

Presente y futuro en LCM

Dr. / Dra.

Hospital

CONFLICTOS DE INTERÉS

- He proporcionado asesoramiento científico a Johnson&Johnson, _____, _____
- He participado en reuniones médicas organizadas por Johnson&Johnson, _____, _____, _____, _____
- He recibido pagos por presentaciones y asesoría de Johnson&Johnson, _____, _____, _____, _____
- Recibo honorarios por esta presentación.

01

INTRODUCCIÓN

02

**IBRUTINIB EN RECAÍDA:
EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE
IBRUTINIB EN LCM**

03

**IBRUTINIB EN RECAÍDA:
DATOS EN VIDA REAL**

04

**IBRUTINIB EN PRIMERA LÍNEA:
ESTUDIO TRIANGLE**

05

CONCLUSIONES

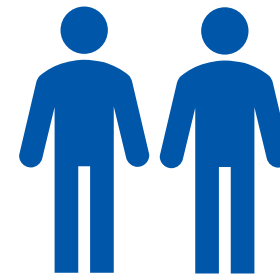
INTRODUCCIÓN: LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

EPIDEMIOLOGÍA^{1,2}



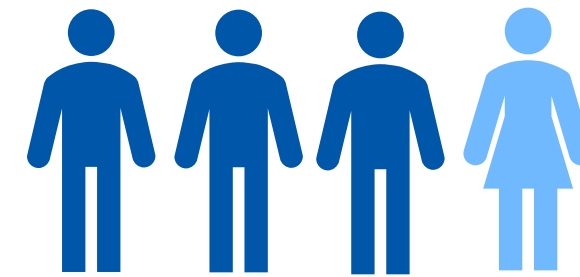
5-7%

de los linfomas¹



**1 o 2 personas
entre 100.000**

Incidencia anual:
1-2 casos por 100.000
habitantes²



Más común
en varones:
ratio 3:1¹



Mediana de
edad: alrededor
de los 68 años¹

ESTUDIOS INICIALES Y ESTADIAJE¹

Estudios iniciales¹

- **Historia clínica detallada:** síntomas B, escala ECOG.
- **Exploración física:** anillo de Waldeyer, territorios ganglionares periféricos, valoración hepato-esplenomegalia.
- **Estudios analíticos:**
 - Hemograma con recuento diferencial, bioquímica general, y coagulación incluyendo LDH, Beta-2-microglobulina, estudio electroforesis de proteínas, inmunofijación sérica, serología vírica (VHB, incluyendo anti-core, VHC y VIH).
- **Estudio de MO:** Biopsia-aspirado de MO con citometría de flujo, valorar estudio citogenético con FISH t(11;14) o estudios moleculares.
- **Estudios de imagen:** TC cervical, torácico, abdominal y pélvico y PET-TC de alta dosis corporal.
- **ECG** (valorar ecocardiograma).
- **Estudios de función pulmonar** (si candidato a TAPH).
- **Opcionales:**
 - Estudio LCR (citológico e inmunofenotípico) en formas blásticas, estudio con endoscopia digestiva, protocolos de preservación de la fertilidad.

Estadaje¹

Clasificación de Lugano

- **Estadio I:** afectación de un único ganglio o territorio ganglionar (I) o una afectación extranodal única sin afectación nodal (I-E).
- **Estadio II:** afectación de dos o más territorios ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o Estadio I o II por afectación ganglionar con una afectación limitada y por contigüidad extranodal (II-E).
- **Estadio II bulky:** estadio II como previo con enfermedad voluminosa.
- **Estadio III:** afectación de ganglios en ambos lados del diafragma (III) o ganglios supradiafragmáticos con afectación esplénica.
- **Estadio IV:** afectación extralinfática adicional, no por contigüidad.

DIAGNÓSTICO¹

Basado en muestra quirúrgica (preferiblemente biopsia de tejido linfático)¹

Estudio histopatológico	Estudio genético y molecular ampliado
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico básico en tejido con la demostración de la sobreexpresión de <i>CCND1</i> con un sustrato morfológico y fenotípico compatible con LCM, es recomendable evaluar expresión SOX11. • Valoración variante citológica (clásica, blastoide, pleomórfica, de célula pequeña). • Determinación expresión Ki67 y <i>TP53</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opcionalmente demostrar la t(11;14) por estudio citogenético convencional o estudio FISH. En estos estudios se recomiendan las sondas de tipo <i>break-apart</i>. • Si posible, también valorar sobreexpresión <i>CCND1</i> en sangre periférica o médula ósea por estudios de PCR cuantitativa.
<p>Casos ciclina D1 negativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinación expresión SOX11. • Determinación expresión <i>CCND2</i> y <i>CCND3</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reordenamientos <i>CCND2/CCND3</i> con genes de inmunoglobulinas (incluyendo traslocaciones crípticas con el enhancer IGK/L).
<p>Formas leucémicas no nodales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con frecuencia son variantes de célula pequeña con una menor expresión de CD5 y pueden expresar CD200 y CD23. • Expresión SOX11 negativa o baja. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor número de alteraciones citogenéticas. • Perfil de expresión génica característico analizado con el ensayo de NanoString L-MCL-16. • Alto número de mutaciones de <i>IGHV</i> (homóloga <98%).

Adaptada de Guías GETALMO 2022.¹ Puede consultar la figura completa al final del material.

VALORACIÓN PRONÓSTICA¹

Muchas **alteraciones moleculares y genéticas** tienen un **impacto pronóstico reconocido**, e incluso predictivo con los nuevos tratamientos moleculares dirigidos¹

Clínicos	Biológicos
Edad	Expresión SOX11
Estado general	Perfil de expresión ARN MCL35
Estado clínico (I-II vs. III-IV)	Alteraciones <i>TP53</i> (mut/del/IHQ)
LDH y β -2-microglobulina séricas	Alteraciones <i>MYC</i>
Índice pronóstico MIPI	Otras mutaciones <ul style="list-style-type: none"> • <i>NOTCH1, CDKN2A, NSD2 (WHSC1), CCDN1</i>
Afectación del SNC al diagnóstico	Relacionadas con el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • <i>BIRC3</i> y <i>CARD11</i> (ibrutinib) • <i>SMARC4</i> (venetoclax)
Patrón enfermedad nodal vs. no nodal	Alta complejidad genómica
Histológicos: <ul style="list-style-type: none"> • Variante clásica vs. blastoide/pleomórfica • Ki67 (<30% vs. >30%) • Perfil de expresión ARN MCL35 	Evaluación EMR

Adaptada de la Tabla 2 de Guías GETALMO 2022.¹ Puede consultar la figura completa al final del material.

ARN: ácido ribonucleico; **del:** deleción; **EMR:** enfermedad mínima residual; **IHQ:** inmunohistoquímica; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **MCL:** *mantle cell lymphoma* (linfoma de células del manto); **MIPI:** *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* (Índice Pronóstico Internacional para Linfoma del Manto); **mut:** mutación; **SNC:** sistema nervioso central; **TP53:** proteína tumoral P53.

1. Guías de GELTAMO. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Manto 2022. Disponible en: https://www.geltamo.com/images/Guia_LCM_OK_ACTUALIZADO_08.06.2022_v2.pdf Último acceso: diciembre 2024.

PRONÓSTICO^{1,2}

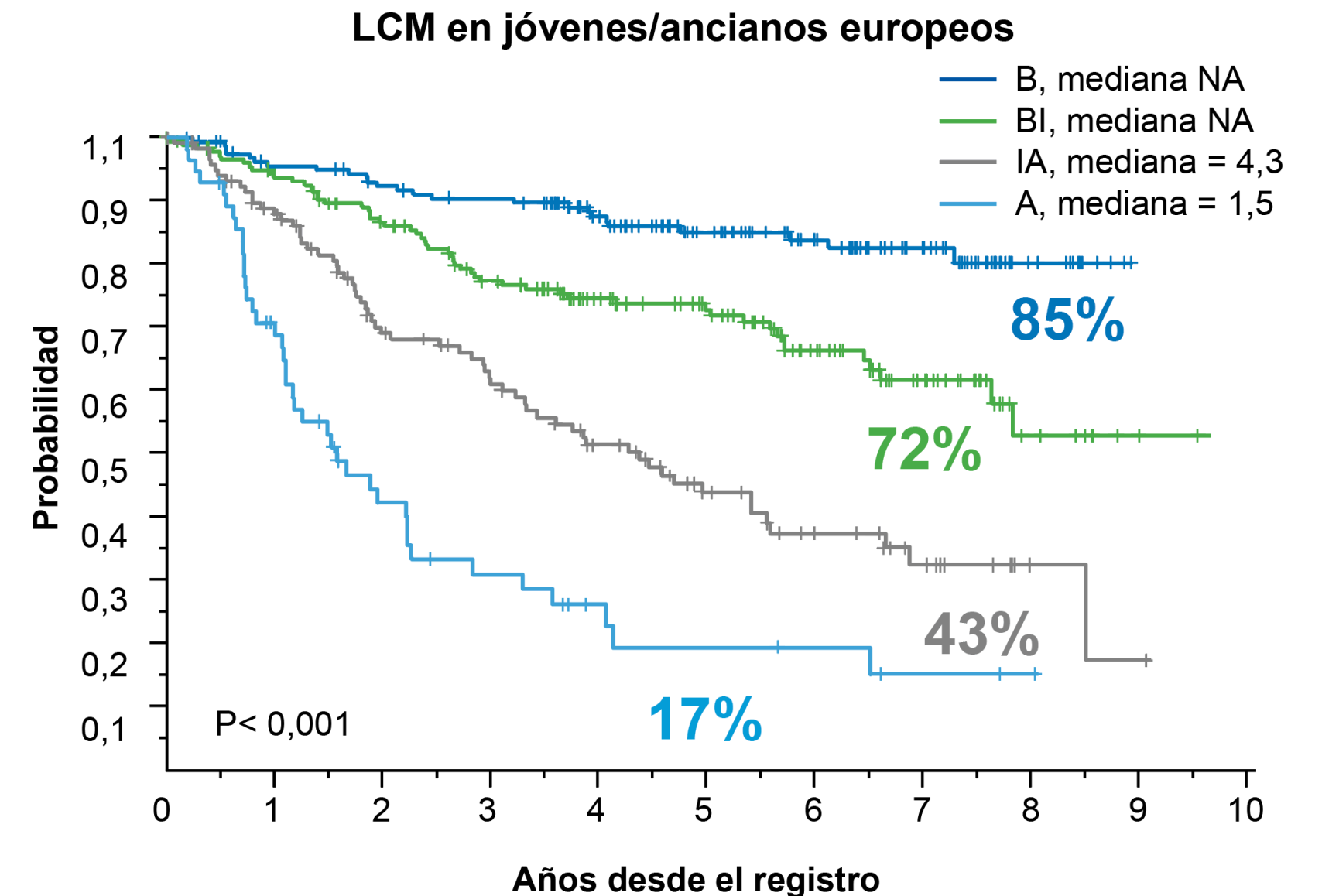
MIPI-c incluye el parámetro **Ki67** para discriminar mejor la **supervivencia** en 4 grupos¹

MIPI		+	Ki67	
• Edad	• LDH		Valor pronóstico independiente	(Ki67 > 30% → Alto riesgo)
• ECOG	• Leucocitosis			

MIPI-c (suma MIPI y Ki67)	MIPI (grupo de riesgo)	Ki67 (punto de corte 30%)
Bajo (0)	Bajo (0)	<30% (0)
Bajo-Intermedio (1)	Bajo (0)	≥30% (1)
Bajo-Intermedio (1)	Intermedio (1)	<30% (0)
Intermedio-Alto (2)	Intermedio (1)	≥30% (1)
Intermedio-Alto (2)	Alto (2)	<30% (0)
Alto (3)	Alto (2)	≥30% (1)

Adaptada de la Tabla 5 de Guías GETALMO 2022.¹ Puede consultar la figura completa al final del material.

SG 5 años según MIPI-c → 4 grupos pronósticos²



Adaptada de la Gráfica B de la Figura 2 de Hoster E, et al. J Clin Oncol. 2016;34(12):1386-94. Puede consultar la figura completa al final del material.

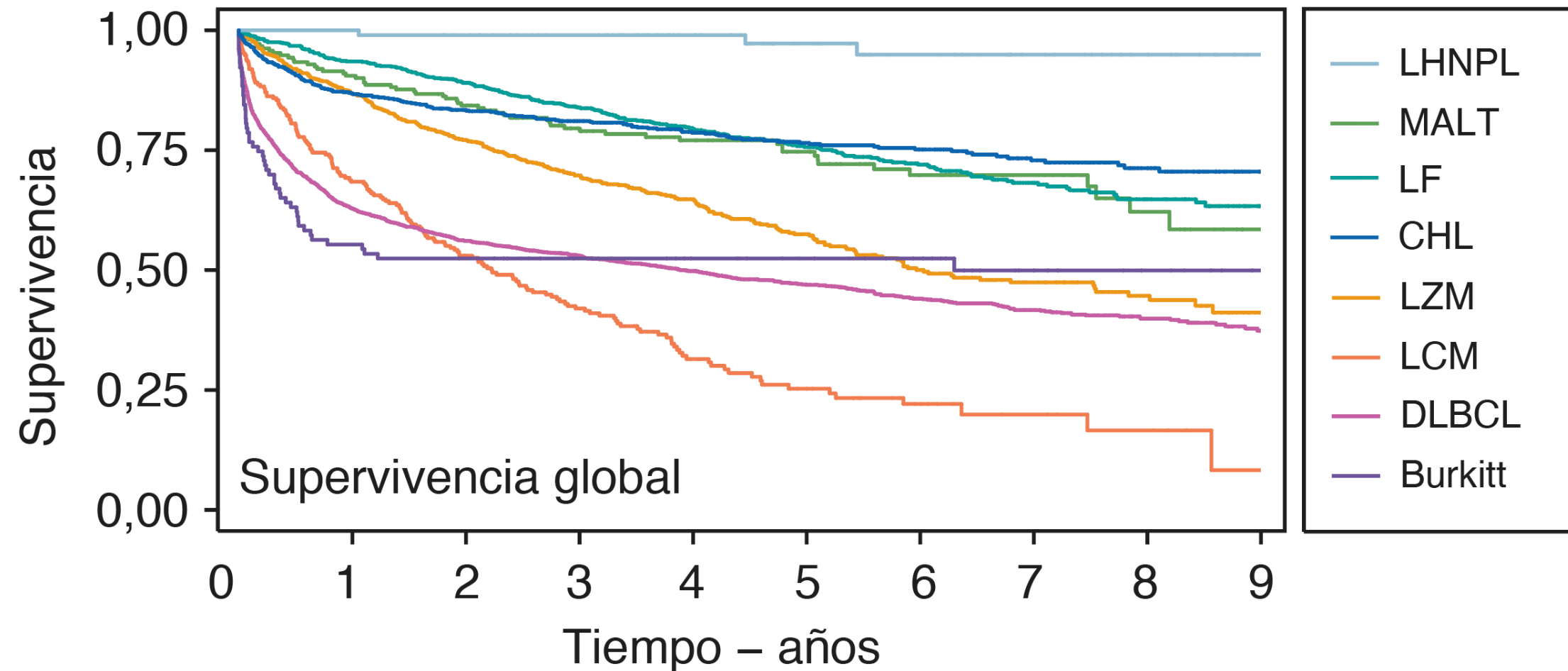
Para más información sobre el manejo de otros medicamentos mencionados, consultar sus respectivas Fichas técnicas.

A: MIPI-c alto; **B:** MIPI-c bajo; **BI:** MIPI-c bajo-intermedio; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **IA:** MIPI-c intermedio-alto; **IFNα:** interferón alfa; **LCM:** linfoma de células del manto; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **MIPI:** Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (Índice Pronóstico Internacional para Linfoma del Manto); **MIPI-c:** MIPI combinado; **NA:** no alcanzada; **SG:** supervivencia global; **TAPH:** trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

1. Guías de GELTAMO. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Manto 2022. Disponible en: https://www.geltamo.com/images/Guia_LCM_OK_ACTUALIZADO_08.06.2022_v2.pdf Último acceso: diciembre 2024; 2. Hoster E, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol. 2016;34(12):1386-94.

PRONÓSTICO

El LCM presenta la **peor supervivencia a largo plazo** entre todos los subtipos de linfomas de células B¹⁻³



- Actualmente **INCURABLE**⁴
- **100% de los pacientes recaen** tras el tratamiento⁴
- SG de 3-5 años³ **Tras 10-15 años** → mediana SG 58%³

Adaptada de la Figura 3 de Smith A, *et al.* Br J Cancer. 2015;112(9):1575-84. Puede consultar la figura completa al final del material.

Se han desarrollado múltiples estrategias y agentes terapéuticos nuevos en los últimos años para el LCM⁵

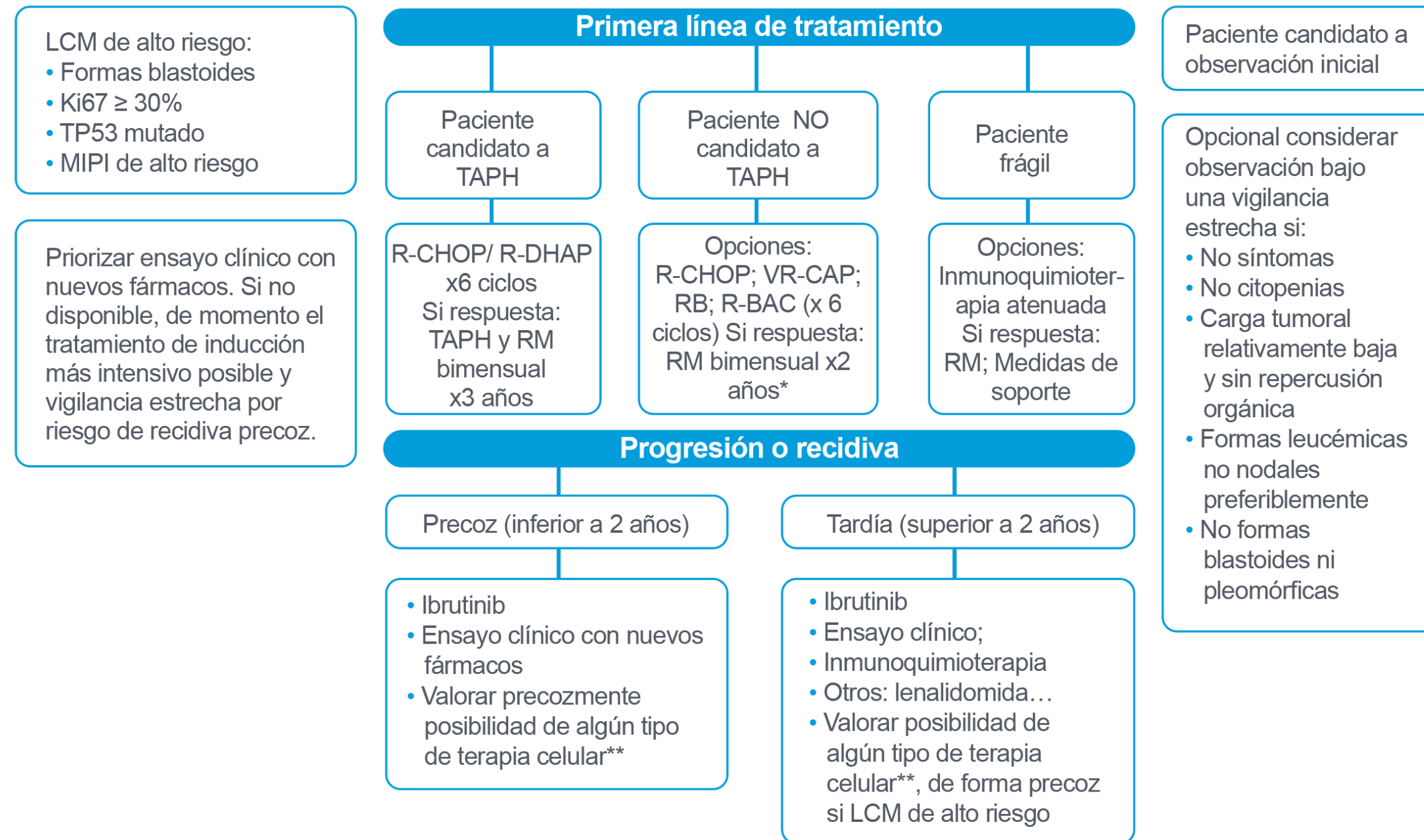
CHL: linfoma de Hodgkin clásico; **DLBCL:** linfoma difuso de células B grandes; **LCM:** linfoma de células del manto; **LF:** linfoma folicular; **LHNPL:** linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular; **LZM:** linfoma de zona marginal; **MALT:** linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas; **SG:** supervivencia global.

1. Smith A, *et al.* Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2015;112(9):1575-84; 2. Herrmann A, *et al.* Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27(4):511-8; 3. Eskelund C, *et al.* 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. Br J Haematol. 2016;175(3):410-418; 4. Kumar 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. 2019;9(6):50; 5. Pu JJ, *et al.* Mantle cell lymphoma management trends and novel agents: where are we going? Ther Adv Hematol. 2022;13:20406207221080743.

TRATAMIENTO

Ibrutinib es una opción terapéutica recomendada en **pacientes con LCM en recaída o refractario**¹

Algoritmo según las Guías GELTAMO 2022



Adaptado de las Guías GELTAMO 2022. Puede consultar la figura completa al final del material.

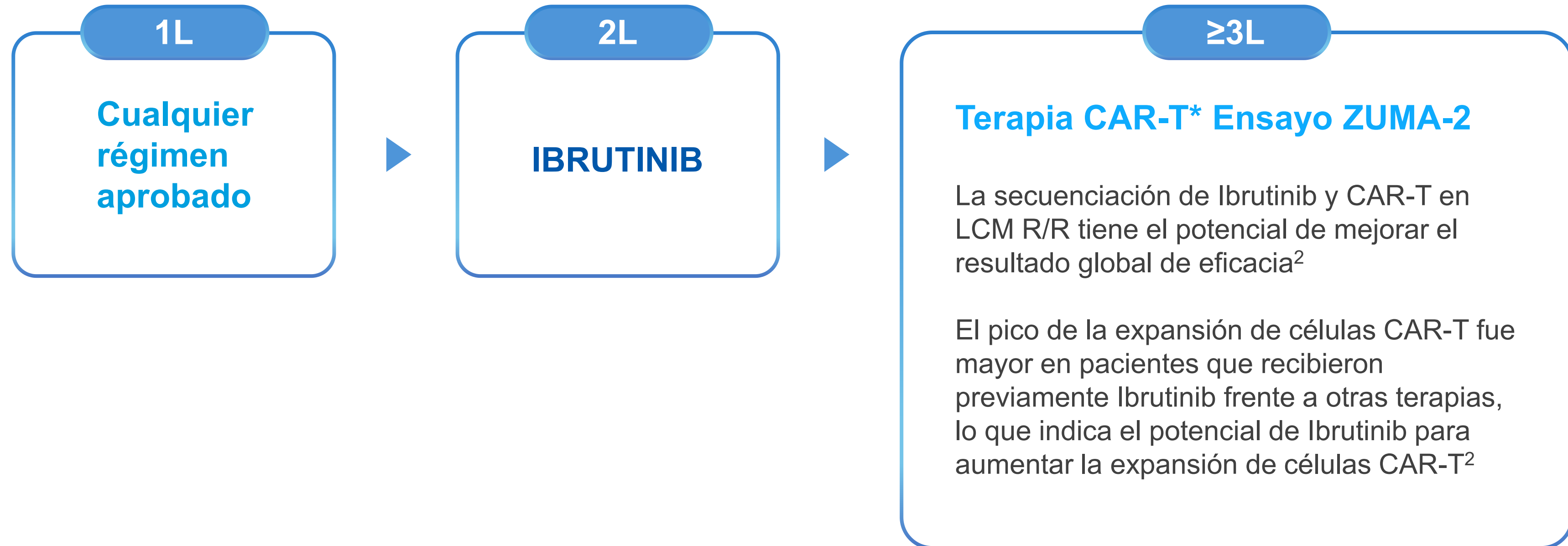
*La duración del mantenimiento con rituximab (RM) no está bien definida. Podría considerarse de forma indefinida sobre todo en casos con elevado riesgo de recidiva y opciones de rescate limitadas, si presentan una tolerancia adecuada al tratamiento prolongado.¹

**En el momento de la redacción de esta guía la terapia CAR-T está indicada por la EMA, pero sin precio de reembolso en nuestro país, por lo tanto, no disponible fuera de ensayo clínico. Si esto cambia, considerar el CAR-T bajo su indicación aprobada de forma preferente antes que el alo-TPH.¹

alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; **CAR-T:** terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos; **EMA:** European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos); **IQT:** inmunoquimioterapia; **LCM:** linfoma de células del manto; **MIPI** Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (Índice Pronóstico Internacional para Linfoma del Manto); **R-BAC:** rituximab, bendamustina y citarabina; **R-CHOP:** rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; **R-DHAP:** rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino; **RB:** rituximab, bendamustina; **RM:** rituximab; **TAPH:** trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; **VR-CAP:** rituximab, bortezomib, ciclofosfamida, adriamicina y prednisona.

1. Guías de GELTAMO. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Manto 2022. Disponible en: https://www.geltamo.com/images/Guia_LCM_OK_ACTUALIZADO_08.06.2022_v2.pdf Último acceso: diciembre 2025.

LAS GUÍAS GELTALMO RECOMIENDAN IBRUTINIB EN LA 1ª RECAÍDA¹



*Ejemplo de una posible 3ª línea en caso de requerirse

1L: primera línea; **2L:** segunda línea; **3L:** tercera línea; **CAR-T:** células T con receptores quiméricos de antígenos; **LCM:** linfoma de células del manto; **POD:** progresión de la enfermedad, por sus siglas en inglés; **R/R:** recaída o refractario.

1. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento del linfoma de células del manto. Disponible en [último acceso diciembre 2025]:

https://www.geltalmo.com/images/Guia_LCM_OK_ACTUALIZADO_08.08.2022_v2.pdf. Dreyling M, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. HemaSphere. 2022;6(5):e712

EVIDENCIA CIENTÍFICA DE IBRUTINIB

	IMBRUVICA® MONOTERAPIA	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	
LLC	PCYC-1102 (Fase Ib/II) 1L y R/R ¹	n=132							8 años		
	RESONATE 2 (Fase III) 1L ²	n=136									
	RESONATE-1 (Fase III) R/R ³	n=195					6 años				
	Farooqui (Fase II) 1L y R/R ⁴	n=51								10 años	
	RESONATE-17 (Fase II) R/R ⁵	n=144	2,3 años								
	CLL12 (Fase III) 1L ⁶	n=182	2,5 años								
	ALLIANCE (Fase III) 1L ^{7*}	n=182				4,5 años					
	IMBRUVICA® COMBINACIÓN										
	GLOW (Fase III) 1L (+V) ^{8*}	n=106				4,75 años					
	CAPTIVATE-FD (Fase II) 1L (+V) ⁹	n=159					5,5 años				
IMBRUVICA® VIDA REAL											
IBRORS (Fase IV) 1L/RR ¹⁰	n=269			3 años							
LCM	IMBRUVICA® MONOTERAPIA										
	Pooled analysis R/R ¹¹	n=370									9,7 años
	SPARK [n=120]										
	WANG [n=111]										
	RAY [n=139]										
	IMBRUVICA® COMBINACIÓN										
	TRIANGLE (Fase III) 1L ¹²	n=870	2,6 años								
IMBRUVICA® VIDA REAL											
IBRORS LCM (Fase IV) 1L/RR ¹³	n=66	1,6 años									
MW	IMBRUVICA® MONOTERAPIA										
	Treon <i>et al.</i> (Fase II) R/R ¹⁴	n=30				4,8 años					
	PCYC-1118E (Fase II) R/R ¹⁵	n=63					5 años				
	INNOVATE (C) (Fase III) R/R ¹⁶	n=31					5 años				

*De los 370 pacientes de los tres estudios, 87 pacientes que se beneficiaron del tratamiento con ibrutinib al final de estos tres estudios pasaron al estudio abierto de extensión a largo plazo (CAN3001)¹¹

1L: primera línea; R/R: en recaída o refractario.

1. Byrd JC, *et al.* Clin Cancer Res. 2020;26(15):3918-3927. 2. Burger J, *et al.* Póster P670 presentado en EHA 2024. Junio 13-16, 2024. Madrid, España. 3. Munir T, *et al.* Am J Hematol. 2019;94(12):1353-1363. 5. O'Brien S, *et al.* Lancet Oncol. 2016;17:1409-18. 6. Langerbeins P, *et al.* Blood. 2022;139(2):177-187. 7. Ruppert AS, *et al.* Leukemia. 2021 Oct;35(10):2854-2861. 8. Niemann CU, *et al.* Póster #1871 presentado en 66th ASH Annual Meeting and Exposition; 7-10 de diciembre de 2024; San Diego, EE.UU. 9. Jacobs R, *et al.* Póster P675 presentado en EHA 2024. Junio 13-16, 2024. Madrid, España. 10. Abrisqueta P, *et al.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(12):e985-e999. 11. Dreyling M, *et al.* Hemasphere. 2022;6(5):e712.2022. 12. Dreyling M, *et al.* Lancet. 2024;403(10441):2293-2306. 13. Sancho JM, *et al.* Int J Hematol. 2022;116(3):381-392. 14. Treon SP, *et al.* J Clin Oncol. 2018;36(27):2755-2761. 15. Treon SP, *et al.* JCO. 2021; 39(6):565-575. 16. Buske C, *et al.* J Clin Oncol. 2022;40(1):52-62.

IBRUTINIB EN RECAÍDA: EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE IBRUTINIB EN LCM

ANÁLISIS COMBINADO DE LCM R/R¹

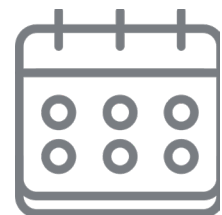
Análisis combinado con hasta 9,7 años de seguimiento¹

Diseño del estudio



Análisis combinado de los estudios con **370 pacientes** con **LCM R/R¹**:

- PCYC-1104
- SPARK
- RAY



Hasta **9,7 años de seguimiento¹**

Objetivos del estudio



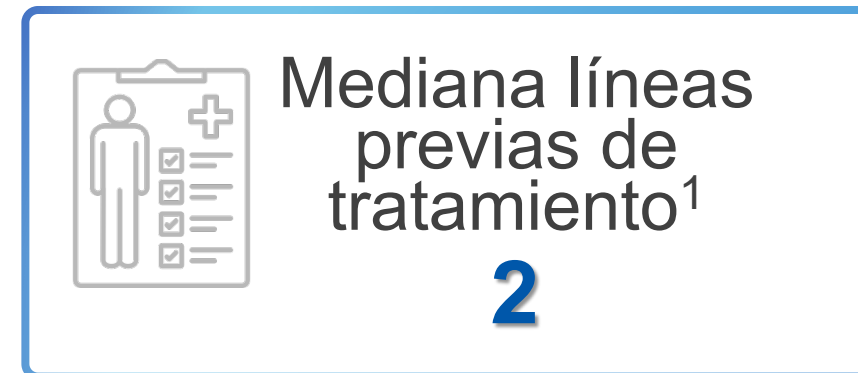
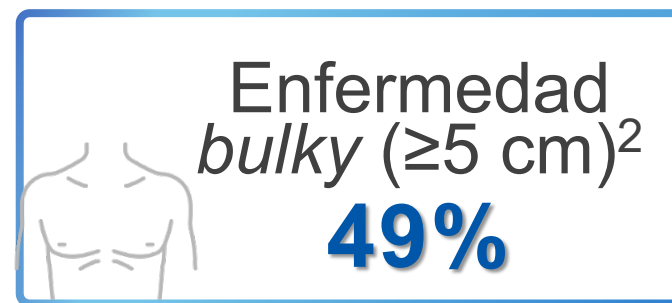
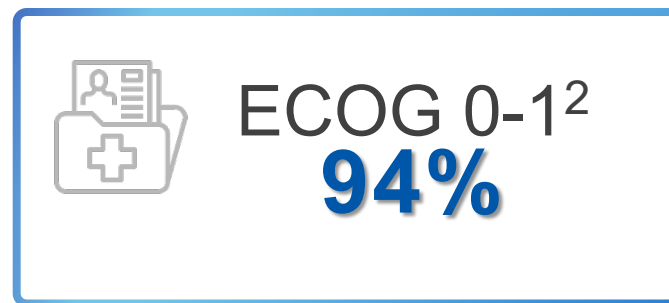
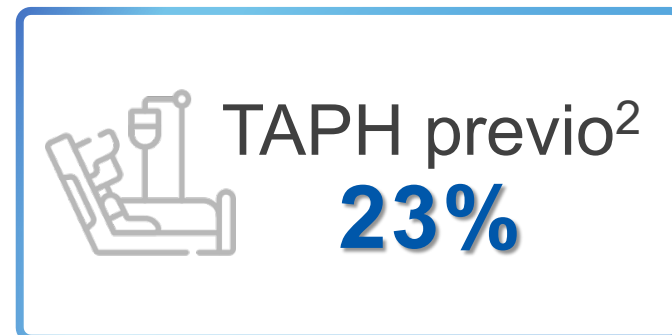
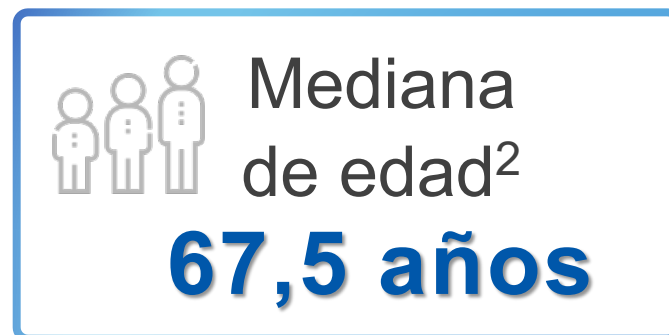
- Evaluar los resultados de **eficacia y seguridad** de ibrutinib¹

- **Explorar** si ibrutinib es capaz de mitigar la tendencia del sucesivo descenso de la **SLP** observado con el tratamiento con IQT¹

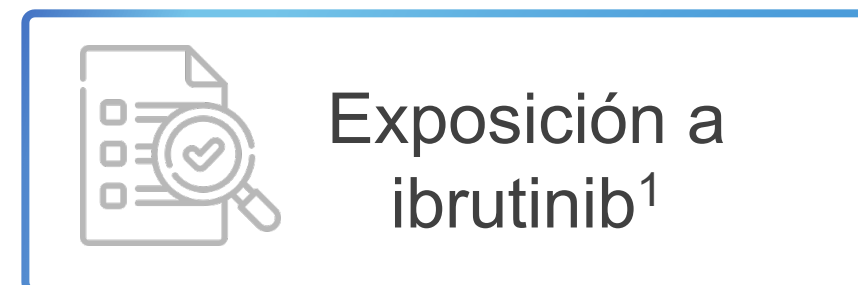
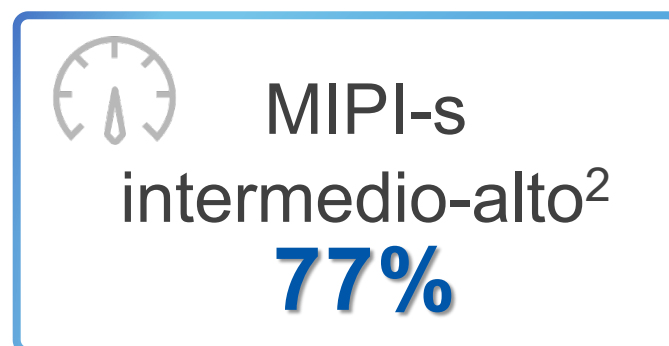
ANÁLISIS COMBINADO DE LCM R/R¹

Análisis combinado con hasta 9,7 años de seguimiento¹

Características basales de los pacientes^{2,3}



- **1 línea previa: 27%¹**
- **≥3 líneas previas: 44%¹**



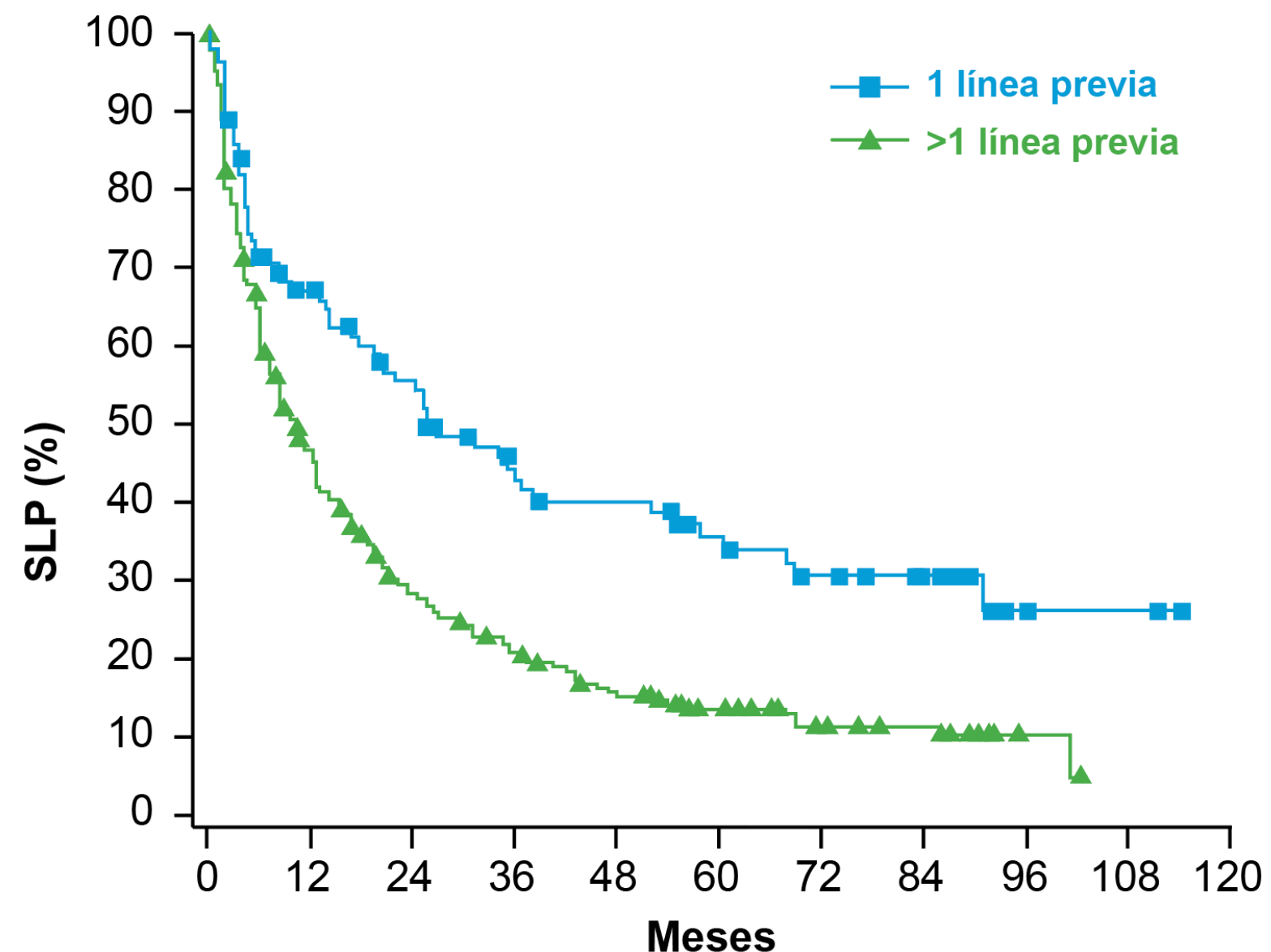
- **31% tratados con ibrutinib durante ≥2 años (n=115)¹**
- **≥12% tratados con ibrutinib durante ≥5 años (n=45)¹**

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **LCM:** linfoma de células del manto; **MIPI-s** *simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* (Índice Pronóstico Internacional para Linfoma del Manto simplificado); **TAPH:** trasplante de progenitores hematopoyéticos; **R/R:** en recaída o refractario.

1. Dreyling M, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. *HemaSphere*. 2022;6(5):e712; 2. Rule S, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol*. 2017;179(3):430-438. Supplementary data; 3. Rule S, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104:e211–e214.

ANÁLISIS COMBINADO DE LCM R/R¹

Ibrutinib ofrece mejores resultados en primera recaída¹



Pacientes en riesgo

1 línea previa	99	61	47	31	28	22	17	11	2	2	0
>1 línea previa	271	117	67	47	33	23	14	11	2	0	0

Gráfica B extraída de la Figura 1 de Dreyling M, *et al.* HemaSphere. 2022;6(5):e712. Puede consultar la figura completa al final del material.

Mediana SLP¹

1 línea previa de tratamiento (n=99)

>1 línea previa de tratamiento (n=271)

25,4
meses

10,3
meses

(17,5-51,8)

(8,1-12,5)

4 de 10 pacientes
alcanzan la RC en 1^a
recaída¹

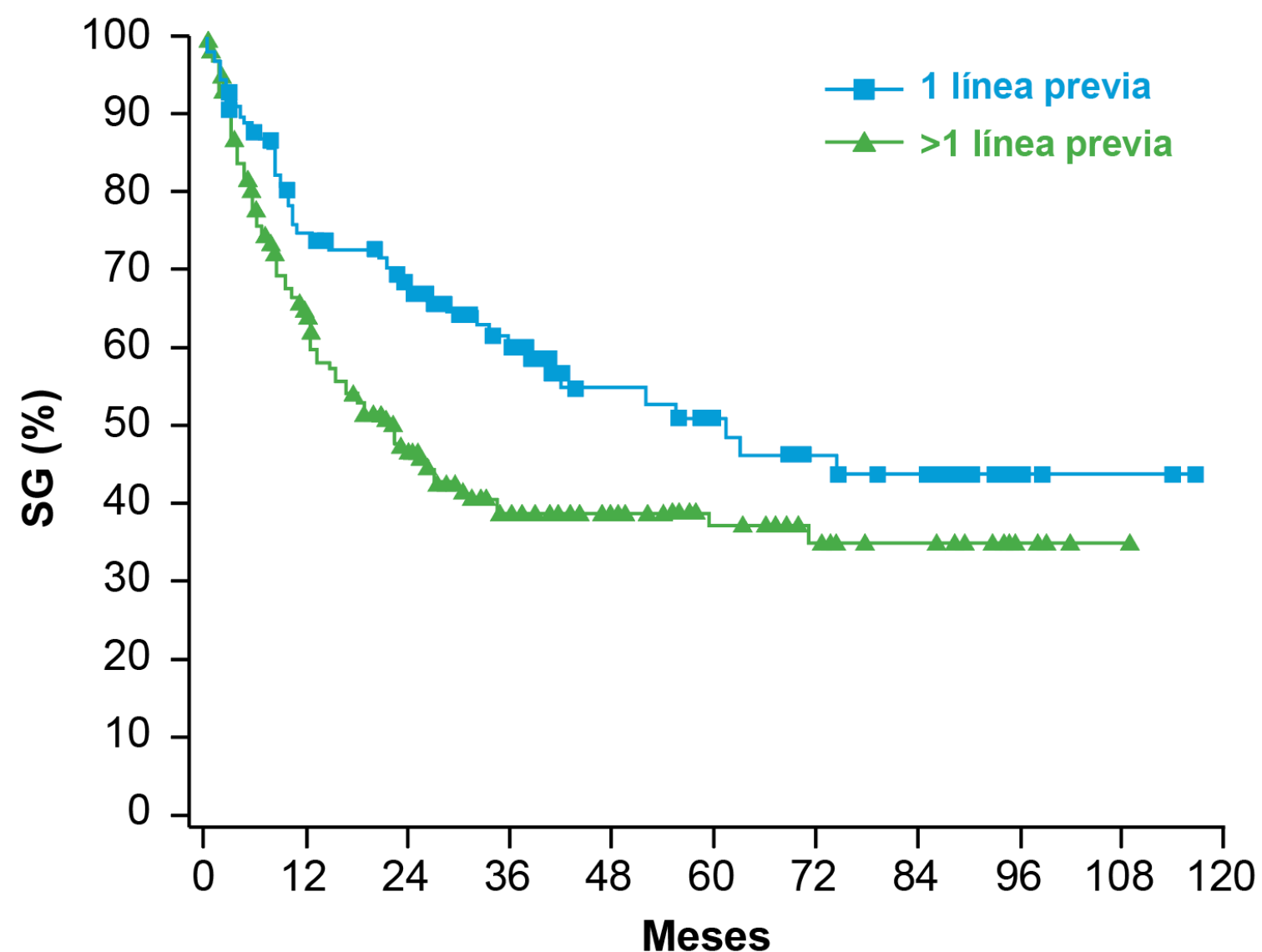
En los pacientes que
alcanzaron RC, mediana
de SG NA¹

¹L: una línea; ²NA: no alcanzada; ³RC: respuesta completa; ⁴SG: supervivencia global; ⁵SLP: supervivencia libre de progresión.

¹. Dreyling M, *et al.* Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. HemaSphere. 2022;6(5):e712.

ANÁLISIS COMBINADO DE LCM R/R¹

Ibrutinib ofrece mejores resultados en primera recaída¹



Pacientes en riesgo

1 línea previa	99	70	59	42	28	22	18	15	4	2	0
>1 línea previa	271	158	103	59	36	23	16	12	4	1	0

Gráfica C extraída de la Figura 1 de Dreyling M, *et al.* HemaSphere. 2022;6(5):e712. Puede consultar la figura completa al final del material.

Mediana SG¹

1 línea previa de
tratamiento (n=99)



(36,0-NE)

>1 línea previa de
tratamiento (n=271)



(16,2-26,7)

4 de 10 pacientes en 1ª recaída siguen vivos¹

1L: una línea; **NE:** no estimado; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión.

1. Dreyling M, *et al.* Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. HemaSphere. 2022;6(5):e712.

ANÁLISIS COMBINADO DE LCM R/R¹

Perfil de seguridad[#]

- No hubo ninguna toxicidad tardía inesperada durante el seguimiento prolongado¹
- La **incidencia de EAs** fue mayor durante el primer año de tratamiento y **disminuyó con el tiempo**. Los EAs de grado ≥ 3 * más frecuentes fueron: neutropenia (17%), neumonía (13,5%), trombocitopenia (12,4%), anemia (10,5%), FA** (6,8%) e HTA‡ (5,1%)¹
- La principal causa de **discontinuación del tratamiento** fue por progresión (**61,9%**) y las discontinuaciones debidas a **EAs** supusieron el **12,2%***¹

Durante los 2 años adicionales de seguimiento, **el perfil de seguridad de ibrutinib no ha sufrido cambios**, lo que puede indicar que **el uso a largo plazo de ibrutinib no ha supuesto una acumulación de las toxicidades**¹

[#]Para más información del perfil de seguridad de IMBRUVICA®, consultar las secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica.

*El tratamiento con ibrutinib se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidades hematológicas de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), se puede reanudar el tratamiento con ibrutinib a la dosis inicial.²

**Se han notificado fibrilación auricular, aleteo auricular, taquiarritmia ventricular e insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco, incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento con ibrutinib se debe realizar una evaluación clínica adecuada de los antecedentes y la función cardíaca.² Para más información sobre el perfil de seguridad, consultar sección 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica.

‡Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe vigilar periódicamente la presión arterial en los pacientes tratados con IMBRUVICA® e instaurar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según proceda.²

EAs: eventos adversos; **FA:** fibrilación auricular; **HTA:** hipertensión arterial.

1. Dreyling M, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. HemaSphere. 2022;6(5):e712; 2. Ficha técnica de ibrutinib.

FLEXIBILIDAD DE DOSIS¹

La posibilidad de ajustar la dosis de ibrutinib permite permanecer en tratamiento sin comprometer la eficacia:

Datos en vida real demuestran que, el **ajuste de dosis de ibrutinib** por EAs **no compromete la eficacia en SLP ni en SG.**¹

Por lo tanto, la **modificación de la dosis** es una **estrategia viable**, especialmente para los **pacientes de edad avanzada** con LCM que presentan **comorbilidades o efectos adversos relacionados con el fármaco.**

IBRUTINIB EN RECAÍDA: DATOS EN VIDA REAL

IBRORS-LCM¹

LCM: linfoma de células del manto.

1. Sancho JM, *et al.* IBRORS-MCL study: a Spanish retrospective and observational study of relapsed/refractory mantle-cell lymphoma treated with ibrutinib in routine clinical practice. *Int J Hematol.* 2022;116(3):381-392.

Johnson & Johnson

ESTUDIO IBRORS – LCM¹

Resultados en pacientes con LCM R/R con comorbilidades

Estudio nacional, multicéntrico, retrospectivo, no intervencionista de práctica clínica real

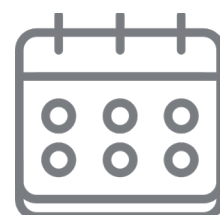
Diseño del estudio



- Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico confirmado de **LCM** que recibieron **tratamiento con ibrutinib** desde **enero 2016 hasta 6 meses antes del inicio del estudio (septiembre 2018)**¹



- **66 pacientes**
- **24 hospitales españoles**



- Mediana de seguimiento de **19,4 meses** (IQR 13-26,9)

Objetivos del estudio



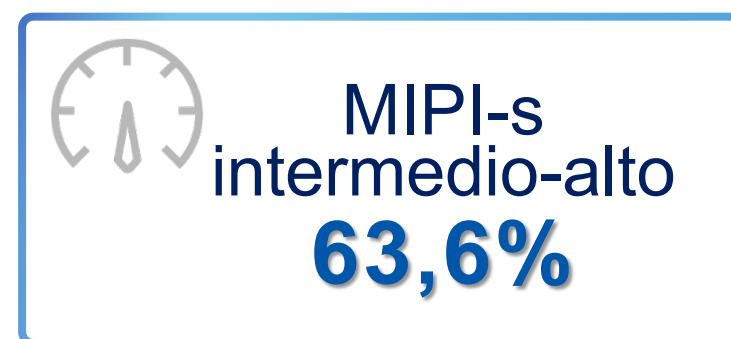
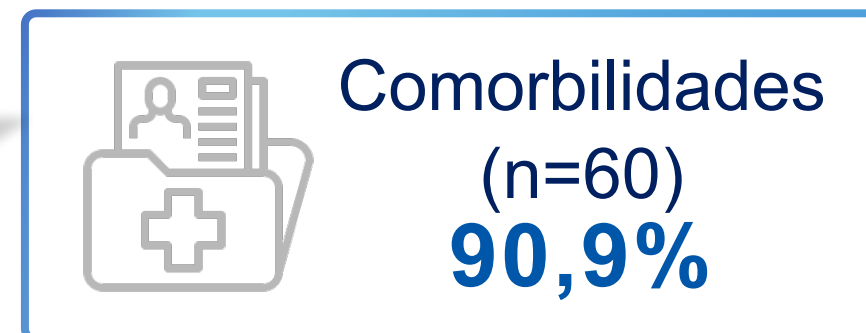
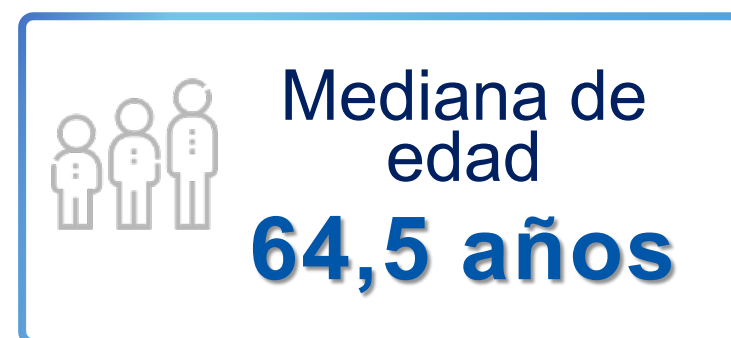
Describir de los pacientes con LCM R/R en tratamiento con ibrutinib en la práctica clínica habitual en España:¹

- **Las características clínicas** de los pacientes
- **La efectividad y tolerabilidad** del tratamiento
- **Manejo** del fármaco

ESTUDIO IBRORS – LCM¹

Características basales de los pacientes¹

- 66 pacientes* de 24 hospitales



- 47% Hipertensión[‡] (n=31)
- 36,4% Dislipidemia (n=24)
- 27,3% Neoplasia anterior (n=18)

- 45,5% Antihipertensivos[‡] (n=30)
- 16,7% Antitrombóticos (n=11)
- 6,1% Anticoagulantes[§] (n=4)

*24 pacientes continuaron con el tratamiento con ibrutinib en el momento del análisis.¹

**Histología disponible en 49 pacientes.¹

[‡]Se debe vigilar periódicamente la presión arterial en los pacientes tratados con ibrutinib e instaurar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con ibrutinib según proceda.²

[§]El uso concomitante de anticoagulantes o medicamentos antiplaquetarios con ibrutinib aumenta el riesgo de hemorragias graves. Se ha observado un mayor riesgo de hemorragias con el uso de anticoagulantes que con el uso de agentes antiplaquetarios. Se deben considerar los riesgos y beneficios de un tratamiento anticoagulante o antiplaquetario cuando se administren conjuntamente con ibrutinib y se monitorizarán los signos y síntomas de hemorragias. En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a ibrutinib. Para más información sobre el perfil de seguridad, consultar sección 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica.²

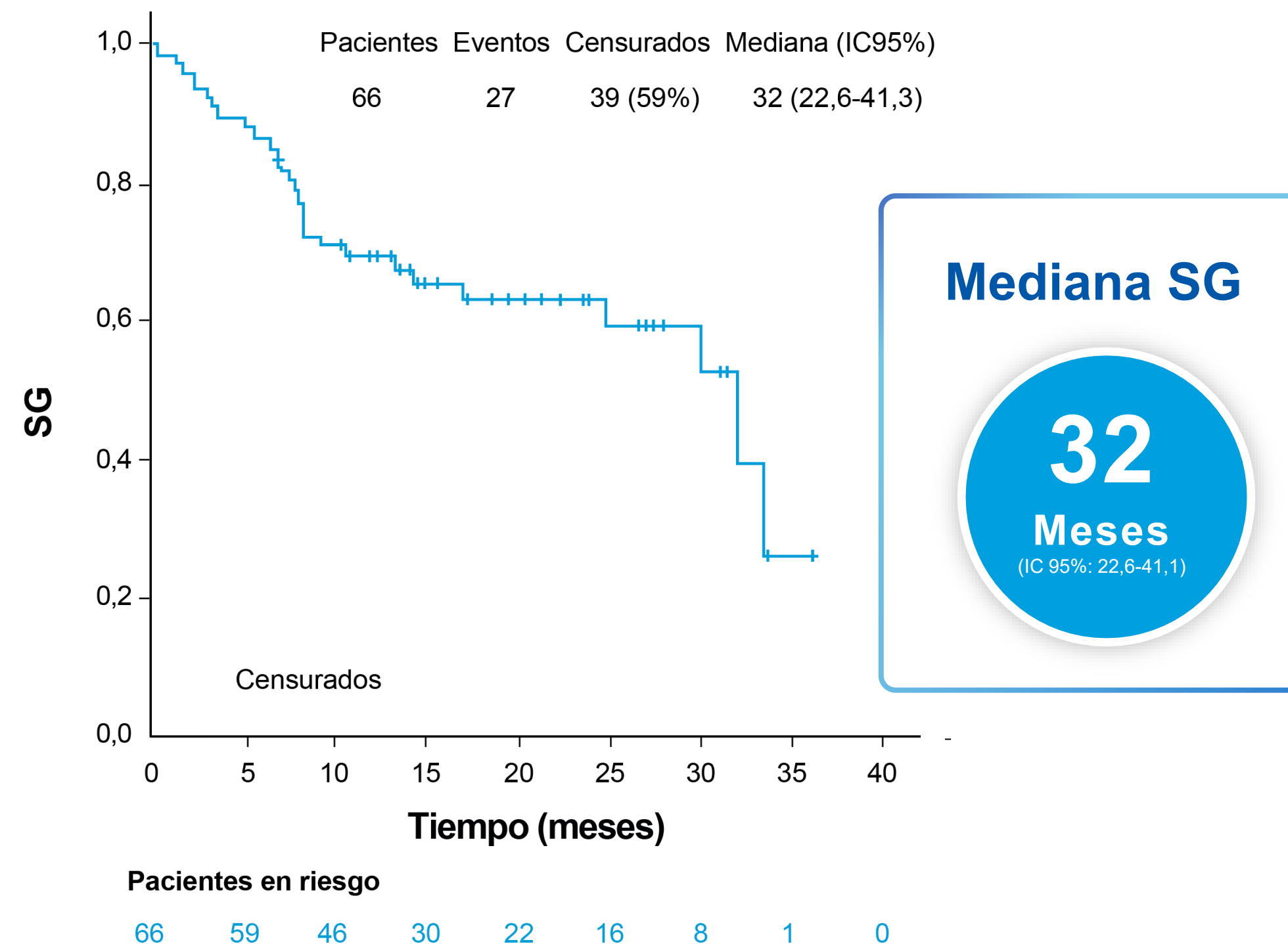
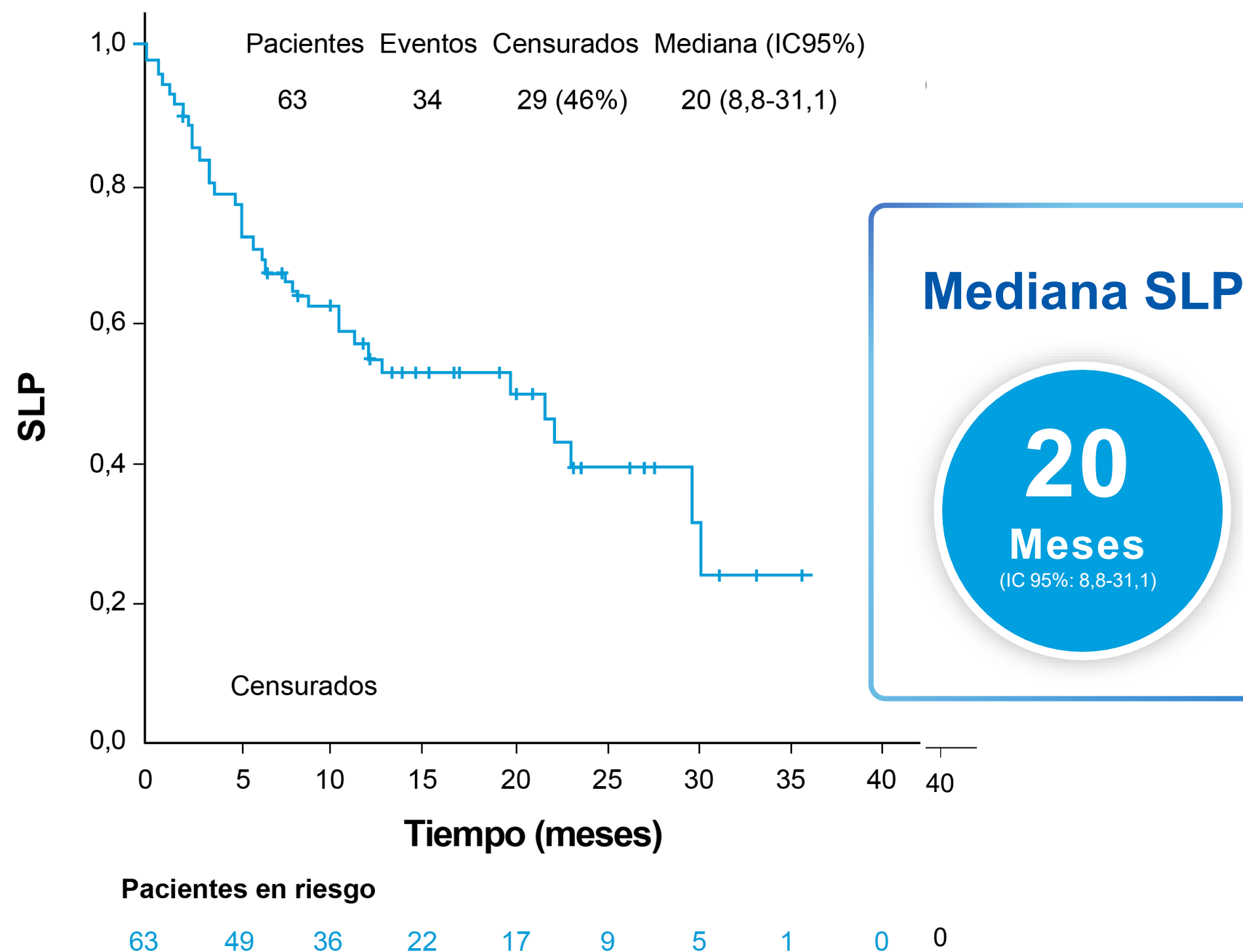
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **IQR:** rango intercuartílico (por sus siglas en inglés); **MIPI-s:** *simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* (Índice Pronóstico Internacional para Linfoma del Manto simplificado); **IQR:** inmunoterapia; **LCM:** linfoma de células del manto.

1. Sancho JM, et al. IBRORS-MCL study: a Spanish retrospective and observational study of relapsed/refractory mantle-cell lymphoma treated with ibrutinib in routine clinical practice. *Int J Hematol.* 2022;116(3):381-392; 2. Ficha técnica de ibrutinib.

ESTUDIO IBRORS – LCM¹

Eficacia de ibrutinib: SLP y SG

- En el momento del análisis, **24 pacientes (36,3%)** de los pacientes **seguían en tratamiento con ibrutinib¹**



Gráficas A y B extraídas de la Figura 2 de Sancho JM, *et al.* Int J Hematol. 2022. Puede consultar la figura completa al final del material.

Los pacientes fueron censurados en el momento del último análisis de seguimiento disponible si seguían vivos o la enfermedad no había progresado.¹

IC: intervalo de confianza; LCM: linfoma de células del manto; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

1. Sancho JM, et al. IBRORS-MCL study: a Spanish retrospective and observational study of relapsed/refractory mantle-cell lymphoma treated with ibrutinib in routine clinical practice. Int J Hematol. 2022;116(3):381-392.

ESTUDIO IBRORS – LCM¹

Perfil de seguridad^{#1}

- La mayoría de los eventos adversos eran **grado 1-2 (81%)¹**
- **No se reportaron FA* o sangrados grado ≥ 3 ¹**
- **6% de discontinuaciones por EAs¹**

- 19 pacientes requirieron 22 reducciones de dosis[‡], principalmente debido a EAs y en la mitad de los casos la dosis de ibrutinib fue retomada¹

Se confirma el perfil de seguridad favorable de ibrutinib sin señales de seguridad inesperadas^{#^1}

	Grado 1-2	Grado ≥ 3	Total
EAs no hematológicos, n (%)			
Infección	7 (10,6)	4 (6,1)	11 (16,7)
Diarrea	8 (12,1)	0	8 (12,1)
Artromialgia	5 (7,6)	0	5 (7,6)
Astenia	3 (4,5)	1 (1,5)	4 (6,1)
Edema	3 (4,5)	0	3 (4,5)
Transaminasas elevadas	2 (3)	0	2 (3)
Dolor abdominal	2 (3)	0	2 (3)
Ictus isquémico	0	2 (3)	2 (3)
Flatulencia	1 (1,5)	0	1 (1,5)
Erupción cutánea	1 (1,5)	0	1 (1,5)
Estreñimiento	1 (1,5)	0	1 (1,5)
FA*	1 (1,5)	0	1 (1,5)
Neoplasia	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Otros EAs cardiovasculares	1 (1,5)	0	1 (1,5)
Pérdida de peso	0	1 (1,5)	1 (1,5)
EAs hematológicos, n (%)			
Petequia/equimosis	8 (12,1)	0	8 (12,1)
Trombocitopenia	5 (7,6)	0	5 (7,6)
Neutropenia	2 (3)	3 (4,5)	5 (7,6)
Leucopenia	1 (1,5)	0	1 (1,5)

Los datos de la tabla representan el número de pacientes (%).

Tabla 3 extraída de Sancho JM, *et al.* Int J Hematol. 2022;116(3):381-392. Puede consultar la figura completa al final del material.

[#]Para más información del perfil de seguridad de IMBRUVICA®, consultar las secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica.

*Se han notificado fibrilación auricular, aleteo auricular y casos de taquiarritmia ventricular e insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con ibrutinib. En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a ibrutinib. En pacientes que desarrollan fibrilación auricular durante el tratamiento con ibrutinib se debe realizar una evaluación exhaustiva del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo y donde las alternativas a ibrutinib no son adecuadas, se debe considerar un tratamiento con anticoagulantes bajo control exhaustivo.²

[‡]El tratamiento con IMBRUVICA® se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier insuficiencia cardiaca de grado 2, arritmias cardiacas de grado 3, toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidades hematológicas de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), reanudar el tratamiento con IMBRUVICA® a la dosis recomendada.² Para más información ver 4.2 de la FT.

[^]En pacientes tratados con IMBRUVICA® se han observado infecciones (incluyendo septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Los pacientes deben someterse a observación para determinar si presentan fiebre, pruebas anormales de la función hepática, neutropenia e infecciones, y se debe aplicar un tratamiento adecuado contra las infecciones. Se debe considerar profilaxis de acuerdo a los estándares de tratamiento en pacientes que presenten un aumento de riesgo de infecciones oportunistas.² Para más información consultar 4.4 y 4.8 de la FT.

EAs: eventos adversos; **FA:** fibrilación auricular; **LCM:** linfoma de células del manto.

1. Sancho JM, *et al.* IBRORS-MCL study: a Spanish retrospective and observational study of relapsed/refractory mantle-cell lymphoma treated with ibrutinib in routine clinical practice. Int J Hematol. 2022;116(3):381-392; 2. Ficha técnica de ibrutinib.

ESTUDIO MANTLE-FIRST¹

RWE: *Real World Evidence*

1. Visco C, *et al.* Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia*. 2021;35(3):787-795.

ESTUDIO MANTLE-FIRST¹

Resultados en pacientes jóvenes con LCM R/R

Diseño del estudio¹



- Estudio retrospectivo internacional de **261 pacientes jóvenes** con **LCM R/R** para evaluar los **resultados** en estos pacientes **tras el tratamiento inicial con HD-AraC**, seguido de TAPH, cuando fuese apropiado.



- 261 pacientes** con LCM R/R tras primera línea con pautas basadas en citarabina a altas dosis + TAPH

Objetivos del estudio¹



- El **objetivo** de este análisis fue caracterizar los patrones posteriores de atención y la efectividad de los tratamientos¹

Tasas de respuesta¹

	RB	R-BAC	Ibrutinib	Otros
TRG	63%	73%	71%	37%
RC	43%	63%	38%	30%

Tabla elaborada a partir de datos extraídos de Visco C, *et al.* Leukemia. 2021;35(3):787-795.

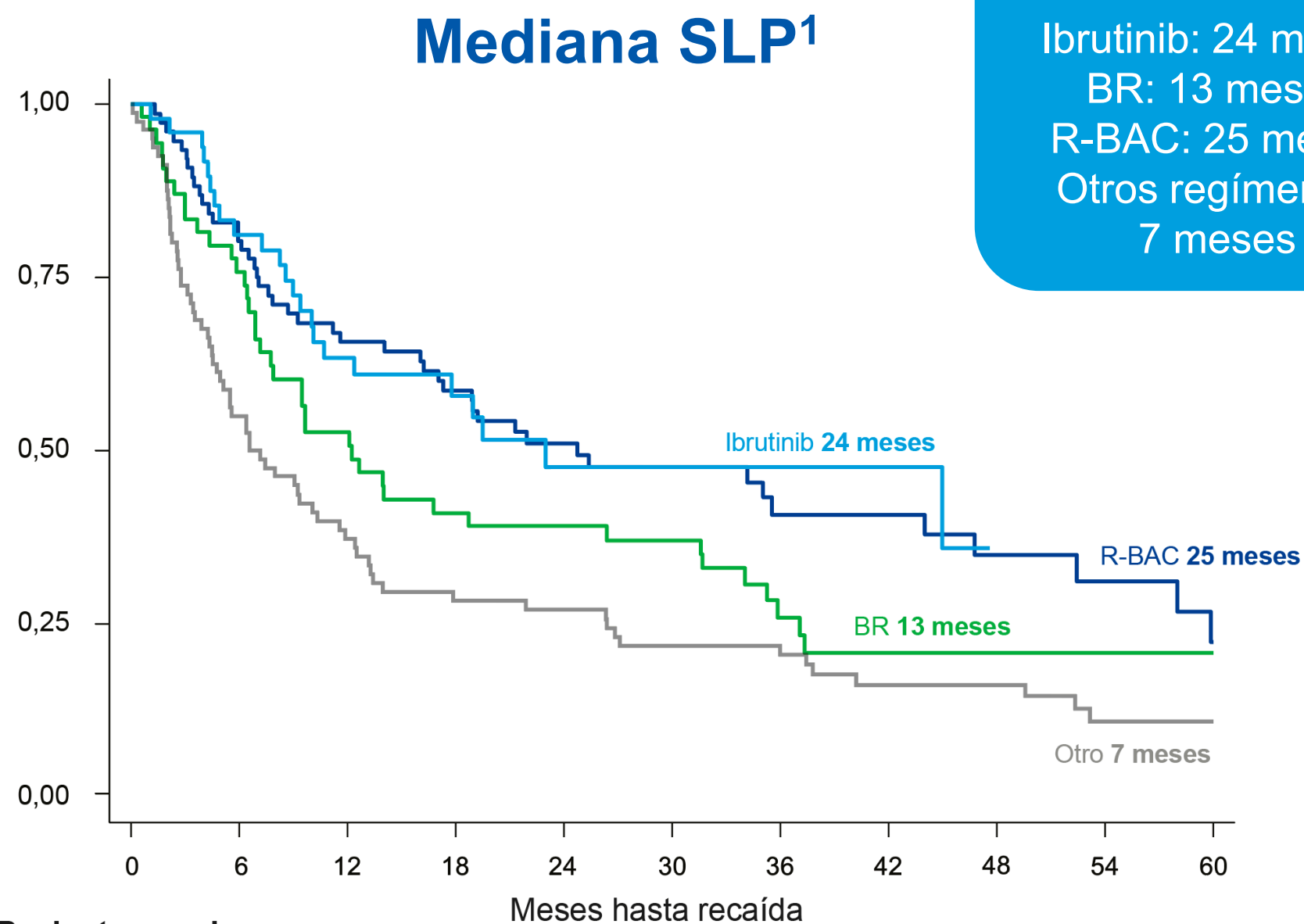
Para más información sobre el manejo de otros medicamentos mencionados, consultar sus respectivas Fichas técnicas.

HD-AraC: citarabina a altas dosis; **LCM:** linfoma de células del manto; **RC:** respuesta completa; **R-BAC:** rituximab, bendamustina y citarabina; **R/R:** en recaída o refractario; **TAPH:** trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; **TRG:** tasa de respuesta global.

1. Visco C, *et al.* Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. Leukemia. 2021;35(3):787-795.

ESTUDIO MANTLE-FIRST¹

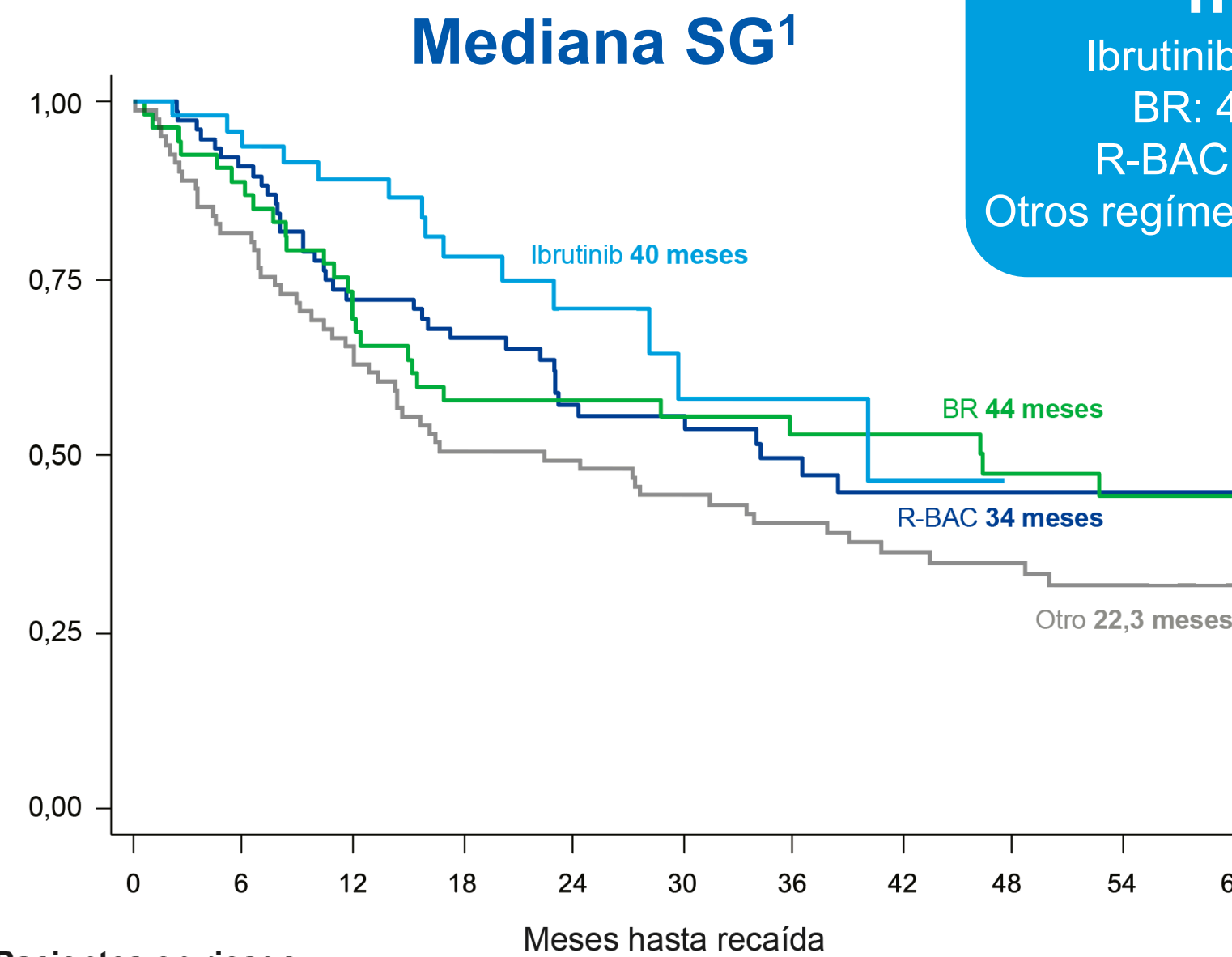
Resultados de SLP y SG



Pacientes en riesgo

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
R-BAC	76	61	48	40	29	26	16	14	12	7	5
BR	54	39	27	21	20	18	10	8	8	6	5
Ibru	49	38	27	19	10	7	6	4	0	0	0
Otro	81	44	29	22	21	17	16	10	10	6	5

Gráfica B extraída de la Figura 1 de Visco C, *et al.* Leukemia. 2021;35(3):787-795. Puede consultar la figura completa al final del material.



Pacientes en riesgo

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
R-BAC	76	69	53	47	35	31	21	18	15	11	10
BR	54	46	36	30	29	26	21	20	17	13	11
Ibru	50	43	36	26	15	9	6	4	0	0	0
Otro	81	66	51	41	40	36	31	24	23	18	13

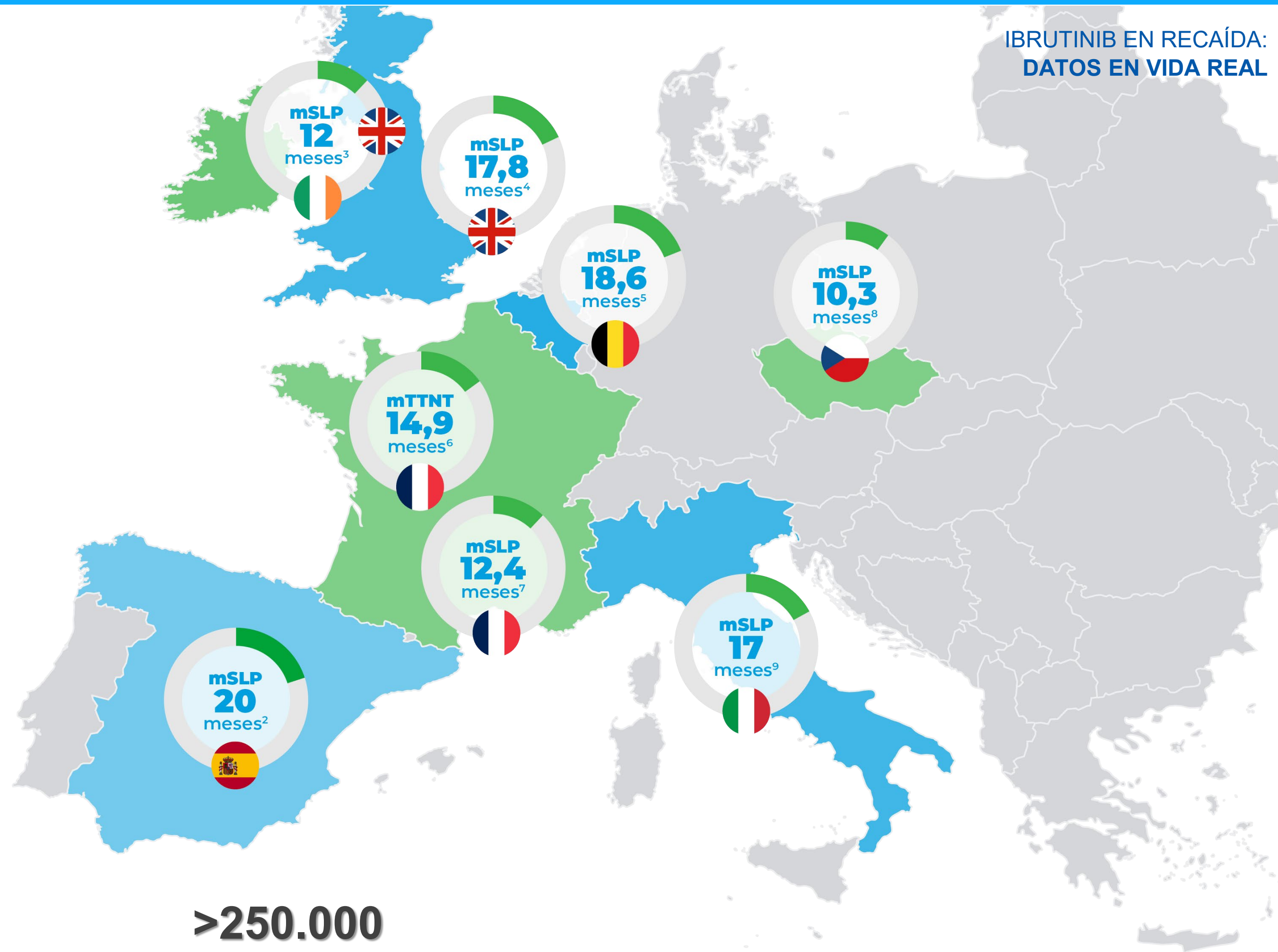
Gráfica A extraída de la Figura 1 de Visco C, *et al.* Leukemia. 2021;35(3):787-795. Puede consultar la figura completa al final del material.

Para mayor información acerca de los fármacos mostrados, consultar sus respectivas fichas técnicas disponibles en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

RB: rituximab y bendamustina; **R-BAC:** rituximab, bendamustina y citarabina; **R/R:** en recaída o refractario; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión.

1. Visco C, *et al.* Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. Leukemia. 2021;35(3):787-795.

Eficacia en vida real en pacientes con LCM R/R tratados con ibrutinib



>250.000

pacientes tratados con ibrutinib en LLC, LCM y MW⁷

LCM: linfoma de células del manto; mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión; R/R: recaída o refractario.

1. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento del linfoma de células del manto. Disponible en [último acceso diciembre 2025: https://www.geltalmo.com/images/Guía_LCM_OK_ACTUALIZADO_08.08.2022_v2.pdf].
2. Sancho JM, *et al.* Int J Hematol. 2022;116(3):381-392. 3. McCulloch R, *et al.* Br J Haematol. 2021;193(2):290-298. 4. Tucker D, *et al.* Br J Haematol. 2021;192(6):1035-1038. 5. Janssens A, *et al.* Clin Hematol Int. 2022;4(4):133-143.
6. Choquet S, *et al.* Ann Hematol. 2024;103:2969-2981. 7. Dartigeas C, *et al.* Clin Hematol Int. 2022;4(3):65-74. 8. Obr A, *et al.* Ann Hematol. 2023;102(1):107-115. 9. Cencini E, *et al.* Am J Blood Res. 2021;11(4):373-383.

CONCLUSIONES IBRUTINIB EN 2L

- Los **datos en vida real con ibrutinib** en pacientes con LCM R/R respaldan la **eficacia y seguridad*** a largo plazo de ibrutinib en monoterapia¹
- Además, muestran un **perfil de tolerabilidad*** y unos **resultados de supervivencia consistentes** con los de los ensayos clínicos²⁻⁶
- Así, ibrutinib representa un **avance significativo en LCM** y debería ser **considerado como estándar de tratamiento en 2L**, independientemente de la respuesta inicial del paciente a la primera línea de tratamiento¹

*Para más información del perfil de seguridad de IMBRUVICA®, consultar las secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica.

#El tratamiento con IMBRUVICA® se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier insuficiencia cardíaca de grado 2, arritmias cardíacas de grado 3, toxicidad no hematológica de grado ≥3, neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidades hematológicas de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), reanudar el tratamiento con IMBRUVICA® a la dosis recomendada.11 Para más información ver 4.2 de la FT.

2L: segunda línea; **IQT:** inmunoterapia; **LCM:** linfoma de células del manto; **R/R:** en recaída o refractario; **RC:** respuesta completa; **SLP:** supervivencia libre de progresión.

1. Dreyling M, *et al.* Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. *HemaSphere*. 2022;6(5):e712.

2. Sancho JM, *et al.* IBRORS-MCL study: a Spanish retrospective and observational study of relapsed/refractory mantle-cell lymphoma treated with ibrutinib in routine clinical practice. *Int J Hematol*. 2022;116(3):381-392; 3. Visco C, *et al.* Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia*. 2021;35(3):787-795; 4. Tucker D, *et al.* The 5-year follow-up of a real-world observational study of patients in the United Kingdom and Ireland receiving ibrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2021;192(6):1035-1038. 5. Broccoli A, *et al.* Italian real life experience with ibrutinib: results of a large observational study on 77 relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Oncotarget*. 2018;9(34):23443-23450; 6. Jeon YW, *et al.* Clinical outcomes for ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma in real-world experience. *Cancer Medicine*. 2019; 8:6860-6870;

IBRUTINIB EN 1L: ESTUDIO TRIANGLE

TRIANGLE: TRATAMIENTOS BASADOS EN IBRUTINIB VS. TAPH COMO ESTÁNDAR DE TRATAMIENTO EN 1L EN PACIENTES CON LCM CANDIDATOS A TRASPLANTES¹

IBRUTINIB EN PRIMERA LÍNEA:
ESTUDIO TRIANGLE

Ensayo de confirmación de superioridad de fase III, iniciado por investigadores, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de tres grupos y grupos paralelos, de la Red Europea de Linfoma de Células del Manto¹

N = 870¹

Criterios de elegibilidad¹

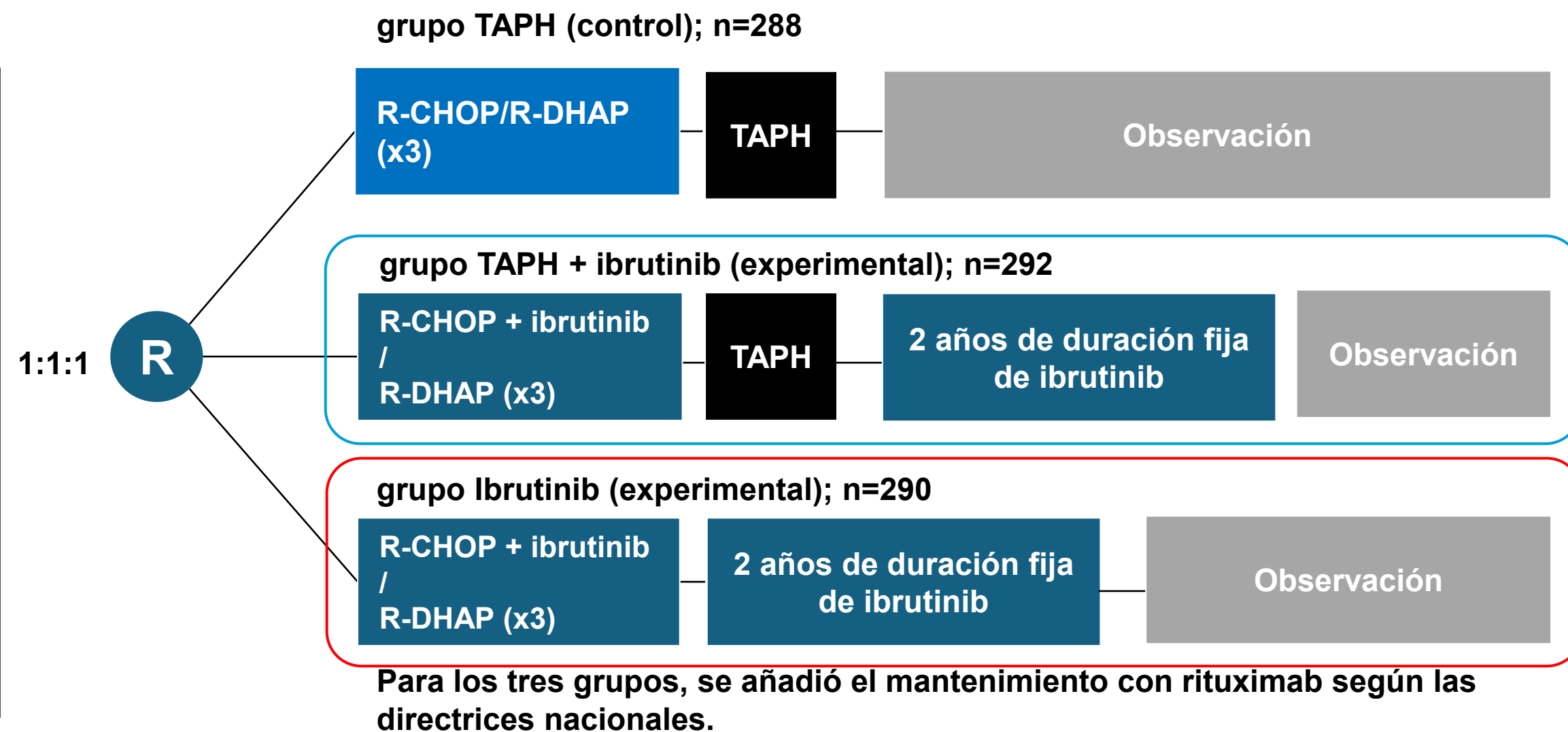
- Pacientes con LCM no tratados
- 18–65 años
- Ann Arbor estadio II-IV.
- Estado funcional ECOG ≤2.
- ≥1 lesión medible.
- Candidato a TAPH

Objetivo principal¹

- Supervivencia libre de fracaso*

Objetivos secundarios

- Supervivencia global
- SLP
- Duración de la remisión
- Tasas de remisión
- Conversión de remisión parcial a remisión completa



Adaptado de Dreyling M *et al.* 2024^{#1}

1L: primera línea; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo del Este; I-R-CHOP: ibrutinib-R-CHOP; R-CHOP: rituximab-ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, vincristina, prednisona; R-DHAP: rituximab-dexametasona, citarabina en dosis altas, cisplatino; LCM: linfoma de células del manto; SLF: supervivencia libre de fallo.

*Definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la estabilización de la enfermedad al final de la inmunoterapia de inducción, la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. La supervivencia libre de fracaso representa una supervivencia libre de fallo modificada, contando además como evento la estabilización de la enfermedad al final de la inducción.¹

[#]Los resultados del brazo de la combinación no autorizada de ibrutinib + TAPH no se incluyen en este material (n= 292 pacientes)

¹. Dreyling M, *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;403(10441):2293-2306.

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES*1

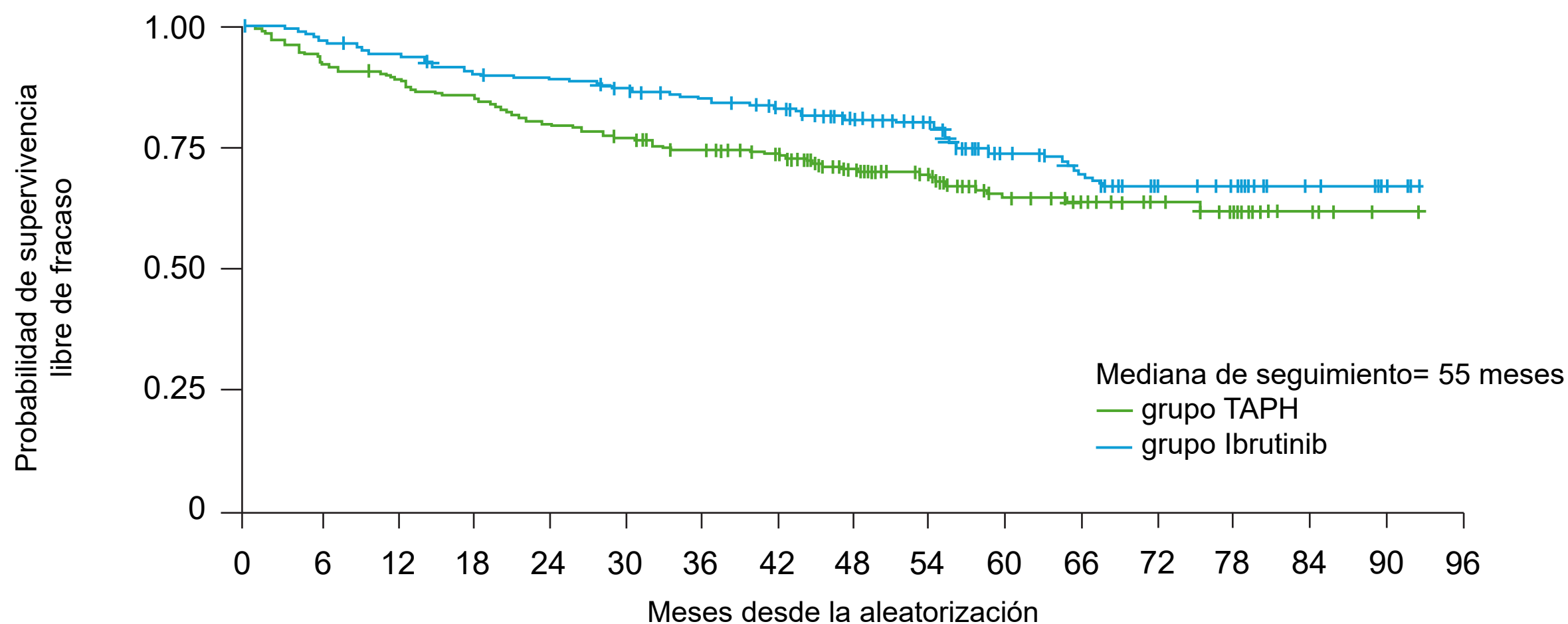
	Grupo TAPH	Grupo TAPH + ibrutinib	Grupo Ibrutinib
Edad (años) ‡	57 (52–61)	57 (52–61)	57,5 (52–61)
Sexo			
Hombre	218 (76%)	216 (74%)	228 (79%)
Mujer	70 (24%)	76 (26%)	62 (21%)
Raza			
Blanca	283 (98%)	283 (97%)	290 (100%)
Otra	5 (2%)	9 (3%)	0 (0%)
Histología			
Linfoma de células del manto	286 (99%)	288 (99%)	288 (99%)
Estadío Ann Arbor			
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%)
Síntomas B	72/285 (25%)	78/290 (27%)	87/285 (31%)
ECOG PS			
0	213 (74%)	213 (73%)	208 (72%)
1	70 (24%)	77 (26%)	77 (27%)
2	5 (2%)	2 (1%)	5 (2%)
LDH/ULN	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%)
Leucocitos (G/L)	7,34 (5,50–10,91)	7,09 (5,28–11,11)	7,4 (5,77–11,92)
Puntuación MIPI	5,62 (5,40–5,91)	5,64 (5,35–5,95)	5,61 (5,39–5,92)
Bajo	168 (58%)	168 (58%)	168 (58%)
Intermedio	79 (27%)	80 (27%)	77 (27%)
Alto	41 (14%)	44 (15%)	45 (16%)
Índice Ki-67 (%)	18 (n=249)(10–38)	18 (n=262)(12–40)	18,5 (n=259)(10–35)
Índice Ki-67 ≥30%	81/249 (33%)	81/262 (31%)	82/259 (32%)
Citología blastoide	28/253 (11%)	34/261 (13%)	31/265 (12%)
Expresión P53 >50%	21/183 (11%)	25/175 (14%)	31/189 (16%)
Biología de alto riesgo	31/185 (17%)	37/179 (21%)	44/192 (23%)

ECOG PS: estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: lactato deshidrogenasa; MIPI: índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto; ULN: límite superior de lo normal. *Los datos son n (%), o n/N (%), o mediana (IQR). ‡Un paciente de 68 años y otro de 66 años fueron asignados aleatoriamente al grupo de TAPH + ibrutinib; histología de los pacientes con linfoma no de células del manto: un linfoma folicular y una leucemia linfocítica crónica en el grupo de TAPH, un linfoma no especificado, un linfoma no Hodgkin no especificado, un linfoma de la zona marginal esplénica y un linfoma de la zona marginal en el grupo de TAPH + ibrutinib, y un linfoma difuso de células B grandes y una leucemia de células peludas en el grupo de ibrutinib. 1. Dreyling M, 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;403(10441):2293-2306.

IBRUTINIB + IQT OFRECE UNA SUPERVIVENCIA LIBRE DE FALLO SUPERIOR VS. TAPH + IQT¹

IBRUTINIB EN PRIMERA LÍNEA:
ESTUDIO TRIANGLE

Objetivo principal: Supervivencia libre de fracaso¹



81%

Tasa de SLF a 4 años en pacientes con LCM tratados con ibrutinib + IQT vs. 70% de los pacientes con TAPH + IQT¹

HR (TAPH vs. I) = 1,29; *two-sided retrospective* p=0,0208¹

Número en riesgo

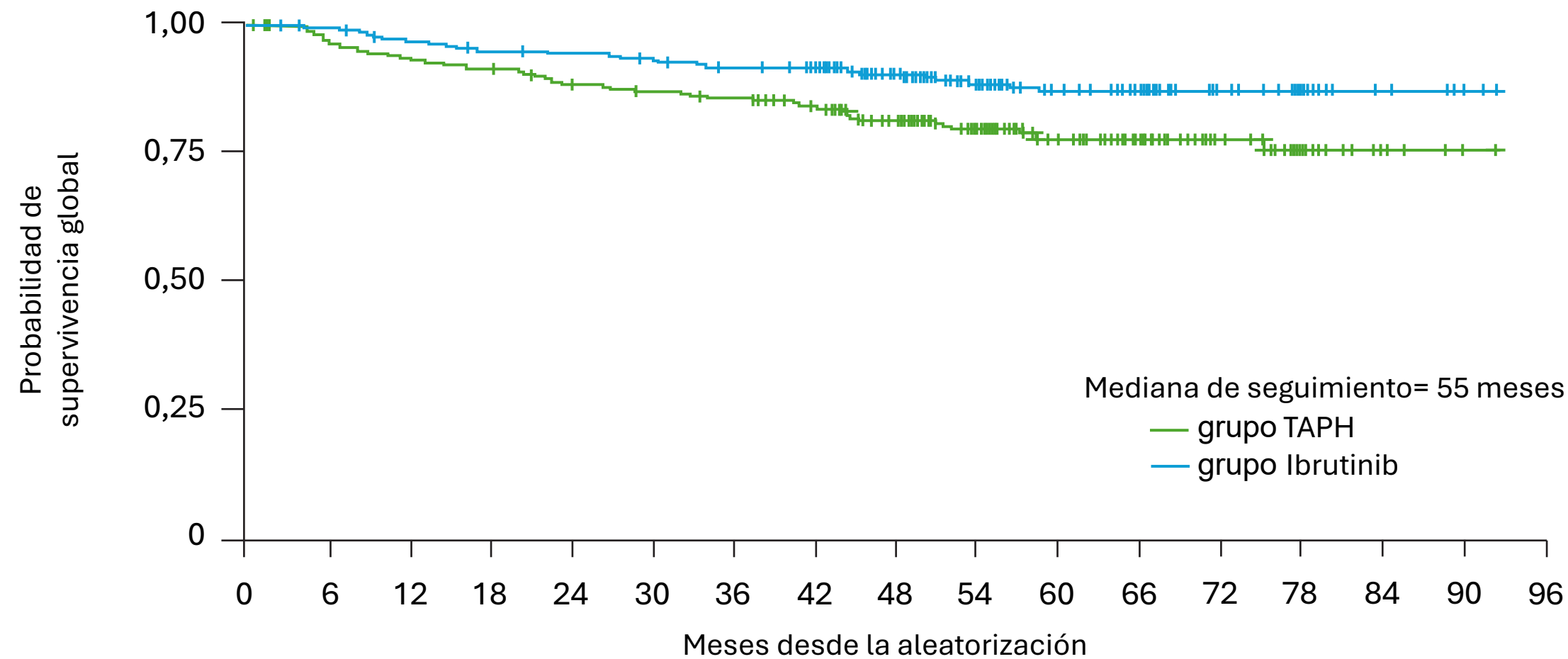
TAPH + IQT	288	255	245	235	219	211	200	187	158	121	74	57	32	20	4	1	0
Ibrutinib + IQT	290	273	263	250	246	237	228	213	167	129	89	67	31	20	7	2	0

Adaptado de Dreyling M *et al.* 2024¹

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; ASH: Sociedad Americana de Hematología; IC: intervalo de confianza; IQT: inmunoterapia; HR: razón de riesgos; LCM: linfoma de células del manto; SLF: supervivencia libre de fracaso.
1. Dreyling M, *et al.* 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. Presented at ASH 2024; December 7–10; San Diego, USA. #240.

IBRUTINIB + IQT OFRECE UNA SUPERVIVENCIA GLOBAL SIGNIFICATIVAMENTE SUPERIOR VS. TAPH + IQT¹

Objetivos secundario: Supervivencia global¹



Número en riesgo

TAPH + IQT	288	270	260	255	243	238	233	222	186	145	92	73	41	23	5	1	0
Ibrutinib + IQT	290	282	273	266	264	259	253	243	194	147	101	78	41	21	7	2	0

90%

Tasa de supervivencia global a 4 años en pacientes con LCM tratados con ibrutinib + IQT vs. 81% pacientes con TAPH + IQT pacientes¹

(HR 0,565; *two-sided* p=0.0019)¹

Adaptado de Dreyling M *et al.* 2024^{1*}

*Los resultados del brazo de la combinación no autorizada de ibrutinib + TAPH no se incluyen en este material (n= 292 pacientes)

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; ASH: Sociedad Americana de Hematología; IC: intervalo de confianza; IQT: inmunoterapia; HR: razón de riesgos; LCM: linfoma de células del manto.

1. Dreyling M, *et al.* 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. Presented at ASH 2024; December 7–10; San Diego, USA. #240.

EN LA FASE DE INDUCCIÓN, LA COMBINACIÓN DE IBRUTINIB CON EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR BASADO EN IQT NO INCREMENTÓ LA TOXICIDAD¹

IBRUTINIB EN PRIMERA LÍNEA:
ESTUDIO TRIANGLE

Frecuencia de pacientes con al menos un evento adverso de grado 3-5 durante la inducción¹

	IQT (n=287)	Ibrutinib + IQT (n=579)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	203 (71%)	438 (76%)
Disminución del recuento plaquetario	169 (59%)	351 (61%)
Disminución del recuento de neutrófilos	135 (47%)	288 (50%)
Anemia	62 (22%)	140 (24%)
Disminución de los glóbulos blancos	44 (15%)	88 (15%)
Neutropenia febril	25 (9%)	70 (12%)
Disminución del recuento de linfocitos	15 (5%)	38 (7%)
Trastornos gastrointestinales	36 (13%)	70 (12%)
Nauseas	13 (5%)	17 (3%)
Vómitos	10 (3%)	18 (3%)
Diarrea	7 (2%)	21 (4%)
Infecciones e infestaciones	26 (9%)	72 (12%)
Trastornos metabólicos y de nutrición	19 (7%)	75 (13%)
Hipopotasemia	4 (1%)	34 (6%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	16 (6%)	37 (6%)
Fatiga	6 (2%)	15 (3%)
Investigaciones	11 (4%)	42 (7%)
Trastornos renales y del tracto urinario	14 (5%)	38 (7%)
Lesión renal aguda	12 (4%)	35 (6%)
Enfermedades vasculares	13 (5%)	32 (6%)
Hipertensión	8 (3%)	24 (4%)
Trastornos del Sistema nervioso	9 (3%)	28 (5%)
Enfermedades cardíacas	6 (2%)	19 (3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	8 (3%)	17 (3%)

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de acontecimientos adversos de grado 3-5 con la adición de ibrutinib al estándar de tratamiento IQT¹

Adaptado de Dreyling M *et al.* 2024¹

IQT: inmunoterapia.

1. Dreyling M, *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;403(10441):2293-2306.

IBRUTINIB + IQT TIENE UN PERFIL DE TOXICIDAD MÁS FAVORABLE VS. TAPH + IQT DURANTE EL TRATAMIENTO DE DURACIÓN FIJA^{1,2}

Frecuencia de pacientes con al menos un EA* de grado 3-5 por tratamiento durante los primeros 4 meses de mantenimiento sin TAPH y un mes antes y 3 meses después del TAPH²

EAs	Ibrutinib a dosis fijas (N=269)		TAPH + IQT (N=495)	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	41	15%	329	66%
Disminución del recuento de neutrófilos	35	13%	208	42%
Disminución del recuento de plaquetas	2	1%	250	51%
Anemia	1	0%	112	23%
Neutropenia febril	1	0%	111	22%
Disminución de los glóbulos blancos	5	2%	86	17%
Disminución de linfocitos	1	0%	16	3%
Infecciones e infestaciones	11	4%	98	20%
Sepsis	0	0%	23	5%
Infección pulmonar	4	1%	22	4%
Infecciones y infestaciones – Otra, específica	0	0%	17	3%
Infección relacionada con el dispositivo	1	0%	14	3%
Trastornos gastrointestinales	7	3%	106	21%
Mucositis oral	2	1%	43	9%
Nauseas	0	0%	27	5%
Diarrea	2	1%	22	4%
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	3	1%	105	21%
Mucosal inflammation	1	0%	87	18%
Fiebre	0	0%	17	3%
Trastornos metabólicos y de nutrición	2	1%	50	10%
Hipopotasemia	0	0%	23	5%
Disminución del apetito	0	0%	19	4%
Investigaciones	0	0%	28	6%
Reducción de la GGT	0	0%	15	3%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	0	0%	23	5%
Enfermedades vasculares	2	1%	16	3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1	0%	13	3%

Reducción de la incidencia de toxicidad aguda con el grupo de ibrutinib frente al grupo de TAPH^{1,2}

EA: evento adverso; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; IQT: inmunoterapia; GGT: gamma-glutamil transferasa.

*por clase de órgano del sistema (ocurrió en al menos el 3 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento) y términos preferidos (ocurrió en al menos el 3 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento).

1. Dreyling M, 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;403(10441):2293-2306. 2. Dreyling M, 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;403(10441):2293-2306. Supplemental material.







ADMINISTRACIÓN DE IBRUTINIB + IQT PARA EL TRATAMIENTO DEL LCM

IBRUTINIB EN PRIMERA LÍNEA:
ESTUDIO TRIANGLE





Inducción

6 ciclos alternos de 21 días de ibrutinib + R-CHOP y R-DHAP#1

ibrutinib + R-CHOP¹ (Ciclos 1, 3 y 5)

		Días																					
Fármaco	Dosis	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
 Rituximab	375 mg/m ²	○	○																				
 Ciclofosfamida	750 mg/m ²		○																				
 Doxorubicina	50 mg/m ²		○																				
 Vincristina	1,4 mg/m ²		○																				
 Prednisona	100 mg		○	○	○	○	○																
 Ibrutinib	560 mg		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

R-DHAP¹ (Ciclos 2, 4, y 6)

		Días																					
Fármaco	Dosis	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
 Rituximab	375 mg/m ²	○	○																				
 Dexametasona	40 mg/m ²		○	○	○	○																	
 Citarabina	2x2 g/m ² durante 3 h cada 12 h			○																			
 Cisplatino*	100 mg/m ² durante 24h		○																				

 IV  Oral

Ibrutinib de duración fija durante 2 años
560 mg de ibrutinib una vez al día durante 24 meses¹

#Esquema de tratamiento del estudio triangle.

*Como alternativa, oxaliplatino intravenoso 130 mg/m² el día 1.

IQT: inmunoterapia; LCM: linfoma de células del manto; R-CHOP: rituximab-ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, vincristina, prednisona; R-DHAP: rituximab-dexametasona, citarabina en dosis altas, cisplatino.

1. Dreyling M, *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;403(10441):2293-2306.

EL ENSAYO TRIANGLE DEMOSTRÓ QUE LA ADICIÓN DE IBRUTINIB A LA IQT MEJORA LA SLF Y CUESTIONA LA NECESIDAD DEL TAPH COMO PARTE DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN 1L PARA PACIENTES JÓVENES CON LCM^{1,2}



Ibrutinib mejora significativamente la supervivencia global (SG a 4 años, 90% frente a 81%) y reduce el riesgo de muerte en un 43% (HR, 0,565; p bilateral = 0,0019) vs. TAPH²



Ibrutinib ofrece una supervivencia libre de fallo significativamente superior en comparación con el TAPH sin la carga del trasplante (SLP a 4 años, 81 % frente a 70 %, HR 1,29; p retrospectivo bilateral = 0,0208)²

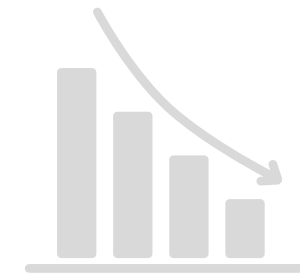


Ibrutinib es un tratamiento a dosis fijas con un perfil de seguridad bien tolerado que alivia a los pacientes de la carga aguda y las toxicidades asociadas con TAPH^{1,3}

CONCLUSIONES DE IBRUTINIB EN 1L:



No es necesaria la hospitalización para el TAPH^{1,2}



Menor uso de los servicios de salud²



Sin toxicidad relacionada con el TAPH²



Menor carga económica^{2,3}



Simplificación del recorrido del paciente¹

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; IQT: inmunoterapia.

1. Dreyling M, *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;403(10441):2293-2306. 2. Widmer F, *et al.* R-hyper-CVAD versus R-CHOP/cytarabine with high-dose therapy and autologous haematopoietic stem cell support in fit patients with mantle cell lymphoma: 20 years of single-center experience. *Ann Hematol.* 2018;97(2):277-287. 3. Mayerhoff L, *et al.* Cost associated with hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective claims data analysis in Germany. *J Comp Eff Res.* 2019;8(2):121-131.

CONCLUSIONES IBRUTINIB EN LCM

El LCM sigue siendo un subtipo de linfoma difícil de tratar debido a la gran variabilidad de su evolución clínica. Ibrutinib representa un **avance significativo en el tratamiento** de este linfoma.¹

Ibrutinib es el tratamiento estándar en LCM R/R.²

El estudio Triangle permite desplazar el TAPH y define un nuevo estándar de tratamiento en primera línea en pacientes jóvenes y fit.³

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; **1L:** primera línea; **LCM:** linfoma de células del manto; **R/R:** en recaída o refractario; **RC:** respuesta completa.

1. Rule S, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol.* 2017;179(3):430-438. 2. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento del linfoma de células del manto. Disponible en [último acceso enero 2026: https://www.geltamo.com/images/Guia_LCM_OK_ACTUALIZADO_08.08.2022_v2.pdf] 3. Dreyling M, 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;403(10441):2293-2306.

FICHA TÉCNICA

Ficha técnica de Ibrutinib disponible [AQUÍ](#)

Gracias

Johnson&Johnson

ANEXOS

ANEXO

Tabla 1. Diagnóstico histopatológico y molecular

Estudio histopatológico	Estudio genético y molecular ampliado
<ul style="list-style-type: none"> ⦿ Diagnóstico básico en tejido con la demostración de la sobreexpresión de CCND1 con un sustrato morfológico y fenotípico compatible con LCM, es recomendable evaluar la expresión de SOX11 ⦿ Valoración variante citológica (clásica, blastoide, pleomórfica, de célula pequeña) ⦿ Determinación expresión Ki67 y TP53 	<ul style="list-style-type: none"> ⦿ Opcionalmente demostrar la t(11;14) por estudio citogenético convencional o estudio FISH. En estos estudios se recomiendan las sondas de tipo <i>break-apart</i> ⦿ Si posible, también valorar sobreexpresión <i>CCND1</i> en sangre periférica o médula ósea por estudios de PCR cuantitativa ⦿ Si posible, determinar las alteraciones en <i>TP53</i> (deleciones, mutaciones)
<p><i>Casos ciclina D1 negativos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ⦿ Determinación expresión SOX11 ⦿ Determinación expresión CCND2 y CCND3 	<ul style="list-style-type: none"> ⦿ Reordenamientos <i>CCND2/CCND3</i> con genes de inmunoglobulinas (incluyendo traslocaciones crípticas con el <i>enhancer</i> IGK/L)
<p><i>Formas leucémicas no nodales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ⦿ Con frecuencia son variantes de célula pequeña con una menor expresión de CD5 y pueden expresar CD200 y CD23 ⦿ Expresión SOX11 negativa o baja 	<ul style="list-style-type: none"> ⦿ Menor número de alteraciones citogenéticas ⦿ Perfil de expresión génica característico analizado con el ensayo de NanoString L-MCL16 ⦿ Alto número de mutaciones de IGHV (homología < 98%)

ANEXO

Tabla 2. Factores pronósticos en LCM (Adaptado de Silkenstedt et al 2021).¹³

Clínicos	Biológicos
Edad	Expresión SOX11
Estado general	Alteraciones <i>TP53</i> (mut/del/IHQ)
Estadio clínico (I-II vs. III-IV)	Alteraciones <i>MYC</i>
LDH y β 2-microglobulina séricas	Otras mutaciones: <i>NOTCH1</i> <i>CDKN2A</i> <i>NSD2 (WHSC1)</i> <i>CCDN1</i>
Índice pronóstico MIPI	Relacionadas con el tratamiento: <i>BIRC3</i> y <i>CARD11</i> (ibrutinib) <i>SMARC4</i> (venetoclax)
Afectación del SNC al diagnóstico	
Patrón enfermedad: nodal vs. no nodal	
Histológicos: Variante clásica vs. blastoide/pleomórfica Ki67 (< 30% vs. > 30%) Perfil de expresión ARN MCL35	Alta complejidad genómica
	Evaluación EMR
LDH: lactato deshidrogenasa, MIPI: <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i> , SNC: sistema nervioso central, ARN: ácido ribonucleico, EMR: enfermedad mínima residual	

ANEXO

Tabla 5. Índice pronóstico en linfoma de células del manto: MIPI y MIPIc

MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*)

MIPI	Grupo de riesgo	Supervivencia mediana
< 5,7	Bajo	no alcanzada
5,70-6,19	Intermedio	51 meses
≥6,20	Alto	29 meses

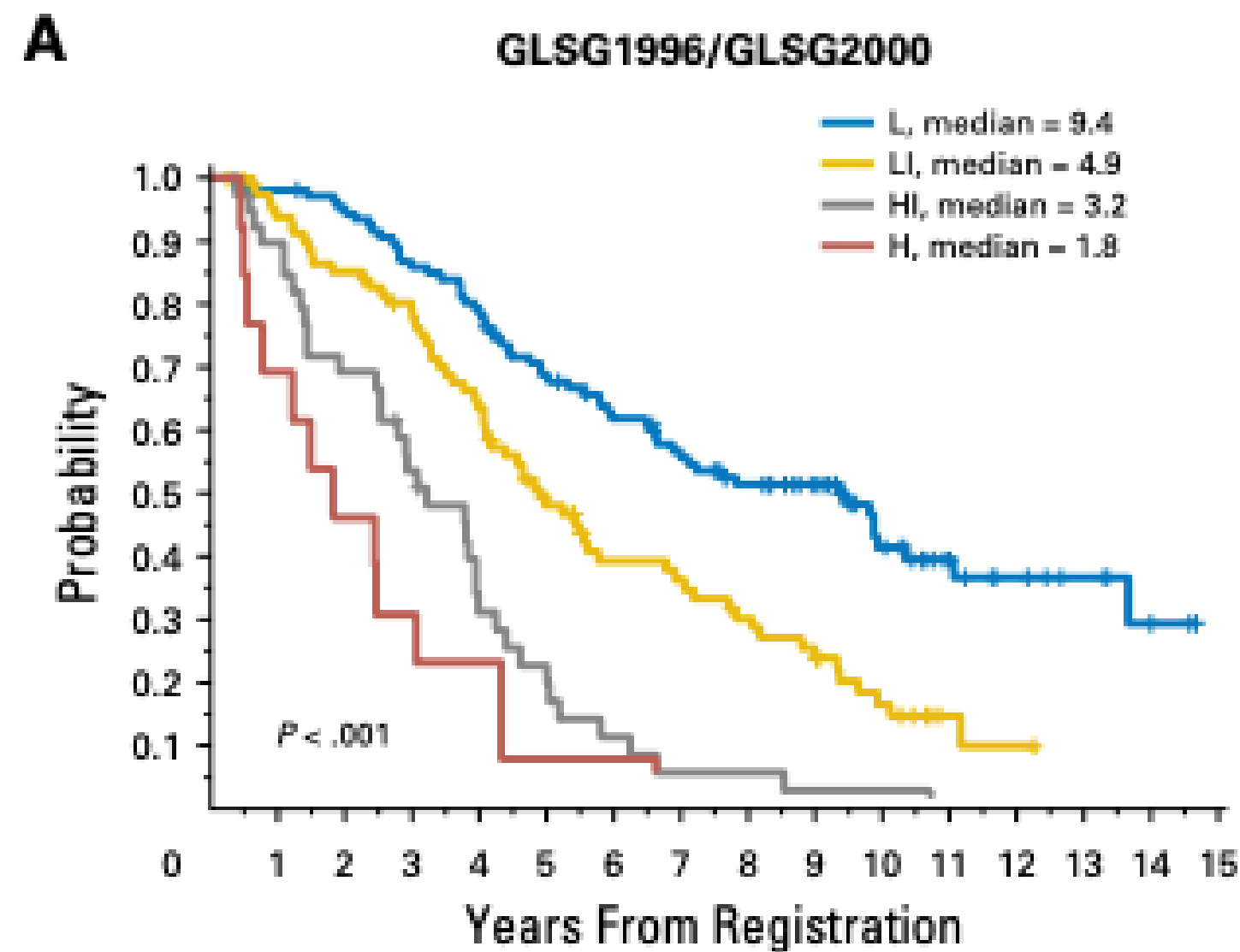
Variables: Edad, ECOG, LDH y recuento leucocitario.
Cálculo en web: www.european-mcl.net/Scores

MIPIc (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index - combinado*)

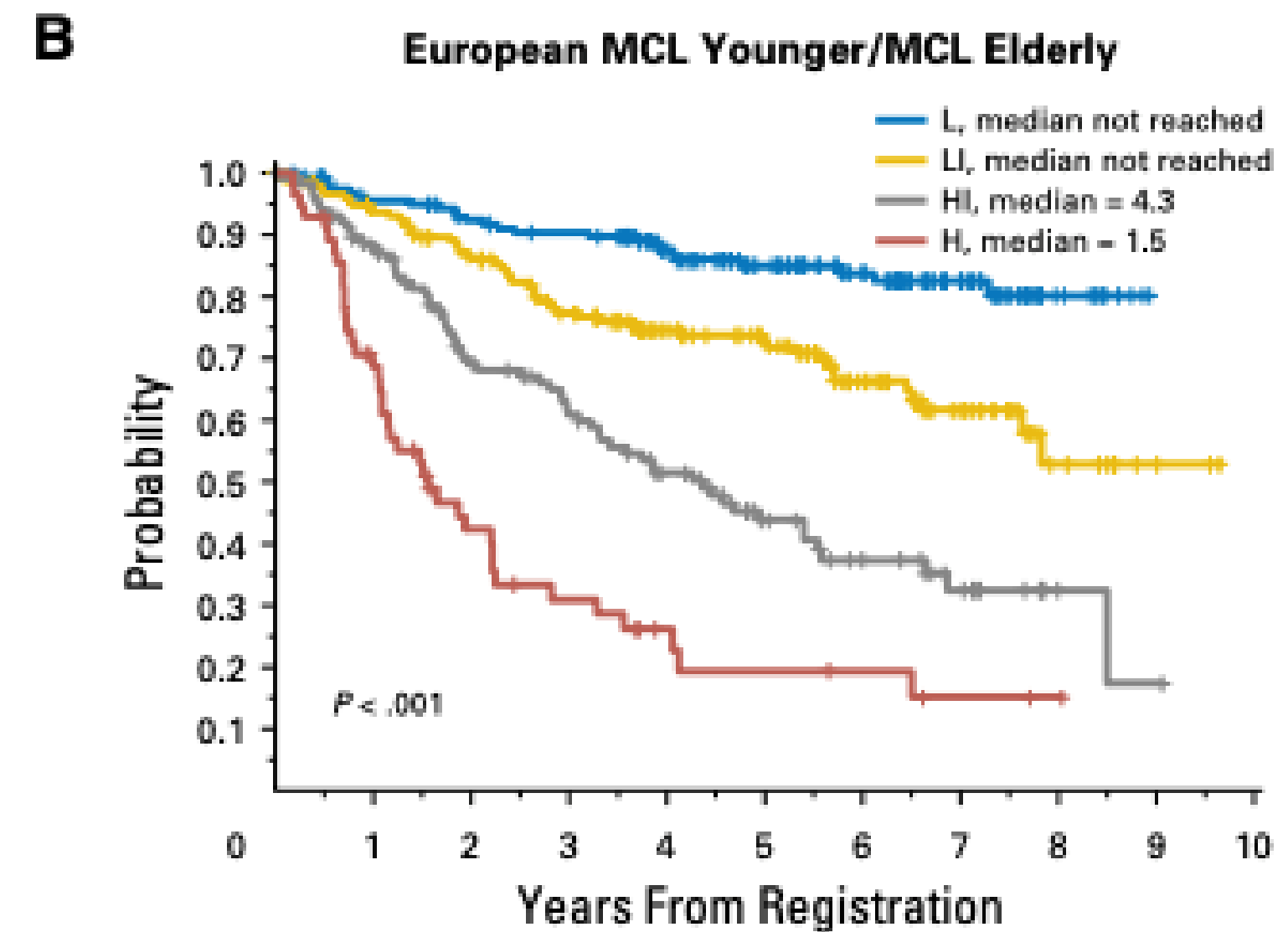
MIPIc (Suma MIPI y Ki67)	MIPI (grupo de riesgo)	Ki67 (punto corte 30%)
Bajo (0)	Bajo (0)	<30% (0)
Bajo-Intermedio (1)	Bajo (0)	≥30% (1)
Bajo-Intermedio (1)	Intermedio (1)	<30% (0)
Intermedio-Alto (2)	Intermedio (1)	≥30% (1)
Intermedio-Alto (2)	Alto (2)	<30% (0)
Alto (3)	Alto (2)	≥30% (1)

MIPI-c supervivencia global a los 5 años: bajo riesgo 85%, bajo-intermedio 72%, intermedio-alto 43% y alto riesgo 17%
(supervivencia libre de progresión con datos similares)

ANEXO



No. at risk	
L	109 105 101 91 84 71 62 53 46 39 24 14 10 7 3
LI	84 76 69 62 50 35 28 24 19 15 9 3 2 1
HI	40 35 27 20 11 8 4 2 2 1 1 0
H	13 9 6 4 3 1 1 0



No. at risk	
L	162 147 139 134 110 86 65 40 11 0
LI	175 158 139 118 90 78 48 30 9 2
HI	116 96 69 57 43 28 18 11 2 1
H	55 34 18 12 7 5 4 2 1 0

ANEXO

TABLE 3. Groups of Risk Factors That May Influence Outcome in Newly Diagnosed and Previously Treated Patients With MCL

Clinical Course	Newly Diagnosed MCL	Previously Treated Relapsed or Refractory MCL ^a
Ultra-high risk	De novo blastoid/pleomorphic histology	Blastoid/pleomorphic histology (transformed from classic histology)
	Ki-67 \geq 30%/50% in involved tissues with blastoid/pleomorphic histology ^b	
	<i>TP53</i> mutated with other high-risk gene mutations (<i>KMT2D</i> , <i>NSD2</i> , <i>CCND1</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>NOTCH2</i> , <i>SMARCA4</i>)	Refractory to \geq 3 prior lines of standard therapies (including BTK Inhibitor)
	CNS involvement	Triple-resistant MCL (resistant to BTK inhibitor, venetoclax and anti-CD19 CAR-T)
High risk	Blastoid/pleomorphic histology	\leq 2 prior lines of standard therapies
	Ki-67 \geq 30%/50% in involved tissues with classic histology ^b	
	<i>TP53</i> mutated with high variant allele frequency (\geq 10%) or del(17p) by FISH	Progression within 24 months of first-line therapy
	Complex karyotype	
	Simplified high-risk MIPI score (\geq 6.2)	Persisting MRD-positive disease after therapy ^d
Standard risk	Bulky disease ^c	
	Classic histology	No other features of high-risk disease
	Ki-67 < 30% in involved tissues	
	Presence of B symptoms	
	Bulky or nonbulky disease ^c	
Generally smoldering or indolent	No other features of high-risk disease	
	Classic histology	No other features of high-risk disease
	Ki-67 < 30% in involved tissues	
	Low-risk MIPI score	
	No B symptoms	
	Nonnodal leukemic MCL type	
	Low tumor burden	
No other features of high-risk disease		

NOTE. These combinations of risk factors may or may not present in clinical practice in all patients, but they indicate the possible clinical course in the presence of these risk factors.

Abbreviations: BTK, Bruton tyrosine kinase; CAR-T, chimeric antigen receptor T-cell therapy; FISH, fluorescence in situ hybridization; MCL, mantle cell lymphoma; MIPI, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; MRD, minimal residual disease.

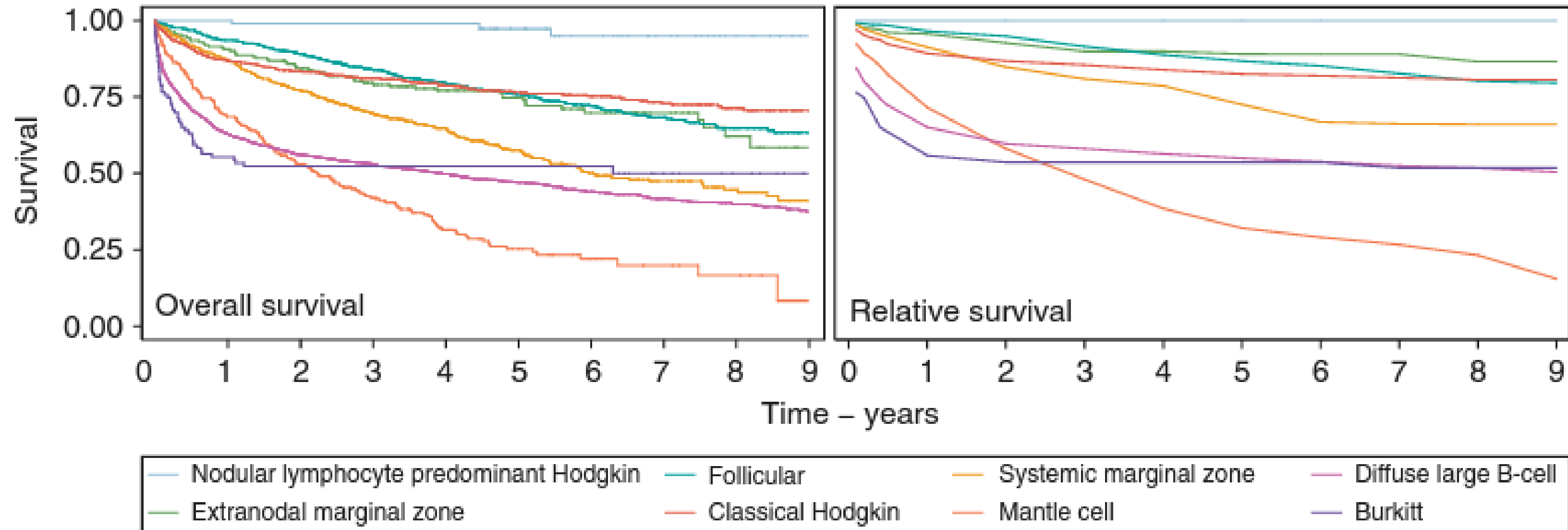
^aAt relapse or in previously treated patients, prognostic factors obtained at initial diagnosis in various categories may continue to affect the survival outcomes and are relevant in patients with relapsed disease. There are no other factors that are specifically tested at relapse.

^bKi-67 cutoff of \geq 30% is used in most centers, whereas at The University of Texas MD Anderson Cancer Center, \geq 50% is used as a cutoff to classify patients as having high-risk aggressive MCL.

^cBulky disease tumor size cutoff of > 5 cm is used at The University of Texas MD Anderson Cancer Center for high-risk, whereas these cutoff values vary at various centers, and there are no valid, published data on what defines bulky disease in MCL.

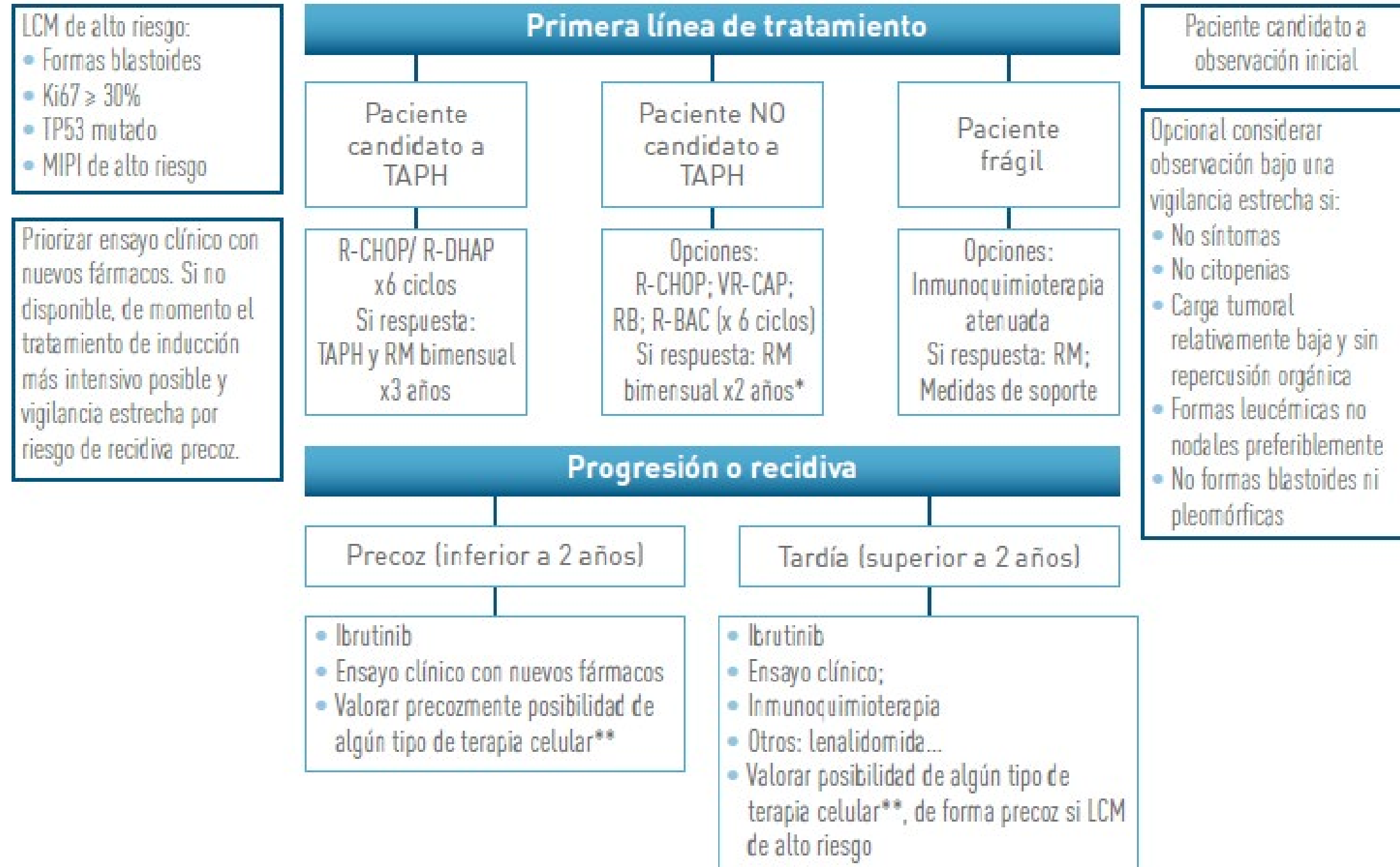
^dMRD detection of MCL clones by flow cytometry, immunoglobulin H clonoSEQ (Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA), or by circulating tumor DNA is increasingly being recognized as a predictor for disease relapse and progression in MCL. However, this parameter is still under clinical trials, and readers are

ANEXO



ANEXO

Anexo 2. Algoritmo de manejo en LCM



* La duración del mantenimiento con rituximab (RM) no está bien definida. Podría considerarse de forma indefinida sobre todo en casos con elevado riesgo de recidiva y opciones de rescate limitadas, si presentan una tolerancia adecuada al tratamiento prolongado.

**En el momento de la redacción de esta guía la terapia CAR-T está indicada por la EMA pero sin precio de reembolso en nuestro país, por lo tanto no disponible fuera de ensayo clínico. Si esto cambia, considerar el CAR-T bajo su indicación aprobada de forma preferente antes que el alo-TPH.

ANEXO

Table SI. Baseline demographics and disease characteristics of PCYC-1104, SPARK, RAY and pooled population.

	PCYC-1104 (N = 111)	SPARK (N = 120)	RAY* (N = 139)	Pooled (N = 370)
Median age, years	68	67.5	67	67.5
ECOG performance status, %				
0-1	89	91	99	94
2	10	9	1	6
>2	1	0	0	1
sMIPI, %				
Low risk (1-3)	14	24	32	24
Intermediate risk (4-5)	38	48	47	45
High risk (6-11)	49	28	22	32
Median prior lines of treatment (range)	3 (1-5)	2 (1-8)	2 (1-9)	2 (1-9)
Blastoid histology, %	15	9	12	12
Bulky disease (≥5 cm), %	39	53	54	49
Extranodal disease, %	54	60	60	58
Prior lenalidomide, %	24	19	6	16
Prior bortezomib, %	43	100	22	54
Prior stem cell transplant, %	11	33	24	23
Bone marrow involvement, %	49	42	47	46
Lactate dehydrogenase, %	80	43	42	54
Beta 2-microglobulin, %	0	38	34	25
Prior high-intensity therapy, %	35	43	24	34

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; sMIPI, simplified mantle cell lymphoma international prognostic index. *Ibrutinib arm only.

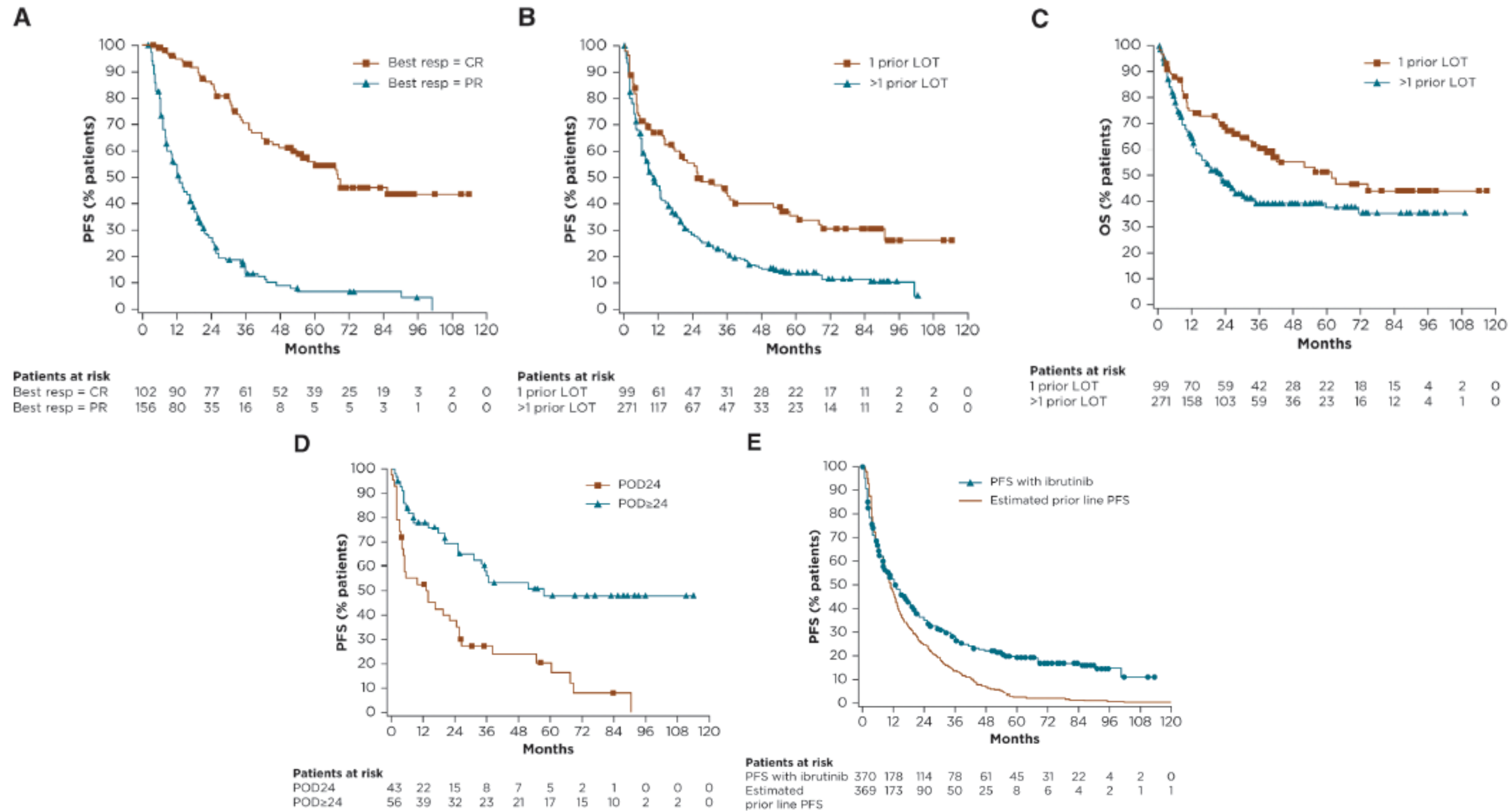
ANEXO

Table 1.
Outcomes With Ibrutinib: Overall, by Best Response, and by Prior LOT

Endpoint	Overall (N = 370)	Prior Lines of Treatment	
		1 (n = 99)	>1 (n = 271)
PFS, median (95% CI), mo	12.5 (9.8-16.6)	25.4 (17.5-51.8)	10.3 (8.1-12.5)
Patients with CR (n = 102)	68.5 (51.7-NE)	NR (38.0-NE)	67.7 (41.7-NE)
Patients with PR (n = 156)	12.6 (10.3-16.6)	24.2 (13.9-36.5)	10.5 (8.3-12.9)
Overall response rate, n (%)	258 (69.7)	77 (77.8)	181 (66.8)
CR	102 (27.6)	37 (37.4)	65 (24.0)
PR	156 (42.2)	40 (40.4)	116 (42.8)
SD	43 (11.6)	11 (11.1)	32 (11.8)
PD	56 (15.1)	8 (8.1)	48 (17.7)
NE/UN	8 (2.2)	1 (1.0)	7 (2.6)
Missing	5 (1.4)	2 (2.0)	3 (1.1)
DOR, median (95% CI), mo	21.8 (17.2-26.4)	35.6 (23.2-66.5)	16.6 (12.9-21.3)
Patients with CR (n = 102)	66.4 (49.5-NE)	NR (35.6-NE)	65.6 (40.0-NE)
Patients with PR (n = 156)	10.3 (6.6-14.8)	22.1 (10.6-34.4)	8.3 (6.2-10.8)
OS, median (95% CI), mo	26.7 (22.5-38.4)	61.6 (36.0-NE)	22.5 (16.2-26.7)
Patients with CR (n = 102)	NR (NE-NE)	NR (74.3-NE)	NR (NE-NE)
Patients with PR (n = 156)	23.6 (20.7-32.2)	36.0 (21.8-55.6)	22.6 (17.2-26.9)

CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; LOT = line of treatment; NE = not estimable; NR = not reached; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; UN = unknown.

ANEXO



CR: respuesta completa; LOT: línea de tratamiento; OS: supervivencia global; PFS: supervivencia libre de progresión; POD24: progresión de la enfermedad en los primeros 24 meses; POD≥24: progresión de la enfermedad pasados 24 meses; PR: respuesta parcial.

1. Dreyling M, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. HemaSphere. 2022;6(5):e712.

ANEXO

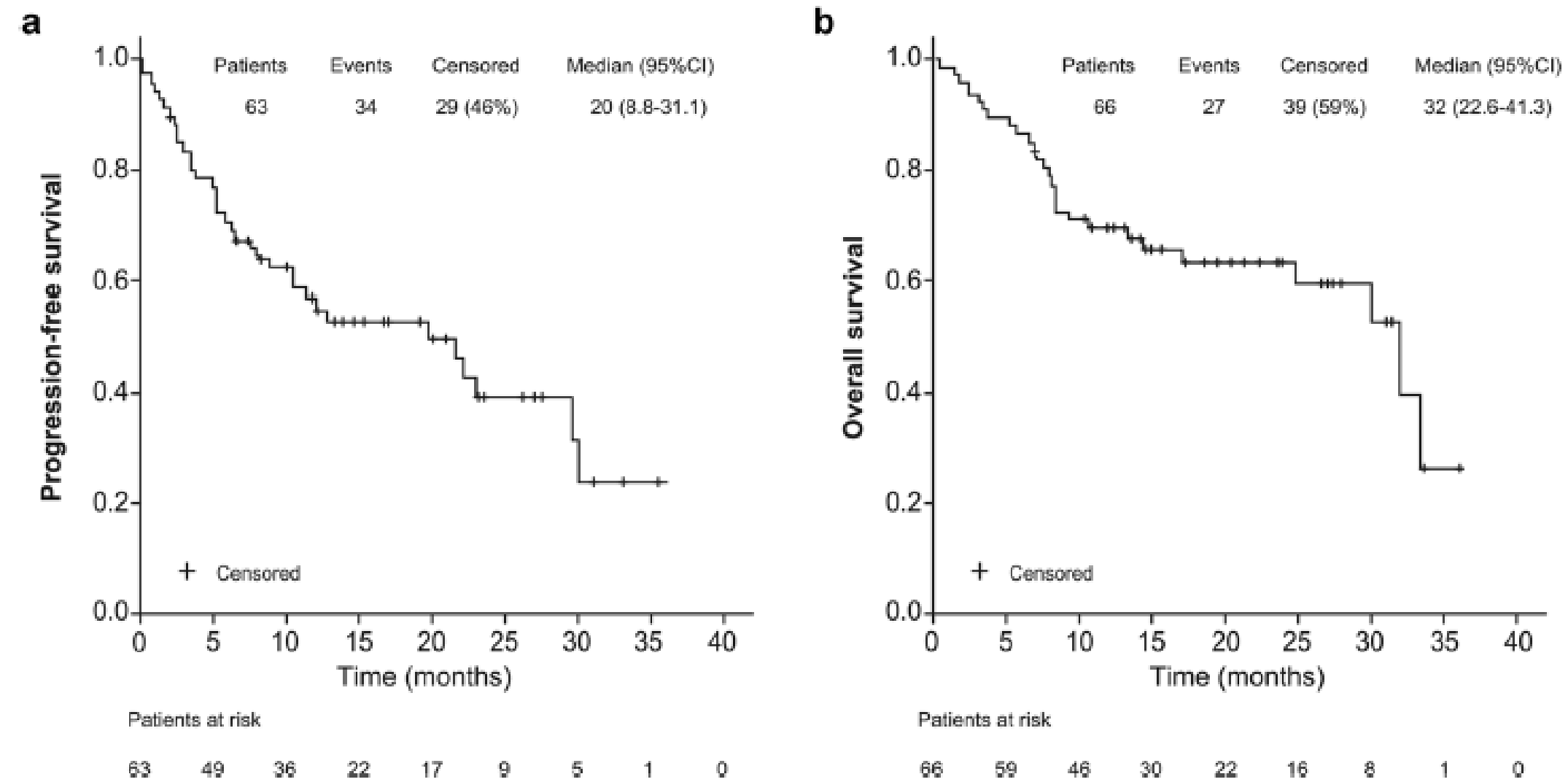


Fig. 2 Progression-free survival (a) and overall survival (b) of R/R MCL patients treated with ibrutinib. *R/R MCL* relapsed and/or refractory mantle cell lymphoma

ANEXO

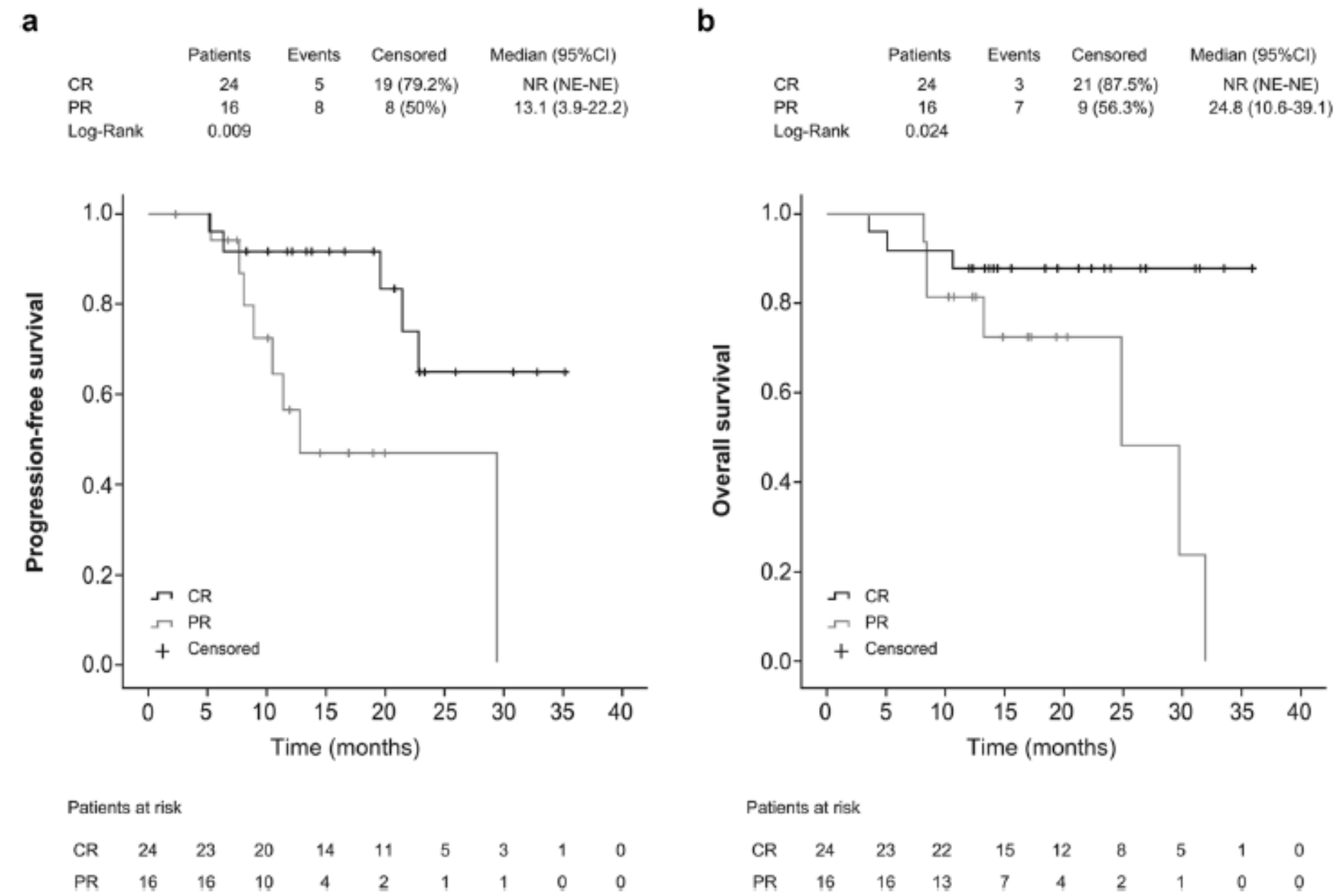


Fig. 3 Progression-free survival (**a**) and overall survival (**b**) of R/R MCL patients treated with ibrutinib according to CR vs PR. *R/R MCL* relapsed and/or refractory mantle cell lymphoma, *CR* complete response, *NE* not estimable, *NR* not reached, *PR* partial response

ANEXO

Table 3 Adverse events during treatment with ibrutinib in 66 R/R MCL patients

	Grade 1-2	≥ Grade 3	Total
Non-hematological AEs, <i>n</i> (%)			
Infection	7 (10.6)	4 (6.1)	11 (16.7)
Diarrhea	8 (12.1)	0	8 (12.1)
Arthromyalgia	5 (7.6)	0	5 (7.6)
Asthenia	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.1)
Edema	3 (4.5)	0	3 (4.5)
Elevated transaminases	2 (3)	0	2 (3)
Abdominal pain	2 (3)	0	2 (3)
Ischemic ictus	0	2 (3)	2 (3)
Flatulence	1 (1.5)	0	1 (1.5)
Rash	1 (1.5)	0	1 (1.5)
Constipation	1 (1.5)	0	1 (1.5)
Atrial fibrillation	1 (1.5)	0	1 (1.5)
Neoplasia	0	1 (1.5)	1 (1.5)
Other cardiovascular	1 (1.5)	0	1 (1.5)
Weight loss	0	1 (1.5)	1 (1.5)
Hematological AEs, <i>n</i> (%)			
Petechiae/ecchymosis	8 (12.1)	0	8 (12.1)
Thrombocytopenia	5 (7.6)	0	5 (7.6)
Neutropenia	2 (3)	3 (4.5)	5 (7.6)
Leucopenia	1 (1.5)	0	1 (1.5)

The data within the table represent the number of patients (%)

AEs adverse events, *R/R MCL* relapsed and/or refractory mantle cell lymphoma

ANEXO

