

# Tratamiento del Linfoma de Células del Manto: Presente y futuro



Ana Marín-Niebla MD PhD  
Servicio de Hematología, Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO)  
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona  
**Barcelona, 9 de noviembre de 2023**

# Conflictos de interés

- Advisory Boards: Janssen, Takeda, Roche, Celgene, Kiowa Kirin, Gilead-Kite, Lilly, AstraZeneca
- Ponente en reuniones y workshops científicos: Janssen, Roche Pharma, Roche Diagnostics, Celgene, Takeda, Abbvie, Lilly, Gilead-Kite
- Docente en Programas de Formación Continuada: Roche Pharma, Janssen, Bayer, Celgene, Amgen, Abbvie, Takeda, Kiowa Kirin, Incyte, AstraZeneca

## El linfoma del manto: PRESENTE

- 1ª línea basada en la inmunoterapia
- Mantenimiento con rituximab en todos los pacientes
- Ibrutinib es el estándar en la 1ª recaída
- Terapia CAR-T en pacientes que fracasan a iBTK
- Papel del trasplante alogénico

# La IQT actual mejoró la supervivencia del LCM

## No candidatos a tratamiento intensivo

	CHOP <sup>1</sup>	R-CHOP <sup>3</sup>	R-Bendamustina <sup>6</sup>	R-BAC 500 <sup>4</sup>	VR-CAP <sup>5</sup>	Ibrutinib+RB <sup>6</sup>
ORR	75%	91%	88,5%	96%	92%	89,7%
CR	7%	25%	57,6%	91%	53%	65.5%
PFS	14 m (TTF)	14,2%	52,9m	56% (7 a)	24.7 m	80,7m
OS		55.7m	56,8% (7 años)	63% (7 a)	90.7 m	55% (7 años)

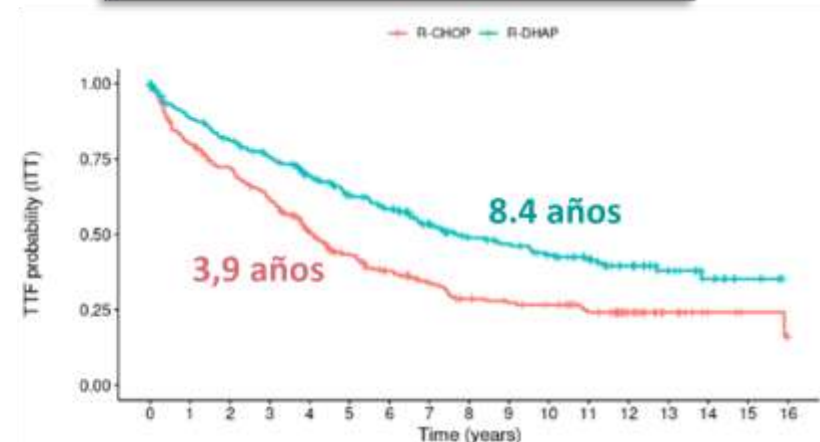
<sup>1</sup>Lenz G, Blood 2005; <sup>3</sup>Flinn IW, JCO 2019; <sup>4</sup>Visco C, Lancet Oncol 2016; <sup>5</sup>Robak T, Lancet Oncol 2018; <sup>6</sup>Wang M, NEJM 2022

## Candidatos a tratamiento intensivo

	<sup>1</sup> R-HCVAD/R-MAc FU 15 años	<sup>2</sup> R-MaxiCHOP/HDAC + ASCT FU 11,4 años	<sup>3,4</sup> R-CHOP/R-DHAP + ASCTH FU 10,6 años
ORR	97%/87%	96%/87,7%	98%/95%
PFS	6,5 a	11a	NR (TTF 9,1 años)
OS	13,4 a	12,7 a	<b>NA vs 11,3 años</b>
N	97	159	497

## Inducción + Consolidación

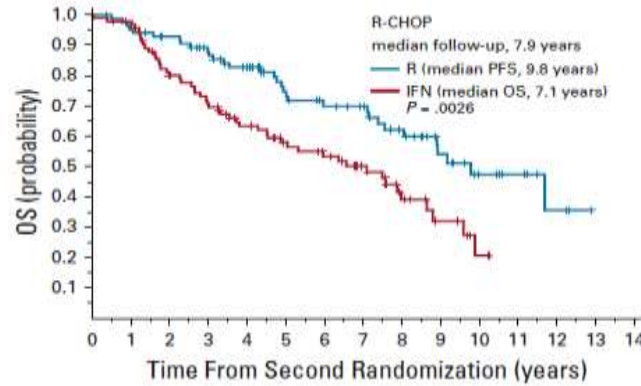
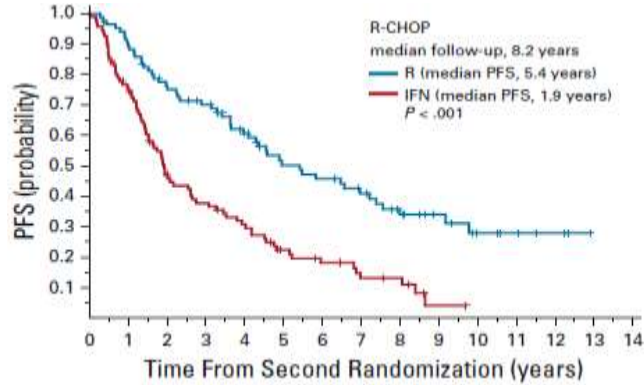
**Fase III EuMCLN**  
R-CHOP/R-DHAP vs R-CHOP + TAPH



<sup>1</sup>Chihara, BJH 2016; <sup>2</sup>Eskelund CW, BJH 2016; <sup>3</sup>Hermine O, Lancet Oncol 2016; <sup>4</sup>Hermine O, JCO 2023

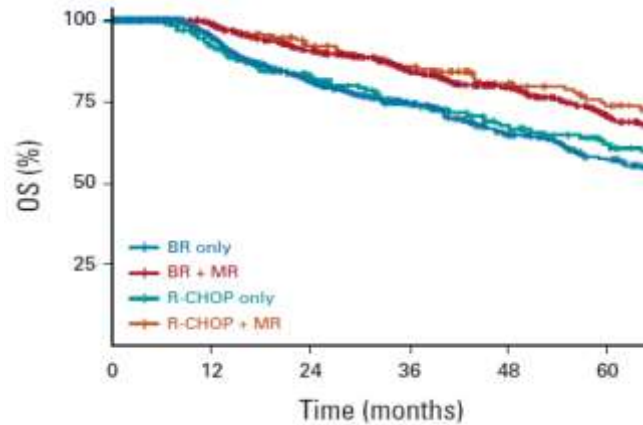
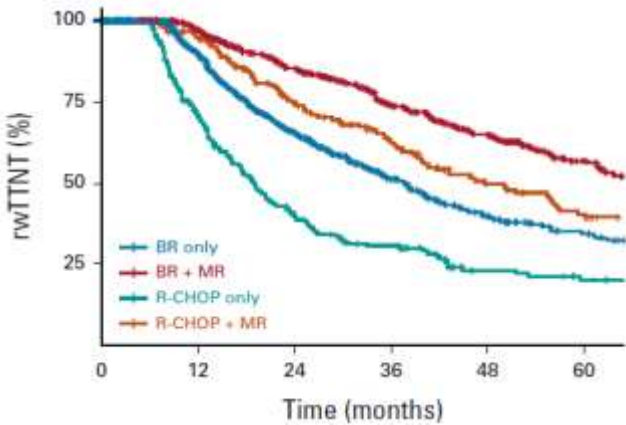
# El Mantenimiento Rituximab prolonga la supervivencia

## No candidatos a tratamiento intensivo: Fase III ELDERLY EuMCLN



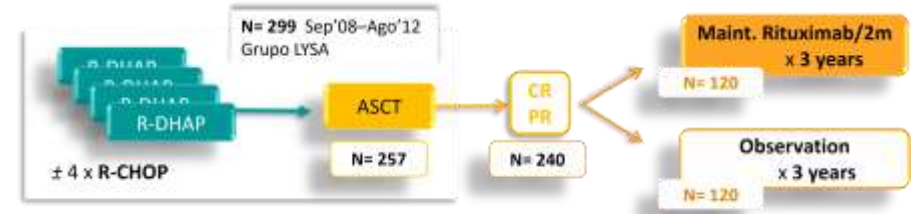
Kluin-Nelemans H, JCO 2019

## Registro US Flatiron N=1461 (MR)



Martin P, JCO 2022

## Candidatos a tratamiento intensivo Fase III LYMA (LYSA)

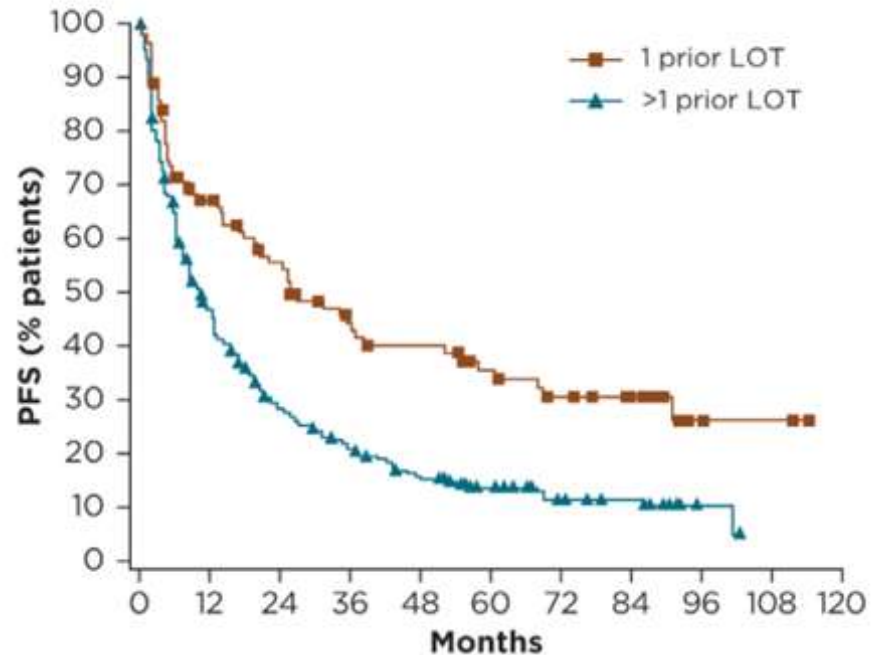


FU= 7 años	Mant R	Obs	p
EFS 7a (M)	<b>NR (76,2%)</b>	5.8 a (46%)	0,001
PFS 7a (M)	<b>NR (78.5%)</b>	6.1 a (47.4%)	<0,001
OS 7 años	<b>83.2%</b>	<b>73.2%</b>	<b>0,87</b>

Le Gouill S, NEJM 2017  
Sarkozy C, ICML23 O-100

# El uso precoz de ibrutinib mejora la supervivencia

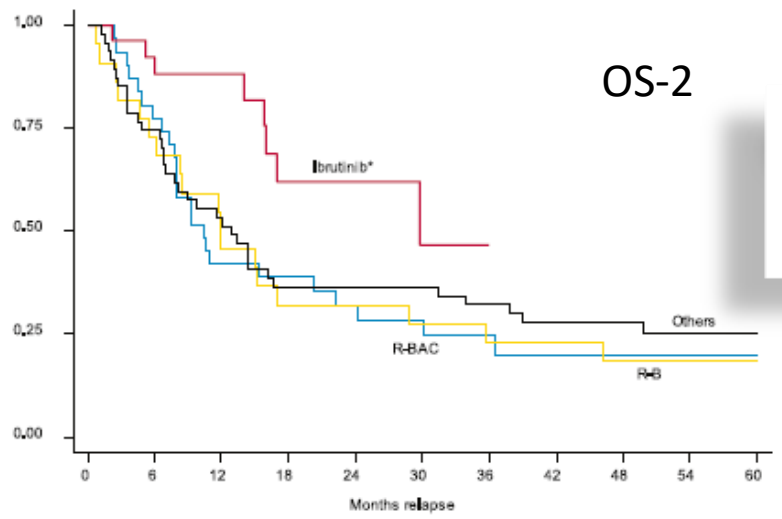
*Ibrutinib es el actual SOC en la 1ª recaída*



	Global N= 370	1 línea previa N=99	>1 línea previa N= 271
PFS	<b>12.5 m</b>	<b>25.4 m</b>	<b>10.3 m</b>
CR/PR	68.5/12.6	NR/24.2	67.7/10.5
ORR	69.7%	<b>77.8%</b>	66.8%
CR/PR	27.6%/42.2%	<b>37.4%/40.4%</b>	24%/42.8%
DOR	<b>21.8 m</b>	<b>35.6 m</b>	<b>16.6 m</b>
CR/PR	66.4/10.3	NR/22.1	65.6/8.3
OS	<b>26.7 m</b>	<b>61.6 m</b>	<b>22.5 m</b>
CR/PR	NR/23.6	NR/36	NR/22.6

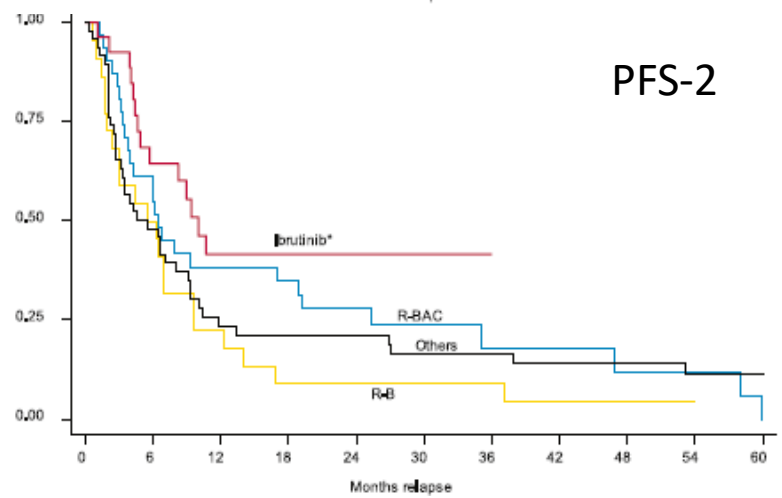
- Se confirma la ventaja del **uso precoz de ibrutinib**
- A largo plazo **no hay toxicidades acumuladas**

# Ibrutinib supera a otros rescates: E-POD y L-POD



OS-2

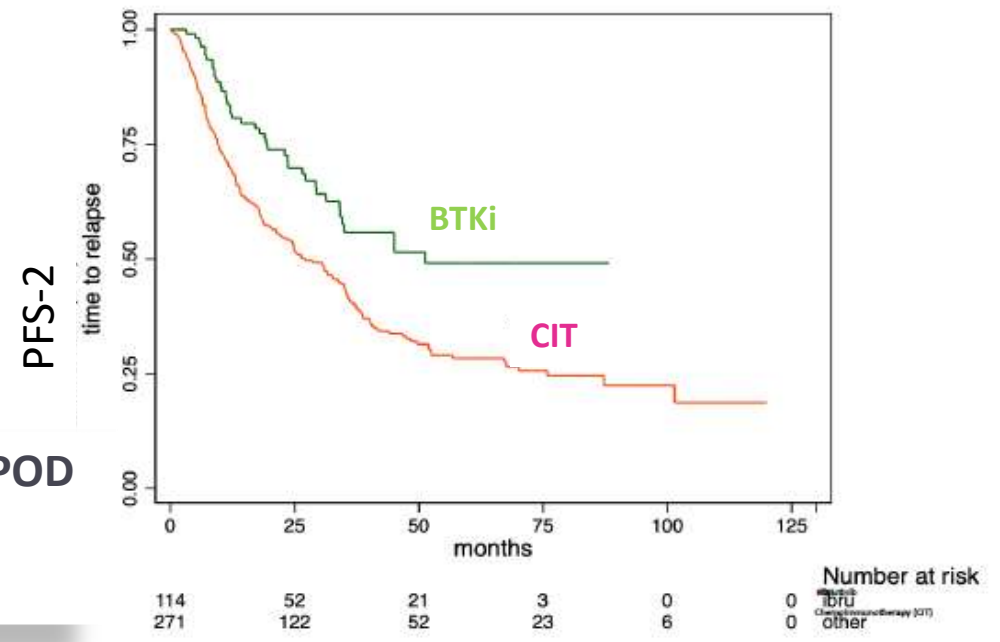
The MANTLE-FIRST study  
N= 261



PFS-2

Visco C, Leukemia 2019

Figure 1. Progression-free survival calculated from time of first relapse (PFS-2)



The LATE-POD study  
N=386

	PFS-2	OS-2
BTKi	51 m	88 m
CIT	26 m	56 m
	P=.0003	P=.03

Visco C, ICML 2023 #O-102

# ¿Dónde quedan los rescates “estándar” ahora?

## 1. Agentes dirigidos aprobados en LCM rec/ref

Agent	ORR/CR	DoR	PFS	OS	Approval
<b>Bortezomib</b> Fisher <sup>1</sup>	33%/8%	9,2 m	6,5 m	23,5 m	FDA 2006 (r/r) FDA 2014 (1L) EMA 2015 (1L)
<b>Temsirolimus</b> Hess <sup>2</sup>	22%/2%	7,1 m	4,8 m	12,8 m	EMA 2009
<b>Lenalidomida</b> Goy <sup>3</sup> Trneny <sup>4</sup>	28%/8%	16,6 m	4,0 m	19,0 m	FDA 2014 EMA 2016
<b>Ibrutinib</b> Wang <sup>5,6</sup>	68%/21%	17,5 m	13,9 m	22,5 m	FDA 2013 EMA 2014
<b>Acalabrutinib</b> Wang <sup>7,8</sup>	80%/43%	26 m	20 m	NR (FU=26m)	FDA 2017
<b>Zanubrutinib</b> Song <sup>9</sup>	83,7%/68%	19.5 m	22.1 m	NR	China Jun 2020 FDA: Enero 2020

1. Fisher RI, J Clin Oncol 2006
2. Hess G, J Clin Oncol 2009
3. Goy A, J Clin Oncol 2013
4. Trneny M, Lancet Oncol 2016

5. Wang ML, N Engl J Med 2013
6. Wang ML, Blood 2015
7. Wang M, Lancet Oncol 2017 (ACE-LY-004)
8. Wang M, Leukemia 2019
9. Song Y, Clin Cancer Res 2020

## Agentes diana aprobados antes de los iBTK

### 2. Inmunoquimioterapia Rescate

¿Cuándo usarla ahora que hay iBTK?

	ORR/CR	PFS	OS
<b>R-GEMOX<sup>10</sup></b> FU= 24m	85%/60%	22m	20m
<b>R-Benda<sup>11</sup></b> FU= 20m	82%/40%	17m	19m
<b>R-BAC<sup>12</sup></b> FU= 26m	80%/70%	NA-70%	NA-87%

10. Obrador-Hevia, Br J Haematol 2016
11. Czuczman M, Ann Hematol 2015
12. Visco C, J Clin Oncol 2013



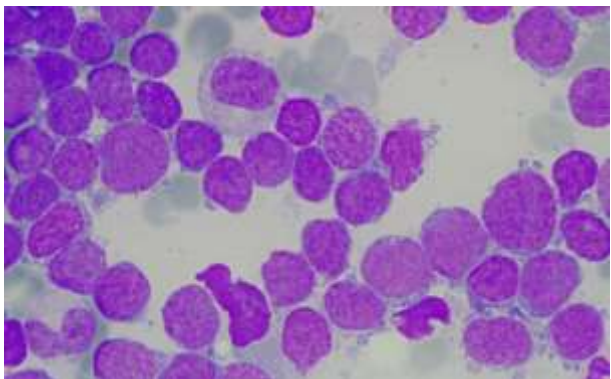
# Situaciones de alto riesgo en el LCM

## 1. Failure to ibrutinib (or other covalent BTKi)

Tratamiento	N	ORR	CR	DoR	PFS	OS
R-CT <sup>1</sup>	31	32%	19%	5.8m		8.4 m
R-BAC <sup>2</sup>	36	83%	60%	NR	101m	12.5m
Bortezomib	10	30%		3 m		7m
Lenalidomida	12	25%				6m
Bendamustina <sup>3</sup>	6	50%				4.5m
Venetoclax <sup>4</sup>	20	53%	18%		3.2m	9.4m

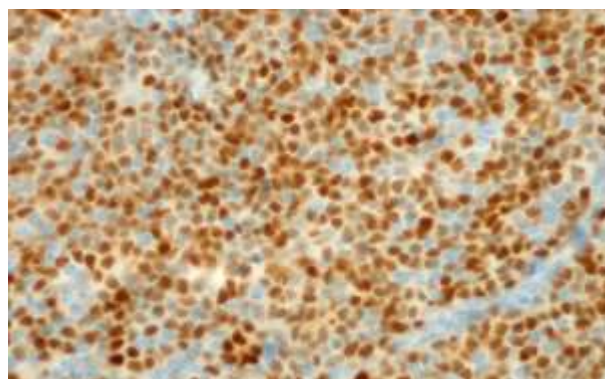
1. Cheah CY, Ann Oncol 2015; 2. McCulloch R, Br J Haematol 2020; 3. Epperla N, Hematol Oncol 2017; 4. Eyre TA, Haematologica 2019

## 2. Blastoid MCL

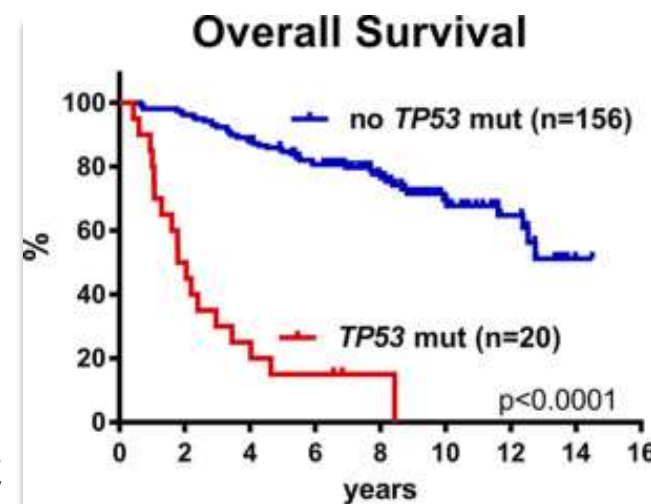


Cortesía del Dr. Josep Castellví, Pathology Department, H.U. Vall d'Hebron

## 3. Ki67 >30%

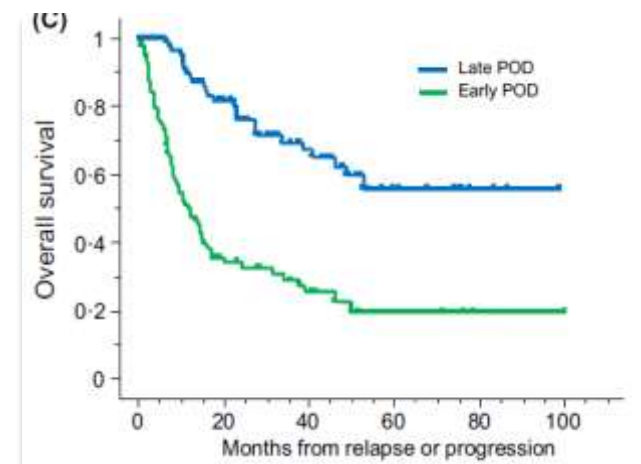


## 4. TP53 alterations



Eskelund CW, Blood 2017

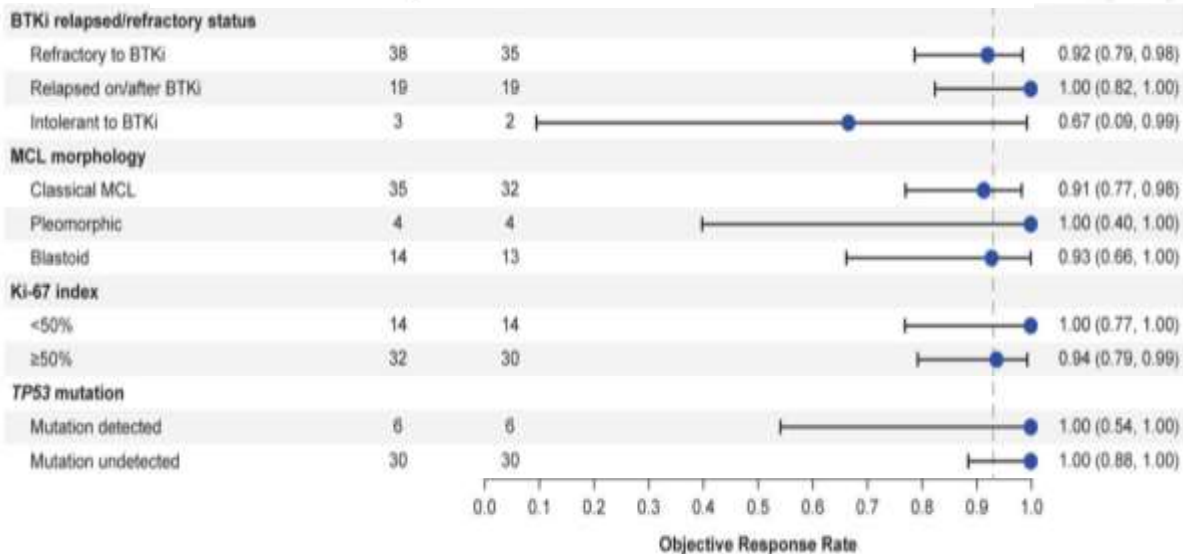
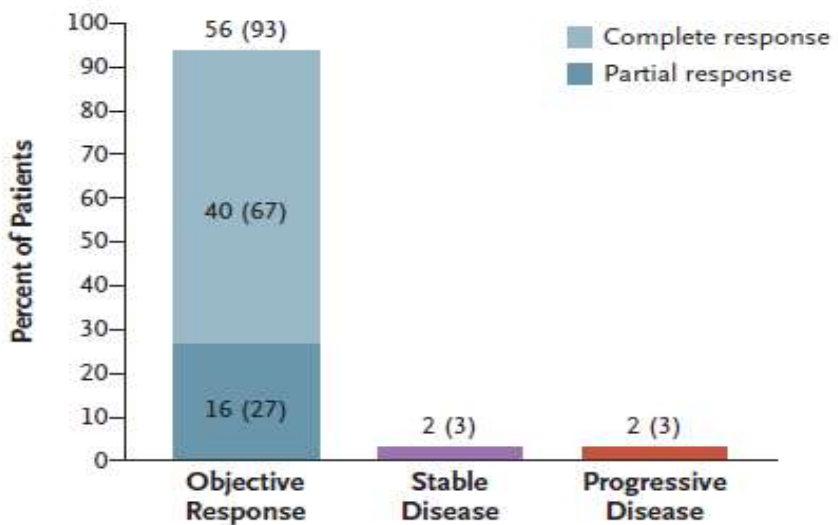
## 5. Early-POD



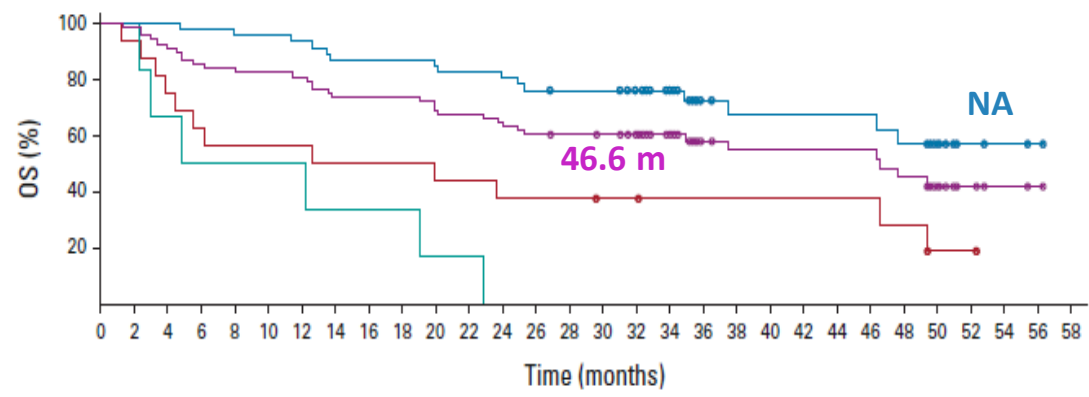
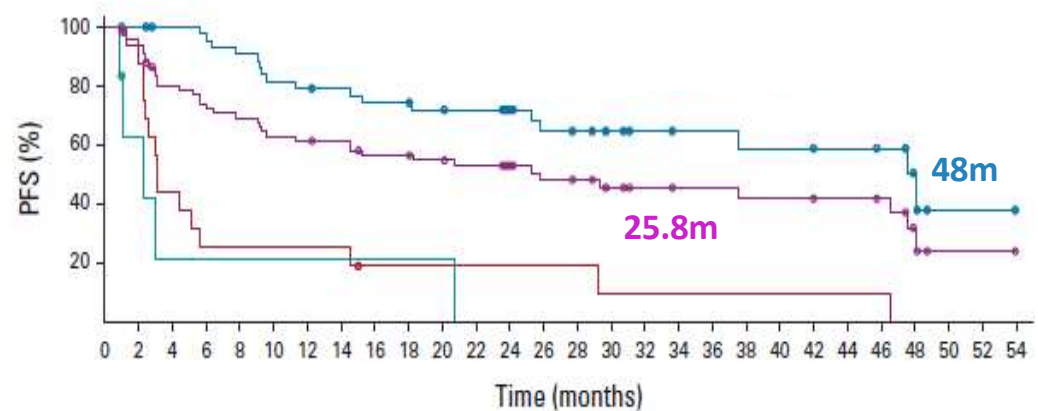
Visco C, Br J Haematology 2019

# ZUMA-2: brexucel es el 1º CAR-T para LCMr/r

Best Response

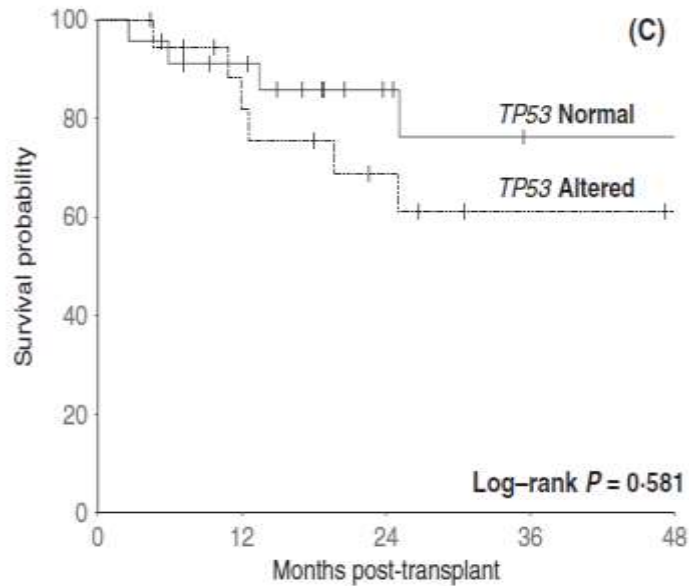


Update FU= 3 years (N=68)

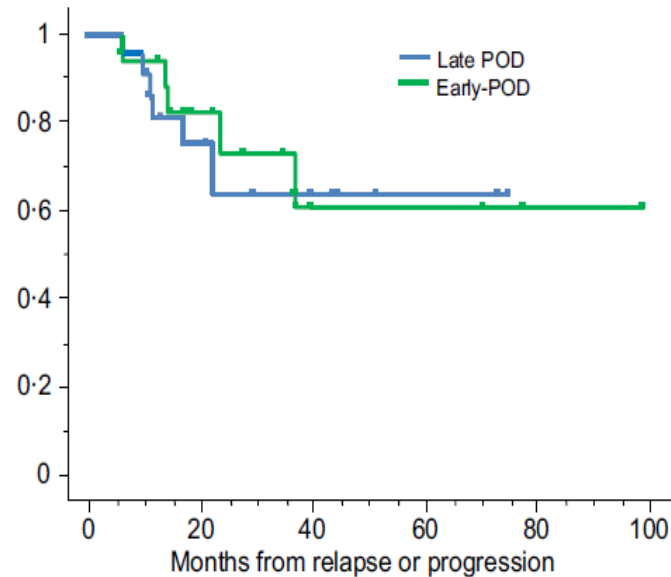


# ¿Cuál es el papel del alo-TPH en la “era CAR-T”?

“Única opción potencialmente curativa”



Lin RJ, Br J Haematol 2018



Visco C, Br J Haematol 2018

Impacto del Alo-TPH en LCM r/r en España  
18 centros (GELTAMO)  
N= 135 MCLr/r + alo-TPH (mar'95-feb'20)

FU=68m (2-247)	100 días	1 año	5 años
ORR/CR	86%/80%		
EFS	47%		
OS	50%		
IA Rec.	9%		16%
<b>NRM</b>	<b>20%</b>	<b>44%</b>	
IA EICR	Aguda g3-4 <b>29%</b>	Crónica g3-4 <b>42%</b>	

Gutiérrez A (GELTAMO/GETH), Cancers 2022

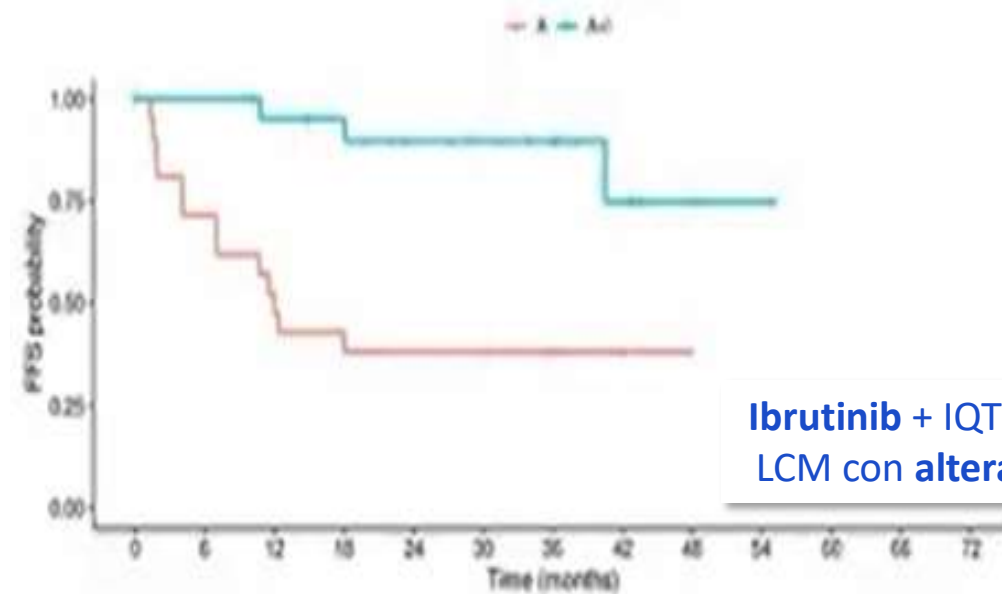
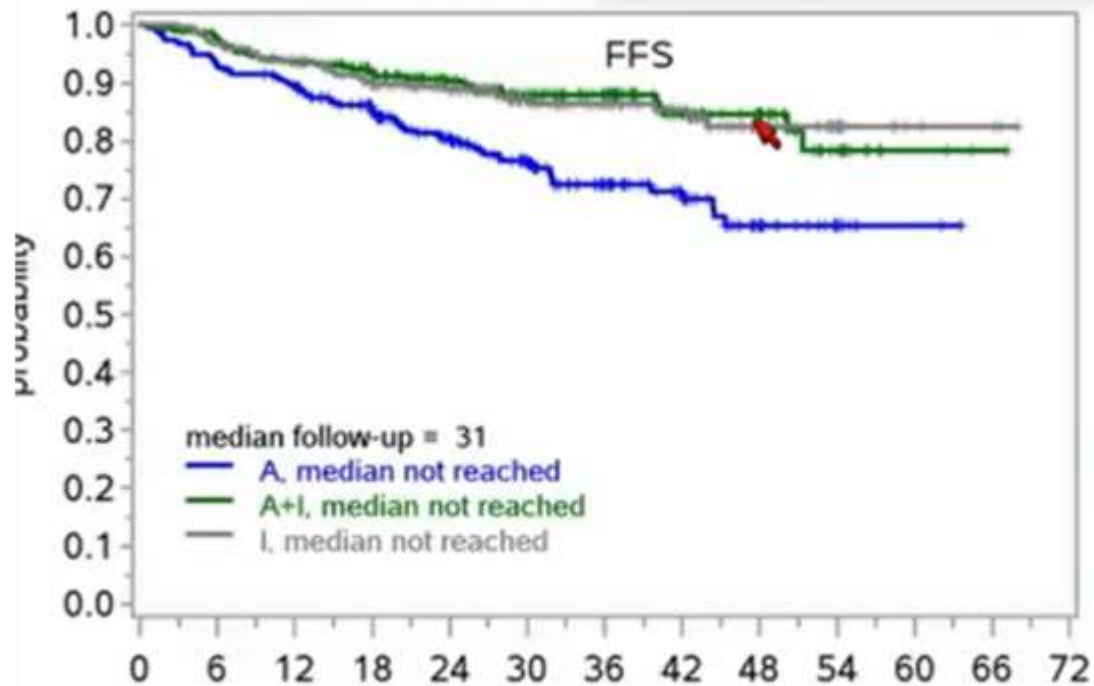
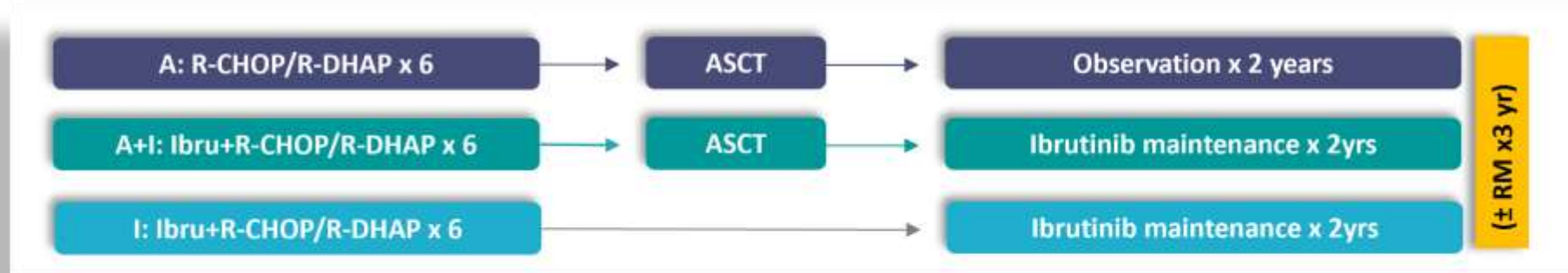
**El Alo-TPH puede revertir el impacto negativo en OS de factores alto riesgo en LCM**  
Coste: alta morbi-mortalidad por **EICR aguda g3-4: 1ª causa de muerte (RR=7.1)**

## El linfoma del manto: FUTURO

- Inhibidores de BTK en 1ª línea
- ¿Cómo rescatar tras 1ª línea con iBTK?
- Nuevos inhibidores de BTK
- Nuevos CAR-T y combinaciones con ibrutinib
- Anticuerpos biespecíficos en el LCM
- Individualización del manejo según riesgo individual

# Ibrutinib 1L supera el efecto del TPH en joven/fit

**Fase III European MCL Network**  
13 países Eu & Israel  
Objetivo: FFS desde aleatorización  
Otros: ORR/CR, OS, AEs g3-5  
**N= 870**



**Ibrutinib + IQT ventaja FFS en LCM con alteraciones de p53**

# Ibrutinib en combinaciones de 1L en LCM

	Patients	ORR/CR	PFS/OS	Comments	Toxicity
<b>R-Ibrutinib<sup>1</sup></b> (approved in 1L in UK during COVID)	N= 149 75 (41-94) 35% HR, 8% eligible for ASCT	71.2%/20.2% HR: 60.5% (vs 77%) ± R: 78% vs 65%	26m/NR (FU HR: PFS 9.7 vs NR OS 14.4 vs NR	Effective and well tolerated in mainly older pts. *HR patients need more effective options	G3-4 20% Bleeding 4%, AF 6.6%, infect 7.4%
<b>R-Ibrutinib<sup>2</sup></b> (iMCL2015) E. Giné	N= 50 indolent MCL 65 (40-85) low-risk	84%/82% (24m) MRD-84% (n=44)	PFS 72m; DOR 60m (FU 5yr)	Ibru reduction 12%; Ibru stop 14% *TP53, MIPI lower PFS	HTA 20% (10% ibru) AF 8% (only 1 on Ib) Cardiac tampon= 1
Part 1: <b>R-Ibru-Ven</b> Part 2: <b>HyCVAD<sup>3</sup></b> <b>(Window-2)</b> M. Wang	N= 50 <65 fit Part I: IVR x 12cy Part II: risk adapted -LR no chemo -IR: 2 x HyCVAD -HR 4 x HyCVAD	IR: 88%/46% IRV: 96%/92% (100% 46 eval)	NR/NR (FU= 40.7m) 86%/86% (3 yrs)	IVR excellent control prior to chemo *Low risk MCL might not need chemo	I: 2 AF, 1 flutter, myelosup (4-10%) II: myelosup (24-70%)
<b>Obi-Ibru-Ven (OASIS)<sup>4</sup></b>	Cohort C N=15 untreated MCL (no low risk pts)	93%/86%	PFS NR (80% 48m) DOR NR (80% 36m) (FU=46m)	Good control MCL HR (1 TP53 still onging)	1 AF, 1 cardiac failure, 1 death x multifocal leucoencefalopathy

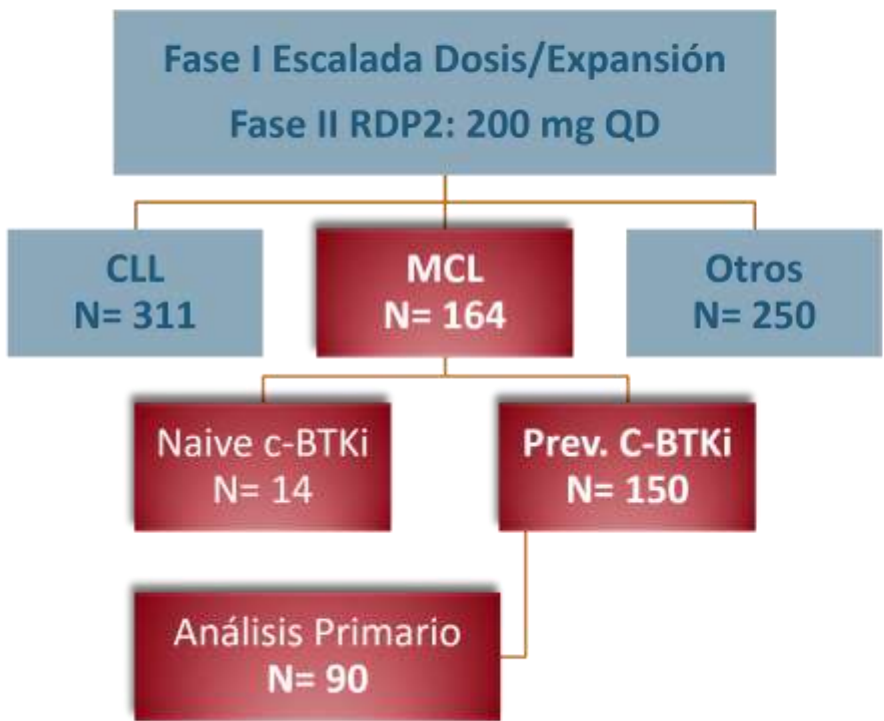
1. Shotton R (UK multicentro), EHA P1102; 2. Giné E (GELTAMO) ICML O-098; 3. Wang M (MDACC) ICML O-101; 4. Le Gouill S (LYSA), ICML P352

# Otros iBTK covalentes en combinaciones de 1L

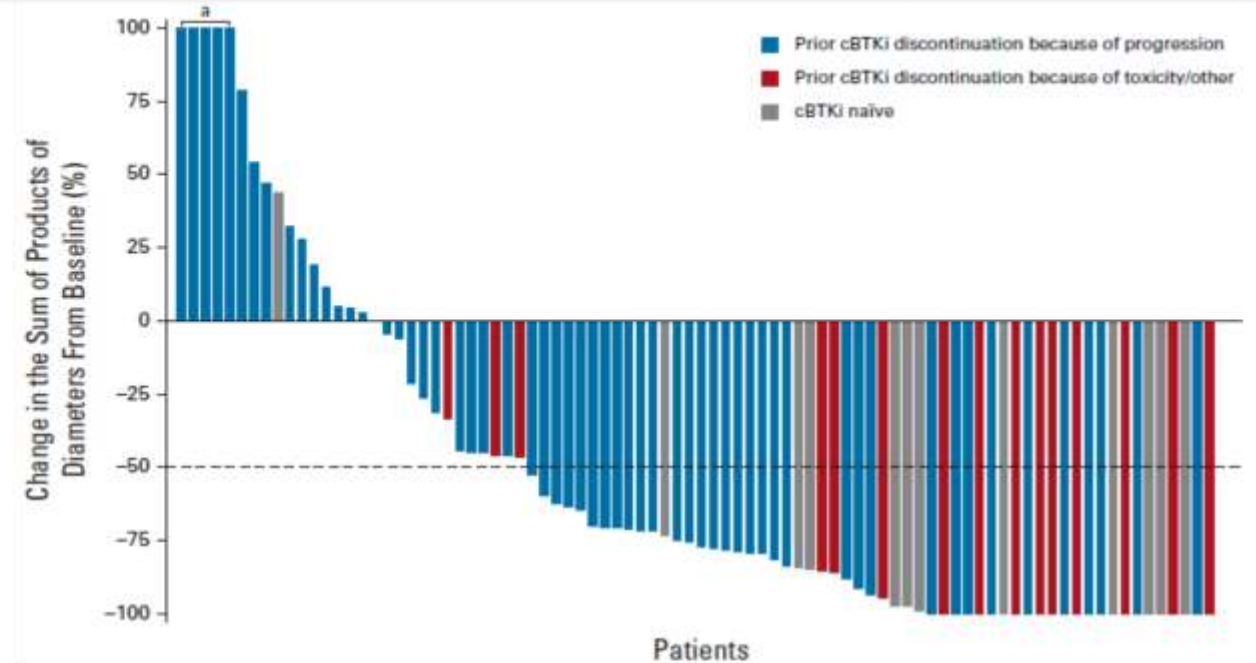
	Patients	ORR/CR	PFS/OS	Comments	Toxicity
<b>R-Acalabrutinib<sup>1</sup></b> P. Jain (MDACC)	N=50 (49 evaluable) <65	<b>93%/78%</b> (*PET/CT at 12 wk)	NR/NR at 14m 92%/96% (2 yrs)	NSD according to TP53 or Ki67 Effective in HR and well tolerated	1 AF g2; 1 angina AE ≥g3-4 <1%
<b>R-Lena-Acala (ALR)<sup>2</sup></b> J. Ruan (Weill Cornell)	N=24 ALR x 12cy → ALR hasta 24cy vs POD	<b>100%/83%</b>	NR/NR (FU=23m) 86.7%/100% (2a)	MIPI, TP53, Ki67 no impacto ORR Resp mantenidas al reducir EMR-based	Tox hem la más frec (g3-4 38% N inducc) Inf durante Mant (g3-4 14% neumon)
<b>R-Benda-Acala (ABR)<sup>3</sup></b> T. Phillips (USA multi)	N= 18 untreated 66 (47-86) (ARB x 6cy -> 2 yr Maint AR ->A until PD)	<b>94.4%/77.8%</b>	NR/NR (FU=47.6m)	5 died (1 infection, 4 unknown) Triple combination effective and safe	AF g3 1 case (unrelated), bleeding g3 2 cases, HT 3 cases
<b>R-Acala-Chemo + ASCT + Maint R-Ac<sup>4</sup></b> <b>(RECTANGLE)</b> D. Villa	N=54 Young fit (Acala + RCHOP x 6 cy + ASCT + Maint. RAc)	<b>100%/79%</b> (3 patients PD)	NR/NR (FU= 12m) 89%/100% (12m)	Highly active and low toxicity for an intensive regimen	No AF, 1 heart failure g3, no bleeding g3-4
<b>R-Zanubrutinib ± ASCT<sup>5</sup></b> CJ. Qu (China)	N=18 R-Zanu x 5cy → ASCT (fit) or Mant (unfit)	<b>93.8%/93.8%</b> (14 evaluable) 4/14 -> ASCT	NR/NR (FU= 23.3m) 100%/100% (2 yrs)	HR: blastoid, TP53 and complex K all achieved CR	No AF, infection or bleeding observed -Only 1 case infusion-related

# Pirtobrutinib es activo en recaída post-iBTK cov

**BRUIN Fase Ib/II N=104 LCM r/r**  
**70 a (46-87), M 3 ttos (1-8), 82.2% STOP iBTKc x PD**  
 MIPI IR-HR >70%, Blast 22%, TP53 47% (60% missings),  
 Ki67>30% 67%, previos ttos: iBTK, QT, Ritux, Alo 4, CAR-T 4



Primary analysis: first 90 patients receiving 200 mg/d



**Toxicidad iBTK:**

- FA TEAE g≥3 **2%**
- Hemorr g≥3 **3%**
- HT g≥3 **2.8%**

FU= 12m	Previo c-BTKi (N=90)	Naive c-BTKi (N=14)
ORR	<b>57.8%</b>	<b>85,7%</b>
CR	<b>20%</b>	<b>35,7%</b>
DOR	21,6 m	
PFS/OS	7.4m/23.5m* (*EHA23)	NA/NA

Pirtobrutinib aprobado FDA 2023 (opinión favorable EMA) en LCMr/r post-iBTK covalente

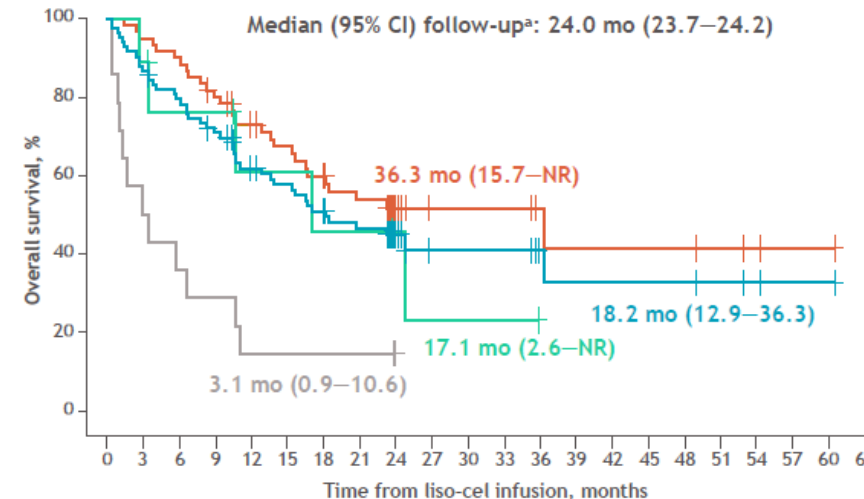
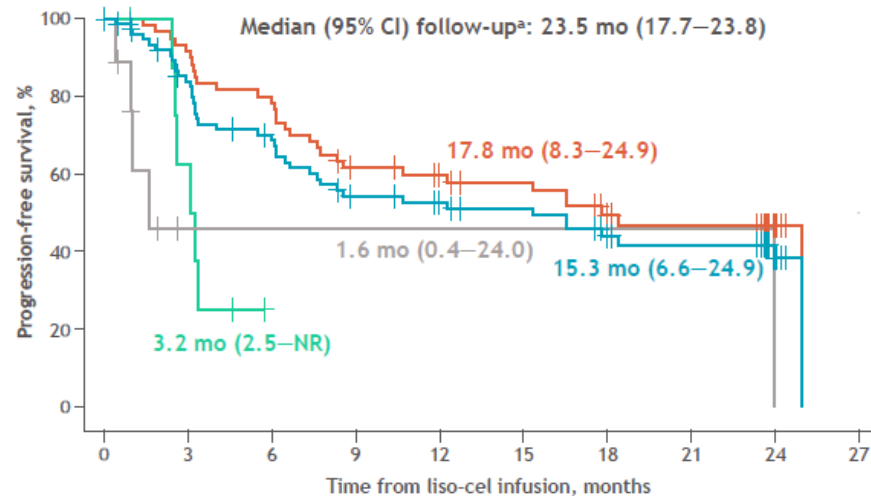
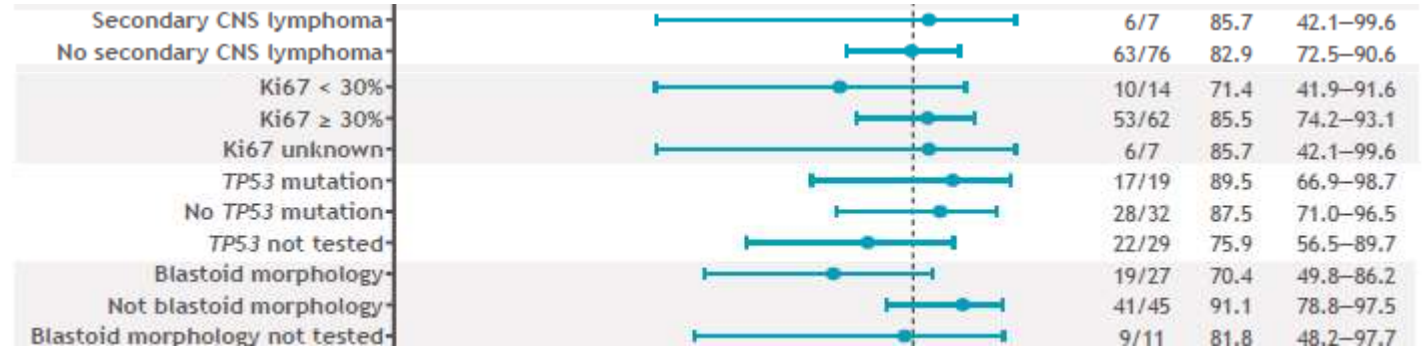
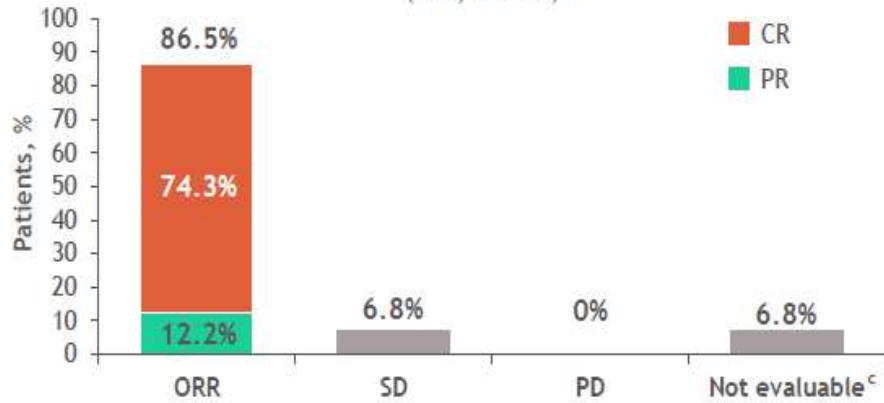


# TRANSCEND: Lisocel en LCM rec/ref

Fase Ib/II TRANSCEND NHL 001 FU=16.1m

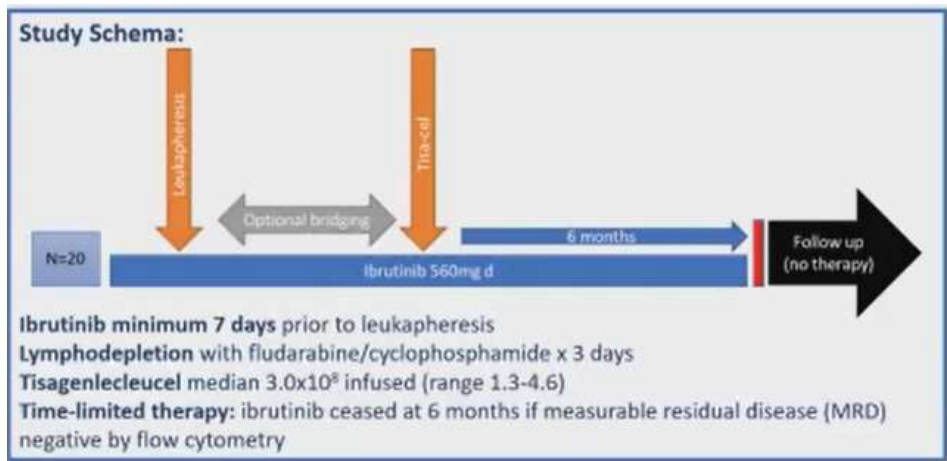
- DL1: 50 x 10<sup>6</sup> CART cells
- DL2: 100 x 10<sup>6</sup> CART cells (RDP2)

Best response per IRC<sup>b</sup>  
(PAS; n = 74)



Buen perfil toxicidad CRS  
g≥3 1%,  
ICANS g≥3 9%;  
Infecciones g3-4 15%

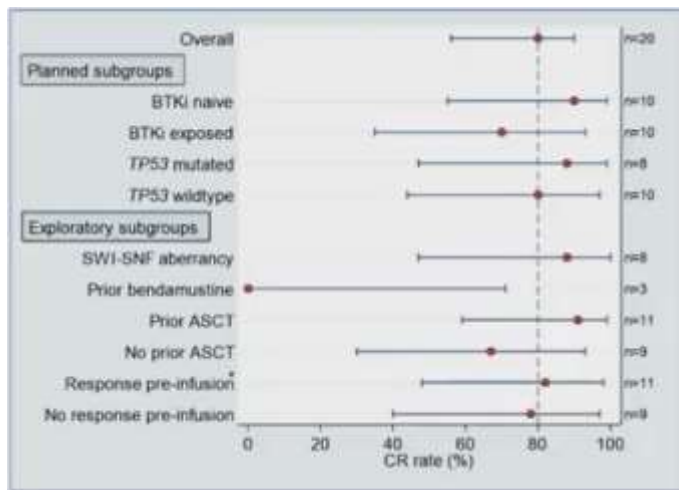
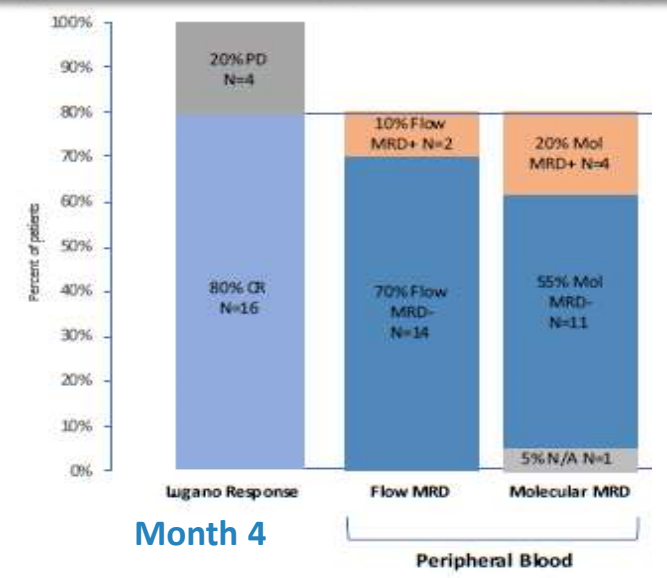
# Ibrutinib + CAR-T (tisacel) en LCM rec/ref



**N= 20 LCMrr tras  $\geq 1$  línea**

- No previo Alo ni afectación SNC
- IH MIPI 53%; Ki>30% 71%; ePOD 65%, refractarios 50%, TP53 mut 8, mut+del 7
- Previos SOC habituales, previo iBTK 50%

*Los pacientes con previo iBTK más pretratados y necesitaron más "bridging" (40% vs 10%)*

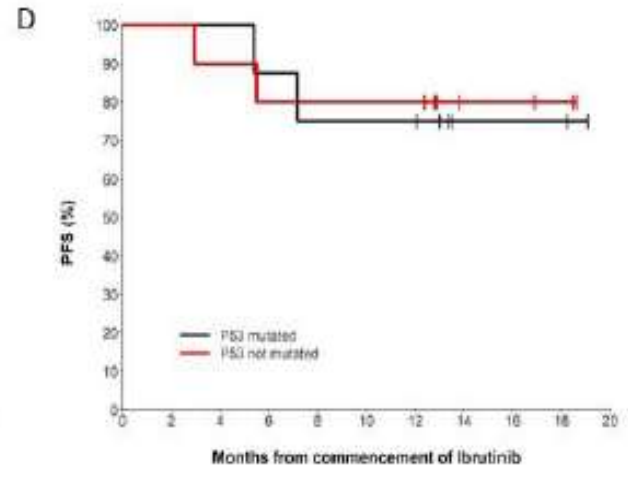
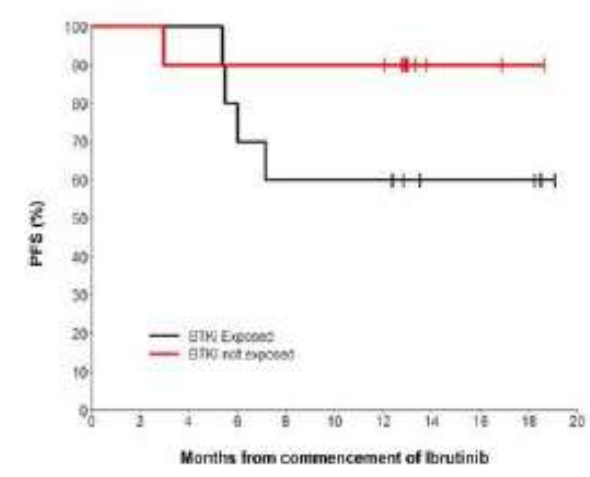


Efficacy endpoint	Rate
Complete response <sup>1</sup>	
- BTKI naïve	90%
- BTKI exposed	70%
- TP53 mutated	88%
- TP53 wildtype	80%
- SWI-SNF aberrancy	88%

- Respuestas mantenidas al suspender ibrutinib (EMR-)
- **No mayor toxicidad con el combo** (ICANS infrecuentes y reversibles)

**M FU= 13 m**

**PFS v OS NR (12-m PFS 75% OS 100%)**



# Diseño del estudio CARMAN (EuMCL Network)



**Fase III** European MCL Network  
Germany, Italy, France and Spain  
Objetivo: FFS from randomization  
**N= 150 (75: 75)**  
**LCM alto riesgo (MIPI-HR y TP53m)**

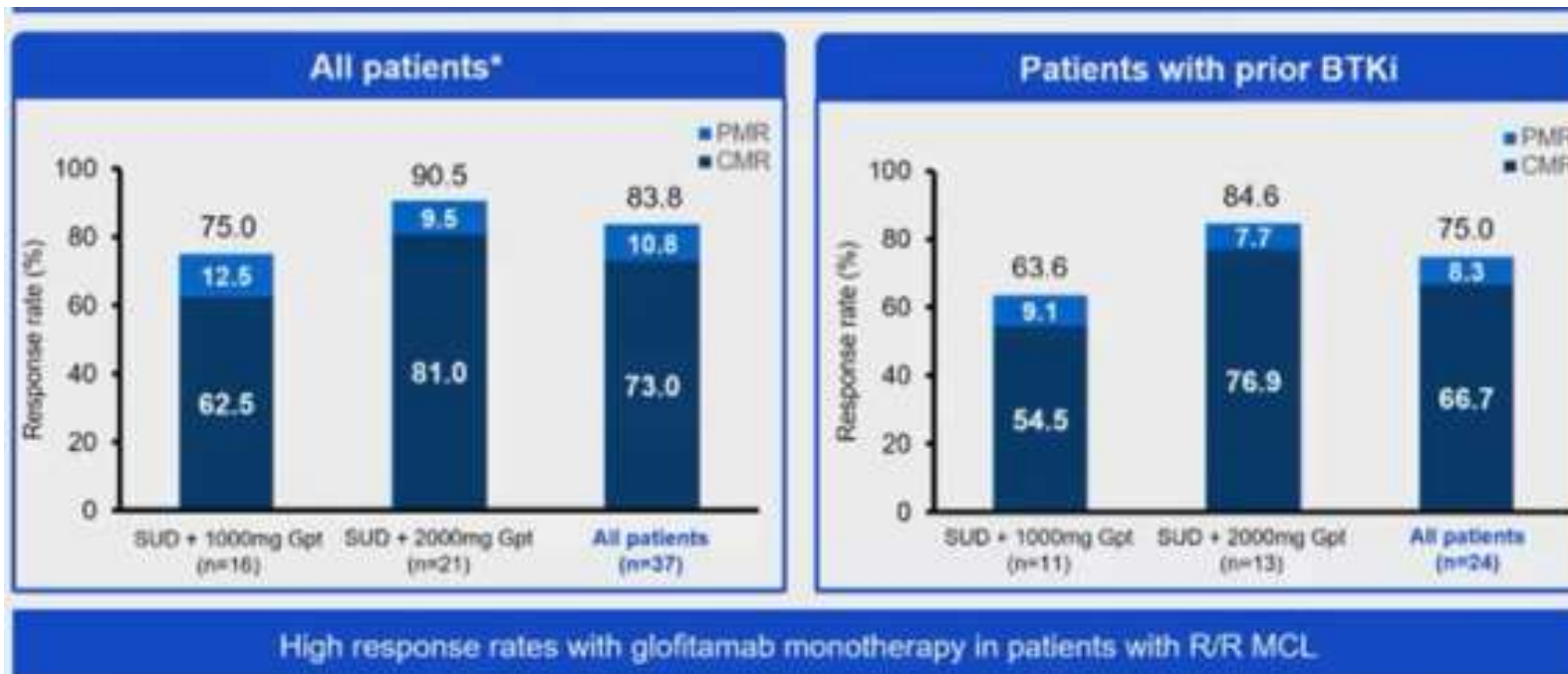
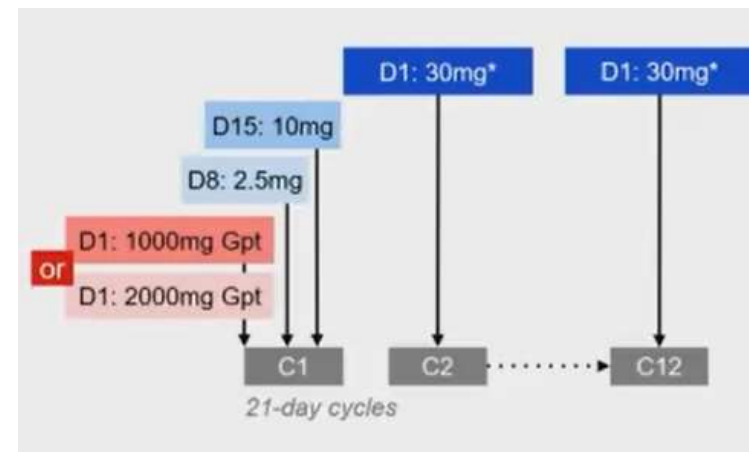


# Glofitamab es muy activo en recaída post-iBTK

N= 37

- M prev tto= 3 (1-5)
- Prev iBTK 65%
- **Refractarios** a cualquier línea: **casi 90%**
- Step-up dosing durante C1
- Tratamiento limitado (max 12 ciclos)

Objetivo: eficacia y seguridad Glofitamab en LCM muy tratados



## Toxicidad:

- < incidencia y severidad Aes con Obi 2g (y < tocilizumab o esteroides)
- No ICANS g3-4
- Sólo 2 exitus por COVID

# Manejo actual del LCM según edad y ECOG

**GUIA DE MANEJO DEL LINFOMA DEL MANTO-GELTAMO 2022** (<https://www.geltamo.com/>)

LCM de alto riesgo:

- Formas blastoides
- Ki67  $\geq$  30%
- TP53 mutado
- MIPI de alto riesgo

Priorizar ensayo clínico con nuevos fármacos. Si no disponible, de momento el tratamiento de inducción más intensivo posible y vigilancia estrecha por riesgo de recidiva precoz.

## Primera línea de tratamiento

Paciente candidato a TAPH

R-CHOP/ R-DHAP  
x6 ciclos  
Si respuesta:  
TAPH y RM bimensual  
x3 años

Paciente NO candidato a TAPH

Opciones:  
R-CHOP; VR-CAP;  
RB; R-BAC (x 6 ciclos)  
Si respuesta: RM  
bimensual x2 años\*

Paciente frágil

Opciones:  
Inmunoquimioterapia  
atenuada  
Si respuesta: RM;  
Medidas de soporte

Paciente candidato a observación inicial

Opcional considerar observación bajo una vigilancia estrecha si:

- No síntomas
- No citopenias
- Carga tumoral relativamente baja y sin repercusión orgánica
- Formas leucémicas no nodales preferiblemente
- No formas blastoides ni pleomórficas

## Progresión o recidiva

Precoz (inferior a 2 años)

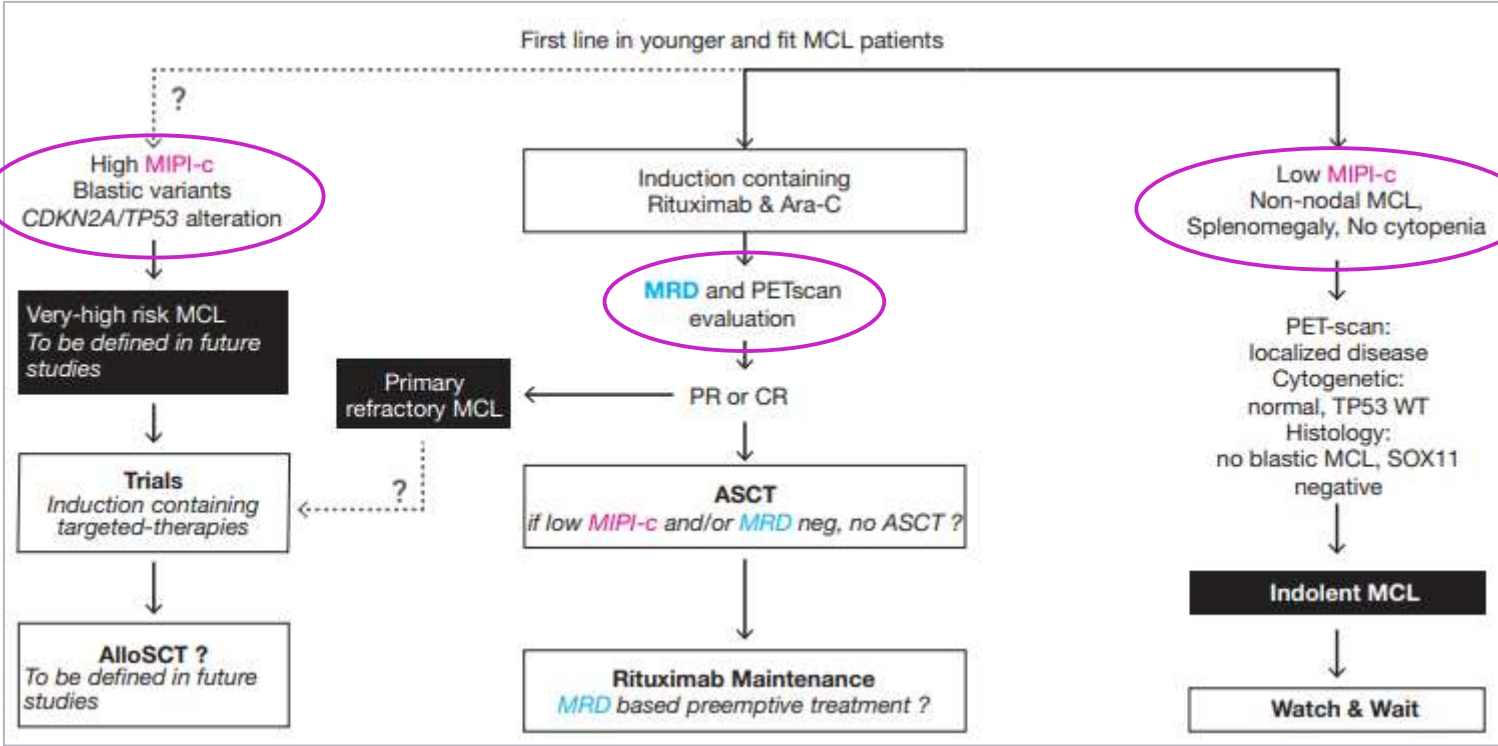
- Ibrutinib
- Ensayo clínico con nuevos fármacos
- Valorar precozmente posibilidad de algún tipo de terapia celular\*\*

Tardía (superior a 2 años)

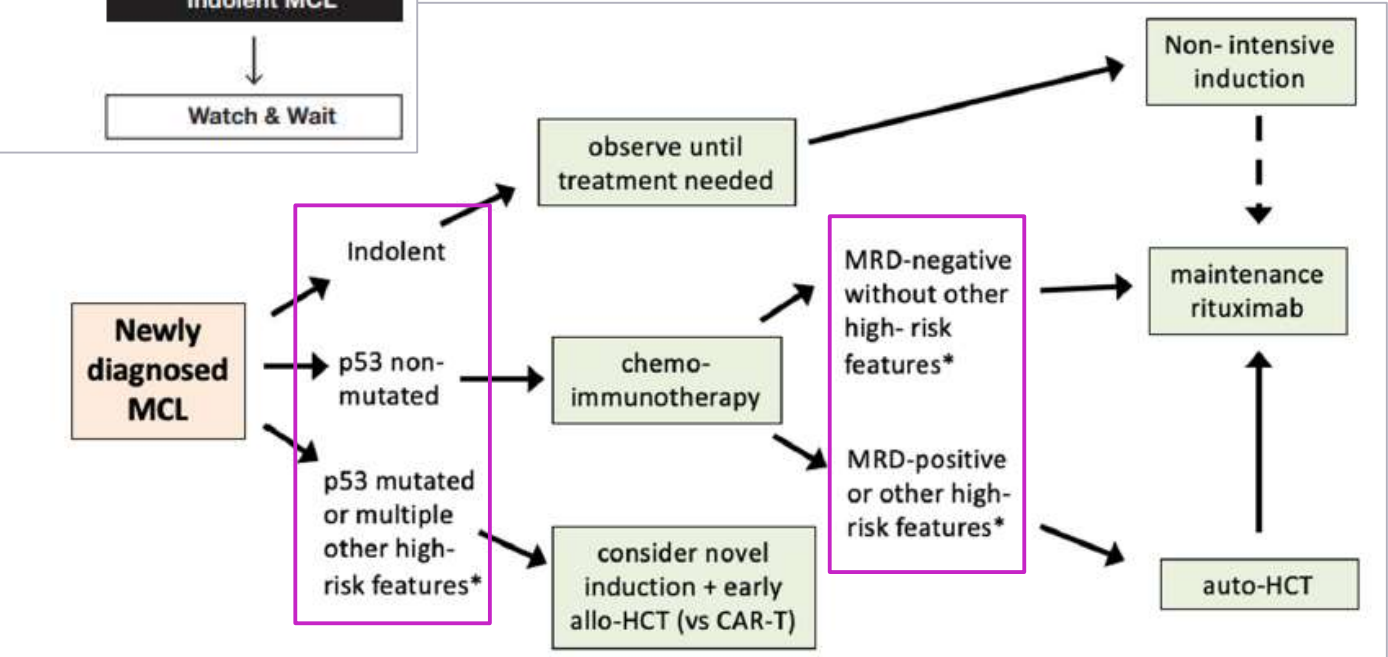
- Ibrutinib
- Ensayo clínico;
- Inmunoquimioterapia
- Otros: lenalidomida...
- Valorar posibilidad de algún tipo de terapia celular\*\*, de forma precoz si LCM de alto riesgo



# Manejo según riesgo individual

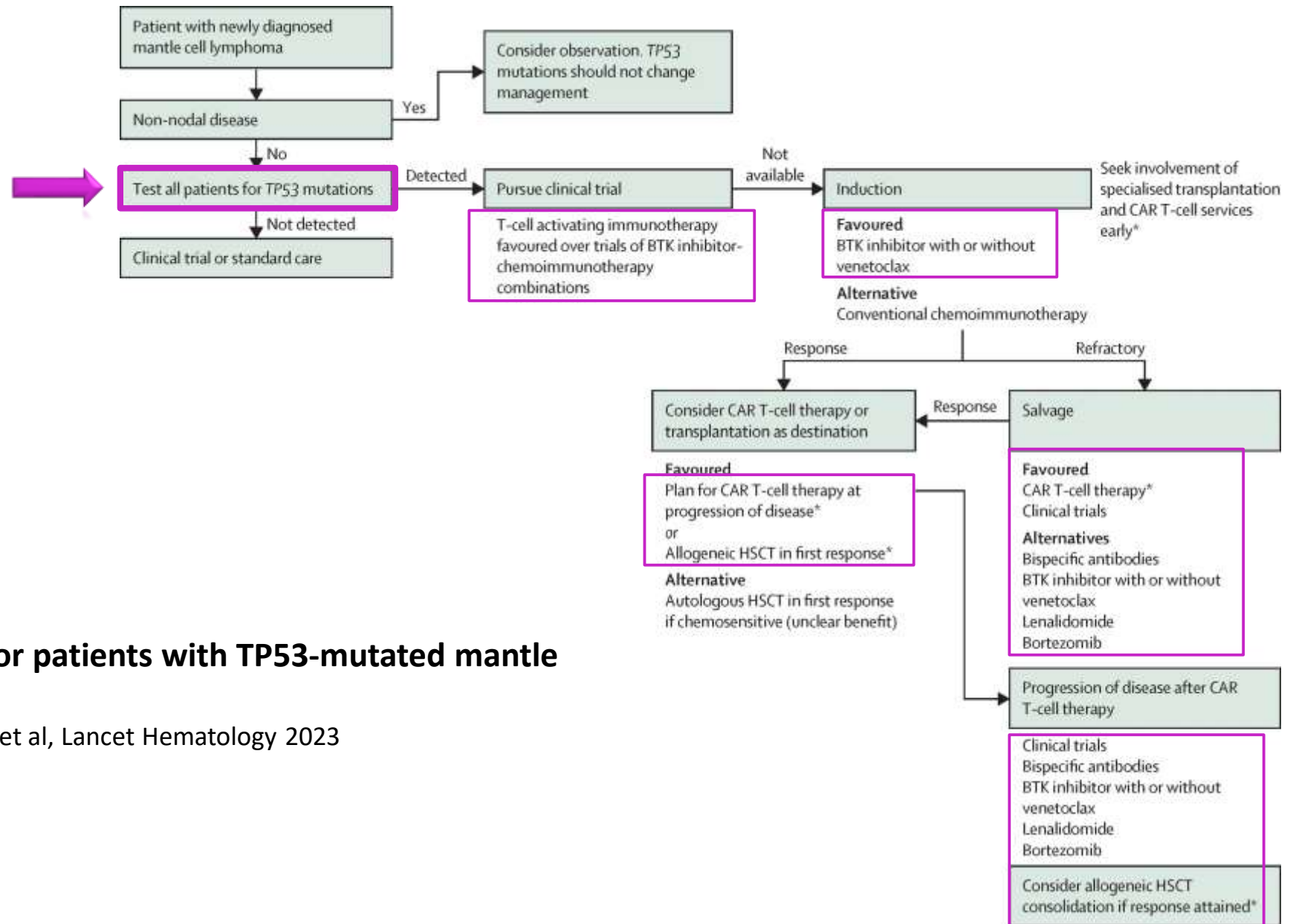


Cheminant, Dreyling & Hermine, Ann Lymphoma 2019



Hammons & Fenske, J Pers Med 2022

# Manejo del LCM con mutaciones de TP53



## Treatment approaches for patients with TP53-mutated mantle cell lymphoma (review)

Lew TE, Minson A, Dickinson M et al, Lancet Hematology 2023

**CONCLUSIONES**



# Conclusiones

- **Ibrutinib y los iBTK cambiaron el paradigma de rescate** en el Linfoma del Manto y ya están demostrando **beneficio en 1ª línea** frente al SOC actual
  - Rescate: Ibrutinib es el **actual SOC** en la **1ª recaída**
  - **1L: Ibrutinib + IQT** demuestra **beneficio en la supervivencia** → **cambio en la práctica clínica (TAPH?)**
  - **Aparente sinergia iBTK + inmunoterapia:** ibru+CAR-T (CARMAN), pirto+glofitamab (PLATO)...
  - Múltiples estudios con iBTK en combinación, en todas las líneas y para todos los pacientes
- La **inmunoterapia** es muy activa en el LCM r/r: **Brexucel elección en el rescate tras iBTK**
  - **Nuevos CAR-T (lisocel, tisacel...), Ac Biespecíficos (glofitamab...), Ac anti-ROR1, etc**
- El **transplante alogénico** sigue teniendo papel en los casos con factores de **muy alto riesgo**
- **Necesidades aún no cubiertas en el LCM:** LCM blastoide, mutaciones TP53, Ki67 elevado, MIPIc AR, recaídas precoces/refractariedad (early-POD)
- **Imprescindible basar el manejo** del LCM en el **riesgo individual**, no sólo en edad/ECOG