "15-Year Follow-Up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma Trial (MCL2): Prolonged Remissions Without Survival Plateau," *British Journal of Haematology* 175, no. 3 (2016): 410–418, 10.1111/bjh.14241.
15. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Informe de Posición de la SEHH (2024). R-CHOP / R-DHAP + ibrutinib en primera línea para el tratamiento del linfoma de células del manto (LCM). [Internet] [cited 2025 Nov 05] Disponible en: https://sehh.es/images/2025/08/04/IPS_SEHH_RCHOP_RDHAP_Ibrutinib_OK.pdf
16. Martin P., Chadburn A., Christos P., et al., Outcome of Deferred Initial Therapy in Mantle-Cell Lymphoma, *Journal of Clinical Oncology* 27, no. 8 (2009): 1209–1213, 10.1200/jco.2008.19.6121
17. Tucker DL, Rule SA. Ibrutinib for mantle cell lymphoma. *Future Oncol.* 2016 Feb;12(4):477-91. doi: 10.2217/fon.15.342. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26759179.
18. Silkenstedt E, Dreyling M. First Line Therapy in Mantle Cell Lymphoma-The Role of BTKi in the Initial Treatment of Transplant-Eligible and -Ineligible Patients. *Hematol Oncol.* 2025 Jun;43 Suppl 2(Suppl 2):e70073. doi: 10.1002/hon.70073. PMID: 40517546; PMCID: PMC12167644.
19. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 2482–94
20. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al: Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 391:659-667, 2018

21. Wang ML, Rule S, Martin P, et al: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 369:507-516, 2013
22. Kumar A, Sha F, Toure A, et al: Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: Progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J* 9:50, 2019
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Imbruvica [Internet]. [cited 2025 Nov 05]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf
24. Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency. Imbruvica Summary of opinion (initial authorisation) EMA/CHMP/200822/2025 [Internet] [Cited 2025 Nov 05] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-003791-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf
25. Dreyling M, Doorduijn J, Ciné E et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024 May 25;403(10441):2293-2306. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00184-3
26. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1250–60
27. Doorduijn J, Gine E, Jerkeman M et al. (2024, 7 diciembre) Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Context of Ibrutinib-Containing First-Line Treatment in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. American Society of Hematology.. Annual Meeting and Exposition. Disponible en <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper200735.html>
28. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A et al; Nordic Lymphoma Group. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(3):355-62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x. Epub 2012 May 29. Erratum in: *Br J Haematol*. 2012 Sep;158(6):815-6. PMID: 22640180.
29. Tam CS, Wang M, Simpson D, et al. Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with previously untreated mantle-cell lymphoma (SHINE): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(4):501-514.
30. Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, Paludo J, et al. Acalabrutinib plus bendamustine-rituximab in untreated mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025;43(20):2276-2284. doi:10.1200/JCO-25-00690
31. Villa D, Larouche JF, Cheung MC, Keating MM, Zukotynski K, Tonseth P, Mayo S, Laister R, Scott DW, Kuruvilla J. Rituximab combined with chemotherapy and acalabrutinib prior to autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: the Rectangle trial. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):3042. doi:10.1182/blood-2023-179375