

Episodio 1

Dra. Bhat:

Esto es CME on ReachMD, y yo soy la Dra. Seema Bhat.

Dr. Abramson:

Yo soy el Dr. Jeremy Abramson.

Dra. Bhat:

Dr. Abramson, empecemos revisando los tratamientos recomendados por las directrices para pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL)/linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) y linfoma de células del manto que han progresado tras un inhibidor covalente de BTK.

Dr. Abramson:

Claro. A modo de contexto, es importante tener en cuenta cuál es el tratamiento inicial; el tratamiento inicial estándar de la CLL/SLL suele ser con un inhibidor covalente de BTK, normalmente zanubrutinib o acalabrutinib administrados como terapia continua; o un tratamiento de tiempo limitado con venetoclax y obinutuzumab, que dura un año en ausencia de progresión o intolerancia. El tratamiento inicial estándar del linfoma de células del manto ha sido históricamente la quimioinmunoterapia seguida de un inhibidor covalente de BTK en la primera recaída, pero a partir del ensayo TRIANGLE, los inhibidores covalentes de BTK se están incorporando cada vez más a la terapia de primera línea.

Por lo tanto, para tratar la recaída de pacientes con CLL recidivante, todo depende de cuál fue su tratamiento inicial. Si se les administró un inhibidor covalente de BTK e interrumpieron el tratamiento debido a la intolerancia y no a la progresión, entonces cambiaríamos a un inhibidor covalente de BTK diferente que pueda ser mejor tolerado. Si un paciente está en tratamiento continuo con un inhibidor de BTK y progresa con ese tratamiento, entonces lo normal sería cambiar a venetoclax y obinutuzumab.

Para un paciente que progresa con venetoclax y obinutuzumab, o poco después, normalmente pasaríamos a un inhibidor covalente de BTK. Pero si un paciente tiene una remisión inicial prolongada con venetoclax/obinutuzumab, siempre podemos volver a tratarlo con esa terapia. El mayor reto actual lo presentan los pacientes que progresan pese a la administración de venetoclax/obinutuzumab y de un inhibidor covalente de BTK. Pero para esos pacientes, aún quedan un par de opciones disponibles: principalmente pirtobrutinib, un inhibidor no covalente de BTK, y una terapia de células CAR-T con lisocabtagén maraleucel.

Del mismo modo, en los pacientes con linfoma de células del manto recidivante que suspendan un inhibidor covalente de BTK por motivos distintos a la progresión, probaríamos un inhibidor alternativo de BTK. Pero si la enfermedad progresa pese a un inhibidor de BTK, es decir, el paciente es resistente a un inhibidor de BTK, entonces las opciones disponibles hoy en día incluyen pirtobrutinib (el inhibidor de BTK no covalente) o una terapia de células CAR-T con una de las dos células CAR-T disponibles, ya sea brexucabtagene autoleucel o un lisocabtagén maraleucel.

Dra. Bhat:

Excelente resumen. Atendemos a pacientes con CLL recidivante/resistente que han sido tratados previamente con quimioinmunoterapia o terapias novedosas. Los inhibidores dirigidos, incluidos los inhibidores de BTK o venetoclax, han transformado el panorama terapéutico no solo de la CLL en primera línea, sino también de la recidivante. La elección del tratamiento en el momento de la progresión depende en gran medida del tratamiento anterior. Aunque ambas categorías de agentes dirigidos son eficaces para la CLL recidivante/resistente, deben tenerse en cuenta los posibles efectos secundarios y la logística. La selección y la secuenciación de estas terapias para la enfermedad recidivante deben tener en cuenta las preferencias del paciente (al igual que en el contexto de primera línea) y las afecciones comórbidas del paciente.

Si hay progresión con un inhibidor covalente de BTK, lo que muchas veces se debe a la presencia de mutaciones de BTK, es muy importante recordar que los otros inhibidores covalentes de BTK no funcionarán. Es indudable que lo ideal es administrar venetoclax con un anticuerpo monoclonal anti-CD20, pero tras los resultados del estudio BRUIN CLL-321 (presentado en la ASH en 2024), también hay que considerar el pirtobrutinib, que es un inhibidor no covalente de BTK.

Se están probando otras terapias de duración fija. Está en marcha el estudio VenR +/- pirtobrutinib (BRUIN CLL-322). También hay un estudio similar con el otro inhibidor no covalente de la BTK, el nemtabrutinib (BELLWAVE-010).

Por tanto, gracias a los datos disponibles, sabemos que los pacientes con CLL con mutación TP53 o deleción 17P evolucionan mucho mejor con un tratamiento continuo con un inhibidor covalente de BTK. Pero cuando hay progresión con un inhibidor covalente de BTK, el tratamiento aprobado que tenemos es venetoclax más un anticuerpo monoclonal anti-CD20. Sin embargo, a la luz de los datos del estudio BRUIN CLL-321, podríamos incluso considerar un inhibidor no covalente de BTK. Pero, como dije, se trata de un campo en el que se investiga activamente, y cabe esperar que en el futuro dispongamos de mejores tratamientos para estos pacientes con características de alto riesgo.

Dr. Abramson:

Sí, estoy de acuerdo con la Dra. Bhat. Cuando empiezo a tratar a un paciente con CLL con mutación TP53 tras el diagnóstico inicial, a menudo opto por un inhibidor de BTK continuo, ya que es probable que estos pacientes progresen tras interrumpir un tratamiento con venetoclax/obinutuzumab de duración limitada. Sin embargo, la supervivencia sin progresión de los pacientes con TP53 mutado que reciben venetoclax/obinutuzumab es bastante buena, pero no tanto como la de los pacientes con TP53 de tipo salvaje. Así pues, lo hablo con los pacientes y, si prefieren una terapia limitada en el tiempo, venetoclax/obinutuzumab es un tratamiento totalmente adecuado para ellos; aunque tienen que saber que,

probablemente, necesiten un inhibidor covalente de BTK en el momento de la progresión.

Dra. Bhat:

Hemos realizado un resumen fantástico de los tratamientos recomendados por las directrices para pacientes con CLL/SLL y linfoma de células del manto que han progresado tras un inhibidor covalente de BTK. Gracias por su atención.

Episodio 2

Dra. Bhat:

Esto es CME on ReachMD, y yo soy la Dra. Seema Bhat.

Dr. Abramson:

Yo soy el Dr. Jeremy Abramson.

Dra. Bhat:

Dr. Abramson, hablemos de los hallazgos de los ensayos clínicos en los que se basan las directrices actuales para pacientes con CLL/SLL y linfoma de células del manto que reciben terapias de tercera línea. Puede empezar con el linfoma de células del manto, luego repasaré sobre la CLL.

Dr. Abramson:

Claro. Ahora disponemos de opciones muy atractivas en el marco del tratamiento de tercera línea para pacientes con linfoma de células del manto recidivante. Tenemos el inhibidor no covalente de BTK, pirtobrutinib, que la FDA aprobó basándose en el ensayo BRUIN. En el ensayo BRUIN participaron 90 pacientes con linfoma de células del manto recidivante; todos habían recibido previamente inhibidores covalentes de BTK y la mayoría eran resistentes al tratamiento. Se trataba de pacientes que habían recibido varios tratamientos con anterioridad, con una media de 3 líneas de terapia previas; pese a todo, la tasa de respuesta global

era del 58 %, con una tasa de respuesta completa del 20 %. Estas respuestas podían ser duraderas en varios pacientes, con una duración media de respuesta de casi 2 años y una supervivencia sin progresión media de 7 meses en toda la población.

En este contexto, además del inhibidor no covalente de BTK, disponemos de dos terapias de células CAR-T también aprobadas. Se trata de brexu-cel y liso-cel. Brexu-cel se aprobó inicialmente a partir del ensayo ZUMA-2, en el que participaron 68 pacientes que habían sido tratados previamente con un inhibidor covalente de BTK. Estos pacientes también tenían una media de tres líneas de tratamiento previas, y las tasas de respuesta global y completa fueron extremadamente altas, del 93 % y el 67 % respectivamente. Estas respuestas podían ser duraderas, con una duración media de respuesta de 28 meses y una supervivencia sin progresión media de 26 meses de toda la población tratada.

Ahora bien, es importante señalar que brexu-cel se asocia a tasas elevadas de síndrome de liberación de citoquinas y efectos secundarios neurológicos, con un SLC grave en el 15 % de los pacientes y toxicidad neurológica grave en el 31 % de los pacientes; esto debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento para nuestros pacientes.

La segunda célula CAR-T es liso-cel, que se aprobó a partir del estudio TRANSCEND sobre el linfoma de células del manto. En este estudio participaron 88 pacientes; casi todos habían recibido previamente un inhibidor covalente de la BTK. Estos pacientes también tenían una media de tres líneas de tratamiento previas. La tasa de respuesta global fue del 83 %, con una tasa de RC del 72 %. La duración media de la respuesta fue de 16 meses en este estudio, y la media de supervivencia sin progresión fue de 15 meses. La duración de la respuesta en SLP parece un poco inferior a la notificada en el estudio ZUMA-2 de brexu-cel, pero se trataba de poblaciones diferentes de pacientes, y es difícil saber si se debe a la propia célula CAR-T.

Lo que sí es más seguro es que la tolerancia de liso-cel fue mucho mejor, con tasas inferiores de síndrome de liberación de citoquinas y menos efectos secundarios neurológicos. La tasa de SLC grave fue solo del 1 % con liso-cel, y solo se produjo neurotoxicidad grave en el 9 % de los pacientes.

Así pues, estas son las tres líneas de indicios que tenemos para apoyar pirtobrutinib, brexu-cel y liso-cel como tratamiento de tercera línea o posterior tras un inhibidor covalente de BTK.

Dr. Bhat, ¿qué puede decirnos sobre la CLL?

Dra. Bhat:

Bueno, los pacientes con CLL en el contexto de la tercera línea suelen ser pacientes resistentes duales, lo que significa que su enfermedad ha progresado tanto con un inhibidor covalente de BTK como con venetoclax, que es un inhibidor de BCL-2. Actualmente contamos con dos agentes aprobados por la FDA para estos pacientes. El primero es el pirtobrutinib, que es un inhibidor no covalente de BTK. Se le concedió la aprobación acelerada para el tratamiento de pacientes con CLL o SLL que hubieran recibido al menos dos líneas de tratamiento previas, incluido un inhibidor de BTK y un inhibidor de BCL-2. Esta aprobación se basó en el ensayo de fase 1/2 de BRUIN. La tasa de respuesta global de los pacientes que habían recibido previamente un inhibidor covalente de BTK fue superior al 80 % en el estudio y fue un poco mayor en los pacientes que no habían recibido venetoclax previamente.

La supervivencia sin progresión también fue más larga en los pacientes no tratados con venetoclax en comparación con los que habían estado expuestos a venetoclax anteriormente. En lo que respecta a la seguridad, el pirtobrutinib gozó de una muy buena tolerancia. La incidencia de efectos secundarios relevantes, como hipertensión, fue baja. Se informó de hipertensión en el 3,5 % de los pacientes y se observó fibrilación y aleteo en el 1,4 % de los pacientes.

La FDA también concedió la aprobación acelerada de liso-cel para una población similar de pacientes con CLL/SLL. Se trata de una terapia de células CAR-T dirigidas al CD19 y la aprobación se basó en el estudio de fase 1/2 TRANSCEND CLL-004. En este estudio, la tasa de RC fue del 20 %; y en pacientes con una RC, las respuestas han sido duraderas.

Bueno, hemos agotado el tiempo por hoy. Gracias por esta estupenda presentación, Dr. Abramson. Y gracias a nuestra audiencia por escucharnos.

Episodio 3

Dr. Abramson:

Hola, esto es CME on ReachMD, y yo soy el Dr. Jeremy Abramson.

Dra. Bhat:

Y yo soy la Dra. Seema Bhat.

Dr. Abramson:

Comencemos las charlas de hoy con el caso de una paciente con CLL. Se trata de una de mis pacientes. Es una mujer de 76 años que fue tratada inicialmente 4 años antes con venetoclax y obinutuzumab como tratamiento inicial para la CLL. En aquel momento, su CLL tenía una delección 13q y una trisomía 12, y la secuenciación de próxima generación no había mostrado la presencia de una mutación TP53.

El resultado fue una RC con venetoclax/obinutuzumab, que duró unos años. Pero al cabo de 3 años, sufrió una recaída y volvió a desarrollar una anemia sintomática que requirió tratamiento. Entonces, seguía presentando la delección 13q y la trisomía 12; la repetición de la secuenciación de próxima generación mostró una mutación TP53 de bajo nivel. En ese momento, la traté con un único agente, el zanubrutinib.

Consiguió una respuesta parcial, pero daba signos de progresión tras 1 año de tratamiento. En ese momento, rechazé la secuenciación de próxima generación, que mostraba un nivel más alto de la mutación TP53 y, además, también mostraba una mutación BTK de cisteína 481. Por entonces, la paciente se sentía bastante bien, aunque estaba desarrollando anemia progresiva y trombocitopenia, pero tenía una puntuación ECOG de 1 y un buen funcionamiento de los órganos.

Dra. Bhat:

Así pues, Dr. Abramson, esta paciente, por definición, tiene una CLL resistente doble, ya que, anteriormente, había recibido venetoclax y un inhibidor covalente de BTK; pese a ello, la enfermedad había progresado y, ahora, presenta una mutación BTK. Hoy en día, contamos con dos terapias aprobadas por la FDA para estos pacientes en el contexto de tercera línea: el pirtobrutinib y el liso-cel. El pirtobrutinib es un inhibidor no covalente de BTK que inhibe tanto la BTK de tipo salvaje como la BTK mutante C481. Es eficaz contra las mutaciones BTK que se han desarrollado con un inhibidor covalente y, al ser un inhibidor selectivo, tiene un perfil de seguridad muy favorable.

La FDA concedió la aprobación acelerada del pirtobrutinib para pacientes con CLL o SLL que hubieran recibido previamente dos o más líneas de tratamiento, incluido un inhibidor de BTK y un inhibidor de BCL-2; dicha aprobación se basó en los resultados del estudio BRUIN de fase 1/2, que incluyó una cohorte de 247 pacientes con CLL y SLL que habían sido tratados previamente con un inhibidor covalente de BTK. La respuesta global fue del 72 % en el estudio para pacientes con resistencia dual, y la media de supervivencia sin progresión fue de 19,4 meses. El tratamiento resultó seguro, con efectos secundarios coherentes a los que podíamos esperar con la terapia con BTK: hematomas y algo de diarrea. En particular, las complicaciones cardíacas fueron escasas, al igual que la tasa de interrupción.

La FDA también ha aprobado liso-cel para una población con resistencia dual similar. Se trata de la primera y única terapia con receptores de antígenos

quiméricos, o terapia de células CAR-T, disponible para pacientes con CLL o SLL. Y la aprobación acelerada se basó en el ensayo TRANSCEND CLL-004. Este ensayo también incluyó a pacientes que tenían una enfermedad con resistencia doble. La tasa de respuesta fue del 45 %, con un 20 % de respuestas completas; y aquellos pacientes con respuestas completas tuvieron respuestas duraderas sin progresiones. Se preveían efectos secundarios con síndrome de liberación de citocinas, observado en la mayoría de los pacientes; casi la mitad de los pacientes presentaron neurotoxicidad y casi todos se recuperaron.

Entonces, ¿cómo elegir entre estos dos tratamientos? Una de las consideraciones importantes es la seguridad. El pirtobrutinib tiene una tolerancia bastante buena y es fácil de administrar, aunque el tratamiento es continuo, al igual que otros inhibidores de BTK. Por otro lado, la terapia con células CAR-T está asociada al síndrome de liberación de citocinas y a la neurotoxicidad, por lo que debe realizarse en centros especializados. Los pacientes también deben estar en condiciones de someterse a la depleción de linfocitos necesaria para la terapia con células CAR-T.

Otros factores a tener en cuenta son la carga de enfermedad y el tiempo necesario para la fabricación de células CAR-T. El pirtobrutinib puede ser una mejor opción para los pacientes con progresión rápida de la enfermedad, en los que el tiempo para fabricar las CAR es limitado. Y los factores que el paciente debe tener en cuenta incluyen el apoyo de los cuidadores, el transporte y la cobertura del seguro.

En resumen, para pacientes con doble resistencia, como la que usted ha presentado, el pirtobrutinib y liso-cel pueden ser tratamientos eficaces. La selección de la terapia debe incluir factores clínicos y específicos del paciente.

Dr. Abramson:

Sí, estoy de acuerdo. Creo que un punto esencial en este caso es que la enfermedad puede sufrir una evolución clonal con el tiempo; si un paciente progresa después del tratamiento inicial, creo que siempre es útil recurrir al análisis FISH y a la secuenciación de próxima generación, ya que los pacientes pueden

padecer cambios de alto riesgo como deleciones 17p o mutaciones TP53. Para los pacientes que progresan con un inhibidor covalente de BTK o después de este, también buscaríamos mutaciones de resistencia a los inhibidores de BTK, como la mutación BTK cisteína 481, adquirida por esta paciente durante el tratamiento.

Al seleccionar entre estas opciones, estoy totalmente de acuerdo con la toma de decisiones. He de decir que si tuviese un paciente que prefiere el tratamiento con células CAR-T, como liso-cel, pero tiene una enfermedad de progresión rápida o una enfermedad que requiere ser controlada antes de recibir la administración de células CAR-T, consideraría el pirtobrutinib como terapia puente, para ayudar a controlar y citorreducir la enfermedad hasta que se realice la infusión de liso-cel.

Con esto, se acabó nuestro tiempo. Esperamos que este análisis breve de casos le haya resultado útil. Muchas gracias por escucharnos.

Episodio 4

Dra. Bhat:

Esto es CME on ReachMD, y yo soy la Dra. Seema Bhat.

Dr. Abramson:

Y yo soy el Dr. Jeremy Abramson.

Dra. Bhat:

En esta breve charla, les mostraremos algunos datos novedosos con implicaciones que podrían cambiar las directrices en la CLL, el SLL y el linfoma de células del manto.

Dr. Abramson, ¿puede hablarnos de los últimos datos? ¿Qué ensayos le parecen más prometedores?

Dr. Abramson:

Hay muchos ensayos en curso muy interesantes sobre inhibidores no covalentes de BTK en pacientes con CLL, tanto sin tratamiento previo como resistentes y recidivantes. Por ejemplo, en pacientes que no han recibido tratamiento, tenemos un par de ensayos de pirtobrutinib aleatorizados frente a tratamientos alternativos. Hay un estudio llamado BRUIN CLL-313 que compara el pirtobrutinib con la bendamustina/rituximab; también tenemos el estudio BRUIN CLL-314 que compara el pirtobrutinib con el inhibidor covalente de BTK, el ibrutinib.

En pacientes con CLL recidivante o resistente, también tenemos un par de ensayos aleatorizados. Hay un ensayo llamado estudio BRUIN CLL-321 que compara el pirtobrutinib a la elección del médico entre idelalisib/rituximab o BR. Luego, está el estudio BRUIN CLL-322, que evalúa la combinación de pirtobrutinib con venetoclax/rituximab, en comparación con los pacientes que reciben solo venetoclax/rituximab. Hemos visto los datos iniciales del estudio que he mencionado, BRUIN CLL-321, que compara el pirtobrutinib al idelalisib/rituximab o al BR. Estos datos, presentados recientemente en la reunión anual de la ASH en San Diego, mostraron, como era de esperar, la superioridad del grupo de pirtobrutinib sobre el de idelalisib/rituximab o BR. En concreto, la media de supervivencia sin progresión fue de 14 meses con el pirtobrutinib, y de solo 8,7 meses con idelalisib/rituximab o BR. Además, la media de supervivencia sin complicaciones fue de 14,1 meses con pirtobrutinib frente a 7,6 meses con idelalisib/rituximab o BR.

También disponemos de datos sobre otro inhibidor no covalente de BTK, llamado nemtabrutinib. Hay varios estudios en curso sobre el nemtabrutinib, tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes recidivantes con CLL resistente. En la CLL sin tratamiento previo, tenemos el estudio BELLWAVE-011 que compara el nemtabrutinib con el ibrutinib o el acalabrutinib.

En pacientes que no han recibido tratamiento anteriormente y no tienen mutación TP53, también hay un estudio (BELLWAVE-008) que compara el nemtabrutinib con

la quimioinmunoterapia; dicha quimioinmunoterapia se realiza con FCR o BR, según la elección del investigador tratante. En pacientes con enfermedad recidivante, tenemos un estudio (BELLWAVE-010) que compara nemtabrutinib más venetoclax frente a venetoclax/rituximab.

Disponemos de algunos datos iniciales del estudio BELLWAVE-001, que examina a pacientes que reciben nemtabrutinib en monoterapia en pacientes con CLL recidivante con o sin una mutación de cisteína 481 BTK. Entre todos los pacientes, se observa una tasa de respuesta general del 56 % y una duración media de la respuesta de 26 meses.

Si nos centramos en el linfoma de células del manto, también tenemos varios ensayos en curso de fase 2 y 3 que estudian inhibidores no covalentes de BTK. Hay un estudio de fase 3, el BRUIN MCL-321, que compara el pirtobrutinib con el inhibidor covalente de BTK elegido por el investigador, que puede ser ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib.

Además, para los pacientes con linfoma de células del manto recidivante, existe un estudio de combinación de pirtobrutinib más venetoclax, un estudio de combinación de pirtobrutinib más brexu-cel y, por último, una combinación de pirtobrutinib más el anticuerpo biespecífico glofitamab. En pacientes con riesgo bajo e intermedio no tratados previamente, también hay un estudio en curso que examina el pirtobrutinib más rituximab. Así pues, existen muchos ensayos prometedores en curso sobre los inhibidores no covalentes de BTK, tanto en la CLL como en el linfoma de células del manto.

Dra. Bhat:

Son todos muy interesantes. El tema común en la CLL es que los tratamientos se están orientando más hacia la terapia de duración fija. Los datos del estudio AMPLIFY se presentaron en el congreso de la ASH de 2024. Se trata de un ensayo de fase 3 que compara el acalabrutinib más venetoclax (con o sin obinutuzumab) con la quimioinmunoterapia en pacientes en buen estado físico sin delección 17p ni

mutación TP53 en el contexto de primera línea. Según este estudio, es posible que pronto veamos el primer tratamiento por vía solo oral de duración fija aprobado en Estados Unidos.

El zanubrutinib más el sonrotoclax también son prometedores, y el pirtobrutinib se está evaluando en el espacio de primera línea con resultados sorprendentes, procedentes del estudio PVO. En contextos de recaída, es posible que el pirtobrutinib pase a ser un tratamiento de segunda línea según el estudio BRUIN CLL-321, que acaba de mencionar. Bueno, hemos presentado algunos estudios de la ASH 2024 con implicaciones para la práctica médica y, en cuanto al futuro, tal y como has dicho, resulta muy prometedor. Me animaron mucho los datos del ensayo EPCORE CLL-1 con epcoritamab, que es un anticuerpo biespecífico. Las tasas de RC son realmente impresionantes en los pacientes resistentes y se observaron en todos los grupos de alto riesgo. Este estudio está preparando algunas combinaciones interesantes con venetoclax y pirtobrutinib.

Los degradadores de BTK son una categoría emergente. Los resultados de los ensayos de dos degradadores de BTK muestran respuestas de más del 75 % y, en particular, hubo tasas muy bajas de fibrilación auricular.

Hemos agotado el tiempo que teníamos. Espero que les hayamos hecho reflexionar; y gracias por escucharnos.