

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/02-2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Acalabrutinib (Calquence®) en monoterapia o en combinación con obinutuzumab en leucemia linfocítica crónica

Fecha de publicación¹: 26 de enero de 2022

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad hematológica definida por la presencia de $\geq 5 \times 10^9/L$ linfocitos monoclonales en sangre periférica durante al menos 3 meses (1). En la actualidad, la LLC y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) se consideran la misma enfermedad en diferente etapa evolutiva (2). La LLC es la leucemia más frecuente en Occidente, con una incidencia de 4,2 casos/100.000 habitantes/año; dicha incidencia aumenta a más de 30 casos/100.000 habitantes/año en población >80 años. La mediana de edad al diagnóstico es de 72 años, con solo el 10% de los pacientes siendo diagnosticados antes de los 55 años. La LLC es más frecuente en el sexo masculino con una proporción 2:1 (3). Existe una susceptibilidad genética a heredar la LLC, aumentando el riesgo de padecerla de 6 a 9 veces más en familiares de pacientes con LLC. No obstante, no se recomienda el screening de rutina (4).

En lo referente a factores pronósticos y predictivos de respuesta sí se han incorporado como obligados de realizar la determinación del estudio en sangre periférica mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) de las posibles alteraciones citogenéticas en los cromosomas 11 (deleción 11q), 12 (trisomía 12), 13 (deleción 13q) y 17 (deleción 17p), además de las mutaciones del gen TP53 (estas determinaciones deben realizarse antes de efectuar una nueva línea de tratamiento) y la mutación del gen IGHV, que únicamente debe realizarse una vez, debido a la inmutabilidad de la misma (1,5,6).

En cuanto al estadiaje clínico, las clasificaciones de Rai y Binet aportan información relativa a la carga tumoral y al pronóstico de los pacientes, pero no identifican los pacientes con un comportamiento agresivo, sobre todo en estadios iniciales, ni la posible respuesta a un determinado tratamiento.

Inicialmente, la mayoría de los pacientes presentan una linfocitosis asintomática que no precisa tratamiento. Al presentarse a edades avanzadas, alrededor de la mitad de los enfermos no recibirán tratamiento, recomendándose en estos casos un seguimiento periódico. Se debe iniciar tratamiento en los pacientes con enfermedad activa (tanto en primera línea como en las recaídas) definida por la presencia de uno de los criterios del *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)* (7). Las recomendaciones de tratamiento se basan en la presencia o no de factores pronósticos adversos tales como:

del(17p), mutación de TP53, del(11q) y estado mutacional de IGHV, así como del estado funcional del paciente, presencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes (8).

En resumen, los pacientes con LLC son una población heterogénea con distintos status mutacionales y diferentes comorbilidades. En los últimos años, se han ido incorporando nuevos medicamentos al arsenal terapéutico de la LLC tanto en 1ª línea como en refractariedad o recaída, habiendo sido analizados en IPTs previos. A los esquemas de inmunoterapia más clásicos se han añadido inhibidores de receptor célula B (ibrutinib e idelalisib) e inhibidores de BCL2 (venetoclax) que tanto en monoterapia como en combinación están indicados en 1ª línea y como alternativa tras recaída y/o refractariedad. No obstante, continúa existiendo una necesidad de tratamientos dirigidos más eficaces y con menos efectos adversos, especialmente en pacientes con deleciones de 17p y mutaciones del TP53.

En el tratamiento de 1ª línea, para pacientes con del (17p) y/o mutación de TP53 se considera de primera elección ibrutinib, y como alternativa venetoclax. Idelalisib más rituximab, si bien tiene indicación no se considera un tratamiento preferente (9).

En pacientes sin del (17p) y/o mutación de TP53, pero con IGHV mutado, el esquema fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR) continúa siendo el estándar de 1ª línea en pacientes con buen estado general y ≤ 65 años (ensayo CLL8, evidencia IA) (10, 11). En pacientes >65 años sin comorbilidades tanto el esquema bendamustina-rituximab (BR) (13) como ibrutinib (14) son considerados alternativas válidas y de eficacia similar (ambos con evidencia IB). Para pacientes con deterioro del estado general y/o comorbilidades, se recomienda con mismo orden de preferencia Ibrutinib (ensayo Resonate-2, evidencia IB) (13) y en menor nivel de preferencia obinutuzumab-clorambucilo (en el ensayo CLL11, evidencia IB) (15).

En pacientes sin mutaciones y buen estado general, actualmente se prefiere como 1ª línea ibrutinib, que ha mostrado mejores datos de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) que FCR (evidencia IB) (12). Se consideran como alternativas el esquema FCR en ≤ 65 años y BR en >65 años. Para pacientes con comorbilidades, se considera de elección ibrutinib (evidencia IB) (16) y como alternativa de menor

preferencia obinutuzumab-clorambucilo (evidencia IB) (15).

En cuanto al tratamiento de rescate de recidivas o refractarios a primera línea, para aquellos que fallaron tras inmunoterapia se propone ibrutinib y venetoclax-rituximab en un mismo orden de preferencia (evidencia IA), mientras que idelalisib más rituximab se presenta como alternativa si no pueden administrarse alguno de los previos (evidencia IIB).

Este documento presenta acalabrutinib en monoterapia o asociado con obinutuzumab como nueva alternativa de tratamiento de 1ª línea y en monoterapia como alternativa para pacientes que han presentado recidiva o refractariedad a una 1ª línea.

Ver Tabla 1 de alternativas similares (VER ANEXO).

ACALABRUTINIB (CALQUENCE®)

Acalabrutinib es un inhibidor de BTK que se presenta en cápsula dura de 100 mg.

La dosis recomendada diaria es de 200 mg vía oral, repartidos en 2 tomas; es decir, 100 mg cada 12 horas. El tratamiento con acalabrutinib debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los ajustes de dosis solo se realizan en caso de reacciones adversas Grado 3 o mayor: si es el primer o segundo episodio, se interrumpirá el tratamiento hasta resolución de reacción adversa o disminución de intensidad a Grado 1, retomando la posología inicial de acalabrutinib 100 mg cada 12 horas. Si es el tercer episodio, se interrumpirá hasta resolución o disminución a grado 1 y se reanudará el tratamiento con frecuencia reducida de 100 mg diarios. Si es el cuarto episodio, se suspenderá el tratamiento definitivamente. (17)

Las indicaciones actuales aprobadas por la EMA para acalabrutinib son (17):

- Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.
- Acalabrutinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo.

En caso de administrarse conjuntamente con obinutuzumab (intravenoso), la pauta consiste en 6 ciclos de tratamiento de 28 días de duración cada uno siguiendo la siguiente posología: 1.000 mg los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2) y 8 y 15 del Ciclo 1, seguidos de 1.000 mg el Día 1 de los Ciclos 2 a 6 (18).

Los pacientes con una alta carga tumoral y/o un recuento alto de linfocitos en circulación ($>25 \times 10^9/l$) y/o

insuficiencia renal ($ClCr < 70$ ml/min) se consideran en riesgo de Síndrome de Lisis Tumoral y deben recibir profilaxis. También se indica profilaxis y premedicación para reacciones relacionadas con la perfusión en los pacientes tratados con la combinación (y por tanto en tratamiento con obinutuzumab IV) (18).

Farmacología

Acalabrutinib es un inhibidor covalente altamente selectivo de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK) de 2ª generación con menor afinidad por la interleukin-2-induciblekinase (ITK) y por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Esta menor afinidad tiene como objetivo teórico disminuir los efectos secundarios off-target frente a otros iBTK de 1ª generación. La BTK es una molécula de señalización de la vía del receptor de antígenos de los linfocitos B (BCR) y de la vía del receptor de citoquinas. En los linfocitos B, la señalización de la BTK da lugar a su supervivencia y proliferación y es necesaria para la adhesión, el tráfico y la quimiotaxis celular. Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo cisteína del sitio activo de la BTK, lo que provoca una inactivación irreversible de la enzima con mínimas interacciones por efectos inespecíficos, provocando una menor proliferación de células malignas B y crecimiento tumoral. ACP-5862 es aproximadamente un 50% menos potente que el acalabrutinib en lo que respecta a la inhibición de la BTK (17).

La eliminación renal de acalabrutinib es mínima, si bien no se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal.

En estudios específicos en sujetos con insuficiencia hepática (IH) (20, 21), la exposición a acalabrutinib (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve (n=6) (clase A de Child-Pugh), moderada (n=6) (clase B de Child-Pugh) y grave (n=8) (clase C de Child-Pugh) aumentó en 1,9, 1,5 y 5,3 veces, respectivamente. Por otro lado, según el análisis farmacocinético poblacional (20), no se observaron diferencias clínicamente relevantes en ninguno de los estadios de insuficiencia hepática con respecto a población sana.

Eficacia

Pacientes con LLC no tratada previamente

Se evaluó la eficacia y la seguridad de acalabrutinib en LLC no tratada previamente en un ensayo Fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (ELEVATE-TN) de 535 pacientes. Los pacientes recibieron acalabrutinib más obinutuzumab, acalabrutinib en monoterapia u obinutuzumab más clorambucilo (22).

En el ensayo ELEVATE-TN (ACE-CL 007) se incluyeron pacientes de 65 años o más, o entre 18 y 65 años con comorbilidades (*Cumulative Illness Rating Score Geriatric* (CIRS) >6 o aclaramiento de creatinina ($CrCl$) entre 30-69 mL/min), diagnosticados de LLC CD20 positiva no tratada previamente, que cumpliera al menos 1 de los criterios de tratamiento de la IWCLL 2008, con recuento hematológico,

función renal y hepática adecuadas, y una puntuación en escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≤ 2 .

Se excluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular significativa y en tratamiento con anticoagulantes anti-vitamina K, así como aquellos con necesidad de recibir inhibidores o inductores fuertes de CYP3A y/o inhibidores de la bomba de protones, antecedente de ictus, riesgo conocido de sangrado y trombocitopenia dependiente de transfusiones

La variable principal de eficacia fue la SLP, evaluada por un comité de revisión independiente (CRI), entre el brazo de obinutuzumab más clorambucilo y el brazo de acalabrutinib más obinutuzumab. Entre las variables secundarias se incluyeron la comparación de la SLP entre acalabrutinib en monoterapia y obinutuzumab más clorambucilo evaluada por el CRI, SLP evaluada por el investigador, SG, tasa de respuesta global (TRG) evaluada por ambos y tiempo hasta el siguiente tratamiento.

Se aleatorizó a los pacientes en tres brazos, en una relación 1:1:1, para recibir uno de los tratamientos siguientes:

- Grupo B: Acalabrutinib más obinutuzumab: se administró 100 mg de acalabrutinib dos veces al día a partir del Día 1 del Ciclo 1 hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Obinutuzumab se administró a partir del Día 1 del Ciclo 2 durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. La dosis de obinutuzumab fue de 1.000 mg administrados los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2), 8 y 15 del Ciclo 2, seguidos de 1.000 mg el Día 1 de los Ciclos 3 a 7. Cada ciclo duraba 28 días.
- Grupo C: Acalabrutinib en monoterapia: se administró 100 mg de acalabrutinib dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Grupo A: Obinutuzumab más clorambucilo: se administró obinutuzumab y clorambucilo durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró 1.000 mg de obinutuzumab los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2), 8 y 15 del Ciclo 1, seguidos de 1000 mg el Día 1 de los Ciclos 2 a 6. Se administró 0,5 mg/kg de clorambucilo los Días 1 y 15 de los Ciclos 1 a 6. Cada ciclo era de 28 días.

En caso de progresión confirmada de la enfermedad en el brazo de obinutuzumab + clorambucilo, se aceptó un cruzamiento y cambio de tratamiento a acalabrutinib en monoterapia. De hecho, 45 pacientes aleatorizados al brazo de obinutuzumab + clorambucilo pasaron a recibir acalabrutinib en monoterapia.

Los pacientes se estratificaron en función de la mutación por delección de 17p (presencia frente a ausencia), el estado funcional del ECOG (0 o 1 frente a 2) y la región geográfica (Norteamérica y Europa occidental frente a otras). La mediana de edad para todos los sujetos fue de 70 años (rango: 41-91 años) siendo el 84% de los sujetos ≥ 65 años y el 61% eran hombres. Se observaron mutaciones del 17p, del 11q, IGHV no mutado y TP53 en el 9%, 18%,

63% y 11% de los sujetos, respectivamente, y el 70% de los sujetos tenían al menos 1 de estas características cromosómicas. Los brazos de estudio se ven en general razonablemente bien equilibrados. El 27,9% de los pacientes tenían un CrCl < 60 ml/min. De los pacientes < 65 años, el 16,1% tenían una mediana de puntuación de 8 en la escala CIRS-G.

En el análisis primario (abril 2019), con una mediana de seguimiento de 28,5 meses en el grupo B y 28 meses en el grupo A, acalabrutinib + obinutuzumab mostró beneficio en SLP frente al grupo A con un Hazard Ratio (HR) de 0,10 (IC del 95% 0,06 – 0,17) y una mediana de SLP no alcanzada en el grupo B y de 22,6 meses (IC del 95% 20,2-27,6) en el grupo A.

El análisis de subgrupos para la variable principal de SLP por CRI presenta resultados consistentes en todos los subgrupos, incluidos aquellos con características de alto riesgo.

Respecto a la variable secundaria, acalabrutinib en monoterapia mostró beneficio en SLP frente al Grupo A con un HR de 0,20 (IC del 95% 0,13 – 0,30) y una mediana de SLP no alcanzada en el grupo C y de 22,6 meses en el grupo A.

Por otro lado, la supervivencia global (SG) no resultó en diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los grupos, con un HR de 0,47 [IC del 95%: 0,21–1,06; $p=0,0577$] para el brazo de acalabrutinib + obinutuzumab y un HR de 0,60 [IC del 95%: 0,28–1,27; $p=0,1556$] para acalabrutinib en monoterapia en comparación con obinutuzumab + clorambucilo. En el momento del análisis estos datos de SG no eran maduros.

Como variable secundaria exploratoria, la mejor TRG mostró una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de acalabrutinib + obinutuzumab frente al grupo A, pero sin alcanzarse significación estadística en el grupo C.

Se observó negatividad de enfermedad mínima residual (EMR) en sangre periférica en el 49%, 7% y 61% de los sujetos con RC / RCi evaluados por el investigador que fueron tratados con acalabrutinib en combinación con obinutuzumab, acalabrutinib en monoterapia y con clorambucilo más obinutuzumab respectivamente.

Todos los resultados se resumen en las Tablas 2 y 3 (VER ANEXO).

Pacientes con LLC que habían recibido al menos un tratamiento previo

La seguridad y la eficacia de acalabrutinib en la LLC en recidiva o refractariedad se evaluó en un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y abierto (ASCEND) de 310 pacientes que habían recibido al menos un tratamiento previo que no incluyera un inhibidor BCL2 o un inhibidor BCR (24). Los pacientes recibieron acalabrutinib en monoterapia o bien idelalisib más rituximab (IR) o BR a elección del investigador. Los criterios de inclusión fueron edad ≥ 18 años, diagnóstico de LLC tratada con al menos un tratamiento sistémico, ECOG ≤ 2 , con función hematológica, renal y hepática adecuada. Se excluyeron los

pacientes previamente tratados con inhibidores de BTK, PI3K, SYK, o BCL-2, siendo los criterios de exclusión no relacionados con los tratamientos previos similares al estudio ELEVATE-TN.: se excluyó a los pacientes que precisaban anticoagulación con warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K, inhibidores o inductores fuertes de CYP3A y/o inhibidores de la bomba de protones, antecedentes de enfermedad cardíaca, ictus y riesgo conocido de sangrado.

Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 para recibir uno de los tratamientos siguientes. Acalabrutinib 100 mg dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable; o bien a elección del investigador: idelalisib 150 mg dos veces al día en combinación con rituximab IV (375 mg/m²) el día 1 del primer ciclo, seguido de 4 dosis de 500 mg/m² IV cada 2 semanas, y después 3 dosis cada 4 semanas hasta un total de 8 perfusiones; o bien bendamustina 70 mg/m² (día 1 y 2 de cada ciclo de 28 días) en combinación con rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) el día 1 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 6 ciclos. Se permitió a los pacientes del brazo control que progresaron cambiar al brazo de acalabrutinib en monoterapia (24).

La N de pacientes fue de 155 en ambos brazos de tratamiento, eligiéndose el esquema IR en 119 pacientes y el esquema BR en 36 pacientes. Se estratificaron los pacientes en función del estado de la mutación por delección de 17p (presencia frente a ausencia), el estado funcional del ECOG (0 o 1 frente a 2) y el número de tratamientos previos (1 a 3 frente a 4 o más). Tras la progresión confirmada de la enfermedad, 35 pacientes aleatorizados para recibir idelalisib más rituximab o bendamustina más rituximab a elección del investigador pasaron a acalabrutinib.

La variable principal de eficacia fue la SLP evaluada por el CRI según los criterios de 2008 del IWCLL con la incorporación de la aclaración sobre la linfocitosis inducida por fármacos (23). En el análisis primario, con una mediana de seguimiento de 16,1 meses, acalabrutinib mostró beneficio en SLP frente al brazo de IR/BR con un HR de 0,31 (IC del 95% 0,20 – 0,49; p<0,0001) y una mediana de SLP no alcanzada en el brazo de acalabrutinib y de 16,5 meses en el brazo IR/BR.

Los datos actualizados a fecha de corte de agosto de 2019, la mediana de seguimiento fue de 22,1 meses para acalabrutinib y 21,9 meses para IR/BR. La mediana de SLP no se alcanzó para acalabrutinib y fue de 16,8 meses para IR / BR. En la SLP, evaluada por el investigador (pero no por un Comité de Revisión Independiente), se obtuvo un HR de 0,27 [IC del 95%, 0,18 a 0,40].

Los resultados de SLP para acalabrutinib fueron consistentes en todos los subgrupos, incluidos aquellos con características de alto riesgo.

Sin embargo, esta diferencia en SLP no se tradujo en un beneficio absoluto en supervivencia, pues no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG de acalabrutinib con respecto a los comparadores, HR 0,84 [IC

del 95%, 0,42 a 1,66]. Tampoco la TRG (variable 2ª exploratoria) aportó diferencias estadísticamente significativas.

Todos los resultados se pueden observar en la Tabla 4 (VER ANEXO).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La característica de ensayos clínicos abiertos los somete a los posibles sesgos propios de estos tipos de estudios, sobre todo tratándose de una variable subrogada, SLP. Si bien, el sesgo se minimiza al existir en ambos estudios revisión por un comité independiente.

En el estudio ELEVATE-TN, con una tasa de eventos de solo el 10% en el brazo de control y el 5% en el brazo de Acalabrutinib + Obinutuzumab y 6% en el grupo de monoterapia, los datos sobre SG son, como se esperaba para un tratamiento de primera línea de LLC con una mediana de 28 meses de seguimiento, inmaduros. Además, el cruce masivo del brazo de control al de la monoterapia con acalabrutinib hace que las diferencias definitivas en SG están por establecer.

Obinutuzumab más clorambucilo es una opción terapéutica de primera línea únicamente en pacientes frágiles con LLC sin del17p o mutTP53, cuyas comorbilidades no los hace candidatos a un tratamiento con inmunoterapia (CIRS > 6 o ClCr < 70 mL/min). Sin embargo, en presencia de la mutación TP53 o del (17p) ibrutinib habría sido la opción preferida. Por esta razón, los resultados obtenidos no se pueden aplicar a los subgrupos de pacientes con del(17p) y/o mutación TP53, debido a que, en este subgrupo, el comparador no es el idóneo. La mediana de SLP observada en el grupo A fue menor que la observada en el ensayo CLL11, lo que puede deberse a que en el estudio ELEVATE-TN el 9% de los pacientes presentaban del17p y 11% con mutTP53.

En el estudio ASCEND, basado en tasas de eventos del 34% en el brazo de control, incluido el cruce (23%), y 14% en el brazo experimental, la mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento no se alcanzó en ninguno de los brazos de estudio. La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta la terapia frente a LLC posterior fue de 10 meses en el brazo experimental. Ello podría explicar que en él tampoco se alcanzara significación estadística en términos de SG.

En este estudio en sujetos con LLC recidivante o resistente, la monoterapia con acalabrutinib se comparó con la elección del investigador de IR o BR. BR se usa principalmente como primera línea, IR se utiliza principalmente en recaídas de LLC. Aunque se apoyan los comparadores activos propuestos, sería idealmente preferible una comparación directa con el inhibidor estándar de BTK ibrutinib. Además, para la indicación en LLC tras fracaso de un 1er fármaco, el principal inconveniente de que el brazo control sea la elección del médico hace que los resultados de este grupo sean más heterogéneos de lo deseable. (25)

Por último, cabe destacar que se dispone del ensayo ELEVATE-RR (33), un estudio comparativo de acalabrutinib e ibrutinib que, si bien incluye pacientes previamente tratados y no en primera línea, sí permite una aproximación en cuanto a la eficacia comparada de ambos inhibidores BTK. Con una mediana de seguimiento de 40,9 meses se demostró la no-inferioridad de acalabrutinib (mediana de SLP de 38,4 meses en ambos brazos; HR 1,00, IC95% 0,79-1,27). La mediana de SG no se alcanzó en ningún brazo, observándose 63 (23,5%) muertes en el brazo de acalabrutinib y 73 (27,5%) en el de ibrutinib (HR 0,82, IC95% 0,59-1,15).

Evaluaciones por otros organismos

El *pCODR Expert Review Committee (pERC)* de Canadá (CADTH) recomienda condicionalmente el reembolso de acalabrutinib en monoterapia en pacientes adultos con LLC no tratada previamente para quienes el régimen a base de fludarabina es inapropiado (26). Al pERC le satisfizo el beneficio clínico de acalabrutinib en monoterapia sobre obinutuzumab-clorambucilo, en términos de SLP, así como su perfil de toxicidad tolerable y sin aparente afectación de la calidad de vida. También consideró que existe un beneficio clínico de acalabrutinib en combinación con obinutuzumab; sin embargo, concluyen que acalabrutinib en monoterapia es mejor opción que acalabrutinib con obinutuzumab, porque la eficacia es similar, existen menor toxicidad y costes (los asociados a obinutuzumab) y más facilidades en la vía de administración (porque se excluye la administración intravenosa de obinutuzumab). Por ello, decidieron no financiar acalabrutinib con obinutuzumab. Por último, el pERC concluyó que, al precio presentado, acalabrutinib en monoterapia no puede establecerse que sea coste-efectivo en comparación con clorambucilo-obinutuzumab en pacientes con LLC no tratada previamente para quienes un tratamiento a base de fludarabina no puede administrarse. El pERC considera que existen limitaciones en el modelo enviado y sobre todo reconoció la falta de una comparación directa o indirecta con ibrutinib, el comparador más apropiado en estos pacientes. Por ello, una reducción en el precio mejoraría el impacto presupuestario.

La HAS (*Haute Autorité de Santé*) francesa también se ha posicionado con respecto a acalabrutinib (27). HAS da una opinión favorable para financiación de acalabrutinib tanto en monoterapia como con obinutuzumab en 1ª línea para pacientes con LLC sin del17p ni mutTP53 que no puedan recibir esquema de fludarabina, y para aquellos con del17p y/o mutTP53. También da opinión favorable a acalabrutinib en monoterapia como tratamiento de 2ª línea de la LLC en pacientes sin del17p ni mutTP53. No obstante, HAS da una opinión desfavorable tanto para el tratamiento de 1ª línea en pacientes sin del17p ni mutTP53 que puedan recibir esquema con fludarabina, como para el tratamiento de 2ª línea en pacientes con del17p y/o mutTP53. A nivel económico, La CEESP (*Commission d'évaluation économique et de santé publique*) no pudo concluir sobre la eficiencia del producto en comparación con los posibles tratamientos en la indicación, dadas las importantes reservas metodológicas y la incertidumbre que

afecta a varias dimensiones de la evaluación. El impacto presupuestario asociado con la introducción de acalabrutinib como tratamiento de primera línea para la LLC, como monoterapia y en combinación con obinutuzumab, representa un aumento del 15% en el gasto del seguro médico en la indicación de 3 años.

El NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) elaboró un informe de posicionamiento sobre acalabrutinib en la LLC en abril de 2021 (28). A pesar de considerar, en líneas generales, acalabrutinib como un tratamiento razonable tanto en 1ª línea como tras fracaso de otro agente previo, NICE se preocupa por los resultados inciertos de ELEVATE-TN en términos de supervivencia global. Además, el uso de clorambucilo-obinutuzumab como grupo comparador en lugar de terapias más consolidadas como el ibrutinib les parece cuestionable, si bien se realizaron comparaciones indirectas apropiadas con el mismo y el modelo económico les parecía sólido. En conclusión, consideran acalabrutinib una alternativa aceptable en 1ª línea para pacientes que no se encuentren en riesgo elevado y que no sean subsidiarios de los esquemas de quimioterapia clásicos, así como en pacientes con mutación del TP53 o del(17p). También recomiendan acalabrutinib en recaídas y/o refractariedad, aunque especialmente en casos en los que no se pueda administrar ibrutinib (por ejemplo, por riesgo de cardiotoxicidad).

El IQWiG (Instituto para la Calidad y la Eficiencia en los Cuidados de Salud) de Alemania ha elaborado informes separados sobre monoterapia de acalabrutinib en LLC pretratada y acalabrutinib + obinutuzumab en LLC no pretratada. En el primer caso (29), IQWiG encuentra indicios de beneficio adicional importante en los pacientes con una terapia previa y delección del 17p o mutación TP53, o para los que la quimio-inmunoterapia no está indicada por otras razones. Sin embargo, no halla beneficio probado de acalabrutinib en los pacientes pretratados que no tienen delección 17p ni mutación TP53 y para los que la quimio-inmunoterapia está indicada. Tampoco en los pacientes con dos o más pretratamientos. Con respecto a acalabrutinib + obinutuzumab en LLC no pretratada (30), IQWiG estima que hay indicios de beneficio adicional no cuantificable en los pacientes que no tienen delección 17p ni mutación TP53 y para los que el tratamiento con FCR (Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab) no es una opción. En el resto de situaciones no existiría para este organismo un beneficio probado.

Seguridad

Los dos ensayos pivotaes junto con hasta 8 estudios más constituyen la base de evidencia sobre seguridad relacionada con el uso de acalabrutinib. Tanto en los ensayos ELEVATE TN como en el ASCEND los pacientes tratados con acalabrutinib permanecieron más tiempo en tratamiento que sus respectivos comparadores, lo que debe tenerse en cuenta en lo referente a las toxicidades.

De los 1040 pacientes tratados con acalabrutinib en monoterapia, las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado que se notificaron en los pacientes fueron infección (66,7%), dolor

de cabeza (37,8%), diarrea (36,7%), hematomas (34,1%), dolor musculoesquelético (33,1%), náuseas (21,7%), fatiga (21,3%), tos (21%) y erupción cutánea (20,3%). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron infección (17,6%), leucopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) y anemia (7,8%). El 9,3% suspendieron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las principales reacciones adversas incluyeron neumonía, trombocitopenia y diarrea. Se notificó reducción de la dosis debido a reacciones adversas en el 4,2% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron la reactivación de la hepatitis B, sepsis y diarrea.

De los 223 pacientes tratados con la terapia de acalabrutinib en combinación, las RAMs más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado notificadas en los pacientes fueron infección (74%), dolor musculoesquelético (44,8%), diarrea (43,9%), dolor de cabeza (43%), leucopenia (31,8%), neutropenia (31,8%), tos (30,5%), fatiga (30,5%), artralgia (26,9%), náuseas (26,9%), mareo (23,8%) y estreñimiento (20,2%). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ($\geq 5\%$) de Grado ≥ 3 fueron leucopenia (30%), neutropenia (30%), infección (21,5%), trombocitopenia (9%) y anemia (5,8%). Se notificó la suspensión debido a reacciones adversas en el 10,8% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron neumonía, trombocitopenia y diarrea. Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas fueron notificadas en el 6,7% de los pacientes. Las principales reacciones adversas incluyeron neutropenia, diarrea y vómitos.

El 41% de los pacientes tratados en monoterapia eran mayores de 65 años y menores de 75 años y el 22% tenían 75 años o más. El 47% de los pacientes tratados con combinación tenía más de 65 años y menos de 75 años de edad y el 26% tenía 75 años o más. En ninguno de los esquemas terapéuticos se observaron diferencias clínicamente relevantes con respecto a la población general ni en cuanto a la seguridad ni en cuanto a la eficacia.

En el ensayo ELEVATE-TN, 1 paciente del brazo acalabrutinib + obinutuzumab y 5 pacientes del brazo acalabrutinib en monoterapia progresaron a síndrome de Richter (transformación de la LLC a linfoma de crecimiento rápido, muy poco frecuente). Fallecieron 2 pacientes por efectos adversos: uno tras transformación a Síndrome de Richter y otro por infarto agudo de miocardio considerado como TEAE (*Treatment-Emergent Adverse Event*). Se observó una incidencia mayor de segundas neoplasias primarias, desarrollándose en 19 (10,7%), 15 (8,4%) y 6 (3,6%) pacientes en acalabrutinib + obinutuzumab, acalabrutinib y obinutuzumab-clorambucilo respectivamente. La neoplasia más frecuente fue el carcinoma basocelular. Las tasas de discontinuación de acalabrutinib en las dos ramas del ensayo ELEVATE TN fueron comparables (10,7 % en la que se asoció a obinutuzumab frente a 9,5% en la de monoterapia), como lo fue la de obinutuzumab (6,5% en la que el anti-CD20 se asoció a acalabrutinib frente a 5,9% en la que se usó junto a clorambucilo). Con respecto a obinutuzumab, la frecuencia de reacciones infusionales grado ≥ 3 fue del 2 % si se usó el

obinutuzumab con acalabrutinib y del 5% al utilizarlo con clorambucilo.

En el ensayo ASCEND el porcentaje de muertes en ausencia de progresión de la LLC fue del 5,8%, 8,4% y 11,4% en los pacientes tratados con acalabrutinib, idelalisib más rituximab y bendamustina más rituximab, respectivamente. Los efectos adversos grado ≥ 3 fueron la neutropenia (16%) y anemia (12%) en la rama experimental, la neutropenia (40%) y diarrea (27%) en los que recibieron idelalisib más rituximab y la neutropenia (31%) y anemia (9%) en los tratados con bendamustina más rituximab. Se observó el doble de efectos adversos graves en los pacientes tratados con idelalisib más rituximab frente al resto. Además, ocurrieron segundas neoplasias primarias emergentes del tratamiento en el 11,7%, el 2,5% y 1 (2,9%) de pacientes en los brazos de tratamiento con acalabrutinib, IR y BR, respectivamente. Se produjeron acontecimientos de grado ≥ 3 en 6 (3,9%) pacientes tratados con acalabrutinib y 1 (2,9%) pacientes tratados con BR.

En cuanto a los eventos adversos de especial interés relacionados con los pacientes tratados con acalabrutinib se observó fibrilación auricular en el 4,4% de los casos (1,3 % de grado ≥ 3). El 46,3% sufrieron algún tipo de hemorragia (3,6% mayores) y se comunicaron un 12,2% de segundas neoplasias primarias (6,5%, si se exceptúan los cánceres cutáneos de tipo no melanoma). En los últimos años han aparecido diversas guías de manejo de las toxicidades asociadas a los BTKi (31) y estudios relacionados con mayor incidencia de segundas neoplasias con las nuevas pequeñas moléculas (32).

En cuanto a posibles interacciones, Acalabrutinib y su metabolito activo se metabolizan principalmente a través de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), y ambas sustancias son sustratos de la gp-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Por ello, se debe evitar el uso concomitante con inhibidores de la CYP3A4/gp-P y con inductores de la CYP3A4/gp-P e interrumpir el tratamiento con acalabrutinib si alguno de estos fármacos se fuese a usar durante un periodo corto. Además, los inhibidores de la bomba de protones reducen su absorción, por lo que se desaconseja su uso concomitante. En caso de que sea necesario un tratamiento con antiácidos se deberá separar la toma de ambos medicamentos al menos 2 horas. Se debe tener precaución si se coadministra acalabrutinib con sustratos de CYP3A4 de rango terapéutico estrecho administrados por vía oral (por ej.: ciclosporina, ergotamina, pimizida) (17).

La administración de acalabrutinib a una dosis supratrapéutica, de 4 veces la dosis máxima recomendada, no produjo una prolongación del intervalo QT/QTc de relevancia clínica (es decir, no mayor o igual a 10 ms) en un ensayo doble ciego controlado con placebo (19).

No se debe usar acalabrutinib durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer lo requiera. De igual forma se debe indicar a las mujeres en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Evitar en lactancia.

Valoración del beneficio clínico

En lo referente a SLP, acalabrutinib tanto en monoterapia (HR 0,20) como en combinación con obinutuzumab (HR 0,10) es superior a obinutuzumab-clorambucilo como tratamiento de 1ª línea de la LLC; la mediana de SLP fue de 22,6 meses en el grupo control y no se alcanzó para ninguno de los brazos acalabrutinib. Además, acalabrutinib en monoterapia (HR 0,31) es superior a bendamustina/idelalisib + rituximab en el tratamiento de LLC que ha fracasado a un primer tratamiento; la mediana de SLP fue de 16,8 meses en el brazo de bendamustina/idelalisib + rituximab y no se alcanzó en el brazo de acalabrutinib. Esta diferencia en SLP no se tradujo en un aumento de SG, pues no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los ensayos, aunque esto pudo deberse a la inmadurez de los datos. Cabe reseñar que dado que se permitió el cruzamiento del brazo control al brazo de acalabrutinib en caso de progresión en ambos estudios, los datos de supervivencia global serán difíciles de valorar.

DISCUSIÓN

El estudio ELEVATE TN de pacientes con LLC en primera línea aleatorizó a una población de ≥ 65 años o < 65 años con comorbilidades a recibir acalabrutinib más obinutuzumab, acalabrutinib o clorambucilo más obinutuzumab. Con una mediana de seguimiento de 28,3 meses, acalabrutinib más obinutuzumab mostró beneficio en SLP en los pacientes con LLC no tratada previamente en comparación con el brazo de obinutuzumab + clorambucilo, con un HR de 0,10 [IC del 95% (0,06- 0,17)] y en el de acalabrutinib en monoterapia con un HR de 0,20 [IC del 95% (0,13- 0,30)].

El estudio ELEVATE TN no se diseñó para comparar acalabrutinib + obinutuzumab frente a acalabrutinib en monoterapia, por lo que la falta de potencia del estudio no permite conocer el beneficio de la combinación.

En cuanto a la validez externa, aunque los pacientes incluidos en el estudio ELEVATE TN son similares a la población de pacientes con LLC que requiere tratamiento en la práctica en el hospital, los resultados serían aplicables solo a pacientes sin del(17p) y/o mutación TP53, ya que, en los pacientes de mayor riesgo, el comparador empleado no resulta adecuado para establecer un resultado entre el grupo experimental y el control.

Por otro lado, el estudio ASCEND evaluó pacientes con LLC que ya habían recibido un primer tratamiento, aleatorizándolos bien a un brazo de acalabrutinib, o bien a un brazo de idelalisib/bendamustina con rituximab. Con una mediana de seguimiento de 22,1 meses, acalabrutinib mostró beneficio en SLP frente al brazo de IR/BR con un HR de 0,27 [IC del 95%, 0,18- 0,40].

Con respecto a la seguridad, acalabrutinib tanto en monoterapia o en combinación con obinutuzumab mostró un perfil de tolerabilidad aceptable. Acalabrutinib se ha asociado con menos efectos adversos y se ha tolerado

mejor, en líneas generales que sus comparadores en ambos ensayos. La reciente publicación del EC fase III, abierto, diseñado para demostrar la no inferioridad de acalabrutinib versus ibrutinib, muestra una menor tasa de hipertensión, efectos cardiacos y de fibrilación auricular que ibrutinib, siendo por lo general bien tolerado (33). No obstante, queda pendiente demostrar ventajas de seguridad en comparación con venetoclax-rituximab de cara a las expectativas de seguridad del fármaco.

Los resultados de supervivencia global no han resultado en diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos estudios, aunque esto se debe probablemente a la inmadurez de los datos. Además, la posibilidad de entrecruzamiento de los brazos control a los experimentales en caso de progresión agrava este hecho, y hace que los resultados de supervivencia global tengan menos valor en el momento actual.

En términos de diseño, el estudio ASCEND permitió una rama control en la que el investigador elegía entre IR o BR, que resultó en una diferencia amplia entre la proporción de pacientes con uno u otro tratamiento, y por tanto implicó heterogeneidad en el grupo comparador.

En cuanto a la elección de comparadores, obinutuzumab + clorambucilo es una opción terapéutica de primera línea únicamente en pacientes frágiles con LLC sin del17p o mutTP53, cuyas comorbilidades no los hace candidatos a un tratamiento con inmunoterapia (CIRS > 6 o CICr < 70 mL/min). Otras opciones en cuanto al tratamiento de primera línea son ibrutinib, FCR (Rituximab-Fludarabina y ciclofosfamida) para pacientes < 65 años o Rituximab-Bendamustina (R-B) para pacientes ≥ 65 años. BR se usa principalmente como primera línea (4), por lo que parece un comparador poco adecuado en el ensayo ASCEND para tratamiento de recidivas. No obstante, se ha utilizado como comparador en un gran número de ensayos previos (Alliance, Murano, etc.) sobre todo en LLC recidivante. IR se utiliza principalmente en recaídas de LLC y sí parece un buen control. Si bien son aceptables como comparadores, hubiese sido preferible compararlos con ibrutinib como estándar tras fracaso a la primera línea de tratamiento.

La combinación de clorambucilo con monoclonal anti-CD20 no se recomienda para pacientes con mutación del TP53. Ibrutinib en monoterapia ha presentado una eficacia adecuada y se ha constituido en el tratamiento estándar en estos pacientes. Acalabrutinib en combinación o en monoterapia no se ha comparado con ibrutinib, sino con Obinutuzumab más clorambucilo, que sería una alternativa subóptima en esta población (el 11% de los pacientes del estudio ELEVATE TN presentaban mutación del TP53).

Teniendo en cuenta que existe incertidumbre al no existir comparador con ibrutinib como referencia, cabe destacar que están disponibles los resultados del ensayo ELVATE-RR(ACE-CL-006), de no inferioridad que compara ibrutinib y acalabrutinib en pacientes con LLC recurrente o recidivante de alto riesgo, (del17p y del11q), en el que después de una mediana de seguimiento de 40,9 meses se alcanza el criterio de no inferioridad para la SLP (mediana

en ambos brazos de 38,4 meses), no alcanzándose todavía la mediana de SG en ambos brazos.

No obstante, existen diversas fortalezas a reseñar. ELEVATE-TN supone disponer de un estudio en primera línea en el que se ha utilizado acalabrutinib, bien en combinación con obinutuzumab o bien en monoterapia, en el que se demuestra una superioridad del tratamiento doble, aunque bien es cierto que se trata de un análisis post hoc. El ensayo no fue diseñado para comparar los brazos de acalabrutinib. Por otro lado, las evidencias y recomendaciones actuales abogan por el uso de BTKi en pacientes con del(17p) y/o mutaciones del TP53 en la LLC. El ensayo ACE-CL-006 (ensayo ELEVATE-RR) (33), que aleatoriza acalabrutinib frente a ibrutinib en pacientes con LLC RR de alto riesgo citogenético, estudia como variable secundaria la seguridad de acalabrutinib frente a ibrutinib, observándose una menor incidencia de fibrilación auricular o flutter auricular, hipertensión y otros efectos adversos cardiovasculares que ibrutinib (salvo la fibrilación auricular en grado ≥ 3 , que es similar en ambos grupos, aunque sí menor en el subgrupo de pacientes sin antecedentes previos de fibrilación o aleteo auricular). Por el contrario, acalabrutinib muestra una tasa mayor de disnea, fatiga, bronquitis y dolor de cabeza siendo la incidencia de los de grado ≥ 3 baja (<5%).

Con todo, la EMA ha extrapolado los resultados del ELEVATE-TN a toda la población de LLC en primera línea, tal como hizo con la aprobación de ibrutinib, tras los datos del RESONATE-2 (34) y de venetoclax más obinutuzumab, después de los resultados del CLL14 (35), considerando tanto la rama de acalabrutinib más obinutuzumab como la de acalabrutinib en monoterapia como tratamientos para toda la población de pacientes con LLC que no hayan recibido tratamiento. Sin embargo, acalabrutinib en combinación o en monoterapia no ha sido estudiado en pacientes jóvenes sin comorbilidades y por tanto existe incertidumbre sobre su eficacia en este subgrupo de pacientes.

La aprobación de acalabrutinib a partir de los datos del estudio ASCEND exigió un periodo adicional de seguimiento a la mediana de seguimiento inicial de 16 meses. A pesar de que tanto en el estudio ELEVATE TN como en el ASCEND hubo algunos datos poco robustos en algunos subgrupos de riesgo genético elevado, el bajo número de casos incluidos en los mismos justifica la falta de potencia, que sí mejora al agrupar los casos, por ejemplo, con varias alteraciones genéticas de alto riesgo (del17p, mutaciones TP53, del11q, patrón no mutado de IGHV).

La necesidad de administrar acalabrutinib de forma indefinida suscita la preocupación por las toxicidades a largo plazo, junto con la posible aparición de resistencias al acalabrutinib, así como el riesgo de pérdida de adherencia (dos tomas al día) que podría afectar a la eficacia del fármaco. Las combinaciones de inmuno-quimioterapia (algunas con nuevos fármacos por vía oral, como IL y BR) se administran por un periodo limitado de tiempo, unos pocos meses, obteniendo largos periodos libres de

tratamiento con toxicidades a corto y largo plazo bien conocidas.

La mayoría de las recomendaciones de los diferentes grupos cooperativos, sociedades científicas y opiniones de expertos posicionan al mismo nivel a ibrutinib, a venetoclax con rituximab y a acalabrutinib en monoterapia o con obinutuzumab como opciones preferenciales en el tratamiento de los pacientes con LLC en recaída o refractaria. Además, sitúan acalabrutinib en monoterapia en 1ª línea al mismo nivel que ibrutinib y venetoclax con obinutuzumab para pacientes con delección 17p y/o mutación TP53, y para pacientes sin delección 17p ni mutación TP53 con comorbilidades. Sin embargo, en los pacientes jóvenes, <65 años, sin comorbilidades y mutación somática de IGHV, la inmunoquimioterapia e ibrutinib en monoterapia serían las opciones que disponen de mayor evidencia. No se ha estudiado en este escenario la combinación venetoclax más obinutuzumab.

CONCLUSIÓN

Eficacia:

- Acalabrutinib en monoterapia o en combinación con obinutuzumab como tratamiento de 1ª línea en pacientes con LLC mayores de 65 años o menores con comorbilidades, es superior a obinutuzumab más clorambucilo en términos de SLP, con HRs de 0,20 y 0,10 respectivamente. Con los resultados disponibles, aún inmaduros, no muestra beneficio clínico en SG no alcanzándose la mediana en ninguno de los brazos de tratamiento. Los datos de SG precisan un seguimiento más prolongado. El comparador elegido solo es una opción adecuada de tratamiento para aquellos pacientes que no presentan del 17p/mut TP53 y con comorbilidades que no les hacen candidatos a FCR o inmunoquimioterapia.
- Acalabrutinib en monoterapia como tratamiento de recaídas o recidivas es superior a idelalisib o bendamustina con rituximab en términos de SLP, con una HR de 0,31 (IC del 95% 0,20 – 0,49; $p < 0,0001$). Los datos de SG son todavía inmaduros y precisan un seguimiento más prolongado.

Seguridad:

- Acalabrutinib se ha asociado con menos efectos adversos y se ha tolerado mejor, en líneas generales, que sus comparadores en ambos ensayos (obinutuzumab + clorambucilo, idelalisib o bendamustina + rituximab).
- No obstante, aún debe demostrar ventajas en el perfil de seguridad frente a venetoclax-rituximab y confirmarse las ventajas frente a ibrutinib. Se ha observado una mayor tasa de aparición de neoplasias secundarias, gran parte de ellas carcinomas basocelulares de bajo grado. La tasa de transformación

a síndrome de Richter parece similar a la de sus comparadores.

Posicionamiento:

- Dados los resultados del ensayo clínico ELEVATE-TN, acalabrutinib en monoterapia o combinado con obinutuzumab es una opción más de tratamiento en pacientes con LLC en 1ª línea, mayores de 65 o menores con comorbilidades no aptos para recibir inmunoterapia. Los resultados de la HR en la SLP de acalabrutinib en monoterapia son similares y no parece que la terapia combinada mejore los resultados de eficacia. Además, la monoterapia presenta un mejor perfil de seguridad con menores efectos adversos que la combinación, y ser un régimen más cómodo para el paciente.

No existen datos que comparen acalabrutinib en monoterapia o combinado con obinutuzumab con el resto de alternativas disponibles, por lo que no es posible establecer diferencias entre ellos y se consideran opciones alternativas adecuadas en la misma indicación.

- Dados los resultados del ensayo clínico ASCEND, acalabrutinib en monoterapia es una opción más para el tratamiento de pacientes con LLC en recidiva o refractaria.

Los resultados del ensayo ACE-CL-006 (ELEVATE-RR) muestran una eficacia similar entre acalabrutinib e ibrutinib en monoterapia, por lo que se consideran opciones alternativas adecuadas en pacientes con LLC en recidiva o refractaria con alto riesgo citogenético. Observándose una menor incidencia de efectos cardiovasculares para el acalabrutinib.

No hay datos comparativos de acalabrutinib frente a ibrutinib en combinación con bendamustina y rituximab ni frente a venetoclax en monoterapia o en combinación con rituximab, por lo que no es posible establecer diferencias entre ellos y se consideran opciones alternativas adecuadas en la misma indicación.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para CALQUENCE® (acalabrutinib) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente, así como en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo.

La elección entre CALQUENCE® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131(25): 2745-60.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en combinación con rituximab en leucemia linfocítica crónica. Enero de 2021. AEMPS.
4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, ESMO 2020.
5. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease. *Cancer Genet*. 2013 Mar; 206(3):49-62.
6. Gaidano G, Rossi D. The mutation all and scape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1):329-37.
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018 131:2745-2760.
8. Stamatopoulos K, Agathangelidis A, Rosenquist R, Ghia P. Antigen receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2017;31(2):282-291.
9. Idelalisib (▼Zydelig®): conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio-riesgo. (Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo-PRACi). AEMPS, 2016.
10. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. 2016;127(2):208-16.
11. Chai-Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with IGHV mutated CLL. *Blood* 2017; 130(21):2278-2282.
12. Shanafelt T, Wang V, Kay N et al. LBA-4 A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the

ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). 2018 ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2018. Abstract LBA-4.

13. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-942.

14. Barr P, Robak T, Owen CJ, et al. Updated efficacy and safety from the phase 3 RESONATE-2 study: ibrutinib as first-line treatment option in patients 65 years and older with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 128: 234.

15. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as front line treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia.* 2015;29(7):1602-1604.

16. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.

17. Ficha técnica de Acalabrutinib, disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_es.pdf

18. Ficha técnica de Obinutuzumab, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114937001/FT_114937001.html

19. Patel P et al. A Study to Evaluate the Effect of ACP-196 on the Heart Rate-corrected QT Interval in Healthy Adult Participants. *ClinicalTrials.gov*, April 30, 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04867980>

20. Edlund E, Andrew M, Jin F, Patel P, Masson E, Slatter JG et al. Population Pharmacokinetics of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Acalabrutinib, in Healthy Volunteers and Patients with B-Cell Malignancies. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 4997.

21. Patel P et al. A Study to Evaluate the Effect of Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics (PK) of ACP-196. *ClinicalTrials.gov*, 2021 Apr 30. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04867941>

22. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.

23. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW et al. Novel Targeted Agents and the Need to Refine Clinical End Points in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 10; 30(23): 2820–2822.

24. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak-Tsimkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 1;38(25):2849-2861.

25. CHMP assessment report for Acalabrutinib. EMA EPAR, 23 July 2020 EMA/CHMP/458179/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf

26. Acalabrutinib (Calquence) CLL (previously untreated). pCODR expert review committee (pERC) final recommendation. CADTH, 2021.

27. Calquence (acalabrutinib) avis sur les médicaments. HAS, 2021.

28. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA689]. NICE 21 April 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689>

29. [A21-54] Acalabrutinib (pretreated chronic lymphocytic leukaemia) – Addendum to Commission A20-105. IQWiG, 5 August 2021. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-54.html>

30. [A21-52] Acalabrutinib (previously untreated chronic lymphocytic leukaemia) – Addendum to Commission A20-103. IQWiG, 4 June 2021. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-52.html>

31. Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020 Dec 4;2020(1):336–45.

32. Bond DA, Huang Y, Fisher JL, Ruppert AS, Owen DH, Bertino EM, et al. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. *Leukemia.* 2020 Dec;34(12):3197–205.

33. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 0 0:0; 2021 DOI: 10.1200/JCO.21.01210 *Journal of Clinical Oncology*

34. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373:2425-2437

35. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1107-20.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Hematología Oncológica

Daniel Lozano Martín. Especialista en Farmacología Clínica del Hospital Universitario Clínico San Carlos.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES			
Nombre	Acalabrutinib +/- obinutuzumab	Ibrutinib	Fludarabina + Ciclofosfamida + Rituximab
Presentación	Oral en cápsulas (+/- IV del obinutuzumab)	Oral, en cápsulas o comprimidos	Intravenosa
Posología	Acalabrutinib 100 mg 1 cápsula / 12 horas de forma indefinida hasta progresión o toxicidad. Obinutuzumab (si necesario) en 6 ciclos de tratamiento de 28 días de duración cada uno siguiendo la siguiente posología: 1.000 mg los Días 1 y 2 (100 mg el Día 1 y 900 mg el Día 2) y 8 y 15 del Ciclo 1, seguidos de 1.000 mg el Día 1 de los Ciclos 2 a 6.	Ibrutinib 420 mg 1 cápsula diaria una vez al día (420 mg) hasta progresión o toxicidad.	- Fludarabina: 25 mg/m ² /día IV en bolo lento días 2 a 4 1er ciclo, días 1 a 3 ciclos 2 a 6 ciclo cada 4 semanas. - Ciclofosfamida: 250 mg /m ² IV diluidos en 500 cc de D5% a pasar en 30 minutos, días 2 a 4 1er ciclo, días 1 a 3 ciclos 2 a 6 cada 4 semanas. - Rituximab: 1er ciclo 375 mg m ² , ciclos 2 a 6, 500 mg/m ² en infusión IV lenta.
Indicación aprobada en FT	- En monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratados previamente. - En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.	- En monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados. - En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.	- Tratamiento de 1ª línea de leucemia linfocítica crónica de células B (LLC) en pacientes adultos con suficiente reserva medular.
Efectos adversos	Las reacciones adversas más frecuentes más frecuentes (≥ 20%) de cualquier grado que se notificaron en los pacientes fueron infección (66,7%), dolor de cabeza (37,8%), diarrea (36,7%), hematomas (34,1%), dolor musculoesquelético (33,1%), náuseas (21,7%), fatiga (21,3%), tos (21%) y erupción cutánea (20,3%). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (≥ 5%) de Grado ≥ 3 fueron infección (17,6%), leucopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) y anemia (7,8%).	Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (≥20%) fueron diarrea, exantema, hemorragia (p.ej., hematomas), neutropenia, dolor musculoesquelético, náuseas, y trombocitopenia. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3/4 (≥5%) fueron neutropenia, neumonía y trombocitopenia.	Reacciones durante la administración de los medicamentos, náuseas, vómito, caída del cabello (temporal), úlceras (llagas) en la boca, diarrea, pérdida o ganancia de peso, disminución de las defensas con fiebre, anemia, disminución de las plaquetas con posible sangrado, alteraciones menstruales, infertilidad transitoria o permanente, entre otras. Algunas de las toxicidades más serias incluyen infecciones, daño del corazón y la posibilidad de neoplasias secundarias. Estas son raras.
Utilización de recursos*	Acalabrutinib en monoterapia ninguno relevante. En caso de elegir esquema con obinutuzumab, al ser medicación IV precisa administración en hospital de día. Además, si existe riesgo de síndrome de lisis tumoral se requerirá profilaxis.		1 hora antes de administrar rituximab se requiere premedicación con 1 gr paracetamol y 30 mg de difenhidramina cada 4 semanas. Se precisa además realizar profilaxis antibiótica: Bactrimforte (800-160mg) cada 12 horas dos días a la semana. Al ser IV, precisa administración en hospital de día.
Conveniencia**	Acalabrutinib: c/12h oral // Obinutuzumab iv en Hospital de día	c/24h oral	iv en Hospital de día
Otras características diferenciales			
* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc. ** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.			

Tablas 2, 3 y 4. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

TABLA 2: Resultados estudio ELEVATE- TN en acalabrutinib + obinutuzumab					
Resultado principal, probabilidades acumuladas a 24 meses	Acalabrutinib + obinutuzumab N (179)	Obinutuzumab + clorambucilo N (177)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
Supervivencia Libre de Progresión	165 (92,7%)	84 (46,7%)	0,10 (0,06 a 0,17)	p<0,0001	2
Supervivencia Global	170 (95%)	160 (90,4%)	0,47 (0,21 a 1,06)	p>0,05	---
	Mediana Acalabrutinib + obinutuzumab	Mediana Obinutuzumab + clorambucilo	Diferencia de medianas	---	---
-Mediana del tiempo de supervivencia	No alcanzada	22,6 meses	No calculable	---	---
Tasa de respuesta a un tiempo determinado	Acalabrutinib + obinutuzumab N (179)	Obinutuzumab + clorambucilo N (177)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
Mejor tasa de respuesta global: RC + RCi + RPn + RP (*)	168 (94%)	139 (78,5%)	15,3 (8,3 a 22,3)	p<0,0001	7 (4 a 12)
(*) RC = respuesta completa; RCi = respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma; RPn = respuesta parcial nodular; RP = respuesta parcial.					

TABLA 3: Resultados estudio ELEVATE- TN en acalabrutinib en monoterapia					
Resultado principal, probabilidades acumuladas a 24 meses	Acalabrutinib N (179)	Obinutuzumab + clorambucilo N (177)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
Supervivencia Libre de Progresión	153 (87%)	84 (46,7%)	0,20 (0,13 a 0,30)	p<0,0001	3
Supervivencia Global	168 (94,7%)	160 (91,7%)	0,60 (0,28 a 1,27)	p>0,05	---
	Mediana Acalabrutinib	Mediana Obinutuzumab + clorambucilo	Diferencia de medianas	---	---
-Mediana del tiempo de supervivencia	No alcanzada	22,6 meses	No calculable	---	---
Tasa de respuesta a un tiempo determinado	Acalabrutinib N (179)	Obinutuzumab + clorambucilo N (177)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
Mejor tasa de respuesta global: RC + RCi + RPn + RP (*)	153 (85,5%)	139 (78,5%)	6,9 (-1 a 14,9)	p=0,0763	---
(*) RC = respuesta completa; RCi = respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma; RPn = respuesta parcial nodular; RP = respuesta parcial.					

TABLA 4: Resultados estudio ASCEND en acalabrutinib en monoterapia

Resultado principal, probabilidades acumuladas	Acalabrutinib N (155)	Idelalisib o bendamustina + rituximab N (155)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
Supervivencia Libre de Progresión	128 (82,6%)	87 (56,1%)	0,31 (0,20, 0,49)	p<0,0001	4
Supervivencia Global	140 (90,3%)	137 (88,4%)	0,84 (0,42,1,66)	p>0,05	---
	Mediana Acalabrutinib	Mediana Idelalisib o bendamustina + rituximab	Diferencia de medianas	---	---
-Mediana del tiempo de supervivencia	No alcanzada	16,8 meses	No calculable	---	---
Tasa de respuesta a un tiempo determinado	Acalabrutinib N (155)	Idelalisib o bendamustina + rituximab N (155)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
Mejor tasa de respuesta global: RC + RCi + RPn + RP (*)	126 (81,3%)	117 (75,5%)	5,8 (-31 a 7)	p=0,22	---
(*) RC = respuesta completa; RCi = respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma; RPn = respuesta parcial nodular; RP = respuesta parcial.					