

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-405/V1/27102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de acalabrutinib (Calquence®) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2025

Índice

Introducción.....	1
Acalabrutinib (Calquence®) (15,16).....	3
Farmacología (16).....	3
Eficacia (15)	3
Ensayo ACE-LY-004 (D8225C00002) (17)	3
Seguridad (18)	7
Discusión	9
Conclusión	15
Grupo de expertos	17
Anexo.....	18
Referencias.....	27

Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) constituye una entidad poco frecuente (3-7%) y agresiva dentro de los linfomas no-Hodgkin (LNH) en países occidentales. El LCM presenta unas características clínicas, moleculares y biológicas distintivas. La mediana de edad al diagnóstico se sitúa alrededor de los 65 años y típicamente predomina en el sexo masculino (ratio 3:1)(1). La incidencia anual estimada en Europa se sitúa entre 1-2 casos por cada 100 000 habitantes(2). En España, según datos del Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO), de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) se prevé que en el año 2025 se diagnostiquen aproximadamente 446 nuevos casos de LCM(3).

El LCM es heterogéneo, tanto desde un punto de vista biológico como clínico. En la actualidad se reconocen dos subgrupos principales: el mayoritario, que corresponde al LCM de tipo nodal o convencional, y el menos frecuente, la forma leucémica no nodal(1). La mayor parte de los LCM suelen derivar de una célula linfoide B sin experiencia de centro germinal, pero una pequeña parte se origina a partir de una célula memoria, lo que tiene repercusión en el comportamiento clínico del tumor, que suele ser más indolente y se asocia con las formas leucémicas no nodales(4). La traslocación t(11;14) (q13;q32) es el marcador genético que caracteriza a la mayor parte de los casos de LCM y conduce a la sobreexpresión de ciclina D1, un regulador de ciclo celular. Los raros casos de LCM que no sobreexpresan



ciclina D1, debido normalmente a la presencia de reordenamientos crípticos que suelen afectar la expresión de otras ciclinas, suelen sobreexpresar el factor de transcripción SOX11 lo que facilita su identificación en el diagnóstico histológico de rutina(4).

El LCM suele diagnosticarse en estadios clínicos avanzados (Ann Arbor III-IV) por su gran tendencia a diseminarse, siendo muy habitual la presencia de afectación extranodal hasta en el 90% de los casos, incluyendo la sangre periférica, médula ósea, anillo de Waldeyer y la afectación gástrica o intestinal en el momento del diagnóstico(2). El LCM se considera una neoplasia potencialmente muy agresiva e incurable con las estrategias actuales de tratamiento. La mediana de supervivencia global es de 3-5 años. Aquellos pacientes que pueden recibir inicialmente estrategias de tratamiento intensivas que con frecuencia incluyen altas dosis de citarabina y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) presentan medianas de supervivencia global superiores, pero la recidiva continúa siendo prácticamente inevitable en todos los grupos de riesgo(2,5).

El índice pronóstico MIPI, diseñado específicamente para el LCM, discrimina a los pacientes de primera línea basándose en 4 criterios (edad, ECOG, lactato deshidrogenasa en sangre y recuento de leucocitos) entre 3 grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo) con una supervivencia distinta con medianas de 29 meses, 51 meses y no alcanzada, respectivamente(6). Otros factores pronósticos son la proliferación del tumor elevada ($Ki-67 \geq 30\%$), las formas blastoides y las mutaciones de TP53(7,8), así como la progresión precoz de la enfermedad tras tratamiento dentro de los dos primeros años desde el diagnóstico(9). Estos factores pronósticos no modifican, por el momento, el tratamiento del paciente(2).

El tratamiento inicial del LCM depende en gran medida de la edad y el estado general del paciente, lo que condicionará el uso de tratamientos intensivos que puedan incluir un trasplante autólogo en primera línea de tratamiento(2,10,11). La gran mayoría de pacientes con LCM no candidatos a un tratamiento intensivo reciben una quimioinmunoterapia de inducción seguida de mantenimiento con rituximab en caso de respuesta(2).

La selección del tratamiento de rescate en pacientes con LCM en recaída o refractario (LCM R/R) se realiza teniendo en cuenta factores como las características pronósticas la sensibilidad de la enfermedad al tratamiento previo y la duración de la respuesta, la edad, el estado general y las comorbilidades del paciente, y las características de la enfermedad. En los últimos años, ibrutinib se ha convertido en la opción de rescate más habitual, especialmente en la primera recaída(10). En este escenario, además de los tratamientos ya existentes como esquemas de quimioinmunoterapia cruzados con el tratamiento de primera línea, se utilizan fármacos entre los que se encuentran ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib (inhibidores irreversibles y covalentes de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK)), temsirólimus (inhibidor de m-TOR), lenalidomida (inmunomodulador análogo de talidomida) y bortezomib (inhibidor del proteosoma). La última actualización de las guías estadounidenses NCCN recomiendan acalabrutinib y zanubrutinib (éste último no autorizado en la UE en LCM) como regímenes preferentes de segunda línea, e ibrutinib como otro tratamiento recomendado, mientras que las guías españolas y europeas por el momento no incluyen recomendaciones de uso para acalabrutinib(11). Otros fármacos, como venetoclax (inhibidor de BCL2 que tampoco dispone de indicación autorizada en LCM), se utilizan en ciertos casos(2,10,11). Asimismo, han recibido autorización condicional de comercialización en el LCM R/R brexucabtagén autoleucel (terapia celular con receptor antigénico quimérico T (CAR-T)) y pirtobrutinib, un nuevo iBTK no covalente(12,13).

El pronóstico de los pacientes con LCM R/R es desfavorable, puesto que se asocia típicamente a la aparición de resistencias al tratamiento, y las opciones de tratamiento disponibles consiguen, en el mejor de los casos, un control de la enfermedad que suele ser de corta duración.

Al igual que en otras enfermedades oncohematológicas, el mantenimiento de los cuidados paliativos y de apoyo resulta fundamental para preservar una calidad de vida adecuada durante la evolución de la enfermedad(14).

Acalabrutinib (Calquence®) (15,16)

El presente informe analiza la indicación de acalabrutinib en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK.

También dispone de indicación autorizada en la UE en combinación con bendamustina y rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con LCM no tratados previamente y que no son candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH).

Asimismo, dispone de indicación en leucemia linfocítica crónica (LLC) en las siguientes líneas de tratamiento:

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

Acalabrutinib se encuentra disponible en España en forma de comprimidos recubiertos de 100 mg. La posología recomendada en esta indicación es de 100 mg cada 12 horas. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua, aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos. Los comprimidos no deben masticarse, triturarse, disolverse ni dividirse.

El tratamiento con acalabrutinib en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se han establecido una serie de ajustes de dosis en el caso de aparición de eventos adversos de grado ≥ 3 que se pueden consultar en la ficha técnica.

Farmacología (16)

Acalabrutinib es un inhibidor selectivo de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK). 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.

In vitro, acalabrutinib se metaboliza principalmente a través de las enzimas CYP3A. ACP-5862 se metaboliza principalmente por oxidación mediada por CYP3A.

Eficacia (15)

Ensayo ACE-LY-004 (D8225C00002) (17)

El ensayo ACE-LY-004 fue un ensayo fase 2, de un solo brazo, abierto, sin brazo comparador y multicéntrico, que estudió la eficacia de acalabrutinib en el tratamiento del linfoma de células del manto.

Los principales criterios de inclusión en el ensayo fueron los siguientes:



- LCM confirmado histopatológicamente, con documentación de células B monoclonales que presentaran una translocación cromosómica t(11;14)(q13;q32) y/o sobreexpresión de ciclina D1.
- Enfermedad en recaída o refractaria tras al menos una línea de tratamiento previo para el LCM y que requiriera tratamiento adicional.
- Fracaso documentado en alcanzar al menos una respuesta parcial (RP) con el régimen de tratamiento más reciente, o progresión documentada de la enfermedad tras el mismo.
- Presencia de linfadenopatías o afectación linfoide extranodal medible radiológicamente (definida como ≥ 1 lesión de al menos 2,0 cm en su mayor dimensión y $\geq 1,0$ cm en la dimensión perpendicular, evaluada mediante tomografía computarizada).
- Haber recibido al menos 1 y no más de 5 líneas previas de tratamiento para el LCM. Se permitió la inclusión de pacientes previamente expuestos a bortezomib, que se consideraron aquellos que hubieran recibido ≥ 2 ciclos de tratamiento con bortezomib, en monoterapia o en combinación.
- Puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 .

Los principales criterios de exclusión del ensayo fueron los siguientes:

- Enfermedad cardiovascular significativa (arritmias no controladas o sintomáticas, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio en los 6 meses previos al cribado, o enfermedad cardíaca clase 3 o 4 según la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA); intervalo QT corregido (QTc) >480 ms., etc.).
- Pacientes en los que hubiera transcurrido un intervalo inferior a 5 veces la vida media del tratamiento previo (quimioterapia o experimental) entre la última dosis y el inicio del tratamiento del estudio.
- Haber recibido inmunoterapia en las 4 semanas previas a la primera dosis del tratamiento del estudio.
- Exposición previa a inhibidores del receptor de células B (BCR) como inhibidores de BTK, PI3K o SYK, o inhibidores de BCL-2 (por ejemplo, ABT-199 [venetoclax]).
- Tratamiento inmunosupresor en curso, incluidos corticosteroides sistémicos o entéricos para tratar el LCM u otras patologías. Se permitió el uso de corticosteroides tópicos, inhalados o en dosis bajas (≤ 10 mg de prednisona o equivalente/día) para tratar comorbilidades. Durante el estudio, se permitió su uso para tratar condiciones comórbidas emergentes.
- Toxicidad grado ≥ 2 persistente (excepto alopecia) derivada de tratamiento oncológico previo, incluida radioterapia.
- Antecedentes conocidos de diátesis hemorrágica (por ejemplo, hemofilia, enfermedad de von Willebrand), anemia hemolítica autoinmune o púrpura trombocitopénica idiopática no controladas, accidente cerebrovascular o hemorragia intracraneal en los 6 meses previos a la primera dosis del tratamiento.
- Necesidad de tratamiento o tratamiento reciente (en los 7 días previos) con anticoagulantes tipo warfarina o análogos de antagonistas de la vitamina K.
- Presencia de úlcera gastrointestinal diagnosticada por endoscopia en los 3 meses previos o necesidad de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $<0,75 \times 10^9/L$ o plaquetas $<50 \times 10^9/L$; en pacientes con infiltración medular, ANC $<0,50 \times 10^9/L$ o plaquetas $<30 \times 10^9/L$.
- Creatinina $>2,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN); bilirrubina total $>2,5 \times$ LSN; aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) $>3 \times$ LSN.



- Necesidad de tratamiento con inhibidores o inductores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A.

Se trata de un ensayo sin brazo comparador. Acalabrutinib se administró a dosis de 100 mg dos veces al día (BID) de forma continua en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes recibieron acalabrutinib hasta progresión de la enfermedad o hasta que se produjera una toxicidad inaceptable relacionada con el tratamiento, lo que ocurriera primero.

El objetivo principal del ensayo fue determinar la actividad de acalabrutinib en pacientes con LCM R/R, evaluada principalmente mediante la tasa de respuesta global (TRG). Además, se evaluó la actividad de acalabrutinib utilizando la duración de la respuesta (DDR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

Entre los objetivos secundarios se encontró la caracterización del perfil de seguridad de acalabrutinib.

Las variables empleadas en el ensayo fueron las siguientes:

- Variable principal: tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador según la clasificación de Lugano para linfomas no Hodgkin.
- Variables secundarias: DDR y SLP evaluadas por el investigador según la clasificación de Lugano, y SG.

El ensayo ACE-LY-004 se planificó para incluir aproximadamente 117 sujetos. Se calculó que una prueba de Chi-cuadrado para una muestra con un nivel de significación unilateral de 0,025 tenía más del 99% de potencia para probar la hipótesis nula de que la TRG era $\leq 20\%$ (no considerada clínicamente relevante) frente a la hipótesis alternativa de que la TRG era $\geq 40\%$. Sin embargo, el análisis de eficacia no incluyó un criterio de éxito formal ni pruebas de hipótesis, y se limitó a un análisis descriptivo de la TRG observada y su intervalo de confianza al 95%.

El tamaño muestral se dimensionó para proporcionar una estimación de seguridad, especialmente en cuanto a la identificación de EA con una frecuencia $\geq 1\%$. En concreto, con una muestra de 117 sujetos, la probabilidad de observar una o más instancias de un evento adverso específico con una tasa de incidencia verdadera del 1%, 2% o 5% era del 69,1%, 90,6% o 99,8%, respectivamente.

El análisis final de las variables principal y secundarias de eficacia se realizó aproximadamente 14 meses (tras el ciclo 15) después de la inclusión del último paciente en el estudio. Se realizó un análisis de seguimiento 24 meses después de la inclusión del último paciente, y un análisis final cuando todos los pacientes habían abandonado el estudio (54 meses después de la inclusión del último paciente). El análisis principal de la TRG se realizó en la población tratada (*All-treated Population*), definida como todos los sujetos incluidos que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. La TRG y su intervalo de confianza bilateral del 95 % se calcularon utilizando una distribución binomial exacta, de forma descriptiva. Se proporcionaron resultados de la mejor respuesta global, que fueron descriptivos.

La DDR se definió como el intervalo desde la primera documentación de respuesta completa (RC) o parcial (RP) hasta la primera documentación de progresión objetiva del LCM o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera antes. Los pacientes que no cumplieron estos criterios y seguían vivos en la fecha de corte de los datos fueron censurados. Aquellos que presentaron el evento tras iniciar un tratamiento antineoplásico posterior fueron censurados en la última evaluación anterior al inicio de dicho tratamiento o a la fecha de corte. El análisis de la DDR se llevó a cabo en el subgrupo de la población tratada que alcanzó una CR o PR como mejor respuesta global.

La SLP se definió como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la primera documentación de progresión objetiva del LCM según evaluación del investigador, o muerte por cualquier causa. Los sujetos que no presentaron un evento y estaban vivos en la fecha de corte fueron censurados. Aquellos que progresaron o fallecieron después del inicio de una terapia oncológica posterior fueron censurados en la fecha de su última evaluación adecuada anterior al inicio de dicha terapia o a la fecha de corte. Los sujetos sin evaluaciones adecuadas después del inicio fueron censurados en la fecha de la primera dosis.



Se realizó un análisis de sensibilidad de la SLP, considerando como eventos todas las progresiones o muertes, incluidas aquellas ocurridas tras el inicio de tratamientos posteriores.

La TRG, la DDR y la SLP fueron también evaluadas por un comité de revisión independiente (IRC, por sus siglas en inglés) de acuerdo con la clasificación de Lugano. La estimación de la DDR, la SLP y la SG se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Se calcularon los estimadores con un IC 95 % para los cuartiles del tiempo hasta el evento.

Resultados

Se incluyeron 124 pacientes. La media de edad fue de 67,1 años (SD: 10,5), con una mediana de 68 años (rango: 42-90). El 64,5% de los pacientes tenía 65 años o más, y el 25,8% tenía 75 años o más.

La mayoría de los pacientes eran varones (79,8%). En cuanto a la raza, el 74,2% de los pacientes eran de raza blanca, mientras que el 2,4 % eran de raza negra o afroamericana y en el 23,4% de los casos no se informó la raza. El 36,3% de los pacientes procedía de EE. UU., y el 63,7%, de otros países.

En relación con el estado funcional basal, el 57,3 % presentaba un ECOG de 0, el 35,5% un ECOG de 1, el 6,5% tenía un ECOG 2, y se incluyó un paciente (0,8%) con ECOG 3. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico hasta la administración de la primera dosis fue de 55,2 meses, con una mediana de 46,3 meses. La mediana de carga tumoral fue de 20,4 cm².

Según el índice pronóstico MIPI simplificado, el 38,7% de los pacientes se clasificó como de bajo riesgo, el 43,5% como riesgo intermedio y el 16,9% como alto riesgo. En cuanto al tamaño tumoral, el 62,9% presentaba masas de <5 cm, un 29,0% entre 5 y <10 cm y un 8,1% ≥10 cm.

La mayoría de los pacientes se encontraba en estadio avanzado al diagnóstico, con un 75,0% en estadio IV según la clasificación de Ann Arbor. El 24,2% presentaba enfermedad refractaria al inicio del tratamiento. Asimismo, el 26,6 % tenía niveles de LDH por encima del límite superior de la normalidad.

La biopsia de médula ósea mostró afectación en el 50,0% de los casos, mientras que el 48,4% no presentaba infiltración. En cuanto a la afectación extranodal, el 71,8% presentaba compromiso en al menos una localización, siendo las más frecuentes la médula ósea (50,8%), el tracto gastrointestinal (10,5%) y el pulmón (9,7%).

Los pacientes incluidos en el ensayo habían recibido una mediana de 2 líneas previas de tratamiento para el linfoma de células del manto (rango: 1-5). Casi la mitad (47,6%) había recibido sólo una línea, el 29,8% habían recibido exactamente dos líneas previas, y el 22,6% había recibido tres o más. El tratamiento más frecuentemente administrado fue rituximab, ya fuera como agente único o en combinación (95,2%). Más de la mitad recibió esquemas basados en CHOP (51,6%) y aproximadamente un tercio recibió tratamientos con citarabina (33,9%). Otros esquemas utilizados incluyeron bendamustina + rituximab (21,8%), Hyper-CVAD (21,0%), DHAP (19,4%), inhibidores del proteosoma como bortezomib o carfilzomib (19,4%) y trasplante de progenitores hematopoyéticos (17,7%), entre otros tratamientos.

○ TRG evaluada por el investigador

En el análisis final a los 54 meses, tras una mediana de seguimiento de 38,1 meses (rango: 0,3; 68,8), 101 de los pacientes (81,5%; IC 95%: 73,5%; 87,9%) habían respondido al tratamiento. La mejor respuesta fue una respuesta completa en 59 pacientes (47,6%; IC 95%: 38,5%; 56,7%) y respuesta parcial en 42 pacientes (33,9%; IC 95%: 25,6%; 42,9%).

○ Duración de la respuesta (DDR)

En los 66 (65,3%) pacientes que habían progresado o muerto a fecha de corte de datos para el análisis final, la mediana de la duración de la respuesta fue de 28,6 meses (IC 95%: 17,5; 39,1).



○ TRG evaluada por el IRC

La TRG fue del 79,8% (IC 95%: 71,7%-86,5%) y la tasa de RC fue del 39,5% (IC 95%: 30,9%; 48,7%), según la evaluación del IRC. Las tasas de concordancia global entre las evaluaciones del investigador y del IRC para la TRG y la CR fueron del 91,1% y del 93,5%, respectivamente.

○ SLP basada en la estimación de Kaplan Meier

En el análisis final a los 54 meses de seguimiento, la mediana estimada de SLP fue de 22,0 meses (IC 95%: 16,6; 33,3).

○ SG basada en la estimación de Kaplan Meier

En el análisis final a los 54 meses de seguimiento, la mediana estimada de SG fue de 59,2 meses (IC 95%: 36,5; NE).

Seguridad (18)

Los datos de seguridad que respaldaron la solicitud de autorización de comercialización de acalabrutinib en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R que no hayan sido tratados previamente con un iBTK proceden del análisis final del ensayo ACE-LY-004 (N=124). La mediana de seguimiento fue de 38,1 meses y la mediana de exposición fue de 17,5 meses (rango: 0,1-65,3), y a fecha de corte de datos, el 41,1% de los pacientes continuaban en el ensayo.

La práctica totalidad de los pacientes (99,2%) notificó algún EA durante el ensayo. El 79,8% sufrió algún EA que se consideró relacionado con acalabrutinib. Los EA más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado en el ensayo ACE-LY-004 fueron cefalea (38,7%), diarrea (37,9%), fatiga (29,8%), tos (23,4%), mialgia (21,8%) y náuseas (21,8%).

El 62,9% de los pacientes tuvo algún EA de grado ≥ 3 . Los EA más frecuentes ($\geq 2\%$) de grado 3 o 4 fueron la anemia y la neutropenia (ambas con una incidencia del 11,3%), la neumonía (7,3%) la diarrea y la trombocitopenia (4,0% cada uno), el deterioro del estado general de salud y la disminución del recuento de neutrófilos (ambos con una frecuencia del 3,2%), y la disnea, la hiperuricemia, el síndrome de lisis tumoral, la infección del tracto urinario y los vómitos (cada uno con una incidencia del 2,4%). El 33,1% sufrió algún EA de grado ≥ 3 que se consideró relacionado con acalabrutinib.

Por su parte, el 50,0% de los pacientes tuvo algún EA que se consideró grave (SAE, por sus siglas en inglés). Los SAE más frecuentes durante el ensayo pivotal fueron la neumonía (6,5%), la anemia (4,8%) y el deterioro del estado general de salud (3,2%). Con menor frecuencia, se notificaron colitis, hemorragia gastrointestinal, pirexia, sepsis, síndrome de lisis tumoral, infección del tracto respiratorio superior y vómitos, todos ellos con una incidencia del 1,6%. El 17,7% sufrió un SAE que se consideró relacionado con acalabrutinib.

Se consideraron eventos adversos de interés clínico (ECI, por sus siglas en inglés) los siguientes EA: eventos cardíacos; citopenias (anemia, leucopenia [incluyendo neutropenia y otras leucopenias] y trombocitopenia); episodios de hemorragia; alteraciones hepáticas; hipertensión; infecciones; enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis; segundas neoplasias primarias (incluidas y excluidas las neoplasias cutáneas); y síndrome de lisis tumoral (TLS).

○ Eventos cardíacos

Cinco pacientes presentaron EA cardíacos de grado 3, entre ellos un caso considerado relacionado con el tratamiento (SAE de síndrome coronario agudo). Un paciente presentó un EA cardíaco de grado 4 (SAE de parada cardiorrespiratoria), considerado no relacionado con el tratamiento. No se notificaron acontecimientos cardíacos de grado 5.

En total, cinco pacientes experimentaron acontecimientos cardíacos graves, que incluyeron infarto agudo de miocardio, enfermedad arterial coronaria, parada cardiorrespiratoria, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca. De estos cinco pacientes, tres presentaban antecedentes médicos de enfermedad cardiovascular.

○ Citopenias



La anemia se notificó en el 14,5 % de los pacientes, siendo de grado 3 o 4 en el 11,3 %. La leucopenia y la neutropenia también afectaron al 14,5 % de los pacientes, en todos los casos de grado 3 o 4. La trombocitopenia se observó en el 7,3 % de los pacientes, con un 4,8 % de casos de grado 3 o 4. No se registraron eventos de grado 5 en ninguna de estas categorías.

○ Episodios de hemorragia

El 37,1 % de los pacientes presentó algún acontecimiento hemorrágico durante el tratamiento. El 4,0 % presentó un EA hemorrágico de grado 3 o 4 (incluyendo dos casos de hemorragia gastrointestinal, y un caso cada uno de hematoma, hematuria y hematoma subdural) y no se registraron eventos de grado 5. Las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes (frecuencia $\geq 3\%$) fueron contusión (12,9 %), petequias (8,9 %), epistaxis (7,3 %), hematoma (6,5 %) y púrpura (4,8 %), en su mayoría de grado leve.

○ Alteraciones hepáticas

Tres pacientes presentaron acontecimientos de hepatotoxicidad de grado 3: uno de hepatotoxicidad considerado relacionado con el tratamiento del estudio; otro de lesión hepática inducida por fármacos atribuida por el investigador a piperacilina/tazobactam y no relacionada con el tratamiento del estudio; y un tercer caso de elevación de ALT, tampoco relacionado con el tratamiento. Todos estos eventos se resolvieron.

○ Hipertensión

Cinco pacientes (4,0%) presentaron un EA de hipertensión, de los cuales 2 (1,6%) fue de grado 3 o 4.

○ Infecciones

Se notificaron infecciones de grado 3 o 4 en 21 pacientes (16,9 %). Cuatro de ellos presentaron infecciones de grado 4, incluidas dos consideradas relacionadas con el tratamiento del estudio (urosepsis y sepsis). Todas las infecciones de grado 4 se consideraron SAE y se resolvieron. No se registraron infecciones de grado 5.

Un total de 17 pacientes experimentaron SAE relacionados con infecciones. La infección grave más frecuente fue la neumonía, notificada en 8 pacientes (6,5 %). Ningún EA infeccioso provocó la interrupción del tratamiento.

○ Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

En el estudio, tres pacientes (2,4 %) presentaron EA relacionados con enfermedad pulmonar intersticial. De ellos, uno fue de grado 3 o 4 (0,8 %). En concreto, se notificaron dos casos de enfermedad pulmonar intersticial (1,6 %) y un caso de fibrosis pulmonar (0,8 %). No se registraron acontecimientos de grado 5.

○ Segundas neoplasias primarias

En el análisis final del estudio ACE-LY-004, el 12,9 % de los pacientes (n = 16) presentó segundas neoplasias primarias, principalmente neoplasias cutáneas malignas o de etiología no especificada. De estos casos, seis (4,8 %) fueron de grado 3 o 4 y uno (0,8%) fue de grado 5.

Los tumores más frecuentes fueron el carcinoma basocelular (4,8 %) y el carcinoma escamoso cutáneo (2,4 %), seguidos del melanoma maligno (1,6 %). También se notificaron casos de linfoma difuso de células B grandes, enfermedad de Hodgkin, carcinoma ductal invasivo de mama, metástasis menígeas, síndrome mielodisplásico, cáncer de pulmón no microcítico (único caso de grado 5) y carcinoma escamoso en localización no especificada (0,8 % cada uno). Además, se notificaron dos neoplasias primarias secundarias que ocurrieron fuera del periodo de seguimiento de 54 meses y que fueron la causa de fallecimiento en dos pacientes. Uno de ellos desarrolló un síndrome mielodisplásico de grado 5, diagnosticado 56 días después de la última dosis del tratamiento del estudio, tras haberlo interrumpido previamente por trombocitopenia. El segundo falleció por una leucemia mieloide aguda secundaria, diagnosticada 253 días después de la suspensión del tratamiento.

○ Síndrome de lisis tumoral (SLT)



Tres pacientes (2,4%) tuvieron un SLT durante el ensayo ACE-LY-004.

Durante el ensayo pivotal fallecieron 59 pacientes (47,6%). La causa más frecuente de muerte durante el tratamiento en el ensayo pivotal fue la progresión de la enfermedad (32,3%). En 6 pacientes (4,8%) se notificó un EA como causa de muerte. Se notificaron dos EA fatales en los 30 días posteriores a la última dosis de acalabrutinib (intento de suicidio y embolia pulmonar), y otros cuatro EA fatales ocurrieron más allá de los 30 días tras la última dosis (estenosis aórtica, cáncer de pulmón no microcítico, síndrome mielodisplásico y neumonía).

El 12,1% de los pacientes (n= 15) presentaron al menos un EA que condujo a la discontinuación del tratamiento de estudio, mientras que el 41,1% (n= 51) presentaron al menos un EA que condujo a un retraso en la administración de la dosis del tratamiento en estudio, siendo los más frecuentes el herpes zóster (6,5%), la neumonía (4,8%), los vómitos (4,8%) y las náuseas (4,0%). En tres pacientes (2,4%) al menos un EA dio lugar a una reducción de dosis. Los EA implicados fueron fatiga, hematuria y sinusitis.

Discusión

El LCM es un subtipo raro y agresivo de LNH, generalmente incurable con las terapias disponibles actualmente. El estándar de tratamiento en primera línea en pacientes jóvenes (≤ 65 años) sin comorbilidades relevantes y con necesidad de terapia serían esquemas de quimioinmunoterapia intensivos basados en combinaciones con citarabina seguidos de una consolidación con TAPH y mantenimiento con rituximab. Esta aproximación incrementa significativamente la tasa de respuestas completas (80-90%) y la SLP hasta los 7 años. La toxicidad de estos tratamientos es elevada, con una mortalidad del 5% e imposibilidad de completar el tratamiento previsto entre un 13-30% de los pacientes, por lo que no es aplicable a la gran mayoría de pacientes con LCM. Los pacientes no candidatos a un tratamiento intensivo reciben esquemas de quimioinmunoterapia (p. ej., R-CHOP, VR-CAP, R-B, R-BAC, etc.), seguido de mantenimiento con rituximab en caso de respuesta.

En los últimos años, ibrutinib se ha convertido en la opción de rescate más habitual, especialmente en la primera recaída, mientras que también se utilizan esquemas de quimioinmunoterapia con agentes sin resistencia cruzada con los medicamentos recibidos en inducción, y otros medicamentos como bortezomib, temsifólimus y lenalidomida, entre otros. El trasplante alogénico sigue teniendo un papel como consolidación tras la respuesta al tratamiento de rescate en pacientes jóvenes, y en los últimos años, han recibido autorización condicional una terapia CAR-T anti-CD19, brexucabtagén autoleucel, y pirtobrutinib, otro iBTK.

El pronóstico de los pacientes con LCM R/R es desfavorable, puesto que se asocia típicamente a la aparición de resistencias al tratamiento, y las opciones de tratamiento disponibles consiguen, en el mejor de los casos, un control de la enfermedad que suele ser de corta duración.

En este escenario, acalabrutinib en monoterapia ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R que no hayan sido tratados previamente con un iBTK.

El ensayo que ha supuesto la base para la autorización de comercialización en la UE, el ACE-LY-004, fue un ensayo fase 2, de un solo brazo, abierto, sin brazo comparador y multicéntrico. El titular de la autorización de comercialización (TAC) no siguió la recomendación del CHMP de llevar a cabo un ensayo aleatorizado. No obstante, dado que el ensayo pivotal ACE-LY-004 cuenta ya con un seguimiento prolongado, que los datos aleatorizados en LLC constituyen la base de la aprobación completa actual de acalabrutinib, y que en paralelo a la evaluación de esta indicación por parte del CHMP se realizó la evaluación en el tratamiento de primera línea del LCM, aportando por tanto datos adicionales, el conjunto de la evidencia se consideró suficiente para respaldar la autorización de comercialización en esta indicación. El empleo de otras estrategias, como utilizar una cohorte histórica robusta como brazo comparador, podría haber permitido, si bien con sus propias limitaciones, estimar diferencias en el efecto.

El estudio fue diseñado inicialmente con la potencia estadística necesaria para demostrar una TRG superior al 20% en pacientes no tratados previamente con bortezumib y superior al 15% en pacientes pretratados con bortezumib. Sin embargo, no se estableció ningún criterio de éxito para el análisis de eficacia, el cual consistió únicamente en un análisis descriptivo de la TRG y su intervalo de confianza del 95% en los 124 pacientes incluidos, todos los cuales recibieron al menos una dosis del tratamiento. La falta de un análisis inferencial formal para la variable principal supone una limitación importante y dificulta el posicionamiento de acalabrutinib en este escenario.

En el análisis final del ensayo ACE-LY-004, tras una mediana de seguimiento de 38,1 meses (rango: 0,3; 68,8), la tasa de respuesta global fue del 81,5% (IC95%: 73,5%; 87,9%), con una tasa de RC del 47,6% (IC 95%: 38,5%; 56,7%) según la evaluación del investigador conforme a la clasificación de Lugano. Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de duración de la respuesta de 28,6 meses (IC 95%: 17,5; 39,1). Aunque la tasa de respuesta global observada en el ensayo pivotal constituye indudablemente un efecto de acalabrutinib, la evaluación de la eficacia en el LCM R/R se basa en datos no aleatorizados, y por tanto no se puede inferir directamente el efecto de acalabrutinib sobre variables de más relevancia clínica como la SLP y la SG, para los que se hicieron estimaciones mediante el método de Kaplan Meier.

Durante la evaluación europea por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) se consideró que, dado que se trata de un fármaco de la misma clase que ibrutinib, en el cual una alta tasa de respuesta global con respuestas duraderas se consideró que compensaba los EA, la misma conclusión es posible para acalabrutinib, basándose en una mejora numérica de la tasa de respuesta global y la duración de respuesta, así como en un perfil de seguridad cualitativamente no inferior.

Los criterios de inclusión del estudio ACE-LY-004 establecieron que los pacientes debían tener enfermedad en recaída o refractaria tras al menos una terapia previa y requerir tratamiento adicional, así como un fallo documentado para alcanzar al menos una respuesta parcial, o progresión documentada de la enfermedad tras el régimen terapéutico más reciente. Además, se requirió que los pacientes hubieran recibido al menos uno, pero no más de cinco, tratamientos previos para el LCM. En conjunto, se incluyó una población con enfermedad en recaída o refractaria tras al menos una terapia previa para el LCM. Se puede considerar que estos criterios, y la población finalmente incluida en el ensayo, reflejan suficientemente la población con LCM R/R candidata a recibir acalabrutinib en nuestro entorno.

La indicación inicialmente solicitada por el TAC fue para el tratamiento de pacientes adultos con LCM que hubieran recibido al menos una terapia previa. Sin embargo, el CHMP señaló que los pacientes con exposición previa a iBTK fueron específicamente excluidos del ensayo ACE-LY-004. Posteriormente, el TAC actualizó su propuesta de indicación al tratamiento de pacientes adultos con LCM que hubieran recibido al menos una terapia previa y que no hubieran progresado previamente bajo tratamiento con un iBTK. Dicha propuesta tampoco fue aceptada por el CHMP. La población del estudio pivotal no incluyó pacientes que hubieran sido tratados previamente con un iBTK pero que no hubieran progresado durante el tratamiento. No está claro si acalabrutinib es efectivo en esta población, ya que los pacientes podrían haber desarrollado resistencia (p. ej., mediante mutaciones de resistencia) pero haber interrumpido el tratamiento antes de demostrar progresión. Además, el CHMP consideró que, en el escenario clínico donde un paciente ha sido tratado previamente con un iBTK para LCM pero no ha progresado la práctica clínica habitual sería reintroducir el mismo iBTK utilizado previamente. La indicación finalmente aprobada (tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R que hayan recibido al menos una terapia previa y que no hayan sido tratados previamente con un iBTK) refleja mejor la población estudiada en el ensayo ACE-LY-004.

La base de datos de seguridad del ensayo ACE-LY-004 tiene un seguimiento aceptable para describir el perfil de seguridad a largo plazo de la monoterapia con acalabrutinib en el LCM R/R. Debido a los datos no controlados generados por el estudio ACE-LY-004, de un solo brazo, los efectos del acalabrutinib no se caracterizan de forma exhaustiva en la indicación solicitada. No obstante, los datos de seguridad del acalabrutinib en la población con LCM R/R son en gran medida coherentes con el perfil de seguridad ya conocido de la monoterapia con acalabrutinib en



otras neoplasias malignas de células B. No se han identificado nuevos problemas de seguridad relacionados con acalabrutinib.

En este contexto, y teniendo en cuenta las limitaciones ya expuestas, acalabrutinib en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R que no hayan sido tratados previamente con un iBTK ofrece un beneficio clínico relevante en cuanto a TRG y DDR. Dado el mal pronóstico de los pacientes en este escenario, y la relativa escasez de opciones disponibles, estos resultados pueden considerarse clínicamente significativos.

Entre las opciones de tratamiento empleadas para el tratamiento del LCM R/R en pacientes que no hayan sido previamente tratados con un iBTK se encuentran ibrutinib, los esquemas de quimioinmunoterapia que no se hayan utilizado en primera línea de tratamiento (R-BAC, R-B, R-GEMOX), el esquema bortezomib-R-CAP, lenalidomida y temsirólimus.

Ibrutinib dispone de indicación autorizada en monoterapia para el tratamiento del LCM R/R(19). En el ensayo pivotal fase II, abierto, de un solo brazo, que se presentó para la autorización europea de ibrutinib en LCM R/R, que incluyó 111 pacientes, la TRG fue del 68%, con una RC del 21% y una mediana de SLP de 13,9 meses(20). Las toxicidades grado 3-4 más frecuentes fueron la neutropenia (16%), la trombocitopenia (11%), la diarrea (6%), la fatiga (5%), el dolor abdominal (5%) y la disnea (4%). Se produjo, además, un fallecimiento por disnea. Se detectó un 9% de pacientes con aumentos de creatinina 1,5-3 veces el límite superior de la normalidad y 3 casos de fallo renal agudo. En el 15% de pacientes apareció hiperuricemia(21). Además, en el estudio de cohortes MANTLE-FIRST, ibrutinib se ha asociado a un mejor pronóstico en pacientes jóvenes frente a opciones como R-BAC en cuanto a SLP y SG en los pacientes con una progresión precoz (antes de 2 años del diagnóstico de LCM)(9). La única comparación directa publicada entre opciones terapéuticas en LCM R/R es un ensayo aleatorizado fase III (ensayo MCL3001) que comparó temsirólimus frente a ibrutinib en 280 pacientes que habían recibido al menos un tratamiento previo, siendo favorable a este último tanto en términos de respuesta como de toxicidad. En dicho ensayo, la mediana de la SLP en el brazo de ibrutinib fue de 14,6 meses (IC 95%: 10,4; NE), mientras que en el brazo de temsirólimus fue de 6,2 meses (IC 95%: 4,2; 7,9); con un HR de 0,43 (IC 95%: 0,32; 0,58). Asimismo, la TRG fue superior en el brazo de ibrutinib (71,9%) frente al de temsirólimus (40,4%)(22). Un estudio de cohortes que incluyó 261 pacientes en primera progresión o recidiva determinó que ibrutinib y el esquema de quimioinmunoterapia R-BAC eran los tratamientos de rescate asociados a una mejor SLP (medianas de 24 y 25 meses)(9).

El esquema R-B (rituximab+bendamustina) ha demostrado una eficacia notable en pacientes con LCM R/R, según los resultados de un estudio fase II de un único brazo que incluyó a 45 pacientes. En dicho estudio, la TRG alcanzó el 82 %, con un 40 % de RC. La mediana de duración de la respuesta fue de aproximadamente 19 meses. Las toxicidades hematológicas de mayor gravedad fueron la neutropenia y la linfopenia, presentes en el 44 % y el 89 % de los pacientes, respectivamente(23).

El esquema R-BAC (rituximab+bendamustina+citarabina) fue evaluado en un estudio de fase II de un único brazo que incluyó a 40 pacientes con LCM tanto no elegibles para regímenes intensivos como tras recaída o refractoriedad a un tratamiento previo (24). La TRG alcanzó el 85 %, con una RC del 61,5 % entre los pacientes evaluables. Sin embargo, el aumento en profundidad de respuesta que supone frente al esquema R-B se acompaña de una mayor toxicidad, principalmente hematológica. En este estudio, los EA hematológicos grado 3-4 más frecuentes fueron la trombocitopenia, observada en el 76 % de los ciclos, y la leucopenia, presente en el 48 %. La neutropenia se registró en el 31 % de los ciclos, mientras que la anemia y la neutropenia febril aparecieron en el 26 % y el 4 % de los ciclos, respectivamente. Este aumento en la toxicidad hace que el esquema R-BAC sólo se recomiende en pacientes seleccionados(10).

Se dispone de los resultados de un ensayo fase I/II en el que se evaluó el esquema R-GemOx (rituximab+gemcitabina+oxaliplatino) en pacientes con LCM R/R (n=16) o linfoma indolente(25). En los pacientes con LCM R/R, la TRG fue del 69 %, siendo todas las respuestas parciales. La mediana de SLP en estos pacientes fue de 0,7



años y la SG de 1,5 años. Las toxicidades hematológicas grado 3/4 más destacables fueron leucopenia (44%), granulocitopenia (40%), trombocitopenia (37%) y anemia (23%), y también se detectó neurotoxicidad grado ≥ 3 en un 5% de los pacientes. Sin embargo, el limitado número de pacientes incluidos en este estudio impide extraer conclusiones robustas, si bien se dispone de otros estudios observacionales en este sentido(10). Por tanto, este esquema, con respuestas numéricamente modestas, puede suponer otra opción de tratamiento en pacientes con LCM R/R, pero únicamente en aquellos que puedan tolerar la toxicidad asociada a sus componentes, incluyendo la neurotoxicidad asociada a oxaliplatino.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es el único tratamiento con potencial curativo en el LCM en la actualidad. Su papel está limitado por su elevada toxicidad, por lo que su uso se limita a pacientes jóvenes y con buena situación clínica. El procedimiento tiene una mortalidad muy importante (alrededor del 30-40%) y un riesgo de recidiva acumulado del 40% a los 5 años. Se reserva para pacientes jóvenes con buena situación clínica y LCM R/R como consolidación tras el tratamiento de rescate en aquellos pacientes que alcanzan al menos una respuesta parcial. Estudios retrospectivos muestran que tan solo entre el 17% y el 23% de los pacientes jóvenes que progresan tras tratamiento intensivo acaban recibiendo un trasplante alogénico(9,10).

Por su parte, zanubrutinib es otro iBTK que ha sido estudiado en un ensayo fase II, de un solo brazo y abierto que incluyó 86 pacientes de origen chino con LCM R/R. En el análisis a largo plazo, con un seguimiento mediano de 35,3 meses, zanubrutinib mostró una TRG del 83,7% y una RC del 77,9%. La mediana de SLP fue de 33 meses, mientras que la mediana de la duración de la respuesta aún no se había alcanzado. Los EA de grado 3 o superior fueron poco frecuentes, siendo los más relevantes la neutropenia (18,6%) y la neumonía (12,8%), sin que se detectaran casos de fibrilación auricular(26). Sin embargo, zanubrutinib no se encuentra autorizado en la UE para el tratamiento de pacientes con LCM R/R a fecha de redacción de este informe, y por tanto actualmente no se considera como un comparador adecuado en este escenario (16).

Asimismo, la indicación autorizada de acalabrutinib permitiría su uso tras una o más líneas del LCM R/R siempre que no se hubiera recibido previamente otro iBTK. De hecho, la población incluida en el ensayo había recaído o era refractaria a entre 1 y 5 líneas de tratamiento previas (mediana de 2 líneas previas, si bien casi la mitad de los pacientes sólo había recibido una línea de tratamiento). Por tanto, en este segundo escenario (tras una primera línea en el LCM R/R), existen otras opciones de tratamiento como podrían ser brexucabtagén autoleucel y pirtobrutinib, pero en ambos casos se han autorizado en pacientes que ya hubieran recibido previamente un iBTK y eran en general pacientes más pretratados (brexucabtagén autoleucel: mediana de 3 líneas previas [rango: 1-5], y el 81% de los pacientes habían recibido al menos 3 líneas previas; pirtobrutinib: mediana de 3 líneas [rango: 1-8])(27,28), por lo que con la evidencia disponible actualmente, no se consideran comparadores adecuados de acalabrutinib en la indicación estudiada en este informe.

Actualmente está en marcha el ensayo aleatorizado de fase III BRUIN MCL-321, que compara pirtobrutinib frente a un iBTK a elección del investigador (ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib) en pacientes con LCM en recaída que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento y no han sido tratados previamente con iBTK. La variable principal del ensayo es la SLP, y entre las secundarias se incluye la SG. Por tanto, los resultados de este ensayo serán especialmente relevantes para el posicionamiento terapéutico en el LCM R/R, al aportar datos comparativos directos en el escenario evaluado en este informe, aunque no se prevé que estén disponibles a corto o medio plazo(29).

Se dispone de dos comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento (MAIC, por sus siglas en inglés) que incluyen acalabrutinib y otros principios activos utilizados en el tratamiento del LCM R/R:

-En el MAIC de Telford *et al.*(30) se evaluaron los datos individuales de ensayos de diversos tratamientos para el LCM R/R (acalabrutinib, ibrutinib, bortezomib, lenalidomida, temsirólimus, y las combinaciones ibrutinib + rituximab, bendamustina + rituximab, y lenalidomida + rituximab).

En concreto, se emplearon datos individuales del ensayo ACE-LY-004, con fecha de corte de datos 12 de febrero de 2018, tras una mediana de seguimiento de 26,3 meses, con los datos disponibles en la literatura para el resto de los tratamientos mencionados a fecha de diciembre de 2017.

Las variables analizadas fueron TRG, RC, SLP y SG, así como las siguientes cuando se encontraban disponibles: anemia, fibrilación auricular, cefalea, infecciones, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (grado 3/4), diarrea (grado 3/4 o cualquier grado), y sangrado (grado 3/4).

Las siguientes características basales se consideraron para el emparejamiento en los análisis MAIC, basándose en la evaluación preliminar de viabilidad y en discusiones con expertos clínicos: edad, sexo, raza, estado funcional ECOG, sMIPI, volumen tumoral, estadificación de Ann Arbor, enfermedad refractaria, concentración de lactato deshidrogenasa, afectación extranodal, infiltración medular y número de tratamientos previos. Tras realizar el emparejamiento de estas características, se compararon los resultados de eficacia y seguridad entre poblaciones de ensayo equilibradas.

Los resultados mostraron que, tras el emparejamiento, acalabrutinib se asoció con una mayor TRG y RC frente a los tratamientos en monoterapia (ibrutinib, bortezomib, lenalidomida y temsirólimus), de forma estadísticamente significativa. En cuanto a la SLP, el HR fue estadísticamente significativo para acalabrutinib frente a bortezomib, lenalidomida y temsirólimus, así como frente a lenalidomida + rituximab, pero no frente a ibrutinib. En el caso de la SG, el resultado del HR únicamente fue estadísticamente significativo para acalabrutinib frente a bortezomib y temsirólimus.

Respecto a las variables de seguridad estudiadas, acalabrutinib presentó porcentajes menores de fibrilación auricular grado 3/4 y de trombocitopenia (grado 3/4) que ibrutinib, de forma estadísticamente significativa. Asimismo, mostró menor riesgo de trombocitopenia (grado 3/4) que bortezomib, menor riesgo de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y diarrea (todas ellas de grado 3/4) que lenalidomida, y menor riesgo de trombocitopenia grado 3/4 que temsirólimus. Frente a los tratamientos en combinación, mostró mejores tasas de diarrea de cualquier grado y de grado 3/4 que ibrutinib + rituximab, pero un incremento de riesgo de anemia grado 3/4, de forma estadísticamente significativa; mientras que frente a bendamustina + rituximab, se observó una disminución estadísticamente significativa en las tasas de leucopenia, neutropenia, pero un aumento en las infecciones grado 3/4, y frente a lenalidomida + rituximab, una mejora en las tasas de diarrea de cualquier grado y de leucopenia, neutropenia y trombocitopenia grado 3/4, pero un incremento en la tasa de anemia de grado 3/4.

Este MAIC presenta varias limitaciones importantes. La primera de ellas es que ha sido financiado por el TAC y realizado por empleados de este. Otras limitaciones incluyen diferencias en las características de los ensayos y en la duración del seguimiento, que no pudieron ajustarse completamente por la escasez de datos disponibles. Aunque la definición de respuesta fue en general comparable, algunos estudios (bortezomib, lenalidomida, lenalidomida + rituximab y temsirólimus) utilizaron criterios menos actualizados. A pesar del ajuste por diferencias basales que se realiza en el MAIC, se trata de comparaciones entre grupos no aleatorizados, lo que puede introducir sesgos. El reducido tamaño muestral del estudio ACE-LY-004 resultó en un tamaño efectivo de muestra bajo en algunas comparaciones, lo que podría haber impedido detectar diferencias reales entre tratamientos. Asimismo, los datos de SG para acalabrutinib eran inmaduros a fecha de corte de datos para este análisis.

-En el MAIC de Cai *et al.* (31) se comparó la eficacia y seguridad de acalabrutinib frente a ibrutinib en pacientes con LCM R/R. Se utilizaron datos individuales de pacientes del estudio fase II ACE-LY-004 de acalabrutinib (n = 122), con una mediana de seguimiento de 38,1 meses, y datos agregados de tres ensayos de ibrutinib (SPARK, PCYC-1104 y RAY), con una mediana de seguimiento de 41,4 meses (es decir, incluye resultados con un mayor seguimiento que el MAIC de Telford *et al.*).



En este análisis MAIC se ajustó por seis variables pronósticas: estado funcional ECOG 0-1 vs >1, sMIPI bajo vs intermedio/alto, niveles de LDH: elevados vs normales, número de líneas de tratamiento previas (1 vs >1), volumen tumoral (enfermedad voluminosa ≥ 5 cm vs <5 cm) y presencia de variante blastoide (sí vs no).

Las variables de eficacia incluyeron la SLP y la SG. En cuanto a la seguridad, se compararon las tasas de EA de grado ≥ 3 , incluyendo neutropenia, trombocitopenia, anemia, neumonía, hipertensión y fibrilación auricular. Tras el emparejamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP ni la SG entre acalabrutinib y ibrutinib. No obstante, acalabrutinib mostró un perfil de seguridad superior, con una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fibrilación auricular de grado ≥ 3 y de trombocitopenia de grado ≥ 3 en comparación con ibrutinib. Las diferencias encontradas en el resto de EA de grado ≥ 3 no fueron estadísticamente significativas.

Este MAIC presenta varias limitaciones importantes. Al igual que el anterior MAIC mencionado, ha sido financiado por el TAC y realizado por empleados de este. Por otra parte, las diferencias en cuanto diseño, períodos de reclutamiento y duración del seguimiento entre los ensayos podrían introducir sesgos por variables no observadas. No se ajustó por todas las variables pronósticas potenciales (como edad, enfermedad extranodal e infiltración medular), lo que podría haber afectado los resultados. Además, el tamaño muestral efectivo tras el emparejamiento fue reducido, limitando la potencia estadística del análisis. También destaca que las poblaciones de los estudios de origen no son totalmente comparables. En este MAIC, la madurez de los datos es mayor que en el publicado por Telford *et al*, ya que las medianas de seguimiento son mayores para todos los tratamientos, y las variables utilizadas se pueden considerar más robustas desde un punto de vista clínico.

En el año 2022, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) concluyó que era necesario actualizar la información sobre los riesgos y las recomendaciones de uso de ibrutinib. Esta actualización se realizó basándose en la evaluación de un conjunto de ensayos clínicos que incluían un total de 2275 pacientes tratados con ibrutinib en monoterapia o en combinación y 2028 pacientes en el grupo comparador.

En dicha evaluación, la administración de ibrutinib se relacionó con la aparición de arritmias cardíacas graves, incluyendo casos mortales, e insuficiencia cardíaca. La tasa de incidencia de muerte súbita cardíaca, muerte súbita o muerte cardíaca fue dos veces superior en el grupo ibrutinib respecto al grupo de comparación (2 casos por 10 000 personas-mes, respecto a 1 caso por 10 000 personas-mes en el grupo de comparación). Los pacientes con un ECOG 2 o superior, con comorbilidades cardíacas o pacientes de edad avanzada, pueden tener mayor riesgo de estas posibles reacciones adversas. Los análisis indicaron una menor recurrencia de los acontecimientos cardíacos en aquellos pacientes a quienes se les redujo la dosis tras la aparición de los mismos(32).

Es relativamente frecuente que los pacientes de edad avanzada con LCM que presentan fibrilación auricular estén en tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K como acenocumarol, lo que supone una limitación para el tratamiento con iBTK como ibrutinib o acalabrutinib, puesto que en estos casos no se recomienda su uso(19,33). En estos pacientes con fibrilación auricular se debe valorar el riesgo de enfermedad tromboembólica y la necesidad de anticoagulación. Por el aumento de riesgo hemorrágico se recomienda suspender ibrutinib al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia; y en el caso de acalabrutinib se deben considerar los riesgos y beneficios de la interrupción del tratamiento durante al menos 3 días antes y después de la cirugía(19,33).

La administración conjunta de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 con ibrutinib o acalabrutinib puede aumentar la exposición al iBTK y en consecuencia, aumentar el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración conjunta de inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición y en consecuencia, producir un riesgo de falta de eficacia. Por tanto, en la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de estos iBTK con inhibidores

potentes y con inductores potentes del CYP3A4 y se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales. (19,33).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia como el grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas con los profesionales sanitarios(34). En el tratamiento del LCM R/R, varias de las opciones disponibles se administran por vía oral, pero la pauta posológica es distinta entre ellas. En concreto, acalabrutinib ha de administrarse cada 12h (BID), mientras que ibrutinib y lenalidomida se administran cada 24 h (QD). En el caso de ibrutinib, la posología recomendada en el LCM R/R es de 560 mg (cuatro cápsulas de 140 mg).

En muchas enfermedades crónicas, se ha demostrado que la adherencia disminuye a medida que aumenta la complejidad del régimen terapéutico (es decir, el número de formas farmacéuticas por dosis, los horarios de administración estrictos, el número de dosis al día y la necesidad de observar requisitos estrictos relacionados con la ingesta o el ayuno de alimentos o líquidos)(34). Sin embargo, un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó más de 18 000 pacientes oncohematológicos en tratamiento con antineoplásicos orales (incluyendo 61 pacientes con LCM) no encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la adherencia en función de si la pauta era BID o QD, sugiriendo que, en los pacientes oncohematológicos, la adherencia podría estar más influenciada por factores inherentes al paciente y no a la frecuencia de administración(35). No se dispone de datos de adherencia para acalabrutinib en LCM R/R, si bien en un estudio en vida real, realizado y financiado por el TAC de ibrutinib, que comparó la adherencia al tratamiento con ibrutinib y acalabrutinib en pacientes con LLC tratados en centros estadounidenses, la proporción de días cubiertos por el tratamiento fue superior de forma estadísticamente significativa con ibrutinib que con acalabrutinib(36). Teniendo en cuenta que es probable que estos datos no se puedan extrapolar fácilmente a nuestro entorno ni a la población de pacientes con LCM R/R candidata a recibir acalabrutinib, y las limitaciones mencionadas, continúa existiendo incertidumbre sobre si la pauta posológica QD supone una ventaja real frente a la BID en estos pacientes, por lo que las preferencias del paciente a este respecto podrían ser valorables en un segundo lugar, una vez tenidas en cuenta otras cuestiones clínicas de eficacia y seguridad de los tratamientos disponibles.

Conclusión

Acalabrutinib en monoterapia ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK.

En el análisis final del ensayo de fase II de un único brazo ACE-LY-004, tras una mediana de seguimiento de 38,1 meses (rango: 0,3; 68,8), acalabrutinib mostró una tasa de respuesta global del 81,5% (IC95%: 73,5%; 87,9%), con una mediana de duración de la respuesta de 28,6 meses (IC 95%: 17,5; 39,1) (en ambos casos, se realizó un análisis descriptivo). Dicha tasa de respuesta global se puede considerar elevada, y la mediana de duración de la respuesta evidencia una respuesta al tratamiento prolongada en el tiempo, por lo que estos resultados se pueden considerar clínicamente relevantes, especialmente dado el mal pronóstico de los pacientes en este escenario y la relativa escasez de opciones disponibles.

Sin embargo, el ensayo pivotal presenta diversas limitaciones, entre las que destacan su naturaleza no comparativa y otras cuestiones metodológicas, como el análisis descriptivo de los resultados de la TRG. Existe una gran dificultad a la hora de posicionar entre sí las diferentes opciones de tratamiento disponibles en LCM R/R, más aún si se tiene en cuenta que el estudio pivotal de acalabrutinib carece de brazo comparador, o al menos de una cohorte histórica robusta con la que poder estimar diferencias en el efecto.

Los EA más frecuentes de grado 3 o 4 en el ensayo ACE-LY-004 fueron la anemia, la neutropenia, la neumonía, la diarrea y la trombocitopenia. Dado el perfil de seguridad ya conocido de los inhibidores de BTK, se estudiaron otros



eventos adversos de especial interés; entre ellos, cinco pacientes experimentaron acontecimientos cardíacos graves y el 4,0 % de los pacientes presentó un EA hemorrágico de grado 3 o 4. El perfil de seguridad caracterizado en el ensayo ACE-LY-004 es coherente con el previamente establecido para la monoterapia con acalabrutinib. No se han identificado nuevos problemas de seguridad a partir de los datos presentados. En conjunto, se considera que el perfil de seguridad de acalabrutinib en esta indicación puede manejarse en la práctica clínica habitual.

No se dispone de comparaciones directas frente a ibrutinib y otros comparadores destacados (esquemas de quimioinmunoterapia, lenalidomida, bortezomib, temsirólimus) en esta indicación, y las comparaciones indirectas disponibles, teniendo en cuenta sus importantes limitaciones, muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de ciertos EA (fibrilación auricular de grado ≥ 3 y de trombocitopenia de grado ≥ 3 en comparación con ibrutinib en el MAIC publicado con medianas de seguimiento más prolongadas) y mejoras en cuanto a TRG y SLP frente a la monoterapia con bortezomib, lenalidomida o temsirólimus, de forma estadísticamente significativa.

Por tanto, ibrutinib y acalabrutinib son opciones de tratamiento de similar beneficio clínico para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto en recaída o refractario que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK, si bien no se puede establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia entre ellas, aunque se ha de considerar que la calidad de la evidencia disponible a fecha de redacción de este informe es superior para ibrutinib. En cuanto al perfil de seguridad, podría ser favorable a acalabrutinib en cuanto a ciertos EA concretos, si bien la evidencia disponible procede de un MAIC con importantes limitaciones. Por tanto, el tratamiento de elección en estos pacientes se tendrá que individualizar, teniendo en cuenta factores como el estado funcional del paciente, las terapias utilizadas en escenarios anteriores, el perfil de eventos adversos esperado y otras enfermedades y factores de riesgo concomitantes (especialmente aquellas situaciones clínicas en las que sea más frecuente o grave la aparición de fibrilación auricular o trombocitopenia), así como las preferencias del paciente, incluyendo la frecuencia de administración.

Si bien la evidencia es escasa y presenta importantes limitaciones, acalabrutinib podría ser una opción preferente frente a bortezomib, lenalidomida, temsirólimus o los principales esquemas de quimioinmunoterapia utilizados en este escenario (R-B,R-BAC,R-GemOx) en los pacientes con linfoma de células del manto en recaída o refractario que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK en primera línea y que se consideren candidatos a recibir un inhibidor de BTK, aunque en dichos pacientes la opción de tratamiento con mayor experiencia de uso a fecha de redacción de este informe es ibrutinib (y en el caso de temsirólimus, existe una comparación directa robusta a favor de ibrutinib). La elección del tratamiento deberá realizarse de forma individualizada teniendo en cuenta el estado funcional del paciente, las terapias utilizadas en escenarios anteriores, el perfil de eventos adversos esperado y otras enfermedades y factores de riesgo concomitantes, así como las preferencias del paciente.



Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento.

Nombre	Acalabrutinib(16)	Ibrutinib(19)	Bortezomib (± R-CAP)(37,38)	Lenalidomida (39)	Esquemas R-B y R-BAC (RTX+bendamustina ± citarabina)(38)	R-GEMOX (rituximab + gemcitabina + oxaliplatino)(38)	Temsirólimus(40)
Presentación	Comprimidos recubiertos con película 100 mg.	Cápsulas duras 140 mg.	Polvo para solución inyectable 1, 2,5 mg y 3,5 mg.	Cápsulas duras 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25 mg.	Rituximab: concentrado para solución para perfusión. Bendamustina: polvo para concentrado para solución para perfusión, concentrado para solución para perfusión. Citarabina: solución inyectable y para perfusión.	Rituximab: concentrado para solución para perfusión. Gemcitabina: solución para perfusión, concentrado para solución para perfusión, y polvo para solución para perfusión. Oxaliplatino: concentrado para solución para perfusión.	Concentrado para solución para perfusión 30 mg.
Posología	100 mg cada 12 horas.	560 mg (cuatro cápsulas) una vez al día. El tratamiento con ibrutinib se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.	Dosis recomendada (bortezomib): 1,3 mg/m ² dos veces por semana durante dos semanas, seguido de 10 días de descanso. Se recomiendan seis ciclos de tratamiento.	Dosis inicial recomendada: 25 mg/ día en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días.	Esquema RB: Rituximab: 375 mg/m ² IV el día 1 de cada ciclo. Bendamustina: 90 mg/m ² IV los días 1 y 2 de cada ciclo. 6-8 ciclos.	Rituximab: 375 mg/m ² IV el día 0 o 1 de cada ciclo. Gemcitabina: 1000 mg/m ² los días 1 y 15 de cada ciclo. Oxaliplatino: 70 mg/m ² los días 1 y 15 de cada ciclo(25).	Recomendada: 175 mg/semana durante 3 semanas, seguido de dosis semanales de 75 mg.

					Esquema R-BAC: Rituximab: 375 mg/m² IV el día 1 de cada ciclo. Bendamustina: 70 mg/m² IV los días 2 y 3 de cada ciclo. Citarabina: 500 mg/m² IV los días 2, 3 y 4 de cada ciclo. 4-6 ciclos.		
Indicación aprobada en FT o no	Acalabrutinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK.	Ibrutinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R.	Bortezomib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con LCM que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.	Lenalidomida en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de LCM R/R.	Sin indicación aprobada en FT.	Sin indicación aprobada en FT.	Temsirólimus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída y/o resistente al tratamiento.

Eventos adversos	Muy frecuentes: Cefalea, diarrea, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento absoluto de neutrófilos, disminución de plaquetas, hematomas, hemorragia/hematoma, contusiones, dolor musculoesquelético, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, sinusitis, neutropenia, anemia, trombocitopenia, diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, mareo, hipertensión y segunda neoplasia maligna primaria. Frecuentes: Infección del tracto urinario, bronquitis, infecciones virales por herpes, nasofaringitis, cáncer de piel distinto del melanoma, segundas neoplasias malignas distintas del melanoma, fibrilación o aleteo auricular, petequias, equimosis, epistaxis y astenia.	Muy frecuentes: Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infección cutánea, neutropenia, trombocitopenia, linfocitosis, mareo, cefalea, hemorragia, hematomas, hipertensión, diarrea, vómitos, estomatitis, náuseas, estreñimiento, dispepsia, exantema, artralgia, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, pirexia, edema periférico, aumento de creatinina en sangre. Frecuentes: septicemia, infección urinaria, sinusitis, cáncer de piel no melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma espinocelular, neutropenia febril, leucocitosis, enfermedad pulmonar intersticial, hiperuricemia, neuropatía periférica, visión borrosa,	Muy frecuentes: neumonía, trombocitopenia, neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia, pérdida de apetito, neuropatía periférica sensitiva, disestesia, neuralgia, náuseas y vómitos, diarrea, estomatitis, estreñimiento, trastorno capilar, pirexia, fatiga, astenia Frecuentes: sepsis, herpes zóster, infección por virus Herpes, infecciones bacterianas, infección de las vías respiratorias altas/bajas, infección fúngica, hipersensibilidad, hipopotasemia, glucemia anormal, hiponatremia, diabetes mellitus, retención de líquidos, trastornos y alteraciones del sueño, neuropatías, pérdida del conocimiento, encefalopatía, mareo, disgeusia, trastornos de la visión, disacusia, fibrilación cardíaca,	Muy frecuentes: infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, nasofaringitis, neumonía, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia, disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia, disnea, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, exantemas, prurito, espasmos musculares, dolor de espalda, fatiga, astenia, edema periférico, síndrome pseudogripal Frecuentes: sinusitis, reacción de exacerbación tumoral, neutropenia febril, deshidratación, insomnio, disgeusia, cefalea, neuropatía periférica, vértigo, hipotensión, dolor abdominal, sudoración	Muy frecuentes: neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia, fatiga, náuseas, diarrea, reacciones infusionales. Frecuentes: infecciones urinarias y respiratorias, hipoglucemia transitoria, mareo, cefalea, alteración del gusto, rash, alteración renal leve, reacciones infusionales. Mayor toxicidad que el esquema R-BAC.	Muy frecuentes: gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicos (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicos (neuropatía sensorial periférica aguda y de acumulación de dosis).	Muy frecuentes: infecciones bacterianas y víricas, neumonía, trombocitopenia, anemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito, hipopotasemia, insomnio, disgeusia, dolor de cabeza, disnea, epistaxis, tos, náuseas, diarrea, estomatitis, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, exantema, artralgias, dolor lumbar, fatiga, edema, astenia, mucositis, pirexia, dolor, escalofríos, dolor torácico, elevación de creatinina sérica. Frecuentes: sepsis, candidiasis, infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio
-----------------------------	---	--	---	---	--	---	--

		insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, epistaxis, petequias, urticaria, eritema, onicoclasia, daño renal agudo.	arritmia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, disfunción ventricular, hipertensión, hipotensión, hipotensión ortostática, disnea, tos, hipo, hemorragia gastrointestinal, distensión abdominal, dispepsia, dolor orofaríngeo, gastritis, úlceras bucales, molestias abdominales, disfagia, inflamación gastrointestinal, dolor abdominal, trastorno oral, hepatotoxicidad, prurito, dermatitis, exantema, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, dolor de las extremidades, infección urinaria, edema, escalofríos, reacción en el lugar de inyección, malestar, hiperbilirrubinemia, adelgazamiento, aumento de peso.	nocturna, sequedad de la piel, artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular, escalofríos.		superior, faringitis, sinusitis, rinitis, foliculitis, leucopenia, linfopenia, reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, diabetes mellitus, deshidratación hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperlipemia, depresión, ansiedad, mareo, parestesias, somnolencia, ageusia, conjuntivitis, tromboembolismo venosos, tromboflebitis, hipertensión, enfermedad pulmonar intersticial, derrame pleural, hemorragia gastrointestinal, gastritis, disfagia, distensión abdominal, estomatitis aftosa, dolor oral, gingivitis, dermatitis, erupción exfoliativa, acné, trastornos en las uñas, equimosis,
--	--	--	--	--	--	---

							petequias, mialgia, fallo renal, elevación de AST y ALT.
Conveniencia	Administración oral, dos veces al día, en domicilio, aunque requiere dispensación hospitalaria. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua, aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos. Los comprimidos no deben masticarse, triturarse, disolverse ni dividirse.	Administración oral, en una única dosis diaria, en domicilio, aunque requiere dispensación hospitalaria. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua aproximadamente a la misma hora cada día, y no se deben romper ni masticar.	Tratamiento administrado en hospital de día, por vía intravenosa.	Tratamiento oral domiciliario una vez al día, administrado con o sin alimentos.	Tratamiento administrado en hospital de día, por vía intravenosa, varias veces a la semana durante 3 semanas.	Tratamiento hospitalario, por vía intravenosa, los días 1 y 15 de cada ciclo. Perfusión durante 2-6 horas (oxaliplatino).	Tratamiento hospitalario, por vía intravenosa, una vez a la semana durante 3 semanas, seguido de administraciones semanales. Perfusión durante 30-60 min.
Otras características diferenciales	Interacciones con inhibidores e inductores del CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante con antagonistas de la vitamina K.	Interacciones con inhibidores e inductores del CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante con antagonistas de la vitamina K.	Requiere premedicación. Contraindicado en enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica. El uso concomitante de bortezomib con	Los profesionales sanitarios y cuidadores se deben poner guantes desechables cuando manipulen el blíster o la cápsula. Las mujeres	Indicaciones de preparación y administración: ver columna de bortezomib(41). Requiere premedicación.	Indicaciones de preparación y administración: ver columna de bortezomib(41). Requiere premedicación.	La cantidad de alcohol contenida en una dosis de 175 mg puede disminuir la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Tras su dilución,

			inductores potentes del CYP3A4 no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida. Se debe preparar en cabina de seguridad biológica IIb o aislador estéril de presión negativa, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar sistemas cerrados de transferencia de medicamentos. Dispensar con el equipo de administración purgado(41).	embarazadas no deben manipular el blíster ni la cápsula(39)			contiene polisorbato 80, por lo que es incompatible con bolsas y dispositivos de PVC. Se debe preparar en cabina de seguridad biológica IIb o aislador estéril de presión negativa, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar sistemas cerrados de transferencia de medicamentos. Dispensar con el equipo de administración purgado. Se debe administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación(41). Numerosas
--	--	--	---	--	--	--	---

							interacciones (IECA, calcioantagonistas, sunitinib, inductores del CYP3A4/5, inhibidores potentes del CYP3A4.
--	--	--	--	--	--	--	---

Se han incluido las principales opciones de tratamiento activo de uso en nuestro país. Se incluye un extracto de los EA incluidos en FT de cada medicamento. Para ver el perfil completo de EA, acudir a FT. Debido a que algunos de ellos disponen de indicación para múltiples patologías, incluyendo esquemas con otros medicamentos, los EA o sus frecuencias pueden no ser representativos del uso en esta indicación.

Tabla A2. Resultados de eficacia del ensayo ACE-LY-004.

Acalabrutinib (N=124)	
Tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada por el investigador (análisis final) (análisis descriptivo)	
ORR: N° de acontecimientos (%) IC 95%	101 (81,5%) 73,5%; 87,9%
• CR: N° de acontecimientos (%) IC95%	59 (47,6%) 38,5%; 56,7%
• PR N° de acontecimientos (%) IC95%	42 (33,9%) 25,6%; 42,9%
Mediana de seguimiento (meses) (mín,máx)	38,1 (0,3, 68,8)
Duración de la respuesta basada en la estimación de Kaplan Meier (análisis final) (análisis descriptivo)	
N	101
Mediana (meses) (IC 95%) [mín,máx]	28,6 (17,5; 39,1) [0,59, 61,90+]

SLP basada en la estimación de Kaplan Meier (análisis final) (estimación)	
N	124
Mediana (meses)	22,0
(IC 95%)	(16,6; 33,3)
[mín,máx]	[0,03+, 63,61+]
SG basada en la estimación de Kaplan Meier (análisis final) (estimación)	
N	124
Mediana (meses)	59,2
(IC 95%)	(36,5; NE)
[mín,máx]	[0,26, 68,83+]

Referencias

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720–48.
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv62–71.
3. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Nota de prensa: Reunión Anual GELTAMO 2025 [Internet]. Available from: <https://www.sehh.es/sala-prensa/notas-prensa/126186-los-hematologos-espanoles-marcan-el-futuro-de-los-linfomas-29-000-casos-registrados-y-13-ensayos-clinicos-en-marcha>
4. Navarro A, Beà S, Jares P, Campo E. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020 Oct;34(5):795–807.
5. Dreyling M, Auer I, Cortelazzo S, Hermine O, Hess G, Jerkeman M, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma*. 2018 Aug;59(8):1814–28.
6. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans H, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2008 Jan 15;111(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17962512/>
7. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Lodenkemper C, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Apr 20;34(12):1386–94.
8. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017 Oct 26;130(17):1903–10.
9. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia*. 2021 Mar;35(3):787–95.
10. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Guía clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Manto [Internet]. 2022. Available from: <https://www.geltamo.com/actividades-cientificas/guias-terapeuticas/165-guia-clinica-para-el-diagnostico-y-tratamiento-del-linfoma-de-celulas-del-manto-2>
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) B-Cell Lymphomas. Version 3.2025 [Internet]. 2025. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
12. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report. Tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells) (EMA/588798/2020) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf
13. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report. Jaypirca (pirtobrutinib) (EMA/308908/2023) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jaypirca-epar-public-assessment-report_en.pdf
14. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla L. Stress and Quality of Life in Cancer Patients: Medical and Psychological Intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018;40(3):232–8.
15. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication variation assessment report Calquence (acalabrutinib) (Procedure No. EMEA/H/C/005299/II/0026) (EMA/CHMP/50170/2025) [Internet]. 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/calquence-h-c-005299-ii-0026-epar-assessment-report-extension-indication_en.pdf

16. European Medicines Agency. Ficha técnica Brukinsa (zanubrutinib) cápsulas duras [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_es.pdf
17. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2018 Feb 17;391(10121):659–67.
18. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Tevimbra (tisnelizumab) (Procedure No. EMEA/H/C/005919/II/0006) (EMA/510873/2024) [Internet]. 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tevimbra-h-c-005919-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf
19. European Medicines Agency. Ficha técnica Imbruvica (ibrutinib) cápsulas duras [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf
20. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507–16.
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica) para el linfoma de células del manto (IPT V1/14042016) [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ibrutinib-imbrubica-LCM.pdf>
22. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2016 Feb 20;387(10020):770–8.
23. Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, van der Jagt RH. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol*. 2015 Dec;94(12):2025–32.
24. Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Apr 10;31(11):1442–9.
25. Scheubeck G, Hoffmann M, Jurinovic V, Fischer L, Unterhalt M, Schmidt C, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin in relapsed or refractory indolent and mantle cell lymphoma: results of a multicenter phase I/II-study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Ann Hematol*. 2024 Jul;103(7):2373–80.
26. Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study. *Blood*. 2022 May 26;139(21):3148–58.
27. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2;382(14):1331–42.
28. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, Ghia P, Patel K, Eyre TA, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 Jul 6;389(1):33–44.
29. Loxo Oncology, Inc. A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 Versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients With Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell Lymphoma (BRUIN MCL-321) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04662255); 2025 May. Report No.: NCT04662255. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04662255>
30. Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S, Song J, Signorovitch J, Zhao J, et al. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clin Ther*. 2019 Nov;41(11):2357–2379.e1.
31. Cai L, Roos J, Miranda PAP, Liljas B, Rule S, Wang M. Matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Med Econ*. 2024;27(1):1552–7.

32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Notas de seguridad. Ibrutinib (Imbruvica): nuevas recomendaciones de uso para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/ibrutinib-imbruvica-nuevas-recomendaciones-de-uso-para-minimizar-el-riesgo-de-insuficiencia-cardiaca-y-arritmias/>
33. European Medicines Agency. Ficha técnica Calquence comprimidos recubiertos con película [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201479004/FT_1201479004.html
34. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. World Health Organization; 2003. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/42682>
35. Patel K, Sudhir VS, Kabadi S, Huang JC, Porwal S, Thakkar K, et al. Impact of dosing frequency (once daily or twice daily) on patient adherence to oral targeted therapies for hematologic malignancies: a retrospective cohort study among managed care enrollees. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2019 Dec;25(8):1897–906.
36. Lu X, Emond B, Morrison L, Kinead F, Lefebvre P, Lafeuille MH, et al. Real-World Comparison of First-Line Treatment Adherence Between Single-Agent Ibrutinib and Acalabrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Patient Prefer Adherence. 2023;17:2073–84.
37. European Medicines Agency. Ficha técnica Velcade (bortezomib) polvo para solución inyectable [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/velcade-epar-product-information_es.pdf
38. AEMPS CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
39. European Medicines Agency. Ficha técnica Revlimid (lenalidomida) cápsulas duras [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_es.pdf
40. European Medicines Agency. Ficha técnica Torisel (temsirólimus) concentrado y disolvente para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/torisel-epar-product-information_es.pdf
41. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. [Internet]. 2016. Available from: <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion>