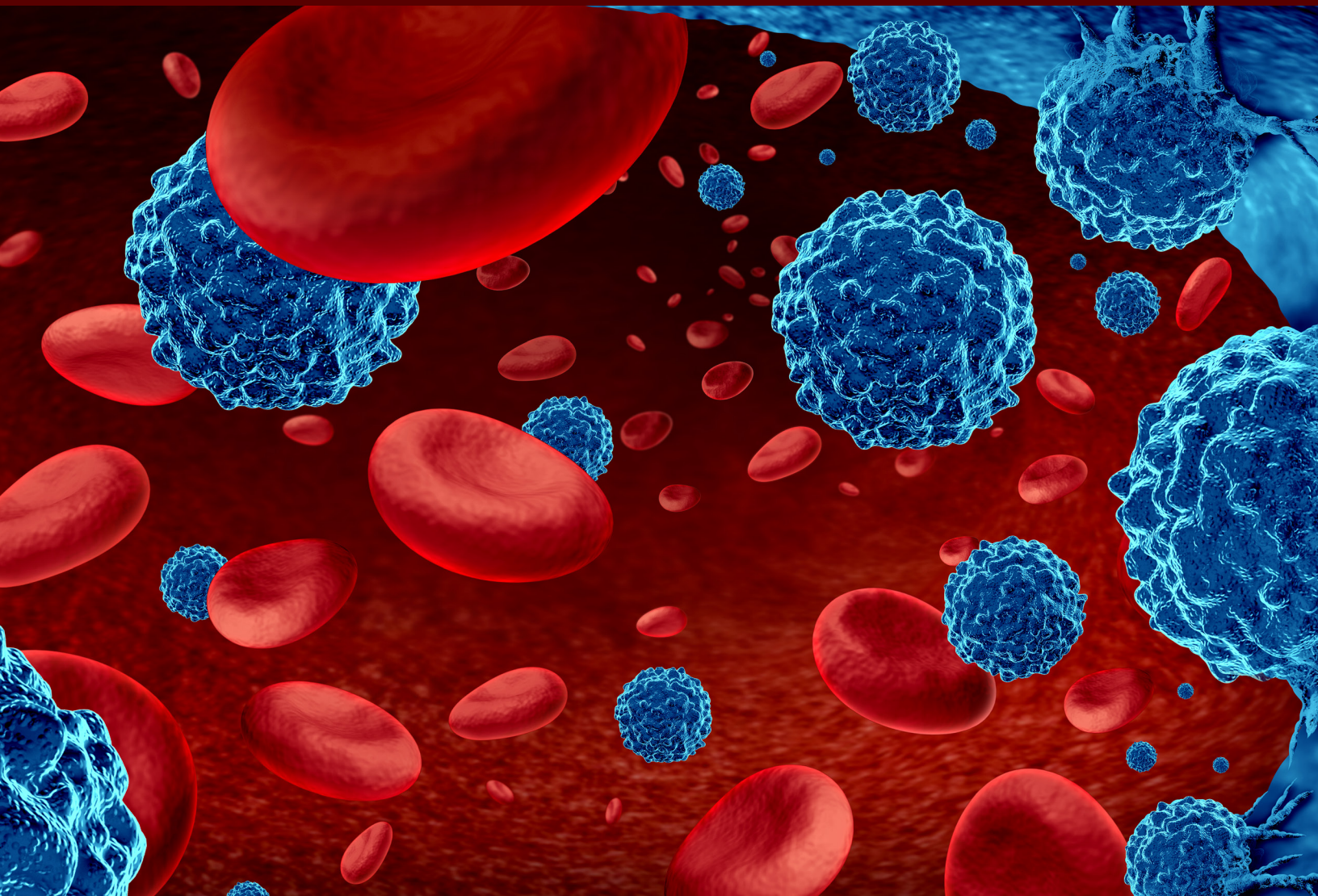


# Inhibidores de BTK para la LLC y el LCM: ¿Estamos cerca de una solución o es solo el comienzo?

Con el apoyo de una beca educativa independiente de Lilly



## Público al que va dirigida

Esta actividad está dirigida a hematólogos, oncólogos y patólogos.

## Declaración del objetivo

El objetivo de esta actividad es que los participantes comprendan mejor los datos recientes sobre los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) y cómo estos pueden cambiar la práctica en el tratamiento de pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica [LLC], leucemia linfocítica de células pequeñas [LLP] y linfoma de células del manto [LCM]).

## Objetivos de aprendizaje

Al finalizar esta actividad, los participantes

Habrán aumentado sus conocimientos sobre:

- Los problemas actuales que se presentan con los inhibidores de BTK disponibles para los pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B
- Los nuevos datos de ensayos clínicos sobre inhibidores de BTK en neoplasias malignas de linfocitos B

Demostrarán una mayor confianza en su capacidad para:

- Integrar los datos más recientes sobre los inhibidores de BTK en el algoritmo de tratamiento de pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B



### Deborah Stephens, DO

Profesora Titular  
Directora  
Programa de LLC y linfoma  
Departamento de Hematología y Neoplasias Malignas Hematológicas  
Universidad de Utah  
Huntsman Cancer Institute (HCI)  
Salt Lake City, Utah, Estados Unidos



### Barbara F. Eichhorst, MD

Profesora Titular  
Médica especialista en hematología  
División de medicina interna  
Secretariado del Grupo Alemán de Estudio del Linfoma de Escasa Malignidad  
University Hospital of Cologne (UHC)  
Colonia, Alemania



### Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc

Médico especialista en hematología  
Sir Charles Gairdner Hospital (SCGH)  
Perth, Australia



### Nirav N. Shah, MD

Profesor Titular  
Medical College of Wisconsin (MCW)  
Brookfield, Wisconsin, Estados Unidos

Medscape  
Oncology Global

# Inhibidores de BTK para la LLC y el LCM

## ¿Estamos cerca de una solución o es solo el comienzo?

**MODERADORA**  
**Deborah Stephens, DO**  
Profesora Titular  
Directora  
Programa de LLC y linfoma  
Departamento de Hematología y Neoplasias Malignas Hematológicas  
Universidad de Utah  
Huntsman Cancer Institute (HCI)  
Salt Lake City, Utah, Estados Unidos

**Deborah Stephens, DO:** Hola y bienvenidos. Soy Debbie Stevens, de Huntsman Cancer Institute de la Universidad de Utah. Gracias por acompañarnos hoy en “Inhibidores de BTK para la LLC y el linfoma de células del manto: ¿Estamos cerca de una solución o es solo el comienzo?”

Medscape  
Oncology Global

### EQUIPO DOCENTE

**Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc**  
Hematólogo especialista  
Sir Charles Gairdner Hospital (SCGH)  
Perth, Australia

**Barbara F. Eichhorst, MD**  
Profesora Titular  
Médica especialista en hematología  
División de medicina interna  
Secretariado del Grupo Alemán de Estudio del Linfoma de Escasa Malignidad  
University Hospital of Cologne (UHC)  
Colonia, Alemania

**Nirav N. Shah, MD**  
Profesor Titular  
Medical College of Wisconsin (MCW)  
Brookfield, Wisconsin, Estados Unidos

Hoy tenemos la suerte de contar con la presencia de otros tres expertos: el Dr. Chan Cheah de Australia, la Dra. Barbara Eichhorst de Alemania y el Dr. Nirav Shah de Medical College of Wisconsin de Estados Unidos.

## Resumen del programa



**En este programa, analizaremos lo siguiente:**

- Los problemas actuales que se presentan con los inhibidores de BTK disponibles para los pacientes con LLC/LLP o LCM.
- Nuevos datos de ensayos clínicos sobre inhibidores de BTK procedentes de ASH 2022
- Debate sobre las repercusiones clínicas de los datos presentados en ASH 2022

ASH, American Society of Hematology; BTK, Bruton tyrosine kinase (tirosina cinasa de Bruton); LLC, leucemia linfocítica crónica; LCM, linfoma de células del manto; LLP, leucemia o linfoma de células linfocíticas pequeñas.

En este programa, nos centraremos en los problemas actuales que se presentan con los inhibidores de BTK (tirosina cinasa de Bruton) disponibles para los pacientes con LLC o linfoma de células del manto, y los nuevos datos clínicos sobre inhibidores de BTK de la American Society of Hematology (ASH) de 2022 [conferencia]. Dedicaremos la mayor parte del tiempo a realizar un debate sobre las repercusiones clínicas de los nuevos datos presentados en la ASH.

## Inhibidores de BTK covalentes frente a no covalentes

### Inhibidores covalentes

Los fármacos **irreversibles** covalentes se unen específicamente a un objetivo terapéutico farmacológico y forman un enlace permanente con su diana.

Punto de formación de enlaces de baja reactividad



Enlace covalente entre el fármaco y el objetivo terapéutico

### Inhibidores no covalentes

Los fármacos **reversibles** no covalentes están en equilibrio con su objetivo terapéutico: se unen, se separan y se vuelven a unir continuamente.



Enlace reversible entre el fármaco y el objetivo terapéutico

Aljoudi A, et al. Protein J. 2020;39:97-105. © WebMD Global, LLC

A modo de introducción, me gustaría repasar brevemente el mecanismo de acción y la diferencia entre inhibidores de BTK covalentes y no covalentes. Los inhibidores covalentes son fármacos irreversibles que se unen específicamente a un objetivo terapéutico y forman un enlace permanente con su diana. Los inhibidores no covalentes son fármacos reversibles que están en equilibrio con su objetivo, es decir, se unen, se separan y se vuelven a unir continuamente.

### Inhibidores de BTK covalentes y no covalentes seleccionados para el tratamiento de la LLC/LLP y el LCM

**Inhibidores covalentes<sup>[a]</sup>**  
Se unen irreversiblemente a la BTK de forma dependiente de la cisteína 481

**Ibrutinib\***      **Zanubrutinib\***

**Acalabrutinib\***

**Inhibidores no covalentes<sup>[b]</sup>**  
Se unen reversiblemente a la BTK de forma dependiente de la cisteína 481

**Pirtobrutinib†**      **Nemtabrutinib†**

\*Aprobados por FDA y EMA. †En fase de investigación.  
EMA, European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos); FDA, Food and Drug Administration.  
a. Zain R, et al. Front. Immunol. 2021;12:694853; b. Lewis KL, et al. J Pers Med. 2021;11:764.

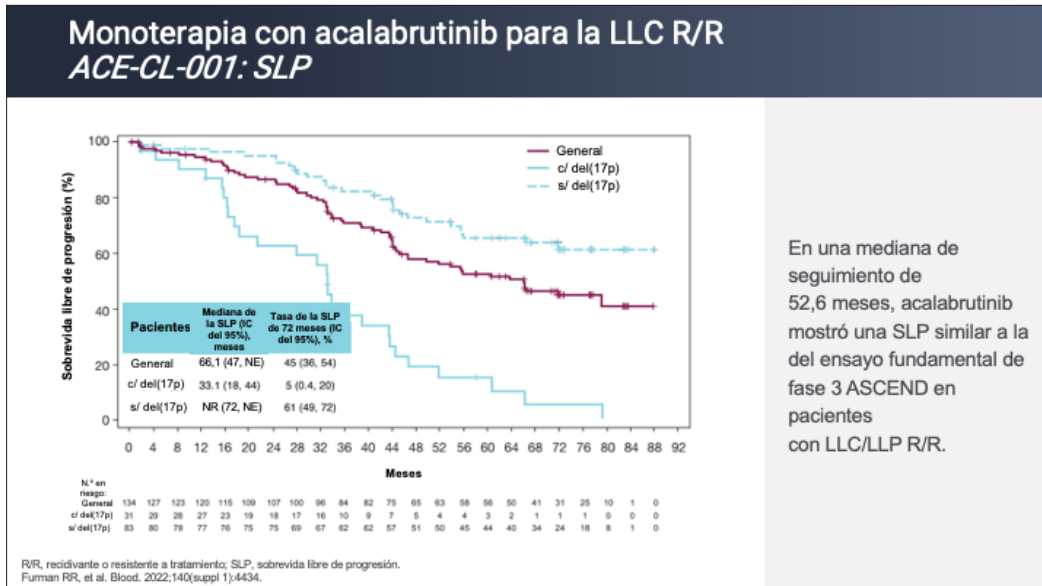
En esta sesión, hablaremos en particular de algunos inhibidores de BTK covalentes. Reitero, estos son los que se unen irreversiblemente a la BTK de una manera dependiente de C481. Se trata de los fármacos ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib. Y cuando hablamos de los inhibidores no covalentes, de nuevo, estos son los que se unen reversiblemente a BTK sin depender de C481. Hoy nos centraremos en pirtobrutinib y nemtabrutinib.

Nuestro grupo ha seleccionado algunos resúmenes clave sobre inhibidores de BTK covalentes y no covalentes en la LLC y el linfoma de células del manto presentados en la ASH en 2022. Hagamos una ronda rápida y pidamos un breve resumen de los datos.

Medscape  
Oncology Global

## Inhibidores de BTK covalentes en LLC/LLP

Empecemos con los inhibidores de BTK covalentes en la LLC. ¿Bárbara?



En una mediana de seguimiento de 52,6 meses, acalabrutinib mostró una SLP similar a la del ensayo fundamental de fase 3 ASCEND en pacientes con LLC/LLP R/R.

**Barbara F. Eichhorst, MD:** Sí. Muchas gracias, Debbie. Como todos ustedes ya saben, tenemos estos 3 inhibidores de BTK de unión covalente que están aprobados; o al menos zanubrutinib se encuentra aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en Europa. Por lo que los nuevos inhibidores de BTK, al menos acalabrutinib, ya no son tan nuevos. Hemos seleccionado y queremos analizar un resumen con 4 años de seguimiento de nuestro estudio de fase 1/2. Y en ese estudio se incluyeron más de 130 pacientes con LLC recidivante o resistente a tratamiento. Los datos del estudio también reflejan bastante bien las tasas de supervivencia libre de progresión similares a las observadas en el estudio ASCEND.

### Monoterapia con acalabrutinib para la LLC R/R ACE-CL-001: Tolerabilidad

#### Exposición al tratamiento, EAET y EIC

Exposición al tratamiento, mediana (intervalo), meses	Acalabrutinib (N = 134)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3
EAET frecuentes, n.º (%)		
Diarrea	72 (54)	7 (5)
Dolor de cabeza	68 (51)	0 (0)
IVRA	55 (41)	1 (0,7)
Fatiga	49 (37)	4 (3)
Náuseas	47 (35)	1 (0,7)
Artralgia	47 (35)	1 (0,7)
Tos	47 (35)	0 (0)
Contusión	42 (31)	0 (0)
Neumonía	38 (28)	21 (16)
Hipertensión	30 (22)	15 (11)
EIC determinados		
FA	12 (9)	4 (3)
Eventos de hemorragia	95 (71)	8 (6)
Eventos de hemorragia grave	11 (8)	8 (6)
Hipertensión	31 (23)	15 (11)
Infecciones	118 (88)	44 (33)
Neoplasias malignas primarias metastásicas, excluido el cáncer de piel no melanomatoso	23 (17)	12 (9)

EAET, efecto adverso emergente del tratamiento; EIC, evento de interés clínico; FA, fibrilación auricular; IVRA, infección de vías respiratorias altas.  
 Furman RR, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):4434.

Acalabrutinib mostró tasas bajas de FA y hemorragias graves con un seguimiento de hasta 7,4 años.

También indican o confirman que las tasas de fibrilación auricular, así como las tasas de hemorragias graves, son realmente bajas en la mayor parte del periodo de seguimiento de hasta 7,4 años. Esto confirma que acalabrutinib tiene ventajas sobre ibrutinib con respecto al perfil de efectos secundarios.

### Acalabrutinib frente a ibrutinib en LLC previamente tratada *ELEVATE-RR: Incidencia de EA*

	Puntuación de incidencia de EA, grados 1-5, media (DE)	
	Acala	ibr
<b>EIC</b>		
Eventos cardíacos globales	0,11 (0,355)	0,26 (1,053)
FA/aleteo auricular	0,03 (0,187)	<b>0,08* (0,316)</b>
Hipertensión	0,07 (0,336)	<b>0,24* (0,682)</b>
Hemorragia	0,18 (0,667)	<b>0,26* (0,568)</b>
Hemorragia grave	0,05 (0,576)	0,01 (0,153)
Infecciones	0,46 (1,513)	0,41 (0,904)
<b>EA sintomáticos frecuentes</b>		
Fatiga	0,088 (0,2683)	0,095 (0,4005)
Diarrea	<b>0,112* (0,5370)</b>	0,108 (0,3245)
Dolor de cabeza	<b>0,084* (0,2960)</b>	0,076 (0,4396)
Eventos musculoesqueléticos	0,142 (0,3727)	<b>0,346* (1,1026)</b>

Acala, acalabrutinib; DE, desviación estándar; EA, efectos adversos; ibr, ibrutinib.  
\*p bilateral < 0,05 sin ajuste por multiplicidad con base en la prueba de Wilcoxon para datos independientes.  
Seymour JF, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):3133.

**Análisis *post hoc* de los EA** teniendo en cuenta la duración del evento, la recidiva y la ponderación del grado.

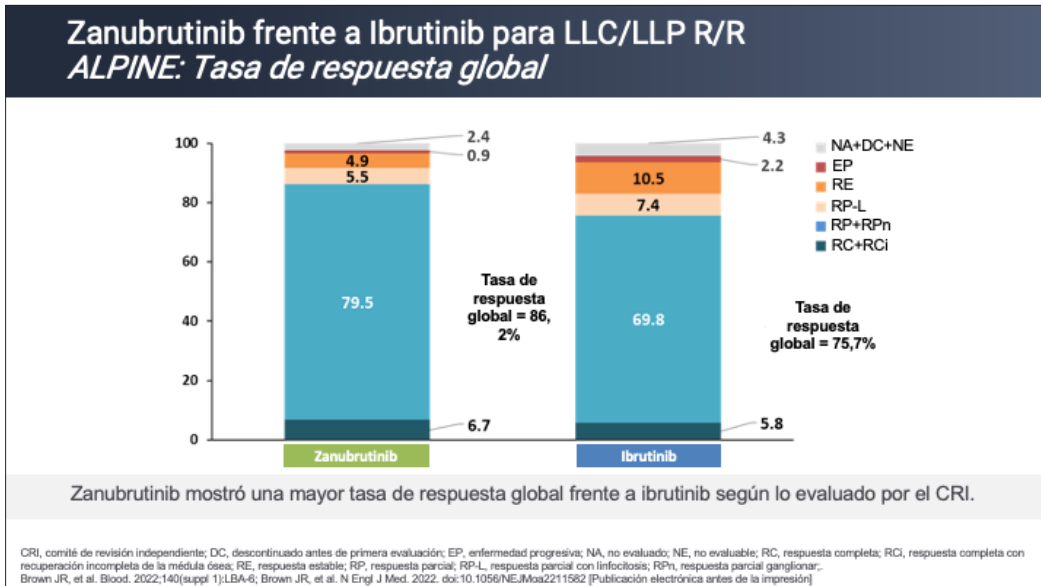
Las frecuencias globales fueron similares para acalabrutinib (98%) e ibrutinib (97%).

**Puntuación de incidencia de EA**

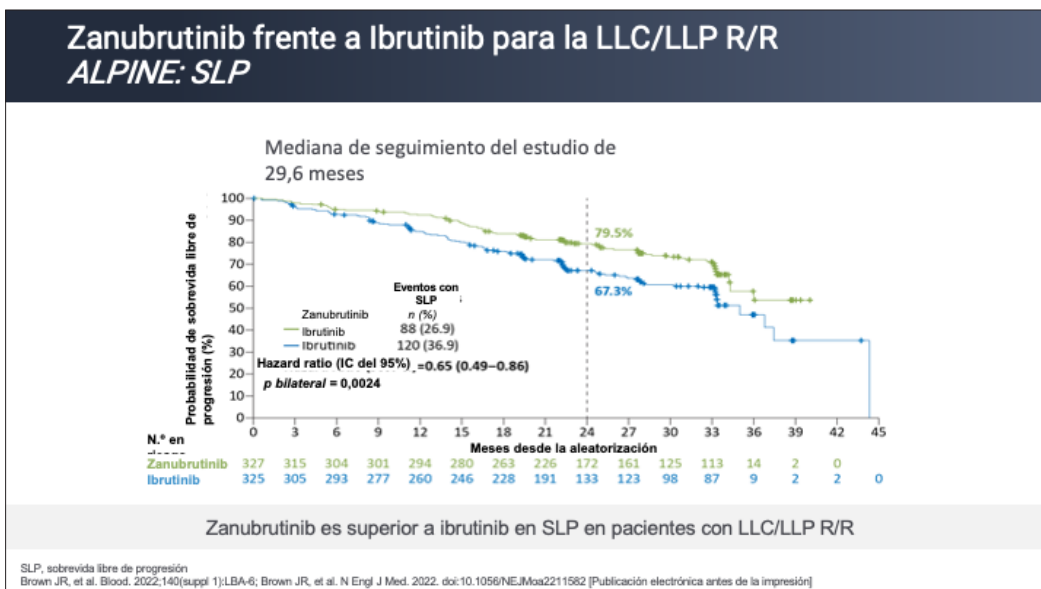
- Menor con acalabrutinib que con ibrutinib en general, así como para FA o aleteo auricular, hipertensión, hemorragia y eventos musculoesqueléticos.
- Mayor con acalabrutinib para diarrea y dolor de cabeza.

Lo hemos visto, por ejemplo, en el estudio ELEVATE-RR, y este es el siguiente resumen que quiero comentar. Este es un cartel que presentó John Seymour de Melbourne. Creo que el enfoque que adoptaron en el resumen es bastante relevante para todos los pacientes que están recibiendo tratamiento continuo, porque normalmente solo calculamos las tasas de frecuencia de efectos secundarios. Pero, obviamente, para un paciente, incluso los efectos secundarios de grado 1 o 2 que son duraderos pueden ser un gran problema. Muchos de esos pacientes que se encontraban en tratamiento continuo lo interrumpieron, no tanto por los efectos secundarios graves, sino también por los de grado 1 y 2.

Por lo tanto, en ese cartel abordaron la carga de los eventos adversos y confirmaron con ese método, teniendo en cuenta la gravedad, pero también la duración de algunos efectos secundarios, que eran más frecuentes las enfermedades concomitantes cardíacas, así como las mialgias, o también las artralgias, con ibrutinib. Por otra parte, el efecto secundario conocido de cefalea es significativamente mayor con acalabrutinib, también en lo que tiene que ver con la carga de los eventos adversos. Además de eso, la tendencia a la diarrea de grado 1 y 2, que fue, al menos para mí, una sorpresa, se asoció con una mayor carga de los eventos adversos.

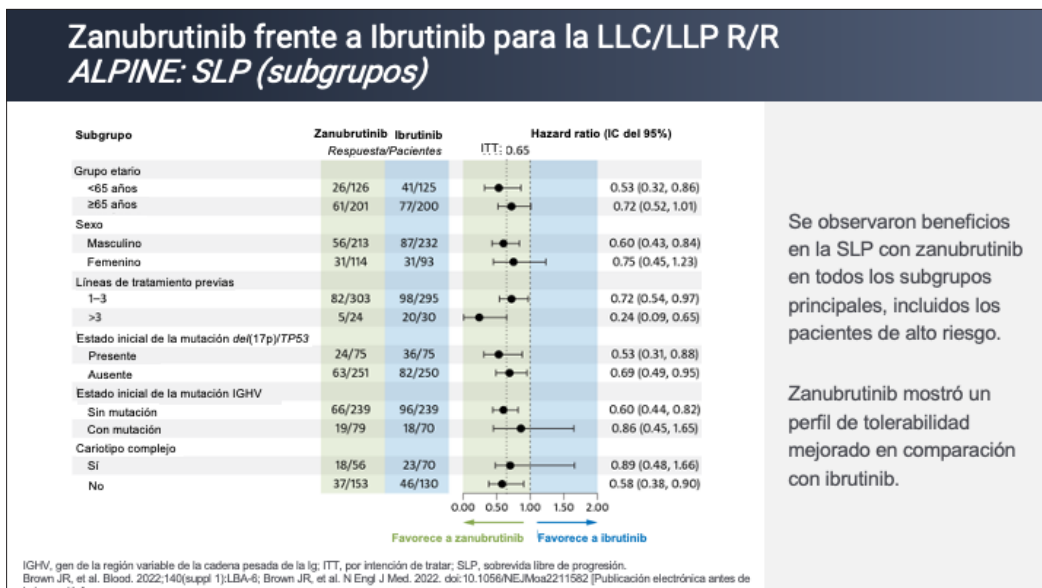


Y por último, pero no por ello menos importante, tenemos un resumen de última hora sobre zanubrutinib en el contexto de una recidiva dentro del estudio ALPINE, en comparación directa y abierta con ibrutinib. Aquí en el resumen de última hora, Jennifer Brown lo demostró después de que se cumpliera el primer criterio de valoración principal hace un año, con respecto a la tasa de respuesta global, que fue superior con zanubrutinib en comparación con ibrutinib.



Ahora, como siguiente paso, analizaron la supervivencia libre de progresión, la ausencia de inferioridad; y esta prueba también demostró que no había inferioridad. Comprobaron la superioridad, y este es el primer estudio cuya comparación directa también muestra la superioridad de uno de los inhibidores de BTK sobre el otro.





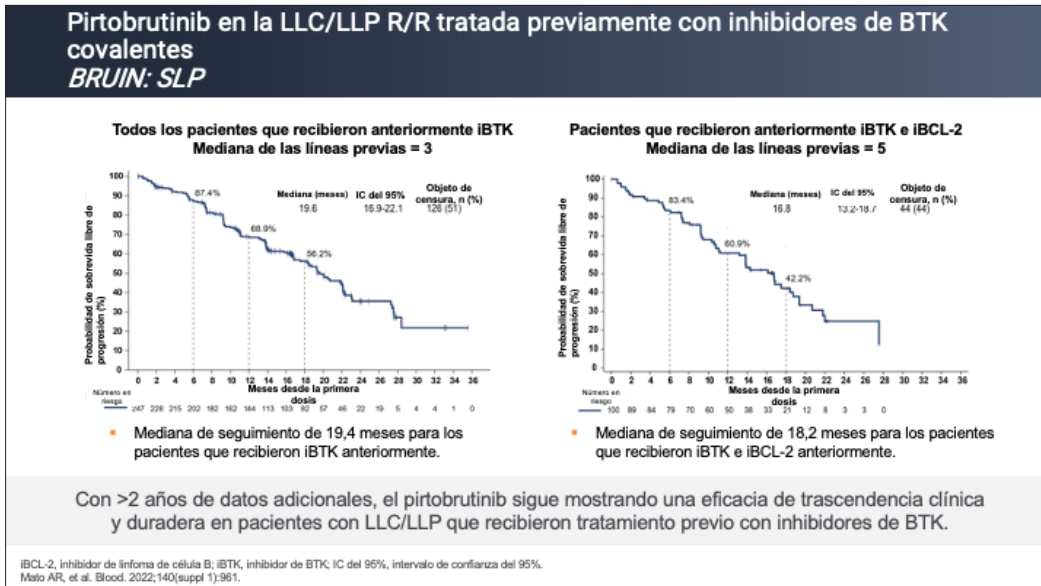
También hay algunas cuestiones con respecto a los subgrupos y ibrutinib que deseo analizar con ustedes.

**Dr. Stevens:** Sí. Muchas gracias. Fue un excelente panorama general.

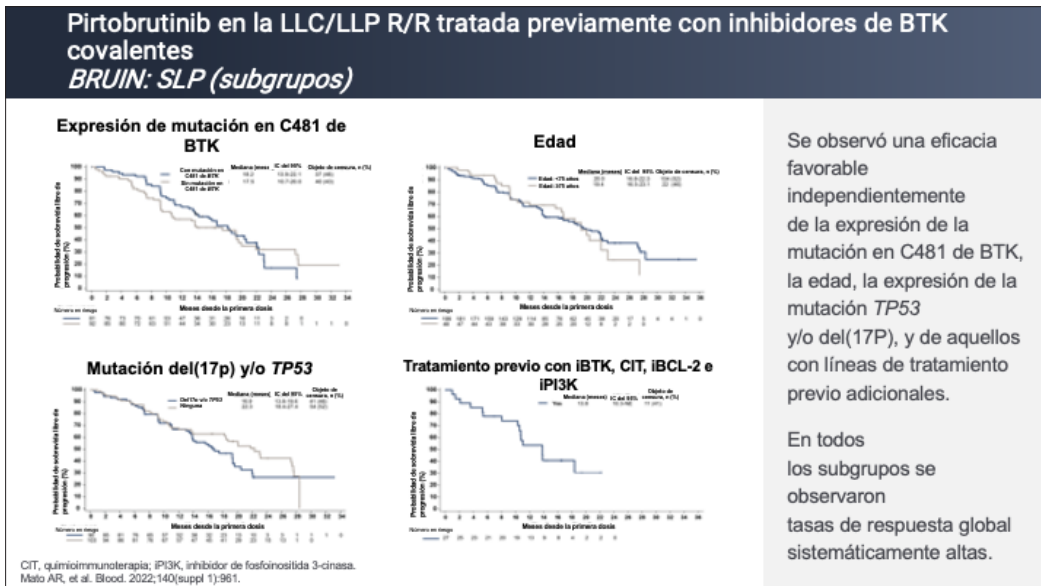
Medscape  
Oncology Global

## Inhibidores de BTK no covalentes en la LLC/LLP

Voy a pasar a los inhibidores de BTK no covalentes en la LLC. En ASH 2022, se comunicaron algunos datos importantes y muy interesantes.



Hay varios resúmenes de pirtobrutinib que creo que es muy importante que analicemos. Uno de ellos es el seguimiento ampliado del estudio de fase 1/2 BRUIN para pacientes con LLC recidivante o resistente a tratamiento. Examinaron específicamente esa cohorte. Es un subgrupo de una fase 1 más amplia. Con más de 2 años de datos de seguimiento adicionales, pirtobrutinib sigue mostrando una eficacia significativa y duradera desde el punto de vista clínico en estos pacientes con LLC, especialmente notable en estos pacientes tratados con anterioridad mediante los inhibidores de BTK covalentes.



Se observó una eficacia favorable de iBTK independientemente de la mutación en C481, el estado, la edad, la expresión de la mutación TP53 o del(17P), y de aquellos con muchas líneas de tratamiento previo. De nuevo, creo que esto es específicamente notable en los pacientes que recibieron tratamiento previo con inhibidores de BTK covalentes y un inhibidor de BCL-2. Tasas de respuesta globales realmente elevadas y constantes en todos estos subgrupos.

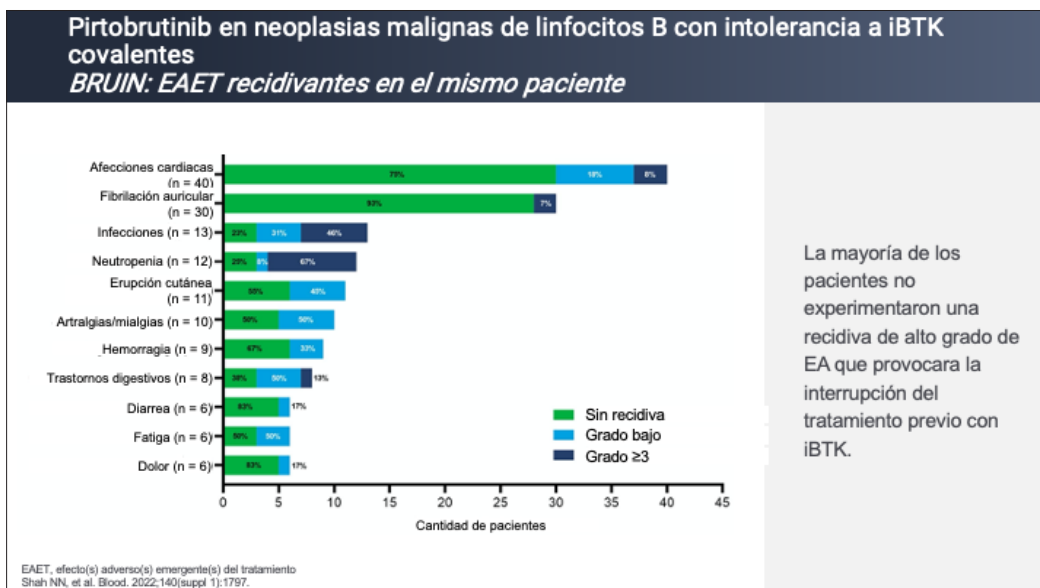
**Pirtobrutinib en la LLC/LLP R/R tratada previamente con inhibidores de BTK covalentes**  
*BRUIN: Efectos adversos*

EA	Todas las dosis y pacientes (N = 773)			
	EAET, (≥15%), %		EA relacionados con el tratamiento, %	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Fatiga	28,7	2,1	9,3	0,8
Diarrea	24,2	0,9	9,3	0,4
Neutropenia	24,2	20,4	14,7	11,5
Contusión	19,4	0,0	12,8	0,0
Tos	17,5	0,1	2,3	0,0
COVID-19	16,7	2,7	1,3	0,0
Náuseas	16,2	0,1	4,7	0,1
Disnea	15,5	1,0	3,0	0,1
Anemia	15,4	8,8	5,2	2,1
<b>EA de interés especial</b>	<b>Cualquier grado</b>	<b>Grado ≥3</b>	<b>Cualquier grado</b>	<b>Grado ≥3</b>
Equimosis	23,7	0,0	15,1	0,0
Erupción cutánea	12,7	0,5	6,0	0,4
Artralgias	14,4	0,6	3,5	0,0
Hemorragia/hematoma	11,4	1,8	4,0	0,6
Hipertensión	9,2	2,3	3,4	0,6
FA o aleteo auricular	2,8	1,2	0,8	0,1

EA, efecto(s) adverso(s); EAET, efecto(s) adverso(s) emergente(s) del tratamiento  
Mato AR, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):961.

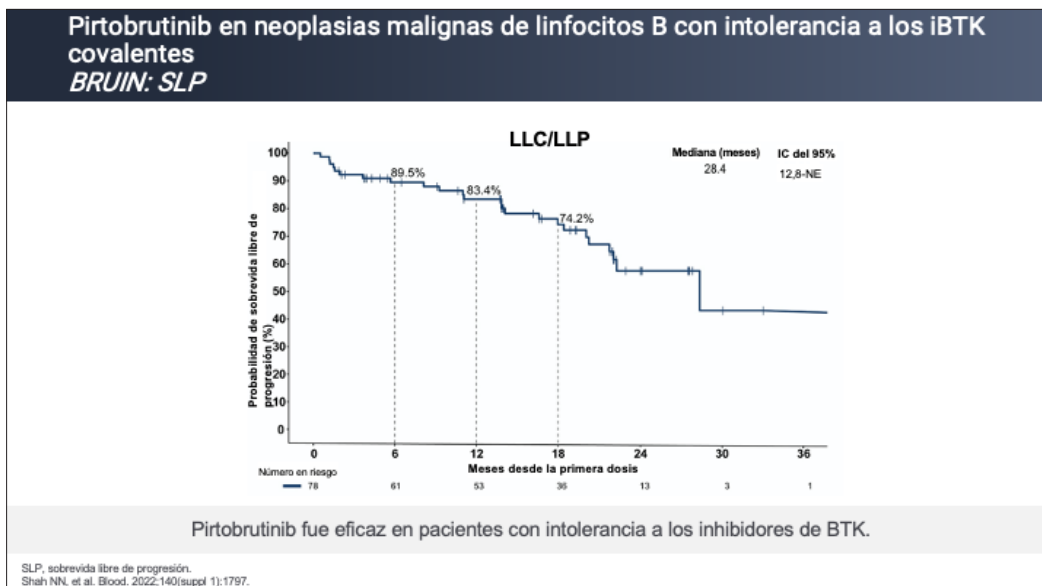
Pirtobrutinib sigue siendo bien tolerado y presenta bajas tasas de EA de grado ≥3 y de interrupción por toxicidad relacionada con el fármaco.

Y, por supuesto, uno de los mejores aspectos de este fármaco es la baja tasa de toxicidad, EA realmente bajos de grado ≥3 y bajas tasas de interrupción debida a la toxicidad relacionada con el fármaco.

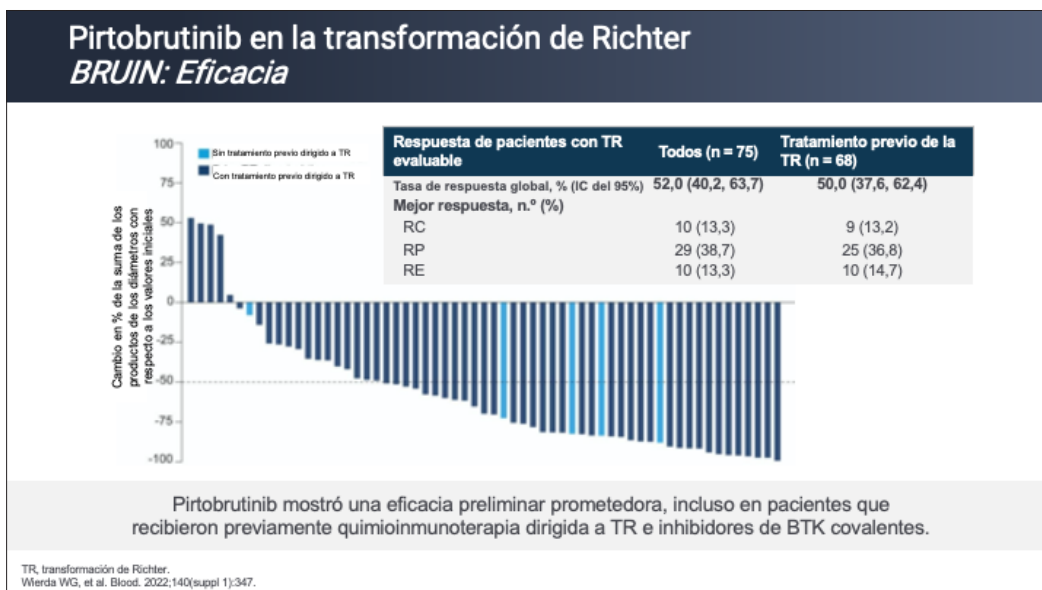


La mayoría de los pacientes no experimentaron una recidiva de alto grado de EA que provocara la interrupción del tratamiento previo con iBTK.

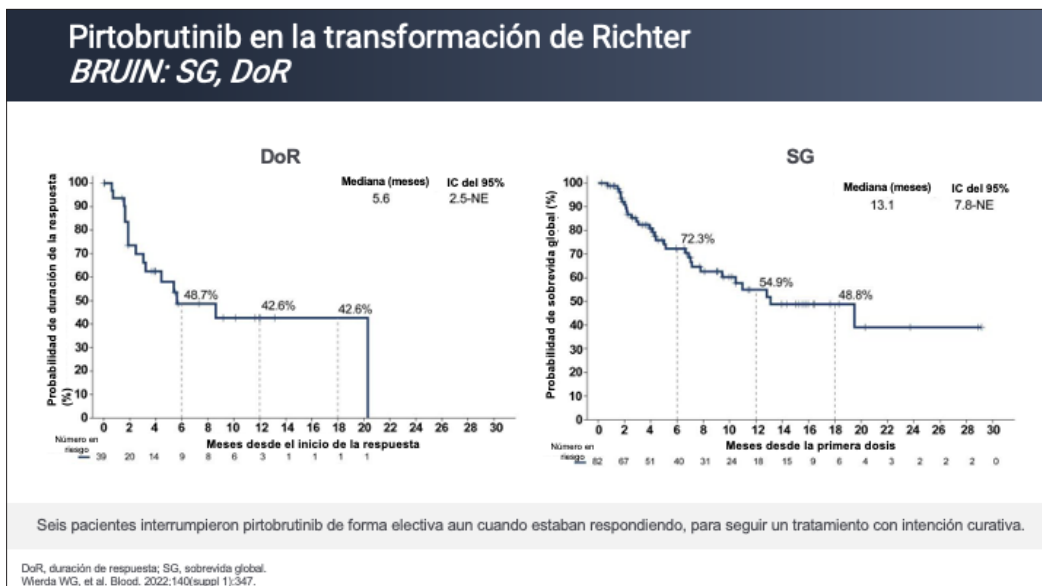
Si ampliamos el grupo y observamos todas las neoplasias malignas de linfocitos B que fueron tratadas previamente con pirtobrutinib en el estudio BRUIN de fase 1/2, este resumen en particular mostró que la monoterapia con pirtobrutinib era inocua y bien tolerada en estos pacientes. Analizaron un subgrupo de pacientes que habían presentado intolerancia al tratamiento previo con inhibidores de BTK, y esto incluía a pacientes con fibrilación auricular previa o activa tratados con anticoagulantes. La mayoría de estos pacientes no experimentaron una recaída de los efectos adversos de alto grado que produjera la interrupción del inhibidor de BTK inicial que estaban recibiendo. Y entre los que sí lo interrumpieron, ninguno suspendió pirtobrutinib debido a ese efecto adverso.



Se trata de un buen resumen que muestra la eficacia de pirtobrutinib en pacientes que no toleraron un inhibidor de BTK previo.



Ahora pasaremos a algo un poco diferente, la transformación de Richter. Este es un resumen realmente magnífico en el que se analizó a los pacientes con transformación de Richter que habían recibido una gran cantidad de tratamientos previos. Por supuesto, este es un grupo que tiene un pronóstico extremadamente desfavorable, y la monoterapia con pirtobrutinib demostró una eficacia preliminar muy prometedora. También se incluyeron pacientes que habían recibido quimioinmunoterapia previa e inhibidores de BTK covalentes. En este punto temporal, se disponía de la respuesta de 50 pacientes de este estudio. La tasa de respuesta global fue de 54%, lo que es excelente en esta población. Y creo que lo que es aún más notable es que hubo 5 respuestas completas con un inhibidor de BTK en monoterapia, lo que es realmente extraordinario para esta población de pacientes.



Ahora, con un seguimiento aun relativamente corto, la mediana de la duración de la respuesta fue de unos 8 meses. La mediana de sobrevida global fue de 13 meses, por lo que aún no hay excelentes noticias para estos pacientes. Sin embargo, hubo 6 pacientes en el estudio que suspendieron pirtobrutinib por elección propia para someterse a un alotrasplante de células progenitoras. Tal vez con este fármaco podríamos lograr que esos pacientes respondan.

### Pirtobrutinib en la transformación de Richter *BRUIN: Efectos adversos*

EA	Todas las dosis y pacientes (N = 773)			
	EAET (≥15%), %		EA relacionados con el tratamiento, %	
	Cualquier grado	Grado ≥3	Cualquier grado	Grado ≥3
Fatiga	28,7	2,1	9,3	0,8
Diarrea	24,2	0,9	9,3	0,4
Neutropenia	24,2	20,4	14,7	11,5
Contusión	19,4	0,0	12,8	0,0
Tos	17,5	0,1	2,3	0,0
COVID-19	16,7	2,7	1,3	0,0
Náuseas	16,2	0,1	4,7	0,1
Disnea	15,5	1,0	3,0	0,1
Anemia	15,4	8,8	5,2	2,1
<b>EA de interés especial</b>	<b>Cualquier grado</b>	<b>Grado ≥3</b>	<b>Cualquier grado</b>	<b>Grado ≥3</b>
Equimosis	23,7	0,0	15,1	0,0
Erupción cutánea	12,7	0,5	6,0	0,4
Artralgias	14,4	0,6	3,5	0,0
Hemorragia/hematoma	11,4	1,8	4,0	0,6
Hipertensión	9,2	2,3	3,4	0,6
FA o aleteo auricular	2,8	1,2	0,8	0,1

EA, efecto(s) adverso(s); EAET, efecto(s) adverso(s) emergente(s) del tratamiento. Wierda WG, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):347.

Pirtobrutinib fue bien tolerado, presentó bajas tasas de suspensión por toxicidad relacionada con el fármaco.

Y, de nuevo, fue realmente bien tolerado por estos pacientes.

### Nemtabrutinib en neoplasias malignas de linfocitos B tratadas previamente *Bellwave-001: Tasa de respuesta global*

LLC/LLP					
	LLC/LLP (n = 57)	Administración previa de inhibidores de BTK y BCL-2 (n = 24)	Mutación en C418S de BTK (n = 36)	Sin mutación del IGHV (n = 30)	del(17p) (n = 19)
Tasa de respuesta global, n.º (%) [IC del 95%, %]	32 (56) [42, 69]	14 (58) [37, 78]	21 (58) [41, 75]	15 (50) [31, 69]	10 (53) [29, 76]
<b>BOR, n.º (%)</b>					
RC	2 (4)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (5)
RP	15 (26)	6 (25)	11 (31)	8 (27)	2 (11)
RP-L	15 (26)	8 (33)	9 (25)	7 (23)	7 (37)
RE	16 (28)	7 (29)	10 (28)	9 (30)	4 (21)
EP	1 (2)	1 (4)	0 (0)	1 (3)	1 (5)
NA	8 (14)	2 (8)	5 (14)	5 (17)	4 (21)

BOR, best overall response (mejor respuesta global); IGHV, gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina; RC, respuesta completa; RE, respuesta estable; RP, respuesta parcial; RP-L, respuesta parcial con linfocitos.  
Woyach JA, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):3114.

Tasas de respuesta global similares en los subgrupos clave (LLC/LLP con administración previa de inhibidores de BTK y BCL-2, BTK con mutación en C481S, del(17p) e IGHV sin mutación).

Cambiamos ligeramente la marcha y pasamos a nemtabrutinib, que es otro inhibidor de BTK no covalente. Hablaremos del análisis ampliado y actualizado del estudio de fase 1/2 Bellwave-001, en el que se utilizó nemtabrutinib en las dosis recomendadas de fase 2 de 65 miligramos al día. Este fármaco también sigue mostrando una actividad antitumoral realmente prometedora y duradera con un perfil de EA controlables. De nuevo, esto se evaluó en una población de pacientes que habían recibido una gran cantidad de tratamientos previos con otros fármacos innovadores, como los inhibidores de BTK y de BCL-2. Se observaron tasas de respuesta global similares en estos subgrupos clave de alto riesgo: personas que habían recibido previamente iBTK o iBCL-2, presentaban mutación C481S de BTK, del(17P), gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) sin mutación.

### Nemtabrutinib en neoplasias malignas de linfocitos B tratadas previamente *Bellwave-001: Efectos adversos*

EA relacionados con el tratamiento, n.º (%)	Todos los pacientes con dosis de 65 mg una vez al día (N = 112)	
	Todos	Grado ≥ 3
Cualquier EA relacionado con el tratamiento	82 (73)	45 (40)
<b>EA relacionados con el tratamiento</b>		
Disgeusia	23 (21)	0 (0)
Disminución de la cifra de neutrófilos	22 (20)	19 (17)
Fatiga	14 (13)	2 (2)
Disminución de la cifra de plaquetas	13 (12)	5 (4)
Náuseas	13 (12)	0 (0)
Hipertensión	11 (10)	4 (4)
Diarrea	11 (10)	2 (2)
Pirexia	9 (8)	0 (0)
Estreñimiento	8 (7)	0 (0)
Vómitos	7 (6)	0 (0)
Artralgias	6 (5)	0 (0)
Mareos	6 (5)	0 (0)
Exantema maculopapuloso	6 (5)	3 (3)

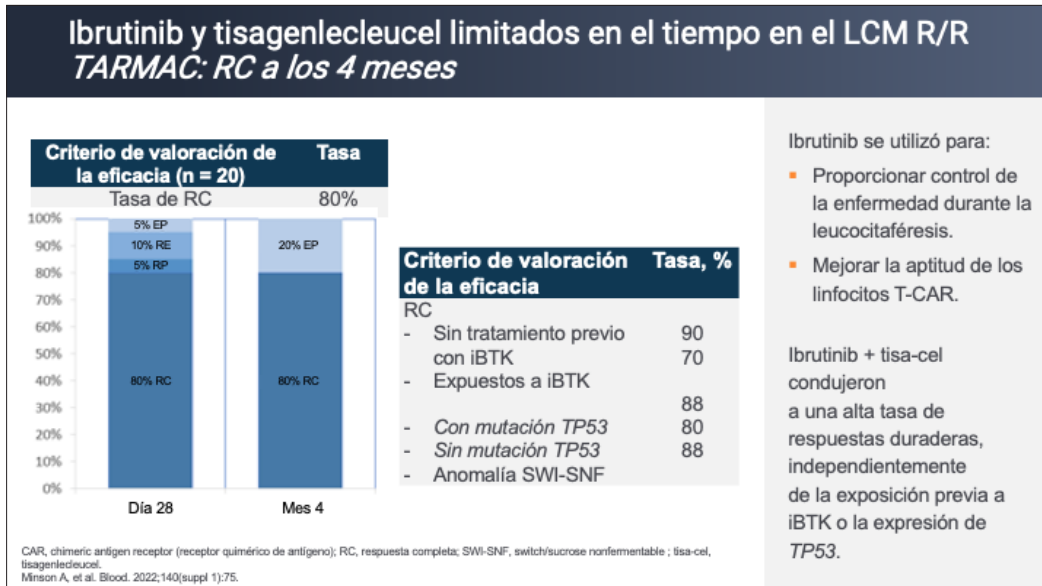
EA, efecto(s) adverso(s).  
Woyach JA, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):3114.

Tasa baja de suspensión de los EA relacionados con el tratamiento: 14%.

Otra vez, vimos una tasa realmente baja de interrupción debido a EA relacionados con el tratamiento, solo del 13% en este estudio.



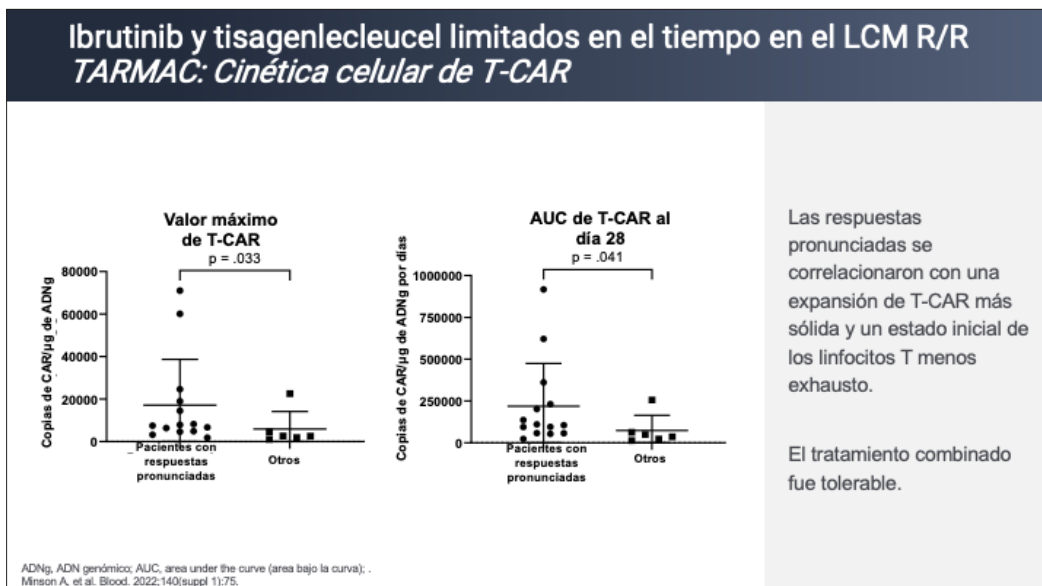
Ahora me gustaría cambiar un poco de tema y pasar de la LLC al linfoma de células del manto. Chan, ¿puedes darnos una actualización sobre el panorama de los inhibidores de BTK covalentes?



**Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc:** Sí, claro. Gracias, Debbie. Se presentaron algunos resúmenes interesantes sobre los inhibidores de BTK covalentes para el tratamiento del linfoma de células del manto. Uno de ellos era un estudio procedente de Peter MacCallum Cancer Center (PMCC) de Melbourne, en el que se utilizó una combinación de ibrutinib de duración limitada en combinación con tisagenlecleucel en pacientes con linfoma de células del manto resistente principalmente a los inhibidores de BTK. Como saben, el manejo terapéutico de los pacientes con linfoma de células del manto resistente a los inhibidores de BTK covalentes sigue presentando un reto. Existe 1 tratamiento con linfocitos T-CAR (brexu-cel) aprobado, pero sigue siendo necesario el desarrollo de otros tratamientos. Así que, en este resumen, se utilizó ibrutinib en primer lugar, como una forma de brindar un control de la enfermedad cerca del momento de la leucocitaféresis y durante la producción de linfocitos T-CAR. Y, en segundo lugar, como una forma hipotética de mejorar la capacidad de los linfocitos T-CAR para aumentar potencialmente la eficacia.

En este estudio, se inscribieron unos 20 pacientes. Se trató de un estudio bastante pequeño. Sin embargo, la eficacia fue absolutamente impresionante. A los 4 meses, la tasa de respuesta completa fue del 80%, y una minoría de pacientes experimentó progresión de la enfermedad. La tasa de respuesta en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con iBTK fue del 90%. En términos numéricos fue un poco inferior en el grupo expuesto al inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (iBTK), pero no fue estadísticamente significativo. Creo que lo tranquilizador, dado que se trata de pacientes con características biológicas que suele ser de alto riesgo, como mutaciones TP53, Ki67 elevado y otras anomalías genómicas que confieren características biológicas adversas, es que todos esos pacientes parecen tener tasas de respuesta completa elevadas. De nuevo, esto respalda enormemente el uso de tisagenlecleucel e ibrutinib en esta población.





También se realizó un buen trabajo correlativo con este estudio, en el que se analizó la interrelación entre la expansión de los linfocitos T con receptores quiméricos para el antígeno (CAR) y los marcadores de agotamiento de los linfocitos T, y se demostró que sí se relacionaban con la respuesta.

### Zilovertamab e ibrutinib en LCM/LLC/LZM EAET ≥20%

LCM/LLC Partes 1, 2 y 3: zilovertamab + ibrutinib, n.º (%)			
N = 85	General	Grados 1-2	Grados ≥3
Diarrea	39 (45,9)	36 (42,4)	3 (3,5)
Fatiga	39 (45,9)	34 (40,0)	5 (5,9)
Contusión	33 (38,8)	33 (38,8)	0 (0)
Tos	26 (30,6)	26 (30,6)	0 (0)
Artralgias	24 (28,2)	22 (25,9)	2 (2,4)
Hipertensión	23 (27,1)	14 (16,5)	9 (10,6)
IVRA	22 (25,9)	22 (25,9)	0 (0)
Mareos	21 (24,7)	21 (24,7)	0 (0)
Trombocitopenia	21 (24,7)	19 (22,4)	2 (2,4)
Náuseas	20 (23,5)	20 (23,5)	0 (0)
Hematuria	19 (22,4)	19 (22,4)	0 (0)
Erupción cutánea	19 (22,4)	19 (22,4)	0 (0)
Anemia	18 (21,2)	14 (16,5)	4 (4,7)
Disnea	18 (21,2)	17 (20,0)	1 (1,2)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	17 (20,0)	17 (20,0)	0 (0)
Onicoclasia	17 (20,0)	17 (20,0)	0 (0)

EAET, efectos adversos emergentes del tratamiento; IVRA, infección de vías respiratorias altas; LZM, linfoma de zona marginal.  
Lee HJ, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):232.

**Zilovertamab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la actividad promotora de tumores del antígeno de células madre cancerosas ROR1**

Zilovertamab más ibrutinib son bien tolerados y presentan un perfil de global de efectos secundarios similar al de la monoterapia con ibrutinib.

También se presentó otro resumen con ibrutinib en combinación con un conjugado de anticuerpo-fármaco para el ROR1 llamado zilovertamab vedotina (ZV). De hecho, esta es una molécula muy interesante. También tiene actividad en la LLC, como ya saben. Y en este estudio en particular se incluyeron tanto pacientes con linfoma de células del manto como con LLC. Básicamente, zilovertamab se administra a través de una infusión. El perfil de tolerabilidad de ZV en combinación con ibrutinib no pareció aumentar sustancialmente la toxicidad de esta combinación.

**Zilovertamab e ibrutinib en LCM/LLC/LZM**  
*Eficacia*

Criterio de valoración	LCM (Partes 1 y 2) Zilo + ibr (N = 28)	LLC (Partes 1 y 2) Zilo + ibr (N = 34)	LLC (Parte 3) Zilo + ibr (n = 16)	LLC (Parte 3) ibr (n = 7)
Tasa de respuesta global, n.º (%)	25 (89,3)	31 (91,2)	15 (93,8)	7 (100)
RC, n.º (%)	12 (42,9)	3 (8,8)	0 (0)	1 (14,3)
RP, n.º (%)	13 (46,4)	27 (79,4)	15 (93,8)	6 (85,7)
EE, n.º (%)	1 (3,6)	3 (8,8)	1 (6,3)	0 (0)
Mediana de la DoR, mediana (IC del 95%), meses	34,1 (13,84, NE)	33,5 (33,5, NE)	NR (22,23, NE)	NR (8,3, NE)
Duración del seguimiento, mediana (IC del 95%), meses	19,5 (19,4, 28,5)	40,0 (38,6, 43,5)	29,2 (27,4, 30,3)	30,0 (19,1, 33,1)

Altas tasas de respuesta y respuestas duraderas observadas tanto en el LCM como en la LLC.

EE, enfermedad estable; LCM, linfoma de zona marginal; NR, no informada; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; RP-L, respuesta parcial con linfocitosis.  
Lee HJ, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):232.

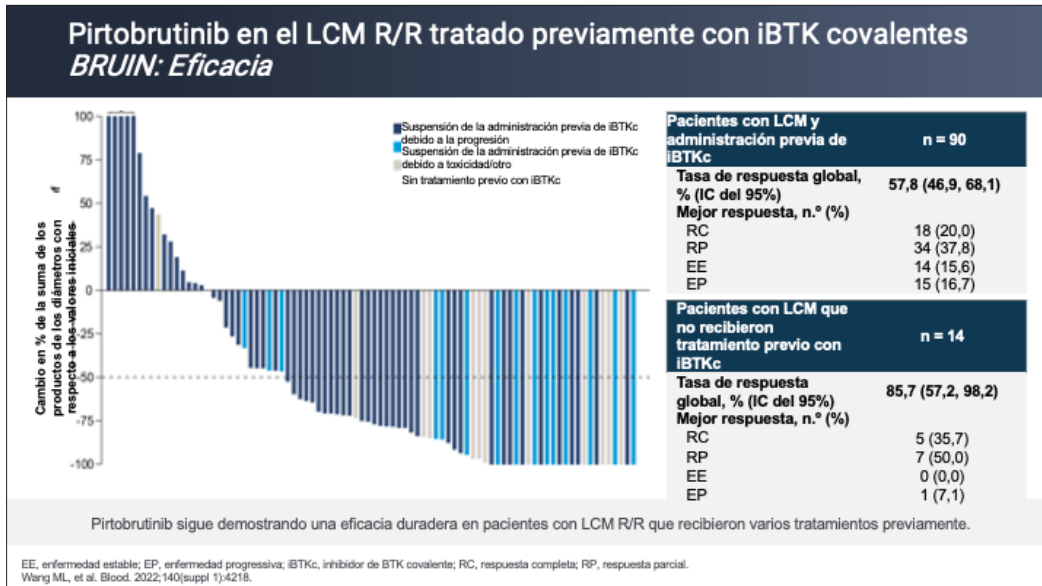
Sin embargo, sí pareció mejorar la eficacia. Sabemos que, con ibrutinib en monoterapia en una población de pacientes con linfoma de células del manto recidivante y resistente a tratamiento, se esperaría ver una tasa de respuesta completa de tal vez un 30%, un 40% o algo así, si se utiliza la tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluarla. Creo que la tasa de respuesta global y la tasa de respuesta completa que vimos en este estudio fueron alentadoras, y probablemente un poco más altas de lo que cabría esperar. Pero lo más impresionante fue la duración media de la respuesta, que observamos en la cohorte de linfoma de células del manto, de unos 34 meses. Si pensamos en algunos de los estudios anteriores de fase 2 con ibrutinib y acalabrutinib en monoterapia para el tratamiento del linfoma de células del manto, probablemente esperaríamos que la duración fuera un poco más corta, de unos 2 años más o menos. Y estos datos sirven de base para un estudio de fase 3 en curso, cuya inscripción se encuentra abierta.

Medscape  
Oncology Global

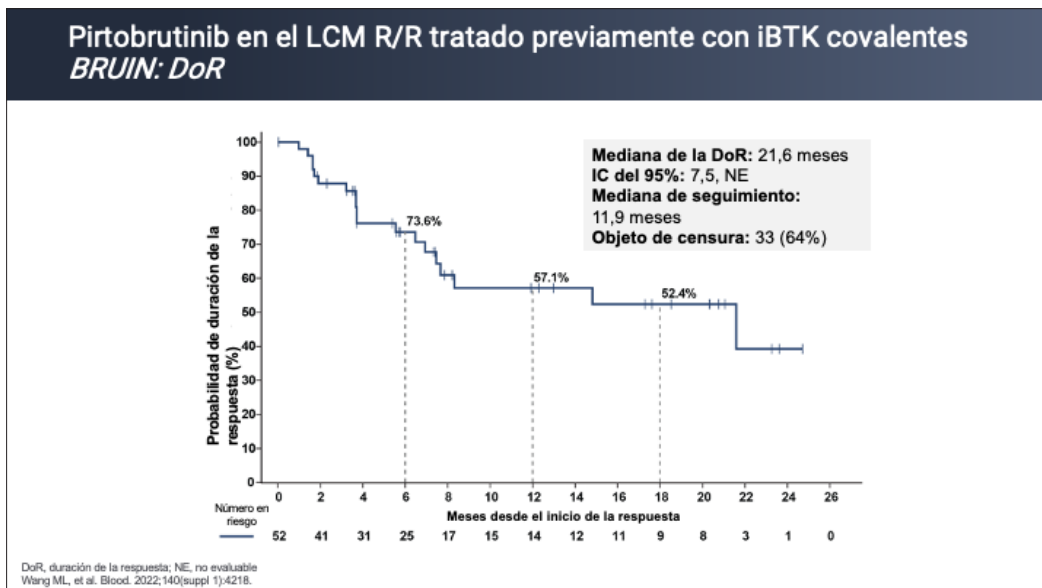
## Inhibidores de BTK no covalentes en el LCM

---

**Dr. Stevens:** Eso es genial. Nirav, ¿qué puedes decirnos de los inhibidores de BTK no covalentes para el linfoma de células del manto?



**Nirav N. Shah, MD:** Se trata de un inhibidor de BTK no covalente o reversible, que se presentó en un resumen del Dr. Wang y su grupo del MD Anderson, y sus colegas, en el que se analizó la eficacia en pacientes con linfoma de células del manto recidivante o resistente al tratamiento. Esta es realmente una gran cohorte de pacientes, que ahora se encuentra en un seguimiento ampliado del estudio de fase 1/2 BRUIN. Y, dentro de esta, la mayoría de los pacientes tratados ya habían estado expuestos a inhibidores de BTK covalentes. Por eso es una población interesante. Así que la pregunta es, ¿puede un inhibidor no covalente funcionar en esta población de pacientes?



Y lo interesante es que la tasa de respuesta global en la población expuesta al iBTK covalente anterior fue del 57,8%. Como era de esperar, en el pequeño grupo de pacientes que no habían recibido ningún inhibidor de BTK, el porcentaje fue mucho mayor: 85,7%. Pero sabemos que los pacientes que no respondieron a los inhibidores de BTK covalentes tienen pocas opciones, y esta parece ser una estrategia prometedora. La mediana de la duración de la respuesta fue de 22 meses, pero la mediana del seguimiento fue de 12 meses. Finalmente, la razón principal por la que los pacientes terminaron interrumpiendo el tratamiento fue la progresión de la enfermedad.

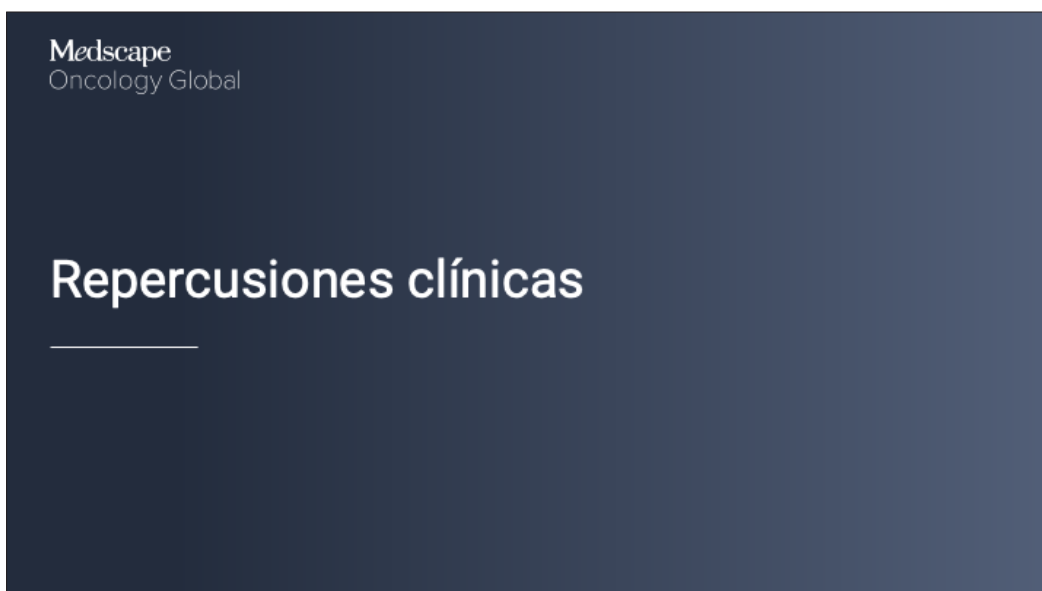
**Pirtobrutinib en el LCM R/R tratado previamente con iBTK covalentes**  
*BRUIN: Efectos adversos*

EA	Todas las dosis y pacientes (N = 725)			
	EAET, (≥15%), %		EA relacionados con el tratamiento, %	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Fatiga	26,3	1,7	9,1	0,8
Diarrea	22,1	0,8	8,6	0,3
Neutropenia	21,7	18,6	13,0	10,5
Contusión	19,0	0,0	12,6	0,0
<b>EA de interés especial</b>	<b>Cualquier grado</b>	<b>Grado ≥3</b>	<b>Cualquier grado</b>	<b>Grado ≥3</b>
Equimosis	23,2	0,0	14,9	0,0
Erupción cutánea	12,3	0,4	5,5	0,3
Artralgias	13,0	0,4	3,2	0,0
Hemorragia/hematoma	10,2	1,7	3,4	0,4
Hipertensión	9,5	2,8	3,2	0,6
FA o aleteo auricular	2,6	1,0	0,7	0,1

Wang ML, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):4218.

Pirtobrutinib fue bien tolerado, presentó baja tasa de suspensión por toxicidad relacionada con el fármaco (2%).

Y, como se observó anteriormente en los otros ensayos de pirtobrutinib, el perfil de tolerabilidad parece coincidir con todas las demás características histológicas, con bajas tasas de interrupción debido a toxicidades relacionadas con el fármaco, de un 2%. Parece tener un perfil de toxicidad ligeramente diferente al de nuestros inhibidores de BTK covalentes. Creo que eso se debe al mecanismo de acción que describiste, Debbie.



**Dr. Stevens:** Esto es estupendo. Hay muchos resúmenes excelentes sobre este tema; así que tenemos que hablar de lo que esto realmente significa para nuestros pacientes, o cómo lo utilizamos en la clínica. ¿Ustedes cómo eligen qué inhibidor de BTK usar en este momento? ¿Bárbara?

**Dra. Eichhorst:** Sí.

**Dr. Stevens:** ¿Alguna opinión sobre esto?

### Elección de los correctos inhibidores de BTK para LLC/LLP

¿Tiene alguna función ibrutinib como tratamiento continuo debido a su mejor perfil de toxicidad en comparación con acalabrutinib?

Acalabrutinib es una opción terapéutica adecuada para pacientes con hipertensión.

Zanubrutinib para pacientes jóvenes y en buena forma física, y acalabrutinib para pacientes adultos mayores con enfermedades concomitantes.

Opinión de experto de Barbara F. Eichhorst, MD.

**Dra. Eichhorst:** Sí, creo que eso hay que analizarlo con cada paciente de forma individual. Hay un gran debate sobre si todavía se debería seguir usando ibrutinib como tratamiento continuo, no dentro de una combinación, sino como tratamiento continuo, debido al mejor perfil de toxicidad si se compara con acalabrutinib. Sin embargo, mi argumento, porque todavía uso ibrutinib en pacientes más jóvenes y físicamente aptos que no padecen enfermedades concomitantes, es que el estudio E1912 es hasta ahora el único estudio que mostró beneficios para la supervivencia global con ibrutinib. Y aún no disponemos de estos datos con acalabrutinib (acala) en los pacientes jóvenes. En el estudio ELEVATE-TN, se observó un beneficio para la supervivencia global, pero en comparación con clorambucilo más obinutuzumab. Yo creo que todavía se debería seguir usando ibrutinib.

Sin duda, acalabrutinib es un fármaco excelente para los pacientes con hipertensión. Ahora que se ha demostrado que zanubrutinib (zanu) es superior a ibrutinib, creo que es difícil tomar una decisión entre zanubrutinib o acalabrutinib, porque no disponemos de una comparación directa. Y creo que tampoco la tendremos.

Así que mi elección depende de, luego de hablar con el paciente, si tiene un riesgo más alto, si es más importante para este desarrollar una respuesta durante mucho tiempo. Así que tal vez para los pacientes jóvenes y físicamente aptos, elegiría zanu, y acala más para los pacientes de edad avanzada con enfermedades concomitantes.

**Dr. Stevens:** Entendido. ¿Es diferente en el linfoma de células del manto? O, ¿cómo eliges qué fármaco utilizar?

### Elección de los correctos inhibidores de BTK para el LCM

**Tener en cuenta las toxicidades únicas de los inhibidores de BTK para cada paciente.**

**Al extrapolar los datos de efectos adversos de los ensayos de LLC, se prefieren los inhibidores de BTK de segunda generación, acalabrutinib y zanubrutinib.**

**Tener en cuenta que, por lo general, los pacientes con LCM son mayores y tienen enfermedades concomitantes.**

Opinión de expert de Nirav N. Shah, MD.

**Dr. Shah:** Por supuesto. Creo que, en definitiva, intentamos tomar decisiones en función de cada paciente. Trato de pensar en qué toxicidad puede afectar más a ese paciente. Sabemos, basándonos en los datos de los que hemos hablado, que hay toxicidades únicas de cada uno de estos fármacos. Parte de esto se debe a la aprobación. En EE. UU., tenemos la suerte de contar con los 3 inhibidores de BTK covalentes aprobados para el linfoma de células del manto, pero intento individualizarlo según el paciente y sus necesidades.

Probablemente, uso un poco más de segunda generación, acalabrutinib, zanubrutinib. Y, siendo honesto, estamos obteniendo estos datos extrapolados de pacientes con LLC, principalmente porque no tenemos esa comparación directa en el linfoma de células del manto. Pero luego de extrapolar algunos de los datos de tolerabilidad, pienso en los pacientes con linfoma de células del manto, que tienden a ser un poco mayores o tener acumuladas más enfermedades concomitantes, y trato de tener eso en cuenta cuando tomo mis decisiones. ¿Qué opinas, Chan?

**Dr. Cheah:** Sí, es interesante, ¿verdad? Tengo que decir que estoy de acuerdo contigo en que ahora estoy usando mayormente inhibidores de BTK covalentes de segunda generación para mis pacientes con linfoma de células del manto recidivante o resistente al tratamiento, más que ibrutinib. Porque, al igual que ustedes, en Australia tenemos la suerte de poder elegir entre los 3 fármacos. No tenemos datos directos de fase 3 para hacer esa comparación, pero creo que tiene sentido extrapolar los datos de tolerabilidad de los ensayos de la LLC y la macroglobulinemia de Waldenström. Por esa razón, me siento bastante cómodo prefiriendo acalabrutinib y zanubrutinib antes que ibrutinib.

## ALPINE: zanubrutinib mejora la SLP frente a ibrutinib

Los pacientes del estudio ALPINE, por lo general, son mayores, posiblemente también tienen más enfermedades concomitantes.

Al saber que hay opciones, los pacientes no suelen tolerar tan bien los efectos secundarios de ibrutinib

Opinión de expert de Barbara F. Eichhorst, MD.

**Dr. Stevens:** Sí, es muy bueno. Creo que un buen mensaje es que tenemos muchos fármacos excelentes para nuestros pacientes. Es bueno tener diferentes opciones. Bárbara, me han resultado interesantes los datos de ALPINE que has presentado, y me encantaría conocer tu opinión sobre cómo crees que influirá en el campo este beneficio de zanubrutinib frente a ibrutinib en cuanto a la sobrevida libre de progresión.

**Dra. Eichhorst:** Sí, lo interesante es que cuando nos fijamos solo en el grupo de ibrutinib, parece que la sobrevida libre de progresión es un poco inferior de lo que hemos visto en el pasado, por ejemplo, el estudio RESONATE. Por eso, los pacientes del estudio RESONATE recibieron una prequimioterapia aún más intensiva.

Creo que no hay, al menos que yo sepa, ninguna explicación clara de por qué los pacientes del estudio ALPINE eran, en tendencia, un poco mayores. Creo que habría que mirar en detalle los datos para revelar si además tenían otras enfermedades concomitantes. Obviamente la clave es que los pacientes sigan con el inhibidor de BTK porque hay un 14% de diferencia en la interrupción del tratamiento a favor de zanubrutinib. Y probablemente esa sería mi suposición, la clave de que los pacientes también hayan obtenido una mejor respuesta. Tal vez se debió a los pacientes que se incluyeron con respecto a las enfermedades concomitantes. Quizás lo que también ha cambiado con todos estos diferentes inhibidores de BTK que tenemos disponibles ahora, que por supuesto los pacientes lo saben, es que se tiende a no tolerar los efectos secundarios tan bien como al principio.

**Dr. Stevens:** Saben que tienen opciones.

**Dra. Eichhorst:** Tienen opciones. Al principio, con ibrutinib, todos querían seguir tomando el fármaco, y ahora es diferente.

## Manejo de los efectos secundarios de los inhibidores de BTK

 <p><b>Efectos secundarios a corto plazo (p. ej., dolores de cabeza)</b> La asistencia sería suficiente porque están presentes durante un breve período</p>	 <p><b>Toxicidades cardiovasculares (p. ej., arritmias ventriculares, FA, accidente cerebrovascular)</b> Pensar en la posibilidad del cambio a un iBTK covalente de segunda generación, o a un iBTK no covalente si está disponible.</p>
 <p><b>Fibrilación auricular</b> Tener en cuenta la participación de un cardio-oncólogo o el uso de anticoagulantes (controlar las hemorragias).</p>	 <p><b>Hipertensión</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Cambiar a acalabrutinib si el paciente recibía tratamiento con ibrutinib</li><li>▪ La reducción de la dosis es una opción para la enfermedad bien controlada.</li></ul>

Opiniones de expertos de Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc; Nirav N. Shah, MD; y Barbara F. Eichhorst, MD.

**Dr. Stevens:** Sí, estoy de acuerdo. ¿Y cómo se manejan estos efectos secundarios? Chan, ¿hay algunos efectos secundarios que se producen con estos inhibidores de BTK que te parezcan especialmente molestos de tratar? ¿Cómo les haces frente? ¿Reduces la dosis? ¿Vas cambiando a los pacientes por grupo farmacológico? ¿Qué haces?

**Dr. Cheah:** Es una gran pregunta, Debbie. Creo que depende de los efectos secundarios. Hay ciertos efectos secundarios que sabes que serán a corto plazo, durante el primer o segundo mes de tratamiento. Por ejemplo, la cefalea con acalabrutinib. Y si aconsejas a los pacientes sobre cómo sobrellevarlos, a menudo la cafeína ayuda, funciona bastante bien. Si los pacientes saben que serán por un breve lapso de tiempo, normalmente pueden superarlo.

Hay otras cosas que pueden ser más problemáticas. Si los pacientes tienen fibrilación auricular, a veces se necesita una reflexión más profunda y la intervención de un cardiooncólogo, para asegurarnos de haber cubierto una tasa de control adecuada, de ser necesario. También hay que tener en cuenta si un paciente necesita o no anticoagulación, porque, por supuesto, los pacientes con LLC o linfoma de células del manto suelen ser de edad avanzada. Suelen tener una puntuación más alta de ICC, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus, ictus o AIT, enfermedad vascular, edad entre 65 y 74 años, categoría de sexo (CHA2DS2-VASc). Si presentan fibrilación auricular, hay que pensar si hay que administrarles anticoagulantes o no. Y cómo eso afecta el hecho de que su inhibidor de BTK también puede causar un aumento de la tasa de hemorragias. Se deben tener en cuenta algunas cosas. Afortunadamente, no le ocurre a la mayoría de los pacientes tratados, pero es algo que ocupa bastante tiempo en la consulta inicial, cuando se empieza a tratar a alguien con un inhibidor de BTK. ¿Correcto?

**Dr. Stevens:** Creo que eso ayuda mucho, esa conversación inicial, informar a los pacientes de los efectos secundarios a los que deben estar atentos y hacerles saber que algunos mejorarán si siguen tomando el fármaco durante un tiempo. Nirav, ¿tú qué piensas? ¿Hay efectos secundarios por los que preferirías cambiar de grupo farmacológico por completo, en lugar de intentar reducir la dosis, o cambiar a un inhibidor de BTK diferente?

**Dr. Shah:** Creo que la mayor preocupación a largo plazo es la toxicidad cardiovascular, ¿verdad?

**Dr. Stevens:** Sí.



**Dr. Shah:** Están surgiendo datos. He visto algunos carteles, algunos documentos que hablan de las arritmias ventriculares, la fibrilación auricular, que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, y otras complicaciones. Estamos viendo tasas más bajas de fibrilación auricular. Pensemos en los datos de los que hablamos, tanto sobre los inhibidores covalentes de segunda generación como los no covalentes, que evidentemente no están disponibles en este momento en ninguno de nuestros países. Pero creo que, cuando se trata de esa toxicidad cardiovascular, hay riesgo a corto y a largo plazo. En última instancia, nuestro objetivo es que los pacientes puedan continuar recibiendo estos medicamentos, tomarlos como corresponde, ya que sabemos que esto afectará su sobrevida libre de progresión. Esa es una situación en la que consideraría cambiar de fármaco.

**Dr. Stevens:** Bárbara, en mi clínica la hipertensión es particularmente problemática. ¿Cómo le haces frente y qué opinas al respecto? A veces, tengo pacientes jóvenes que están recibiendo tratamiento continuo con un inhibidor de BTK, y les agregas un medicamento para la presión arterial, y luego otro. ¿Cómo tratas la hipertensión?

**Dra. Eichhorst:** Yo cambiaría a acalabrutinib si el paciente ya ha empezado con ibrutinib. Si no, por supuesto cuando la LLC ya está muy bien controlada, porque el paciente, por ejemplo, ya lleva recibiendo el tratamiento por un par de años, haría una reducción de dosis, lo que no es tan fácil con acalabrutinib debido al tamaño de los comprimidos disponibles. Zanubrutinib me genera sospechas. Las tasas de hipertensión arterial no fueron diferentes en comparación con las de acalabrutinib, pero primero intentaría reducir la dosis antes de suspender el tratamiento en esos pacientes.

### Inhibidores de BTK no covalentes: paradigma de tratamiento en evolución

- Los pacientes con LCM que no responden al tratamiento con iBTK covalentes tienen pocas opciones**
  - El tratamiento con linfocitos T CAR no es adecuado para pacientes de edad avanzada.
  - Los nuevos inhibidores de BTK no covalentes podrían llenar el vacío terapéutico.
- Se está llevando a cabo un ensayo comparativo directo que coteja los iBTK no covalentes y covalentes para el LCM<sup>[a]</sup>.**
- Se desconoce la secuencia de tratamiento óptima con iBTK covalentes o no covalentes en pacientes sin tratamiento.**
- Algunas mutaciones de resistencia a iBTK no covalentes confieren resistencia a inhibidores de BTK covalentes<sup>[b]</sup>.**

Opiniones de expertos de Nirav N. Shah, MD, Chan Cheeh, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc; y Barbara F. Eichhorst, MD. a. ClinicalTrials.gov. Consultado en diciembre de 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ST04962255>; b. Wang E, et al. N Engl J Med. 2022;386:735-743.

**Dr. Stevens:** Estos datos sobre los nuevos fármacos son realmente emocionantes, y el perfil de toxicidad es excelente. Nirav, ¿qué opinas y dónde ves que encajan estos inhibidores de BTK no covalentes en el campo del linfoma de células del manto?

**Dr. Shah:** Creo que es realmente fascinante tener este grupo de medicamentos. Para los que tratamos el linfoma de células del manto, cuando un inhibidor de BTK covalente resulta ineficaz, sentimos que caemos de un precipicio. Tratamos de pasarlos cuanto antes a un tratamiento con linfocitos T-CAR, pero el que está aprobado actualmente no es necesariamente el más fácil de tolerar, en especial en un grupo de pacientes con linfoma de células del manto en el que podría haber personas de 70 y 80 años. Así que creo que el beneficio clínico inicial y la necesidad no cubierta serán los fallos de los inhibidores de BTK covalentes en el linfoma de células del manto. Ya veremos. Disponer de estos fármacos no covalentes creo que será realmente útil para esa población de pacientes. Hay un ensayo clínico en el que se comparará de forma directa los inhibidores no covalentes con los covalentes en el linfoma de células del manto. Creo que es un estudio muy audaz, la verdad.

**Dr. Stevens:** Estoy de acuerdo.

**Dr. Shah:** Pero creo que nos dará mucha información, nos dirá si el mecanismo de acción de un inhibidor no covalente produce realmente una mayor eficacia y ofrece una mayor tolerabilidad. Esto solo se puede averiguar en un estudio de comparación directa. Ahora mismo estoy muy emocionado y esperanzado de que tendremos este fármaco disponible para todos nuestros pacientes, porque cuando un inhibidor de BTK covalente resulta ineficaz, no veo grandes opciones.

**Dr. Stevens:** Sí.

**Dr. Cheah:** Creo que será algo obvio si se aprueba pirtobrutinib para pacientes que han tenido una progresión después de un inhibidor de BTK covalente. Es una opción clara. Funciona de maravilla. Tiene una toxicidad muy baja. Y como has dicho, Nirav, muchos pacientes no son elegibles para el tratamiento con linfocitos T-CAR, o T-CAR y brexu-cel tienen cierta toxicidad, neurotoxinas y demás.

Una pregunta realmente interesante es si funciona para pacientes que jamás han recibido iBTK. Porque entonces surgirá la pregunta sobre PFS2 (tiempo desde la aleatorización hasta la progresión durante el tratamiento de segunda línea).

**Dr. Stevens:** Es correcto.

**Dr. Cheah:** Si puedes conseguir 2 años y luego 2 años, ¿vas a ganar tanto? ¿Sabes a qué me refiero?

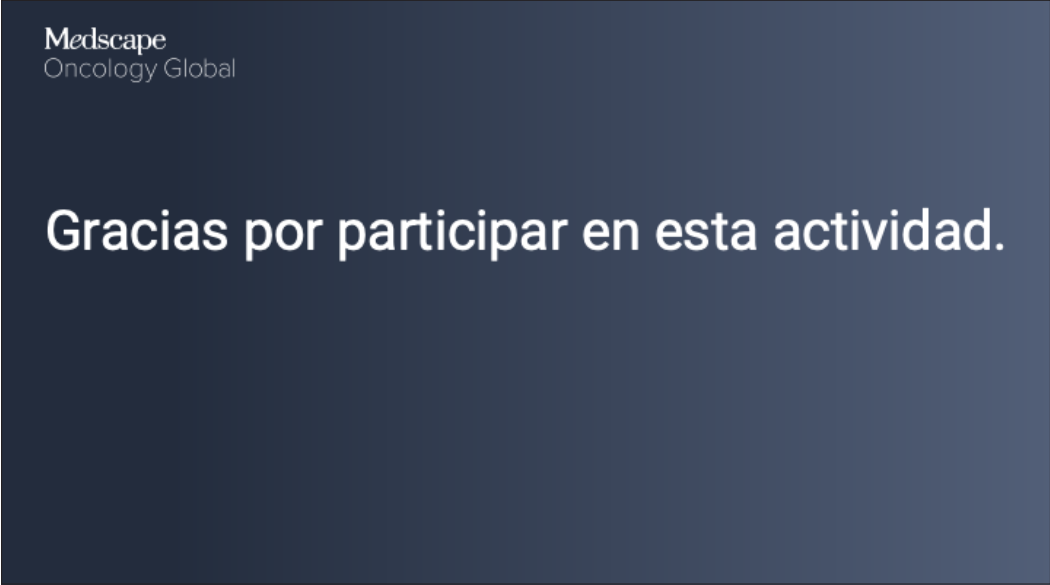
**Dr. Shah:** Por supuesto.

**Dr. Cheah:** Es como lo que ocurrió con SHINE en la primera línea; se convierte en una cuestión de secuenciación. Sí.

**Dr. Stevens:** Bárbara, ¿qué opinas de estos inhibidores de BTK no covalentes? ¿Qué papel quisieras que cumplan en la LLC?

**Dra. Eichhorst:** Es similar al linfoma de células del manto. Esta es realmente la gran pregunta, porque el estudio de comparación directa con acalabrutinib estaba empezando. La pregunta es, desde luego, cuando utilizamos este fármaco de rescate ya en el tratamiento de primera línea, ¿realmente ganamos algo para nuestros pacientes? Particularmente ahora cuando miramos los datos interesantes sobre las mutaciones de resistencia, es probable que muchas o algunas de las mutaciones de resistencia con pirtobrutinib también causen resistencia con el inhibidor de BTK de unión covalente, y viceversa, al menos en algunos casos. Pero, creo que, con respecto al perfil de tolerabilidad en particular, se trata de un fármaco muy prometedor.

**Dr. Stevens:** Te refieres al artículo de *New England Journal of Medicine* que analizaba la resistencia de la LLC a pirtobrutinib. Me pareció que lo realmente interesante es que incluyeron esa tabla, y analizaron muchos inhibidores de BTK diferentes. Y los diferentes fármacos tienen diferentes respuestas, por lo que tal vez lleguemos a un punto en el que tengamos tantos inhibidores de BTK disponibles que podamos mirar su perfil genómico y elegir el que es más probable que produzca una respuesta.



Quiero darles las gracias a todos. Ha sido un gran debate. Es un placer contar con su presencia y su experiencia, y gracias a la audiencia por participar en esta actividad. A continuación, sírvanse responder a las preguntas que siguen y completar la evaluación.

## Expositores y conflicto de intereses

Medscape, LLC requiere que toda persona que tenga control sobre el contenido educativo declare todas las relaciones económicas con compañías inelegibles que se hayan producido en los últimos 24 meses. Las compañías inelegibles son organizaciones cuya actividad principal es producir, comercializar, vender, revender o distribuir productos para la atención médica usados por los pacientes o en estos.

Todas las relaciones económicas pertinentes para cualquier persona con capacidad de controlar el contenido de esta actividad educativa se detallan a continuación y se han atenuado de acuerdo con las políticas de Medscape. Otras personas involucradas en la planificación de esta actividad no tienen relaciones económicas pertinentes.

### **Deborah Stephens, DO**

Profesora Titular

Directora

Programa de LLC y linfoma

Departamento de Hematología y Neoplasias Malignas Hematológicas

Universidad de Utah

Huntsman Cancer Institute (HCI)

Salt Lake City, Utah, Estados Unidos

Deborah Stephens, DO tiene las siguientes relaciones económicas pertinentes:

- Médica especialista o asesora de: AbbVie, Inc.; BeiGene (Beijing) Co., Ltd.; Bristol Myers Squibb Company; Celgene Corporation; CSL Behring; Genentech; Lilly; TG Therapeutics, Inc.
- Financiación para investigación de parte de: Acerta; ArQule; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Juno Therapeutics, Inc.; Mingsight; Newave; Novartis

### **Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc**

Médico especialista en hematología

Sir Charles Gairdner Hospital (SCGH)

Perth, Australia

Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc tiene las siguientes relaciones económicas pertinentes:

- Médico especialista o asesor de: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; BeiGene (Beijing) Co., Ltd.; Bristol Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Gilead Sciences, Inc.; Janssen; Merck Sharp & Dohme; Novartis; Roche; TG Therapeutics, Inc.
- Orador o miembro del consejo de oradores de: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Roche
- Financiación para investigación de parte de: AbbVie, Inc.; Bristol Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Loxo Oncology; Merck Sharp & Dohme; RocheSharp & Dohme; Roche

**Barbara F. Eichhorst, MD**

Profesora Titular

Médica especialista en hematología

División de medicina interna

Secretariado del Grupo Alemán de Estudio del Linfoma de Escasa Malignidad

University Hospital of Cologne (UHC)

Colonia, Alemania

Barbara F. Eichhorst, MD tiene las siguientes relaciones económicas pertinentes:

- Médica especialista o asesora de: AbbVie, Inc.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; BeiGene (Beijing) Co., Ltd.; Bristol Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen; Merck Sharp & Dohme
- Oradora o miembro del consejo de oradores de: AbbVie, Inc.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; BeiGene (Beijing) Co., Ltd.; Janssen; Merck Sharp & Dohme; Roche
- Financiación para investigación de parte de: AbbVie, Inc.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; BeiGene (Beijing) Co., Ltd.; Gilead Sciences, Inc.; Janssen; Roche

**Nirav N. Shah, MD**

Profesor Titular

Medical College of Wisconsin (MCW)

Brookfield, Wisconsin, Estados Unidos

Nirav N. Shah, MD tiene las siguientes relaciones económicas pertinentes:

- Médico especialista o asesor de: Bristol Myers Squibb Company; Epizyme; Incyte Corporation; Kite Pharma, Inc.; Lilly Oncology; Miltenyi Biotec; Novartis; TG Therapeutics, Inc.
- Financiación para investigación de parte de: Lilly Oncology; Miltenyi Biotec

**Información y declaraciones de conflicto de intereses de MED/SCM/Editor/Escritor**

Sanneke Koekkoek

Directora de Educación Médica, WebMD Global, LLC

Sanneke Koekkoek ha declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Chii Shyang Fong, PhD

Responsable de contenidos científicos, WebMD Global, LLC

Chii Shyang Fong, PhD ha declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

**Información y declaraciones de conflicto de intereses de planificadores y revisores adicionales**

**Revisora de cumplimiento**

Leigh Schmidt, MSN, RN, CNE, CHCP

Directora adjunta, Acreditación y Cumplimiento, Medscape, LLC

Leigh Schmidt, MSN, RN, CNE, CHCP no tiene relaciones económicas pertinentes.

- **Revisor homólogo:** Esta actividad ha sido revisada por pares y el revisor no tiene relaciones económicas pertinentes.

## Cláusula de exención de responsabilidad

Este documento es solo para fines educativos. No se otorgará ningún crédito de Formación Médica Continuada (CME) por leer los contenidos de este documento. Para participar en esta actividad, visite [www.medscape.org/viewarticle/986100](http://www.medscape.org/viewarticle/986100)

Para cualquier consulta relacionada con el contenido de esta actividad, póngase en contacto con el proveedor de esta actividad formativa en [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Para asistencia técnica, póngase en contacto con [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

La actividad educativa aquí presentada puede incluir situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que se describen en esas situaciones son ficticios y no se pretende establecer ni se debe inferir ninguna relación con pacientes reales.

El material aquí presentado no refleja necesariamente las opiniones de Medscape, LLC, o de las empresas que patrocinan los programas educativos en [medscape.org](http://medscape.org). Estos materiales pueden incluir productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. y usos fuera de indicación de productos aprobados. Antes de utilizar cualquiera de los productos terapéuticos que aquí se comentan, se debe consultar a un profesional sanitario cualificado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de tratar a pacientes o aplicar cualquiera de los medicamentos que se describen en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC