

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-414/V1/16122025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de acalabrutinib (Calquence®) en combinación con bendamustina y rituximab en pacientes con linfoma de células del manto no tratados previamente y que no son candidatos a trasplante autólogo de células madre

Fecha de publicación: 16 de diciembre de 2025

Índice

Introducción	1
Acalabrutinib (Calquence®).....	3
Farmacología	4
Eficacia.....	4
Resultados en subpoblaciones.....	10
Seguridad.....	11
ACE-LY-308 (ECHO).....	11
Eventos adversos de interés clínico	12
Discusión	13
Conclusión	17
Grupo de expertos	18
Anexo.....	19
Referencias.....	38

Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo poco frecuente de linfoma no Hodgkin de células B, que representa entre un 5-7% de los linfomas malignos en Europa occidental. Se trata de una neoplasia agresiva con una mediana de supervivencia global de 4-5 años, que afecta predominantemente a varones (ratio 3:1) y cuya mediana de edad al diagnóstico se sitúa en torno a los 68 años (1,2).

La incidencia anual estimada en Europa es de 1-2 casos por cada 100.000 habitantes. 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).

Desde un punto de vista biológico, el LCM se caracteriza por la desregulación del ciclo celular, atribuida principalmente a la translocación cromosómica t (11;14) (q13;q32), presente en la mayoría de los casos. Esta aberración genética conduce a la sobreexpresión de la ciclina D1 (CCND1), una proteína clave en el control de la transición entre las fases G1 y S del

ciclo celular, favoreciendo así una proliferación celular descontrolada (1,4,5). En los casos infrecuentes de LCM negativos para ciclina D1, se han identificado reordenamientos de CCND2, CCND3 o CCNE como mecanismo alternativo de desregulación del ciclo celular. En estos casos la presencia del factor de transcripción SOX11 puede ayudar a establecer un diagnóstico (1,2,6).

Las células del LCM suelen ser CD20+, CD5+ y negativas para CD10 y BCL6. Características biológicas como un índice de proliferación Ki-67 elevado, mutaciones en el gen p53 y delecciones del gen p16 están estrechamente relacionadas con los subtipos más agresivos de LCM. La ausencia del factor de transcripción SOX11 se ha descrito como una característica del LCM indolente (1).

Desde el punto de vista molecular, el LCM se caracteriza por la activación sostenida de vías críticas para la supervivencia tumoral, entre las que destacan la del factor nuclear kappa-B (NFkB), la fosfatidilinositol -4,5-bisfosfato 3-quinasa (PI3K) y el sistema JAK/STAT (Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription). Asimismo se han descrito también mutaciones y delecciones en los genes reparadores del DNA (1).

Desde el punto de vista clínico y anatómico, el LCM se clasifica en dos subgrupos principales (6):

- LCM nodal o convencional, que representa la forma más común, con un comportamiento clínico más agresivo.
- LCM no nodal o leucémico, menos frecuente y asociado a una evolución más indolente.

La forma convencional deriva de células B maduras que no han pasado por el centro germinal folicular y presentan pocas o ninguna mutación somática en el gen IGHV (Immunoglobulin Heavy Chain Variable, por sus siglas en inglés), que codifica la región variable de la cadena pesada de los anticuerpos. Estos tumores expresan el factor de transcripción SOX11, son genéticamente inestables y acumulan alteraciones en genes reguladores del ciclo celular, vías de reparación de ADN y en los mecanismos de supervivencia celular.

En cambio, el LCM no nodal está compuesto por células que han transitado el centro germinal folicular y presentan hipermutaciones somáticas en IGHV. Estas células son genéticamente estables, la expresión de SOX11 es negativa o muy baja y tienden a diseminarse hacia la sangre periférica y el bazo con escasa o nula afectación ganglionar.

El abordaje terapéutico inicial en el LCM depende en gran medida de la estadificación inicial del tumor, la cual se realiza según el sistema de clasificación de LUGANO (7). Asimismo, se ha desarrollado un índice pronóstico específico, el MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), que permite estratificar a los pacientes en primera línea de tratamiento en tres grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo) en función de cuatro variables: edad, estado funcional (ECOG), niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y recuento de leucocitos. Estos grupos presentan diferencias en la mediana de supervivencia: 29 meses para el grupo de alto riesgo, 51 meses para el grupo intermedio y no alcanzada para el de bajo riesgo(8).

Otros factores pronósticos incluyen una alta tasa de proliferación tumoral (Ki-67 $\geq 30\%$), las variantes blastoides, mutaciones en el gen TP53 y la progresión precoz de la enfermedad tras tratamiento dentro de los dos primeros años desde el diagnóstico. Estos factores pronósticos no modifican, por el momento, el tratamiento del paciente (8)(9).

El tratamiento inicial del LCM depende en gran medida de la edad y el estado general del paciente. En pacientes menores de 65 años con un buen estado clínico, el tratamiento de elección combina regímenes de quimioterapia con dosis intensificadas con el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Para pacientes en estadios I-II no voluminosos, las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomiendan iniciar con un ciclo abreviado de quimioterapia convencional seguido de radioterapia para consolidar la remisión a largo plazo. No obstante, en pacientes con alta carga tumoral o factores pronósticos adversos, se debe emplear terapia sistémica según los protocolos de estadios avanzados (2).

Se estima que un 55% de los pacientes no son candidatos a recibir regímenes de quimioterapia con dosis intensificadas (10). En este escenario, la combinación de rituximab con quimioterapia a dosis convencionales, tales como R-CHOP

(rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), VR-CAP (rituximab, bortezomib, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisolona), BR (bendamustina, rituximab) y R-BAC (rituximab, bendamustina y citarabina), ha demostrado eficacia, seguido de mantenimiento con rituximab en caso de respuesta (1,2,11).

Dada la actividad de los inhibidores covalentes de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi) como agente único en LCM en recaída, algunos ensayos han incorporado estos fármacos en el tratamiento de primera línea, para profundizar y prolongar la respuesta. En el estudio SHINE, la adición de ibrutinib a BR en pacientes mayores no candidatos a trasplante prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión, pero no se observaron diferencias en la supervivencia global en gran parte debido a un mayor número de muertes en el brazo de ibrutinib relacionadas con eventos adversos (12)(13). La combinación de ibrutinib con bendamustina y rituximab en primera línea para pacientes con LCM no tratados previamente y no aptos para un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) no cuenta con la autorización de la EMA. La solicitud de aprobación fue retirada por la compañía tras las observaciones de la agencia, principalmente relacionadas con el perfil de toxicidad del tratamiento, especialmente por el incremento de infecciones (14).

(5)A pesar de que los tratamientos intensivos como el trasplante autólogo pueden ser beneficiosos para pacientes jóvenes y en buen estado físico, no existe en la actualidad un régimen de primera línea estandarizado y aceptado globalmente para pacientes con LCM recién diagnosticado. Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha de tratamientos más eficaces con mecanismos de acción alternativos, que amplíen las opciones de tratamiento disponibles para estos pacientes (1).

Acalabrutinib (Calquence®)

Acalabrutinib es un inhibidor selectivo de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK), que actualmente cuenta con cinco indicaciones autorizadas (15):

- Calquence® en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.
- Calquence en combinación con venetoclax con o sin obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratados previamente.
- Calquence® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo.
- Calquence® en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente y que no son candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH) (indicación objeto de este informe).
- Calquence® en monoterapia está indicado 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 (indicación evaluada por el CHMP (opinión positiva en marzo 2025) y aprobada en mayo 2025 por la EMA) (16).

Calquence® se comercializa en forma de comprimidos recubiertos de 100 mg y su posología recomendada es de 100 mg cada 12 horas, administrándose de forma continua hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable.

Cuando se asocia con bendamustina y rituximab, el tratamiento se inicia el día 1 del primer ciclo (28 días), concomitantemente con rituximab a 375 mg/m² en dicho día y bendamustina a 90 mg/m² los días 1 y 2, ambos durante seis ciclos.

Tras seis ciclos de este régimen, los pacientes que logren respuesta completa o parcial pueden beneficiarse de un esquema de mantenimiento con rituximab (375 mg/m²) cada dos ciclos hasta un máximo de doce dosis adicionales, prolongando así la remisión obtenida.

Se contempla la suspensión temporal de acalabrutinib ante eventos hematológicos de grado ≥ 4 o incontrolables de grado ≥ 3 o reacciones no hematológicas de grado ≥ 3 , reanudándose la dosificación estándar (100 mg/12 h) una vez que dichos efectos regresen a nivel \leq grado 2. Si el mismo tipo de toxicidad reaparece por segunda y tercera vez, la dosis reintroducida tras una nueva suspensión temporal de acalabrutinib se reduce a 100 mg cada 24 horas. En caso de un cuarto episodio hematológico o tercer episodio no hematológico, se debe interrumpir el tratamiento de forma definitiva.

No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada, pero se desaconseja su uso en aquellos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C o bilirrubina total superior a tres veces el límite superior de la normalidad y/o AST elevada) (15).

Farmacología

Acalabrutinib es un inhibidor selectivo y covalente de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK). 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, que se expresa en células de origen hematopoyético, excluyendo únicamente los linfocitos T. 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 (1).

Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo cisteína del sitio activo de la BTK (Cys481), lo que provoca una inactivación irreversible de la enzima con mínimas interacciones por efectos inespecíficos (15).

Eficacia (1,17)

Los datos que respaldan la eficacia de acalabrutinib en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente y que no son candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH) provienen de ensayo clínico fase III ACE-LY-308 (ECHO) (NCT02972840). Este estudio, aleatorizado en una proporción 1:1, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, evaluó la eficacia y seguridad de la combinación en esta población específica.

Se incluyeron pacientes de 65 años o más con diagnóstico confirmado de LCM, con enfermedad medible por técnicas de imagen, sin tratamiento sistémico previo y con un estado funcional basal ≤ 2 según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). El diagnóstico debía estar sustentado por la presencia de la translocación t(11;14)(q13;q32) o la sobreexpresión de ciclina D1, así como la expresión de marcadores inmunofenotípicos compatibles, como CD5, CD19, CD20 y PAX5.

Fueron excluidos del estudio los pacientes con antecedentes de neoplasias malignas previas, aquellos considerados candidatos a trasplante de células madre, y quienes presentaban afectación del sistema nervioso central o enfermedades cardiovasculares de relevancia clínica. Asimismo, se excluyó a pacientes con antecedentes de infección por VIH, infección activa por hepatitis B, C o citomegalovirus (CMV), así como a aquellos con antecedentes de accidente cerebrovascular o hemorragia intracraneal, trastornos hemorrágicos hereditarios, úlceras gastrointestinales recientes, recuento de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$, plaquetas $< 75 \times 10^9/L$ o aclaramiento de creatinina < 50 mL/min.

No se permitió el uso de anticoagulantes como la warfarina o antagonistas de la vitamina K ni inductores/inhibidores de CYP3A, por el potencial impacto en la farmacocinética del fármaco en estudio.

Se estratificó a los pacientes según la región geográfica (Norteamérica, Europa Occidental, otras) y según la puntuación del Índice Pronóstico Internacional simplificado para el LCM (bajo [0–3], intermedio [4–5] o alto riesgo [6–11]).

El estudio incluía una fase inicial de inducción compuesta por 6 ciclos de 28 días, durante la cual los pacientes recibieron:

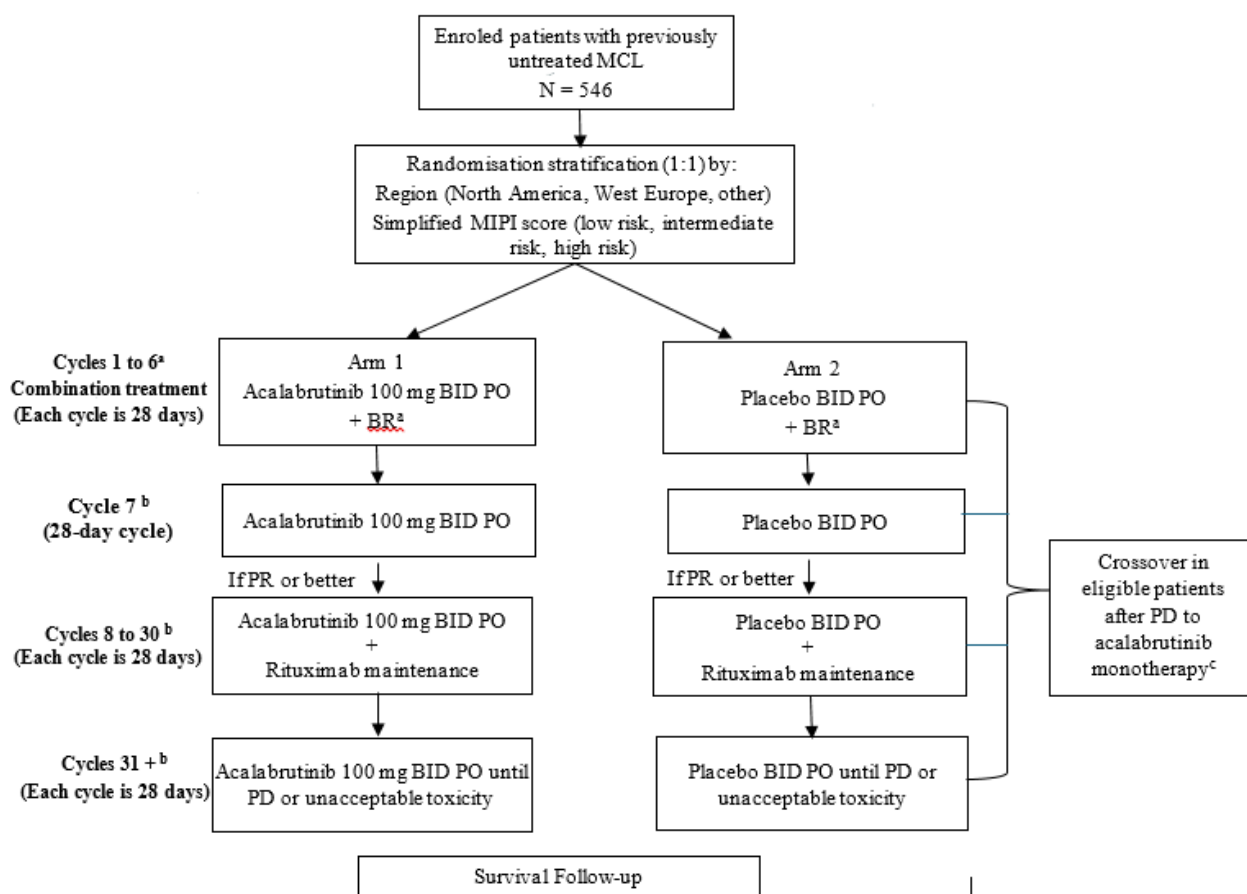
- Acalabrutinib 100 mg cada 12 horas o placebo administrado por vía oral de forma continua.
- Bendamustina (90 mg/m² por vía intravenosa) los días 1 y 2 de cada ciclo.

- Rituximab (375 mg/m² por vía intravenosa) el día 1 de cada ciclo.

Finalizada la fase de inducción, los pacientes sin progresión continuaron con acalabrutinib o placebo en monoterapia diaria. Adicionalmente, aquellos que alcanzaron una respuesta completa (RC) o parcial (RP) tras la inducción recibieron rituximab en mantenimiento a una dosis de 375 mg/m² el día 1 de cada ciclo par (es decir, cada 2 ciclos), desde el ciclo ocho hasta el ciclo 30.

A partir del ciclo 31, los pacientes continuaron con acalabrutinib o placebo en monoterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable. A los pacientes que progresaron en el grupo placebo + BR, se les ofreció la posibilidad de pasar al brazo activo del estudio (*cross-over*). Esta progresión debía ser evaluada por el investigador y confirmada por un médico independiente no cegado, externo al patrocinador.

Figura 1: Diseño del estudio ACE-LY-308 (ECHO)



a Bendamustine 90 mg/m² IV on Days 1 and 2 plus rituximab 375 mg/m² IV on Day 1 of each 28-day cycle. Every attempt was to be made to complete 6 cycles of BR. Thus, if a dose delay of up to 28 days resulted in omission of BR for that cycle, BR may have been given for an additional cycle.

b After 6 cycles of acalabrutinib or placebo in combination with BR, patients who were tolerating treatment and not progressing were to receive monotherapy acalabrutinib 100 mg BID or placebo BID. In addition, patients who have achieved a response (PR or greater) were to receive rituximab 375 mg/m² on Day 1 of every other cycle (starting on the next even-numbered cycle after completion of 6 cycles of BR) for a maximum of 12 additional doses (through no later than Cycle 30) (see Section 9.4.2, ECHO CSR for further details). Thereafter, patients continued to receive monotherapy acalabrutinib 100 mg BID or placebo BID (or last tolerated dose) until PD or unacceptable toxicity.

c Patients in the PBR arm who had PD at any time may have been eligible to cross over to receive acalabrutinib 100 mg BID monotherapy until PD or unacceptable toxicity.

Abbreviations: BID = twice daily; BR = bendamustine, rituximab; IV = intravenous; MCL=mantel cell lymphoma; MIPI = Mantel Cell Lymphoma International Prognostic Index; PD = progressive disease; PO = by mouth

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de acalabrutinib en combinación con bendamustina y rituximab (ABR), en comparación con placebo más bendamustina y rituximab (PBR), mediante la valoración de la supervivencia libre de progresión (SLP) como variable principal, según la evaluación de un Comité de Revisión Independiente (IRC). La SLP se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o el fallecimiento por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

Las principales variables secundarias incluyeron la duración de la respuesta (DOR), el tiempo hasta la respuesta (TTR) y la tasa de respuesta (TRG), que comprende tanto pacientes que alcanzan una respuesta completa (RC) como una respuesta parcial (RP), evaluadas tanto por el investigador como por el IRC. Además, se evaluó la SLP evaluada por el investigador y la supervivencia global (SG).

Se incluyeron un total de 598 pacientes y se aleatorizaron a recibir ABR (n=299) o PBR (n=299)

La mediana de edad fue de 71 años (rango de 65 a 86 años), con una mayoría de varones (70,7%). El 93,1% presentaba un estado funcional ECOG de 0-1, mientras que el 5,9% tenía un ECOG de 2. En cuanto a la distribución étnica, el 78,3% de los pacientes eran de raza blanca y el 15,6% asiáticos.

El subtipo más frecuente de linfoma de células del manto (LCM) fue el clásico (80,4%; n = 481), seguido por la variante blastoide (7,7%; n = 46) y la variante pleomórfica (5,5%; n = 33). En la mayoría de los pacientes (62,4%) la masa tumoral era inferior a 5 cm, y la mediana de la carga tumoral fue de 26,32. El 86% presentaba enfermedad estadio IV según la clasificación Ann Arbor. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía afectación extranodal en al menos una localización, siendo la médula ósea la más frecuente (78,6%). Un total de 149 pacientes (24,9%) presentaba afectación gastrointestinal. En el 47,8% de los casos, el índice de proliferación Ki-67 superaba el 30%, en el 22,7% de los casos superaba el 50%. Un 8,5% de los pacientes mostró una mutación positiva en TP53.

Ambos brazos estaban bien balanceados en cuanto a las características basales de los pacientes (tabla A4).

La mediana de tiempo en el estudio analizada en la fecha de corte de los datos (15 de febrero 2024) fue de 44,9 meses (rango de 0,03 a 81,3 meses).

El 74,2% de los pacientes del grupo ABR (n=222) y el 75,3% del grupo PBR (n=225) completaron la fase de inducción de tratamiento. Respecto a la fase de mantenimiento con rituximab, se completó en el 51,5% de los pacientes del grupo tratado con acalabrutinib (n=154) y en el 45,8% de los pacientes del grupo placebo (n=137).

El 67,6% de los pacientes (n=202) tratados con acalabrutinib interrumpieron el tratamiento frente a 73,2% de los pacientes tratados con placebo. Las causas más frecuentes de discontinuación fueron la aparición de eventos adversos (43,1% en el grupo acalabrutinib y 31,4% en el grupo placebo) y la progresión de la enfermedad (12,4% y 28,8%, respectivamente).

La duración media del tratamiento fue de 28,6 meses (rango de 0,1 a 80,1 meses) en el grupo de tratamiento con acalabrutinib y de 24,6 meses (rango de 0,03 a 76,4 meses) en el grupo con placebo. La mediana de tiempo de los pacientes en el estudio tras el cruce (*crossover*) fue de 12,0 meses (rango de 0,7 a 63,4).

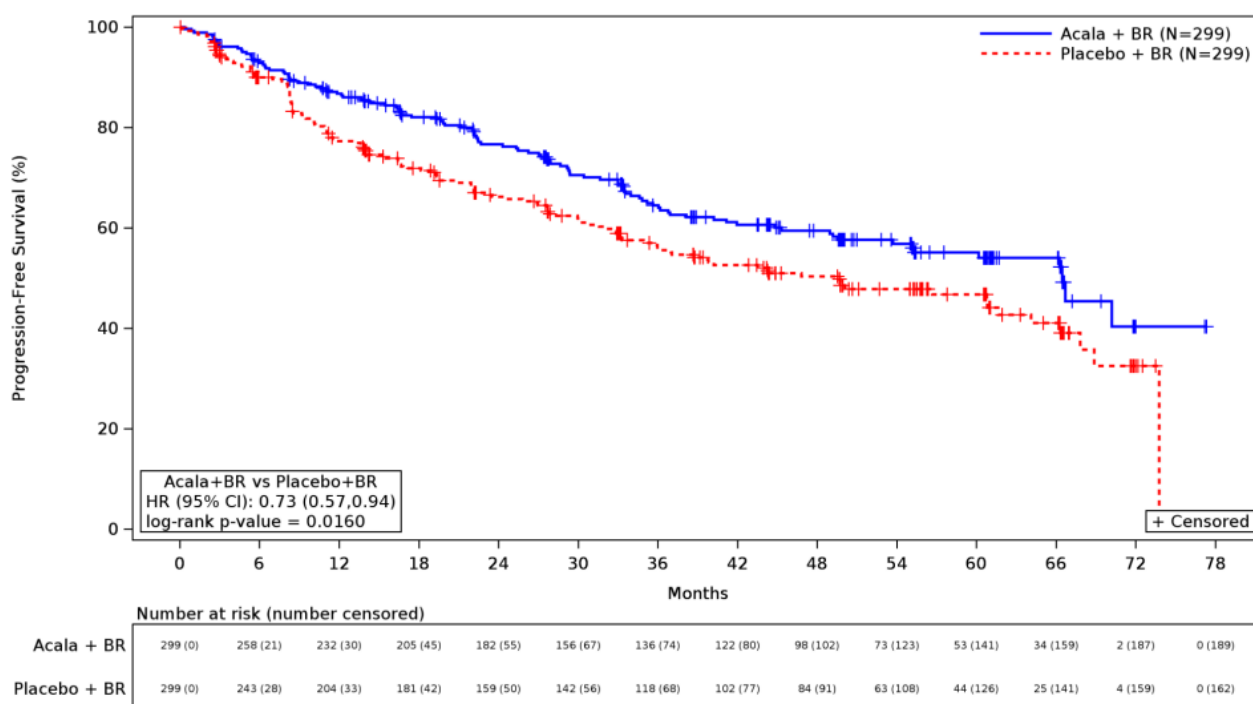
A fecha de corte de los datos para el análisis (15 de febrero de 2024), un total de 110 pacientes (36,8%) en el grupo tratado con acalabrutinib y 137 pacientes (45,8%) en el grupo placebo presentaron progresión de la enfermedad (PD) o fallecieron. De los 137 eventos de SLP en el brazo placebo, 99 pacientes presentaron progresión según el comité de revisión independiente. De estos 99, 75 pacientes (75,8%) recibieron al menos 1 terapia subsiguiente, y entre ellos, 68 pacientes (90,7%) recibieron un inhibidor de BTK.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el Comité de Revisión Independiente (IRC) fue 66,4 meses (IC del 95% de 55,1 a NE) en el grupo de tratamiento con ABR frente a 49,6 meses (IC del 95% de 36,0 a 64,1) en el grupo placebo (HR estratificado: 0,73; IC del 95% de 0,57-0,94; p = 0,0160).

Se observó una probabilidad estimada de SLP en el grupo tratado con acalabrutinib frente al placebo:

- A los 24 meses de 76,7% (IC del 95%: 71,1–81,3) frente a 66,2% (IC del 95%: 60,1–71,6).
- A los 36 meses de 64,5% (IC del 95%: 58,1–70,2) frente a 56,1% (IC del 95%: 49,7–62,0).
- A los 48 meses de 59,5% (IC del 95%: 52,8–65,5) frente a 50,4% (IC del 95%: 43,8–56,6).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la SLP según IRC



La concordancia con la SLP evaluada por el investigador fue del 94,3% en el grupo acalabrutinib y del 95,7% en el grupo placebo. En concreto, la mediana de SLP evaluada por el investigador fue de 70,2 meses (IC del 95% de 61,7 a NE) en el grupo de tratamiento con ABR frente a 49,7 meses (IC del 95% de 36,0 a 62,4) en el grupo placebo (HR estratificado: 0,68; IC del 95% de 0,53–0,88; $p = 0,0028$).

La tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el IRC fue del 91,0% (IC del 95% de 87,3 a 93,8) en el grupo de pacientes tratado con acalabrutinib y del 88,0% (IC del 95% de 83,9 a 91,3) en el grupo tratados con placebo, con una diferencia del 3% (IC del 95% -2,0% a 8,1%; $p = 0,2196$). La proporción de pacientes que alcanzó una respuesta completa fue superior en el grupo ABR (66,6%) frente al grupo placebo (53,5%).

La mediana de la duración de la respuesta (DOR), también evaluada por el IRC, fue de 63,5 meses (IC del 95% de 52,5–NE) en el grupo acalabrutinib y de 53,8 meses (IC del 95% de 37,6 a 66,1) en el grupo placebo.

Al finalizar los 6 ciclos de inducción (24 semanas), el 70,7% de los pacientes del grupo ABR (188 de 266) y el 67,9% del grupo PBR (171 de 252) presentaron ausencia de enfermedad mínima residual.

Los datos de supervivencia global (SG) con fecha de corte del 12 de agosto de 2024 mostraron una madurez del 36%. Se registraron 105 fallecimientos (35,1%) en el grupo de tratamiento con ABR y 113 (37,8%) en el grupo con placebo. El análisis arrojó un cociente de riesgos (HR) de 0,87 (IC del 95%: 0,67–1,14). En el momento del análisis, no se había alcanzado la mediana de SG en ninguno de los grupos.

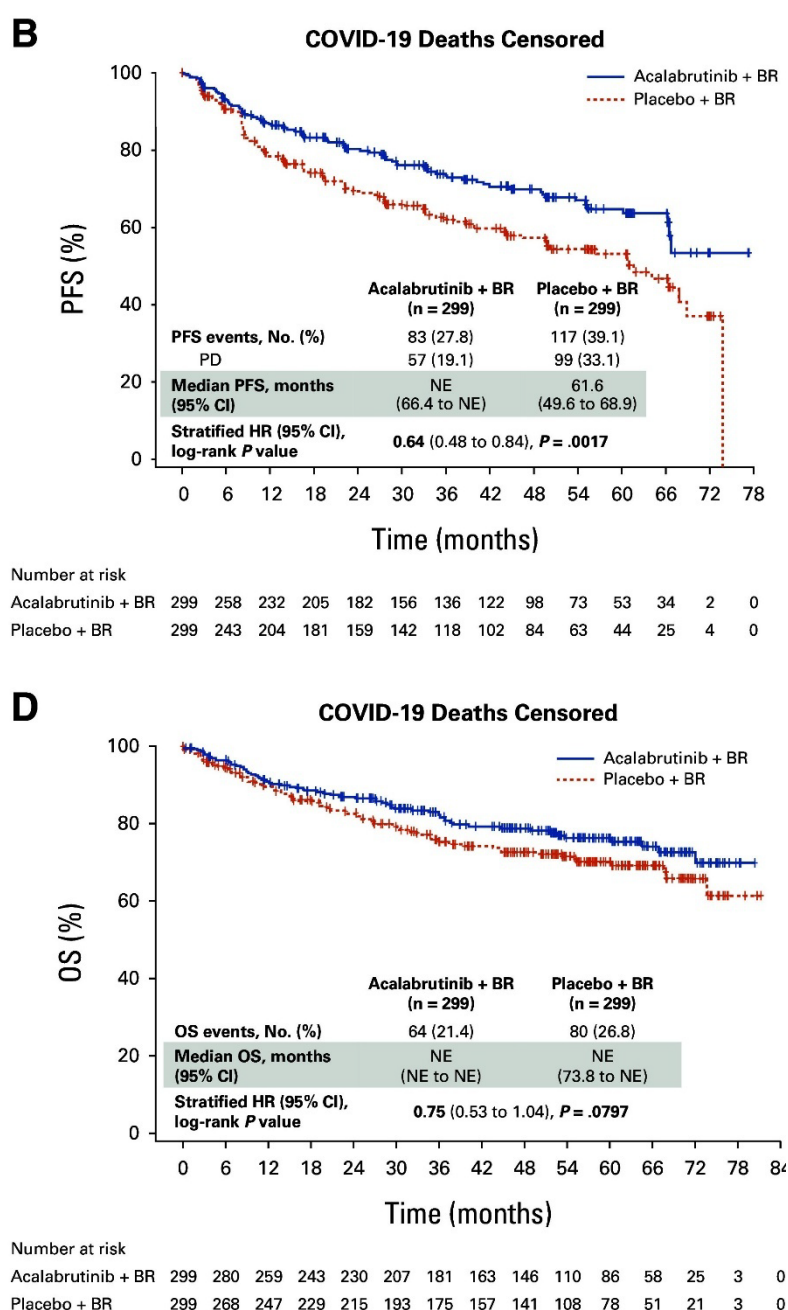
Las estimaciones de SG a distintos puntos temporales fueron las siguientes:

- A los 24 meses: 83,8 % (IC del 95 %: 79,0–87,6) en el grupo ABR y 78,8 % (IC del 95 %: 73,6–83,2) en el grupo PBR.

A los 36 meses: 73,7 % (IC del 95 %: 68,1–78,5) en ABR y 68,3 % (IC del 95 %: 62,4–73,4) en PBR. A los 48 meses: 68,1 % (IC del 95 %: 62,1–73,3) en ABR y 63,2 % (IC del 95 %: 57,1–68,6) en PBR. Este estudio se desarrolló durante la pandemia de COVID-19, con un periodo de reclutamiento entre 2017 y 2024. Se documentaron 33 fallecimientos por COVID-19 en el grupo tratado con acalabrutinib y 26 en el grupo placebo. Por ello, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad preespecificado en el que dichas muertes fueron censuradas. La censura afectó al 11% de los pacientes del brazo acalabrutinib y al 8,7% del brazo control.

En este análisis, tras excluir las muertes por COVID-19, el tratamiento con ABR mostró una SLP con un hazard ratio (HR) de 0,64 (IC 95%: 0,48–0,84; $p=0,0017$) y una SG con un HR de 0,75 (IC 95%: 0,53–1,04; $p=0,0797$).

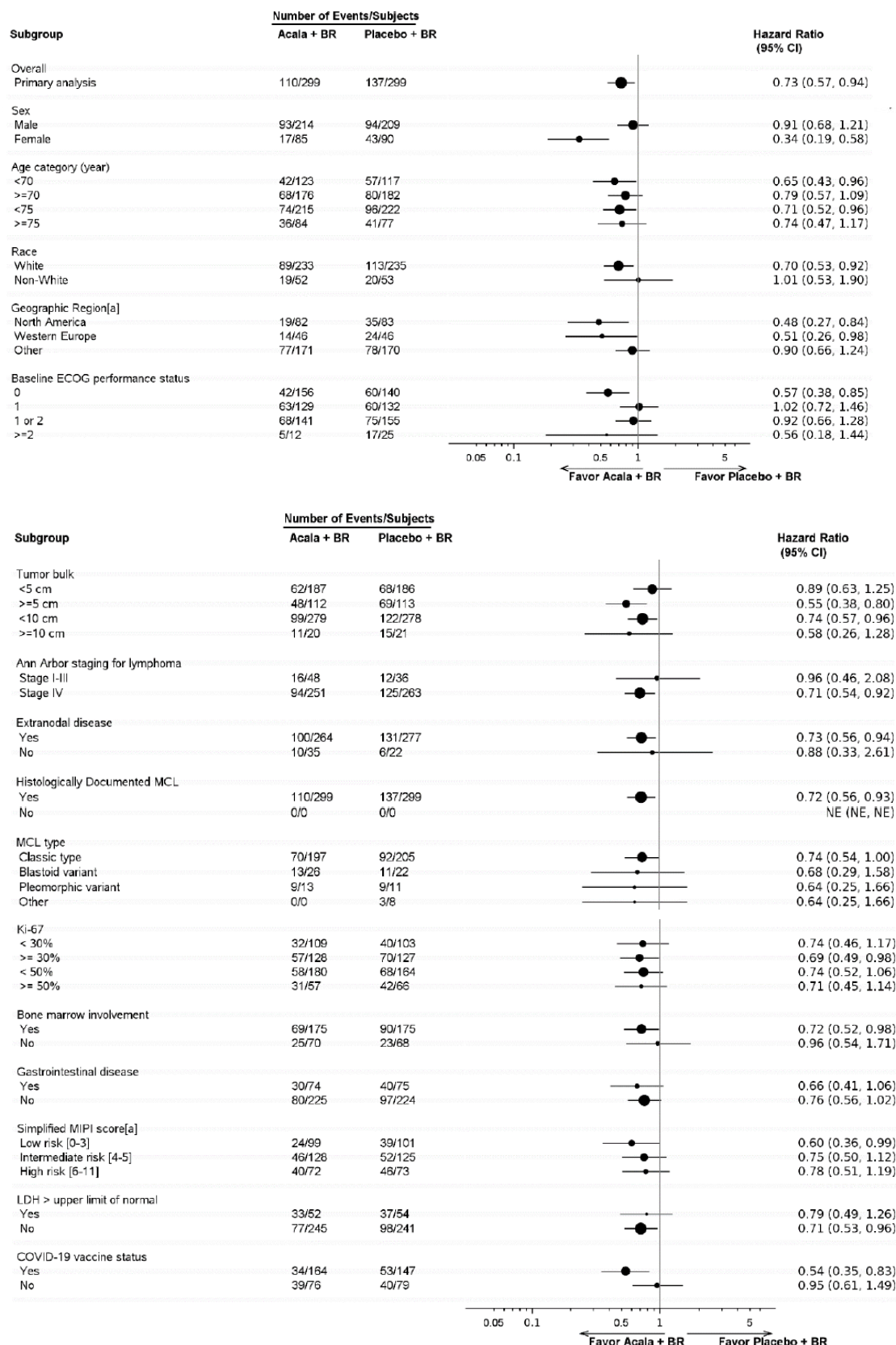
Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la SLP y SG tras censurar muertes por COVID-19



Resultados en subpoblaciones

El beneficio en SLP con acalabrutinib se mantuvo de forma consistente en los distintos subgrupos analizados.

Figura 4: Forest Plot del análisis de SLP según el IRC en los distintos subgrupos del ensayo ACE-LY-308



Seguridad

Los datos de seguridad de acalabrutinib se basan en el análisis intermedio de SLP del ensayo pivotal ACE-LY-308 (ECHO) (n=594), con fecha de corte de datos del 15 de febrero de 2024. Esta información se complementa con los resultados de un conjunto integrado de 11 estudios que evalúan acalabrutinib en monoterapia (n=1478), en una población más amplia que incluye pacientes con distintos tipos de neoplasias hematológicas y en diversas fases de la enfermedad.

Asimismo, se dispone de un conjunto adicional de datos de tratamiento en combinación (n=520), procedente de tres estudios que investigan regímenes combinados de acalabrutinib, incluyendo ABR (acalabrutinib + bendamustina + rituximab) y AG (acalabrutinib + obinutuzumab).

ACE-LY-308 (ECHO)

De los 598 pacientes incluidos en el ensayo ACE-LY-308, un total de 594 recibieron al menos una dosis de tratamiento por lo que han incluido en el análisis de la seguridad (297 pacientes en el grupo de tratamiento ABR y 297 pacientes en el grupo PBR).

La mediana de duración de la exposición al tratamiento fue de 28,6 meses en el grupo con acalabrutinib, frente a 24,6 meses en el grupo con placebo. De forma similar, la mediana de exposición a rituximab fue de 27,5 meses en el grupo ABR y de 23,9 meses en el grupo PBR. En cuanto a la bendamustina, la mediana de duración de la exposición fue idéntica en ambos grupos, con 5,6 meses.

A la fecha de corte de datos, el 47,1% de los pacientes del grupo ABR y el 48,5% de los pacientes del grupo PBR habían abandonado el estudio, siendo la causa más frecuente de interrupción el fallecimiento, con una incidencia del 32,3% en el grupo ABR y del 34,3% en el grupo PBR.

Se registro una tasa de abandono del tratamiento debida a eventos adversos del 42,8% en grupo de pacientes con ABR y 31,0% de los del grupo PBR.

La frecuencia de eventos adversos de cualquier grado fue del 99,7% en el grupo ABR y del 99% en el grupo PBR. Los eventos de grado 3 o superior ocurrieron en el 88,9% y el 88,2% de los pacientes tratados con ABR y PBR respectivamente y se clasificaron como graves en el 64,3% de los pacientes tratados con acalabrutinib y en el 55,9% de los que recibieron placebo.

Los EA relacionados con el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) con una diferencia de al menos 5 puntos porcentuales entre los grupos de tratamiento fueron: cefalea (30,3 % en ABR frente a 14,1 % en PBR), vómitos (25,6 % vs. 13,8 %), infección por COVID-19 (30,6 % vs. 20,9 %), diarrea (37,4 % vs. 27,9 %), exantema maculopapular (15,8 % vs. 6,4 %), dolor lumbar (16,2 % vs. 9,4 %), tos (26,9 % vs. 20,2 %), disnea (15,2 % vs. 9,4 %), náuseas (42,8 % vs. 37,7 %), fatiga (29,3 % vs. 24,2 %) y hematomas (11,1 % vs. 5,4 %).

Entre los TEAE de grado ≥ 3 , las incidencias registradas en el grupo ABR fueron neutropenia (15,5 % frente a 10,1 % en PBR), leucopenia (10,1 % vs. 3,7 %), neumonía por COVID-19 (13,5 % vs. 10,4 %), exantema maculopapular (7,1 % vs. 0,7 %) y neutropenia febril (5,1 % vs. 2,4 %).

La incidencia de neumonía de grado >3 , independientemente del agente causal, fue del 22,3 % en el grupo ABR y del 16,8 % en el grupo PBR. Al considerar también las infecciones por COVID-19, la incidencia total fue del 31,1 % en ABR frente al 23,9 % en PBR.

Se notificaron eventos adversos graves (SAE) de grado ≥ 3 en el 64,3 % de los pacientes tratados con ABR y en el 55,9 % de los tratados con PBR. Dentro de estos, los pertenecientes al grupo de infecciones e infestaciones representaron el 40,4 % en el grupo ABR y el 33,0 % en el grupo PBR.

Los SAE de grado ≥ 3 comunicados en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron neumonía por COVID-19 (13,1 % en ABR frente a 10,1 % en PBR), neumonía (8,1 % vs. 6,1 %) e infección por COVID-19 (7,7 % vs. 6,1 %).

En la población de estudio del análisis de seguridad (n=594), 97 pacientes (32,7%) fallecieron en el brazo ABR y 105 pacientes (35,4%) en el brazo PBR. La causa más frecuente de muerte fue EAs, en 46 pacientes (15,5%) tratados con ABR y 41 (13,8%) tratados con PBR, seguida de progresión de la enfermedad en 30 pacientes (10,1%) tratados con acalabrutinib y 42 pacientes (14,1%) tratados con placebo.

Los EAs que causaron la muerte de los pacientes en ambos grupos, se consideraron emergentes del tratamiento en el 12,1 % (n=36) de los pacientes tratados con acalabrutinib y 10,1% (n=30) de los pacientes en el brazo de placebo y fueron neumonía por COVID-19 (5,1% ABR y 3,4% en PBR), COVID-19 (2,7% y 2,0%), neumonía (1% y 0%), sepsis (0,3% y 0,7%) y embolismo pulmonar (0% y 0,7%). En la población agrupada de tratamiento con acalabrutinib en monoterapia (n=1478) se registraron otras causas de fallecimiento; shock séptico (0,5%), accidentes cerebrovasculares (0,3%), aspergilosis (0,1%), neumonía viral (0,1%), absceso cerebral (0,1%), parada cardiorrespiratorio (0,1%), leucemia mieloide aguda (0,1%), síndrome de disfunción multiorgánica (0,1%), pirexia (0,1%)

Eventos adversos de interés clínico

Eventos cardíacos

No se observaron eventos cardíacos fatales en el grupo ABR, mientras que en el grupo PBR hubo tres pacientes (1,0%) que fallecieron por infarto de miocardio, paro cardíaco o insuficiencia cardiopulmonar.

La fibrilación auricular se presentó en el 6,7% de los pacientes del grupo ABR y en el 4,4% del grupo PBR. Los eventos de grado ≥ 3 ocurrieron en el 4,0% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Citopenias

La frecuencia de las citopenias fue mayor en el grupo de pacientes en tratamiento con ABR, que en el grupo de pacientes en tratamiento con PBR.

En concreto 72 (24,2%) pacientes en el grupo ABR sufrieron anemia frente a 62 pacientes (20,9%) en el grupo PBR, siendo de grado ≥ 3 en el 9,4% y 10,1% de los pacientes respectivamente. Se observó una disminución del recuento de neutrófilos en el 17,8% de los pacientes del brazo ABR, frente a un 15,5% de los pacientes en el brazo PBR, siendo de grado ≥ 3 en el 15,5% y 10,1% de los pacientes respectivamente.

En el ensayo clínico pivotal el 22,9% de los pacientes del brazo ABR experimentó trombocitopenia frente al 20,5% de los pacientes en el brazo PBR, siendo de grado ≥ 3 en el 9,8% y 8,1% de los pacientes.

Hemorragias

En la población de seguridad del ensayo clínico pivotal ECHO, el 28,3% de los pacientes del brazo ABR presentó hemorragias como evento adverso, frente al 17,2% en el brazo PBR. Los eventos de grado ≥ 3 se produjeron en el 2,0% y 3,4% de los pacientes, respectivamente. En el grupo PBR, un paciente falleció como consecuencia de la ruptura de un aneurisma aórtico.

Hepatotoxicidad

Se registraron eventos de toxicidad hepática de cualquier grado 14,1% (ABR) y 12,8% (PBR) de los pacientes, con grado ≥ 3 en 6,7% y 2,0% respectivamente, sin muertes relacionadas. Destacó el aumento de ALT (4,4% de los pacientes en el brazo ABR y 0,3% en PBR), aumento de AST (3,0% en ABR y 0,3% en PBR) y aumento de gamma-glutamyl transferasa (1,7% en y 0,7% en PBR). Estas elevaciones fueron transitorias, y manejables con la interrupción de la dosis.

Hipertensión

La incidencia de eventos de hipertensión de cualquier grado fue menor en el brazo ABR que en el brazo PBR (12,5% frente a 16,2%, respectivamente). Los eventos de grado ≥ 3 se registraron en el 5,7% y 8,4% de los pacientes, respectivamente.

Infecciones

Se registraron infecciones de cualquier grado en el 78,1% y 71,0% de los pacientes en los brazos ABR y PBR, respectivamente, siendo de grado ≥ 3 en el 41,1% y 34,0% de los pacientes respectivamente. Se clasificaron como infecciones graves de cualquier grado en el 40,4% y 33,0% de los pacientes en los brazos ABR y PBR, respectivamente.

En el 10,4% y 6,1% de los pacientes del grupo ABR y PBR respectivamente, las infecciones fueron la causa de fallecimiento

Las infecciones más frecuentes fueron: COVID-19 (30,6% y 20,9%), infección del tracto respiratorio superior (18,2% y 14,8%), neumonía (16,2% y 13,1%), neumonía por COVID-19 (15,8% y 12,5%) e infección del tracto urinario (11,1% y 10,8%) en los brazos ABR y PBR, respectivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

Ocurrió en 3,4% de pacientes en ambos brazos, con eventos grado ≥ 3 en 0,7% (ABR) y 1,3% (PBR). Se registró un caso de grado 5 o fatal en el grupo ABR (0,3%).

Tumores

Cuatro pacientes (0,7% en cada brazo) desarrollaron segundos tumores primarios como EA de grado 5 en el estudio ECHO. La incidencia total, excluyendo cáncer de piel no melanoma, fue similar entre los brazos ABR (9,8%) y PBR (10,8%), con eventos de grado ≥ 3 en el 5,4% y 6,7%, respectivamente.

El tiempo medio desde la primera dosis del fármaco en estudio hasta la aparición del primer segundo tumor primario fue de 485 días (rango: 64 a 2206) en el brazo ABR y 590 días (rango: 39 a 1758) en el brazo PBR. Excluyendo cáncer de piel no melanoma, el tiempo medio hasta el primer segundo tumor primario fue de 506 días (rango: 90 a 2144) y 686 días (rango: 39 a 1866), respectivamente.

Síndrome de lisis tumoral

En los brazos ABR y PBR, se observaron casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en el 1,3% (4 pacientes) y 2,0% (6 pacientes), respectivamente, todos de grado ≥ 3 . En dos pacientes, uno en cada brazo (0,3%) fue la causa del fallecimiento. Todos los eventos ocurrieron en contexto de progresión de la enfermedad.

La incidencia de síndrome de lisis tumoral en el brazo ABR del estudio ECHO fue similar a la observada en el conjunto de datos de monoterapia con acalabrutinib.

Discusión

El abordaje terapéutico del linfoma de células del manto (LCM) está determinado fundamentalmente por la edad del paciente y su estado funcional general. En pacientes menores de 65 años con un buen estado clínico, el tratamiento de primera línea consiste en la administración de esquemas de quimioterapia con dosis intensificadas, en combinación con el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

En pacientes mayores de 65 años, o en aquellos con comorbilidades que contraindiquen tratamientos intensivos, se recurre habitualmente a regímenes de quimioterapia convencional asociados a rituximab. Los esquemas más utilizados

en este contexto incluyen R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), VR-CAP (rituximab, bortezomib, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisolona), BR (rbendamustina y rituximab) y R-BAC (rituximab, bendamustina y citarabina). En pacientes que alcanzan respuesta clínica, se recomienda continuar con terapia de mantenimiento basada en rituximab (1,2,11).

En los últimos años, se han incorporado al arsenal terapéutico del linfoma de células del manto (LCM) los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), destacando ibrutinib, aprobado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída o refractario. Más recientemente, pirtobrutinib, un inhibidor de BTK de nueva generación, ha sido autorizado también en monoterapia para pacientes adultos con LCM en recaída o refractario que hayan recibido previamente otro inhibidor de BTK(4,5). Acalabrutinib también ha obtenido recientemente autorización en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LCM en recaída o refractario que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK (15).

Por otro lado, Tecartus® (brexucabtagene autoleucel) es actualmente la única terapia CAR-T aprobada en la Unión Europea con indicación para el tratamiento de pacientes adultos con LCM refractario o en recaída tras al menos dos líneas de tratamiento sistémico, incluyendo un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (18).

Sin embargo, acalabrutinib constituye el primer inhibidor de BTK aprobado en primera línea en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente y que no son candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH) y en segunda línea en monoterapia para LCM en recaída o refractario en pacientes que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor de BTK (15).

La eficacia y seguridad de acalabrutinib en combinación con bendamustina y rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente fueron evaluadas en el ensayo clínico fase III ACE-LY-308 (ECHO). Este estudio, doble ciego y controlado con placebo, incluyó pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de LCM sin tratamiento previo y fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir la combinación de acalabrutinib, bendamustina y rituximab (ABR) o placebo con bendamustina y rituximab (PBR) durante seis ciclos de inducción.

Tras esta fase, los pacientes que lograron respuesta clínica continuaron en la fase de mantenimiento con acalabrutinib o placebo junto con rituximab. Además, aquellos pacientes del grupo PBR que experimentaron progresión de la enfermedad tuvieron la opción de recibir tratamiento con acalabrutinib (1).

Se incluyeron un total de 598 pacientes con una mediana de edad de 71 años, que se considera adecuada a la población objetivo. Las características clínicas basales, demográficas y de extensión de la enfermedad estaban equilibradas en ambos brazos del estudio.

El 90,4% de los pacientes presentaba enfermedad extranodal, 86,0% tenía enfermedad en estadio IV, el 9,2% en estadio III, el 4,3% en estadio II y el 0,5% en estadio I.

La mediana de SLP evaluada por el IRC fue de 66,4 meses (IC del 95%: 55,1–no estimable) en el grupo tratado con la combinación ABR, frente a 49,6 meses (IC del 95%: 36,0–64,1) en el grupo tratado con PBR. Esta diferencia se traduce en una mejora de 16,8 meses en la mediana de SLP, con un HR de 0,73 (IC del 95%: 0,57–0,94). No obstante, aún no se dispone de datos sólidos sobre su impacto en la supervivencia global. Es relevante destacar que, en el análisis de SLP, la proporción de muertes fue mayor en el grupo ABR (17,7%) en comparación con el grupo PBR (12,7%), mientras que la progresión de la enfermedad se observó con mayor frecuencia en los pacientes del grupo PBR (33,1% frente al 19,1% en el grupo ABR).

El análisis de la SLP realizado por parte del investigador mostró un beneficio clínico a favor del grupo de tratamiento ABR (HR 0,68, IC del 95% de 0,53 a 0,87), siendo estos resultados consistentes con los observados por el IRC.

En cuanto a la Tasa de Respuesta Global (TRG) evaluada por el IRC, esta fue similar entre ambos grupos de tratamiento: 91,0 % en el grupo ABR y 88,0 % en el grupo PBR, con una diferencia absoluta del 3,0 % (IC del 95 %: -2,0 % a 8,1 %) y un valor de p de 0,2196. Esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Se presentó un análisis actualizado de la SG con fecha de corte del 12 de agosto de 2024. Tras una mediana de seguimiento de 51 meses en el grupo ABR y 46 meses en el grupo PBR, se registraron 105 muertes (35,1 %) en el grupo ABR y 113 (37,8 %) en el grupo PBR. El análisis arrojó un HR de 0,87 (IC del 95 % de 0,67 a 1,14), con una madurez del 36 % (218 de los 598 eventos requeridos). La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los grupos.

La interpretación de los datos de SG en esta población es compleja, dado que un número considerable de pacientes cambió de brazo de tratamiento (*cross-over*) o recibió inhibidores de la BTK como tratamiento posterior, lo cual puede haber influido en los resultados. Además, el estudio no fue diseñado ni tenía la potencia estadística necesaria para evaluar diferencias en SG. El titular de la autorización de comercialización se ha comprometido a presentar los datos finales de SG una vez estén disponibles.

Se presentaron datos de seguridad correspondientes a 594 pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento en el estudio ECHO (297 en el brazo ABR y 297 en el brazo PBR). Estos resultados se respaldan con datos adicionales de seguridad procedentes de 1.478 pacientes tratados con acalabrutinib en monoterapia en 11 estudios clínicos, así como de 520 pacientes tratados con acalabrutinib en combinación con bendamustina y rituximab (BR) y obinutuzumab en el contexto de 3 estudios adicionales.

En el estudio ECHO, la exposición de los pacientes fue 4 meses superior en brazo de tratamiento con acalabrutinib que en el brazo con placebo (28,6 meses y 24,6 meses, respectivamente).

Las tasas de abandono del estudio fueron similares en ambos grupos de tratamiento: 47,1% en el brazo ABR y 48,5% en el brazo PBR. La principal causa de abandono fue el fallecimiento, que se registró en el 32,3% de los pacientes en el grupo ABR y en el 35,4% del grupo PBR.

La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 , fue similar entre los dos grupos de tratamiento, con un 88,9 % en el grupo ABR y un 88,2 % en el grupo PBR. Sin embargo, se observó un mayor porcentaje de pacientes con TEAE graves de grado ≥ 3 en el grupo ABR en comparación con el grupo PBR (64,3 % frente a 55,9 %), diferencia que se atribuye principalmente a una mayor incidencia de eventos de infecciones. Algunos TEAE presentaron una diferencia de al menos 5 puntos porcentuales a favor del grupo ABR en comparación con el grupo PBR, incluyendo cefalea, vómitos, infecciones por COVID-19, diarrea, exantema maculopapular, dolor lumbar, tos, disnea, náuseas, fatiga y hematomas, mientras que no se observaron diferencias relevantes en la incidencia de trombocitopenia entre ambos grupos. En cuanto a los TEAE de grado ≥ 3 , la mayoría fueron comparables entre los dos grupos, aunque se registraron tasas más elevadas en el grupo ABR de ciertos eventos como neutropenia, leucopenia, neumonía por COVID-19, exantema maculopapular y neutropenia febril. Estos acontecimientos adversos son coherentes con el perfil de seguridad previamente establecido para acalabrutinib y se consideran reacciones adversas esperadas asociadas al tratamiento.

Se registraron 97 muertes (32,7 %) en el brazo ABR y 105 (35,4 %) en el brazo PBR, con un número similar de fallecimientos atribuibles a eventos adversos: 46 (15,5 %) en ABR y 41 (13,8 %) en PBR. Los eventos adversos relacionados con tratamiento (TEAE) que causaron muerte incluyeron principalmente infecciones como neumonía por COVID-19, COVID-19, neumonía, sepsis y embolismo pulmonar. El grupo ABR presentó un mayor número de TEAE fatales dentro del sistema de órganos de infecciones e infestaciones, con 31 casos frente a 18 en el grupo PBR, principalmente debido a un mayor número de infecciones por COVID-19. No se reportaron TEAE fatales relacionados con trastornos cardíacos o vasculares en el grupo ABR. En una población más amplia tratada con acalabrutinib en monoterapia, se reportaron también muertes por shock séptico y accidentes cerebrovasculares, entre otras causas (tabla A9).

Las hemorragias de cualquier grado fueron más comunes en ABR (28,3 % vs. 17,2 %), aunque las de grado >3 tuvieron una incidencia similar entre grupos, sin relación clara con trombocitopenia. La hepatotoxicidad de grado 3-4 fue mayor en ABR (6,7 % vs. 2,0 %) pero sin eventos fatales. Los eventos cardíacos, incluida fibrilación auricular, fueron algo más frecuentes en ABR, en línea con datos previos, y la hipertensión fue menos frecuente en ABR que en PBR.

Un 3,4 % de los pacientes en ambos grupos presentó enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, con un caso fatal en el grupo ABR. Se ha incluido como reacción adversa frecuente en la ficha técnica, donde se recomienda vigilar los síntomas pulmonares. En el estudio ECHO, las segundas neoplasias malignas primarias ocurrieron con frecuencia similar en los grupos ABR (9,8 %) y PBR (10,8 %). El síndrome de lisis tumoral se presentó en un bajo porcentaje de pacientes en ambos grupos (1,3 % ABR y 2,0 % PBR), con un caso fatal en cada brazo. Ambos eventos están incluidos y regulados en la ficha técnica, con recomendaciones específicas para la identificación y manejo de pacientes en riesgo.

No existen comparaciones directas que evalúen la eficacia de la combinación de acalabrutinib con rituximab y bendamustina frente a otros tratamientos de primera línea, aparte del esquema de bendamustina con rituximab utilizado en el brazo control.

Aunque acalabrutinib es el primer inhibidor de BTK aprobado para uso combinado en primera línea, ibrutinib también fue empleado junto con rituximab en el Reino Unido, siguiendo la recomendación del NHS (*National Health Service*) durante la pandemia de COVID-19. Esta estrategia, dirigida a pacientes con linfoma de células del manto (LCM) no candidatos a trasplante, buscaba reducir las visitas clínicas y ofrecer mayor flexibilidad terapéutica (19).

En este contexto, un estudio observacional de cohortes incluyó a 149 pacientes tratados con el esquema ibrutinib, rituximab y bendamustina. Con una mediana de seguimiento de 15,6 meses, la TRG fue del 71,2%, con respuesta completa en el 20,2 % de los pacientes y la mediana de SLP fue de 26,0 meses (19).

En el estudio SHINE, 523 pacientes fueron aleatorizados para recibir ibrutinib o placebo, ambos combinados con seis ciclos de bendamustina y rituximab, seguidos de mantenimiento con rituximab e ibrutinib en pacientes respondedores. Tras una mediana de seguimiento de 84,7 meses, el grupo tratado con ibrutinib presentó una SLP significativamente mayor, con mediana de 80,6 meses frente a 52,9 meses en el grupo placebo (HR = 0,75; p = 0,01). A pesar de la mejora observada en SLP, no se demostró un beneficio en supervivencia global (SG) y se registró un mayor número de muertes relacionadas con eventos adversos en el brazo de ibrutinib. Ante las observaciones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) en relación con el perfil de toxicidad, la compañía decidió retirar la solicitud de autorización antes de que se emitiera una decisión oficial de aprobación o no aprobación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En consecuencia, la combinación de ibrutinib con bendamustina y rituximab en primera línea para pacientes con LCM no tratados previamente y no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos no cuenta con autorización de la EMA (14,20).

Dos estudios fase III compararon la eficacia y seguridad de bendamustina en combinación con rituximab (BR) frente a R-CHOP y R-CVP como tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma indolente y linfoma de células del manto, demostrando un mayor control de la enfermedad a largo plazo, una supervivencia libre de progresión superior y un perfil de toxicidad más favorable con BR y lo consideran una opción preferente frente a R-CHOP en este contexto clínico (21,22).

Un ensayo clínico fase III (LYM-3002) que incluyó 487 pacientes evaluó la eficacia y seguridad de R-CHOP frente a la terapia combinada con bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (VR-CAP) y obtuvo una mediana de supervivencia libre de progresión de 16,1 meses y de 30,7 meses respectivamente (HR; 0.51; P<0.001) (23).

Por otro lado, la combinación R-BAC (rituximab, bendamustina y citarabina) fue evaluada en 40 pacientes no aptos para tratamientos intensivos ni trasplante. Después de un seguimiento mediano de 26 meses (rango 11 a 38), el 78% permanecía vivo y libre de enfermedad, sin haberse alcanzado la mediana de SLP ni de duración de la respuesta (24).

Un metaanálisis en red comparó la eficacia los esquemas en primera línea: Bedamustina y rituximab (BR), rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VR-CAP) e ibrutinib, bendamustina y rituximab (IBR).

La comparación indirecta de SLP mediante un modelo de efectos fijos mostró que el régimen IBR mejoró significativamente la SLP en comparación con VR-CAP (HR: 0,55; $p = 0,03$) y R-CHOP (HR: 0,35; $p < 0,001$). Además, IBR tuvo la mayor probabilidad (94,9 %) de ser la mejor opción en el análisis de SLP. En cuanto a los eventos adversos, sin importar el grado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre IBR y los otros regímenes (VR-CAP, R-CHOP y BR) (25).

No existen comparaciones, ni directas ni indirectas, entre acalabrutinib e ibrutinib en pacientes de 65 años o más con linfoma de células del manto (LCM) no candidatos a trasplante. Sin embargo, sí se han realizado comparaciones indirectas ajustadas por emparejamiento en pacientes con LCM en recaída o refractarios. En el estudio de Cai L et al., no se encontraron diferencias significativas en SLP ni en SG entre ambos fármacos. No obstante, acalabrutinib mostró un perfil de seguridad mejorado, con menores tasas de eventos adversos graves, como fibrilación auricular o trombocitopenia, en comparación con ibrutinib (26).

Conclusión

Acalabrutinib es el primer inhibidor de la BTK autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente y que no son candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH).

Ha demostrado un balance beneficio-riesgo positivo a través del estudio pivotal ACE-LY-308, un ensayo clínico fase III, aleatorizado 1:1, doble ciego y multinacional.

La administración de acalabrutinib 100 mg, dos veces al día, en combinación con un esquema de quimioterapia con rituximab y bendamustina ha demostrado un incremento de la SLP en comparación con el uso exclusivo de bendamustina y rituximab, con un HR de 0,73 (IC del 95 %: [0,57, 0,94]) y una diferencia en la mediana de SLP de 16,8 meses. No obstante, el beneficio clínico debe ponderarse frente al incremento en toxicidad observado. Los datos de SG son inmaduros y sin diferencias estadísticamente significativas con el seguimiento actual.

Acalabrutinib presenta un perfil de seguridad conocido y, en general, manejable, aunque asociado a una mayor incidencia de infecciones y eventos adversos de grado ≥ 3 respecto al brazo control. Sin embargo, en los estudios realizados en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o refractario, acalabrutinib se ha asociado con una menor frecuencia de eventos adversos como fibrilación auricular y trombocitopenia, en comparación con ibrutinib.

No existen comparaciones directas entre la combinación acalabrutinib + BR y otras estrategias como R-CHOP, R-BAC o VR-CAP. Tampoco se dispone de datos comparativos con otros inhibidores de BTK en este contexto.

En resumen, acalabrutinib en combinación con bendamustina y rituximab ha demostrado un beneficio clínico significativo en supervivencia libre de progresión en pacientes adultos con LCM no tratados previamente y no candidatos a trasplante con un perfil de seguridad manejable y sin aumento sustancial de toxicidad. Esta combinación representa una opción adicional de tratamiento en primera línea que, en términos de SLP, supera a la terapia con bendamustina y rituximab en este grupo de pacientes. La elección de la terapia debe individualizarse en función de las características clínicas del paciente, comorbilidades y toxicidades esperadas.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ángela Hoyo Muñoz. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz.

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), la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Esquema ABR (Acalabrutinib [Calquence®], bendamustina y rituximab)	Esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)	Esquema VR-CAP (rituximab, bortezomib, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona)	Esquema BR (bendamustina y rituximab)	Esquema R-BAC (rituximab, bendamustina y citarabina)
Vía de administración	Oral /Parenteral	Oral/ Parenteral	Oral/ Parenteral	Parenteral	Parenteral
Posología	<p><u>Inducción (6 ciclos)</u></p> <p>Acalabrutinib: 100 mg/12h oral</p> <p>Rituximab: 375 mg/m² IV el día 1 de cada ciclo</p> <p>Bendamustina: 90 mg/m² los días 1 y 2 de cada ciclo.</p> <p><u>Mantenimiento:</u></p> <p>Acalabrutinib: 100 mg/12h oral</p> <p>Rituximab: 375 mg/m² IV el día 1 de ciclos alternos (ciclo 8-30)</p>	<p><u>(6-8 ciclos)</u></p> <p>Rituximab: 375 mg/m² IV, el día 1 de cada ciclo.</p> <p>Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV, el día 1 de cada ciclo.</p> <p>Adriamicina: 50 mg/m² IV, el día 1 de cada ciclo.</p> <p>Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo 2 mg) IV, el día 1 de cada ciclo</p> <p>Prednisona: 100 mg oral, el día 1 y 5 de cada ciclo</p>	<p><u>6 ciclos:</u></p> <p>Bortezomib 1.3 mg/m² subcutáneo o intravenoso los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo</p> <p>Rituximab: 375 mg/m² IV el día 1 de cada ciclo</p> <p>Ciclofosfamida: 750 mg/m² IV el día 1 de cada ciclo</p> <p>Doxorubicina: 50 mg/m² IV el día 1 de cada ciclo</p> <p>Prednisona: 100 mg oral los días 1 a 5 de cada ciclo</p>	<p><u>(6-8 ciclos)</u></p> <p>Rituximab: 375 mg/m² IV el día 1 de cada ciclo</p> <p>Bendamustina: 90 mg/m² IV los días 1 y 2 de cada ciclo</p>	<p><u>(4-6 ciclos)</u></p> <p>Rituximab: 375 mg/m² IV el día 1 de cada ciclo</p> <p>Bendamustina: 70 mg/m² IV los días 2 y 3 de cada ciclo</p> <p>Citarabina (Ara-C): 500 mg/m² IV los días 2, 3 y 4 de cada ciclo</p>

Nombre	Esquema ABR (Acalabrutinib [Calquence ®], bendamustina y rituximab)	Esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)	Esquema VR-CAP (rituximab, bortezomib, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona)	Esquema BR (bendamustina y rituximab)	Esquema R-BAC (rituximab, bendamustina y citarabina)
Indicación en FT o no aprobada	En combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) no tratados previamente y que no son candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAPH).	No tiene indicación autorizada en FT.	En combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos	No tiene indicación aprobada en FT	No tiene indicación aprobada en FT

Nombre	Esquema ABR (Acalabrutinib [Calquence®], bendamustina y rituximab)	Esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)	Esquema VR-CAP (rituximab, bortezomib, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona)	Esquema BR (bendamustina y rituximab)	Esquema R-BAC (rituximab, bendamustina y citarabina)
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes: neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, náuseas, fatiga.</p> <p>Frecuentes: Infecciones, hipertensión, arritmias, hemorragias, aumento de transaminasas, reacciones infusionales.</p>	<p>Muy frecuentes: neutropenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento, neuropatía periférica, fatiga, astenia, fiebre.</p> <p>Frecuentes: infecciones respiratorias y urinarias, elevación de transaminasas, alteración leve de la función renal, hipotensión, arritmias, reacciones infusionales.</p>	<p>Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia.</p> <p>Frecuentes: disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, elevación de transaminasas y bilirrubina, mareos, elevación transitoria de la creatinina, cefalea, alteración del gusto, retención de líquidos, reacciones infusionales.</p>	<p>Muy frecuentes: neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia, fatiga, náuseas, diarrea, reacciones infusionales.</p> <p>Frecuentes: infecciones urinarias y respiratorias, hipoglucemia transitoria, mareo, cefalea, alteración del gusto, rash, alteración renal leve, reacciones infusionales</p>	<p>Muy frecuentes: neutropenia, trombocitopenia, anemia, fatiga, náuseas, diarrea, vómito, infecciones respiratorias</p> <p>Frecuentes: mucositis oral, rash leve, elevación de transaminasas, mareos, cefalea, reacciones infusionales</p>

Tabla A2. Supervivencia libre de progresión (SLP) según el IRC del estudio ACE-LY-308 (ECHO)

	ABR (N = 299)	PBR (N = 299)
Eventos, n (%)	110 (36,8%)	137 (45,8%)
Muerte	53 (17,7%)	38 (12,7%)
Progresión de la enfermedad	57 (19,1%)	99 (33,1%)
Censurados, n (%)	189 (63,2%)	162 (54,2%)
Corte de datos	126 (42,1%)	99 (33,1%)
Faltan ≥2 evaluaciones consecutivas	19 (6,4%)	14 (4,7%)
Inicio de terapia anti-MCL posterior	8 (2,7%)	14 (4,7%)
Pérdida de seguimiento/retirada/crossover	23 (7,7%)	24 (8,0%)
Sin evaluación post-randomización	13 (4,3%)	11 (3,7%)
Supervivencia Libre de Progresión (meses)		
Mediana (IC 95%)	66,4 (55,1-NE)	49,6 (36,0- 64,1)
Mín, Máx	0,0, 77,3	0,0, 73,8
Análisis estratificado		
Hazard Ratio (IC 95%)	0,72 (0,56- 0,93)	
Valor p	0,0160	
Análisis no estratificado		
Hazard Ratio (IC 95%)	0,72 (0,56- 0,93)	



	ABR (N = 299)	PBR (N = 299)
Valor p	0,0112	
Estimaciones KM de SLP por tiempo		
24 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	76,7% (71,1–81,3),182	66,2% (60,1–71,6),159
36 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	64,5% (58,1–70,2), 136	56,1% (49,7–62,0), 118
48 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	59,5% (52,8–65,5), 98	50,4% (43,8–56,6), 84

Tabla A3. Supervivencia libre de progresión (SLP) según el investigador del estudio ACE-LY-308 (ECHO)

	ABR (N = 299)	PBR (N = 299)
Eventos, n (%)	107 (35,8%)	142 (47,5%)
Muerte	51 (17,1%)	37 (12,4%)
Progresión de la enfermedad	56 (18,7%)	105 (35,1%)
Censurados, n (%)	192 (64,2%)	157 (52,5%)
Corte de datos	130 (43,5%)	103 (34,4%)
Faltan ≥2 evaluaciones consecutivas	17 (5,7%)	15 (5,0%)
Inicio de terapia anti-MCL posterior	8 (2,7%)	12 (4,0%)
Pérdida de seguimiento/retirada/crossover	26 (8,7%)	21 (7,0%)
Sin evaluación post-randomización	11 (3,7%)	6 (2,0%)
Supervivencia Libre de Progresión (meses)		

	ABR (N = 299)	PBR (N = 299)
Mediana (IC 95%)	70,4 (61,7-NE)	49,7 (36,0- 62,4)
Mín, Máx	0,0, 77,3	0,0 , 76,7
Análisis estratificado		
Hazard Ratio (IC 95%)	0,68 (0,53- 0,88)	
Valor p	0,0028	
Análisis no estratificado		
Hazard Ratio (IC 95%)	0,68 (0,56- 0,87)	
Valor p	0,0024	
Estimaciones KM de SLP por tiempo		
24 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	78,3% (72,9–82,8),192	67,9% (62,0–73,1),168
36 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	65,7% (59,4–71,2), 143	56,1% (49,8–61,9), 123
48 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	60,8% (54,3–66,7), 105	50,8% (44,4–56,8), 92

Tabla A4. Supervivencia global (SG) del estudio ACE-LY-308 (ECHO)

	ABR (N=299)	PBR (N=299)
Eventos, n (%)	105 (35,1%)	113 (37,8%)
Muerte	105 (35,1%)	113 (37,8%)
Censurados, n (%)	194 (64,9%)	186 (62,2%)

	ABR (N=299)	PBR (N=299)
Perdidos de seguimiento post-randomización	2 (0,7%)	1 (0,3%)
Sin muerte conocida al corte de datos	146 (48,8%)	144 (48,2%)
Sin muerte conocida al abandono del estudio	46 (15,4%)	41 (13,7%)
Supervivencia Global (meses)		
Mediana (IC 95%)	NE (72,1, NE)	NE (73,8, NE)
Mín, Máx	0,0, 86,3	0,0, 87,2
Análisis de Riesgo (HR)		
HR estratificado (IC 95%) p	0,87 (0,67–1,14)	
Valor p	No reportado	
HR no estratificado (IC 95%)	0,88 (0,68–1,15)	
Valor p	No reportado	
Estimaciones KM de Supervivencia (%)		
24 meses (IC 95%)	83,8% (79,0–87,6)	78,8% (73,6–83,2)
36 meses (IC 95%)	73,7% (68,1–78,5)	68,3% (62,4–73,4)
48 meses (IC 95%)	68,1% (62,1–73,3)	63,2% (57,1–68,6)

Tabla A5. Tasa de respuesta global (TRG) según el IRC y el investigador del estudio ACE-LY-308 (ECHO)

	ABR (N=299)	PBR (N=299)
Según IRC		
Mejor respuesta, n (%)		
Respuesta Completa (CR)	199 (66,6%)	160 (53,5%)
Respuesta Parcial (PR)	73 (24,4%)	103 (34,4%)
Enfermedad Estable	3 (1,0%)	5 (1,7%)
Progresión de Enfermedad (PD)	8 (2,7%)	13 (4,3%)
Desconocido	1 (0,3%)	5 (1,7%)
Pérdida de seguimiento	15 (5,0%)	13 (4,3%)
TRG (CR + PR), n (%)	272 (91,0%)	263 (88,0%)
IC 95%	(87,3%, 93,8%)	(83,9%, 91,3%)
Diferencia de ORR (vs PBR)	3,0%	
IC 95%	(-2,0%, 8,1%)	
Valor p	0,2196	
Según investigador		
Mejor respuesta, n (%)		
Respuesta Completa (CR	223 (74,6%)	196 (65,6%)

Respuesta Parcial (PR)	50 (16,7%)	70 (23,4%)
Enfermedad Estable	4 (1,3%)	7 (2,3%)
Progresión de Enfermedad (PD)	7 (2,3%)	14 (4,7%)
Pérdida de seguimiento	15 (5,0%)	12 (4,0%)
TRG (CR + PR), n (%)	273 (91,3%)	266 (89,0%)
IC 95%	(87,7%, 94,1%)	(85,0%, 92,2%)
Diferencia de ORR (vs PBR)	2,3%	
IC 95%	(-2,5%, 7,2%)	
Valor p	0,3239	

Tabla A6. Duración de la respuesta (DOR) según el IRC y el investigador del estudio ACE-LY-308 (ECHO), solo evaluada en pacientes con respuesta completa y respuesta parcial

	ABR (N=272)	PBR (N=263)
Según IRC		
Eventos, n (%)	99 (36,4%)	117 (44,5%)
Muerte	52 (19,1%)	34 (12,9%)
Progresión de enfermedad	47 (17,3%)	83 (31,6%)
Censurados, n (%)	173 (63,6%)	146 (55,5%)
Corte de datos	126 (46,3%)	99 (37,6%)
Faltan ≥2 evaluaciones consecutivas	17 (6,3%)	13 (4,9%)

Inicio de terapia anti-MCL posterior	7 (2,6%)	11 (4,2%)
Pérdida de seguimiento/retirada/crossover	23 (8,5%)	23 (8,7%)
Duración de respuesta (meses)		
Mediana (IC 95%)	63,5 (52,5, NE)	53,8 (37,6, 66,1)
Mín, Máx	0,0, 74,5	0,0, 70,5
Probabilidad de DOR por tiempo (%)		
24 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	77,1% (71,3-81,8), 175	68,6% (62,3-74,1), 151
36 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	64,6% (58,0-70,4), 127	58,5% (51,8-64,6), 112
48 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	59,9% (53,0-66,1), 77	51,1% (44,0-57,7), 64
Según investigador		
Eventos, n (%)	94 (34,4%)	121 (45,5%)
Muerte	49 (17,9%)	33 (12,4%)
Progresión de enfermedad	45 (16,5%)	88 (33,1%)
Censurados, n (%)	179 (65,6%)	145 (54,5%)
Corte de datos	130 (47,6%)	103 (38,7%)
Faltan ≥2 evaluaciones consecutivas	16 (5,9%)	14 (5,3%)
Inicio de terapia anti-MCL posterior	7 (2,6%)	8 (3,0%)
Pérdida de seguimiento/retirada/crossover	26 (9,5%)	20 (7,5%)
Duración de respuesta (meses)		

Mediana (IC 95%)	NE (59,0, NE)	53,1 (40,7, 65,2)
Mín, Máx	0,0, 74,5	0,0, 74,2
Probabilidad de DOR por tiempo (%)		
24 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	79,8% (74,3-84,3), 186	71,5% (65,5-76,7), 163
36 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	66,4% (59,9-72,1), 135	58,1% (51,4-64,1), 116
48 meses (IC 95%), pacientes en riesgo	62,4% (55,7-68,5), 86	52,4% (45,5-58,8), 73

Tabla A7. características basales de los pacientes incluidos en el ensayo ACE-LY-308

	ABR (N = 299)	PBR (N = 299)	Total (N = 598)
Edad (años)			
Media (DE)	71,6 (4,73)	71,6 (4,60)	71,6 (4,66)
Mediana	71	71	71
Mín, Máx	65, 85	65, 86	65, 86
Media (DE)	71,6 (4,73)	71,6 (4,60)	71,6 (4,66)
Grupo de edad, n (%)			
< 70	123 (41,1%)	117 (39,1%)	240 (40,1%)
≥ 70	176 (58,9%)	182 (60,9%)	358 (59,9%)
< 75	215 (71,9%)	222 (74,2%)	437 (73,1%)
≥ 75	84 (28,1%)	77 (25,8%)	161 (26,9%)
Sexo, n (%)			
Masculino	214 (71,6%)	209 (69,9%)	423 (70,7%)
Femenino	85 (28,4%)	90 (30,1%)	175 (29,3%)
Raza, n (%)			
Blanco	233 (77,9%)	235 (78,6%)	468 (78,3%)
Asiático	44 (14,7%)	49 (16,4%)	93 (15,6%)
Nativo Americano o Alaska	2 (0,7%)	2 (0,7%)	4 (0,7%)
Afroamericano	1 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (0,5%)
Múltiple	5 (1,7%)	0	5 (0,8%)
Desconocida	14 (4,7%)	11 (3,7%)	25 (4,2%)
Etnia, n (%)			
Hispano o Latino	34 (11,4%)	33 (11,0%)	67 (11,2%)
No Hispano o Latino	245 (81,9%)	252 (84,3%)	497 (83,1%)
Desconocida	20 (6,7%)	14 (4,7%)	34 (5,7%)
Índice de Masa Corporal (IMC) (kg/m²)			

Media (DE)	27,05 (4,702)	27,01 (4,729)	27,03 (4,712)
Mediana	26,4	26,3	26,35
Mín, Máx	16,2, 44,8	14,9, 41,8	14,9, 44,8
ECOG, n (%)			
0	156 (52,2%)	140 (46,8%)	296 (49,5%)
1	129 (43,1%)	132 (44,1%)	261 (43,6%)
2	12 (4,0%)	23 (7,7%)	35 (5,9%)
3	0	2 (0,7%)	2 (0,3%)
Sin información	2 (0,7%)	2 (0,7%)	4 (0,7%)
MCL documentado histológicamente, n (%)			
MCL documentado histológicamente, n (%)	299 (100,0%)	299 (100,0%)	598 (100,0%)
Tipo de MCL, n (%)			
Tipo clásico	238 (79,6%)	243 (81,3%)	481 (80,4%)
Variante blastoide	26 (8,7%)	20 (6,7%)	46 (7,7%)
Variante pleomórfica	15 (5,0%)	18 (6,0%)	33 (5,5%)
Otro	0	5 (1,7%)	5 (0,8%)
Desconocido	19 (6,4%)	11 (3,7%)	30 (5,0%)
No realizado	1 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (0,5%)
Tamaño del tumor			
< 5 cm	187 (62,5%)	186 (62,2%)	373 (62,4%)
≥ 5 cm y < 10 cm	92 (30,8%)	92 (30,8%)	184 (30,8%)
≥ 10 cm	20 (6,7%)	21 (7,0%)	41 (6,9%)
Estadificación Ann Arbor, n (%)			
I	2 (0,7%)	1 (0,3%)	3 (0,5%)
II	15 (5,0%)	11 (3,7%)	26 (4,3%)
III	31 (10,4%)	24 (8,0%)	55 (9,2%)
IV	251 (83,9%)	263 (88,0%)	514 (86,0%)
Enfermedad extranodal, n (%)			

1 sitio	155 (51,8%)	155 (51,8%)	310 (51,8%)
2 o más sitios	109 (36,5%)	122 (40,8%)	231 (38,6%)
Localización extranodal, n (%)			
Hígado	7 (2,3%)	10 (3,3%)	17 (2,8%)
Pulmón	18 (6,0%)	30 (10,0%)	48 (8,0%)
Médula ósea	231 (77,3%)	239 (79,9%)	470 (78,6%)
Pleura	12 (4,0%)	9 (3,0%)	21 (3,5%)
Hueso	8 (2,7%)	13 (4,3%)	21 (3,5%)
Piel	3 (1,0%)	4 (1,3%)	7 (1,2%)
Gastrointestinal	74 (24,7%)	75 (25,1%)	149 (24,9%)
Tejido blando	21 (7,0%)	24 (8,0%)	45 (7,5%)
Tiroides	4 (1,3%)	1 (0,3%)	5 (0,8%)
Otro	22 (7,4%)	30 (10,0%)	52 (8,7%)
Marcadores Biológicos y Laboratorio			
< 30%	133 (44,5%)	126 (42,1%)	259 (43,3%)
≥ 30%	139 (46,5%)	147 (49,2%)	286 (47,8%)
< 50%	210 (70,2%)	199 (66,6%)	409 (68,4%)
≥ 50%	62 (20,7%)	74 (24,7%)	136 (22,7%)
Indeterminado	4 (1,3%)	4 (1,3%)	8 (1,3%)
Faltante	23 (7,7%)	22 (7,4%)	45 (7,5%)
Estado de Mutación TP53, n (%)			
Sí	22 (7,4%)	29 (9,7%)	51 (8,5%)
No	97 (32,4%)	83 (27,8%)	180 (30,1%)
Desconocido	180 (60,2%)	187 (62,5%)	367 (61,4%)
Puntuación MIP Simplificado, n (%)			
Bajo riesgo [0-3]	99 (33,1%)	101 (33,8%)	200 (33,4%)
Riesgo intermedio [4-5]	128 (42,8%)	125 (41,8%)	253 (42,3%)
Alto riesgo [6-11]	72 (24,1%)	73 (24,4%)	145 (24,2%)

LDH > ULN, n (%)			
Sí	52 (17,4%)	54 (18,1%)	106 (17,7%)
No	245 (81,9%)	241 (80,6%)	486 (81,3%)
Faltante	2 (0,7%)	4 (1,3%)	6 (1,0%)
Hemoglobina (g/dL)			
Media (DE)	12,49 (1,857)	12,24 (1,987)	12,37 (1,925)
Mediana	12,70	12,30	12,50
Mín, Máx	7,2, 16,9	6,3, 17,2	6,3, 17,2
Plaquetas (10 ⁹ /L)			
Media (DE)	189.8 (83.32)	194.4 (83.62)	192.1 (83.43)
Mediana	180.0	189.0	183.0
Mín, Máx	51, 588	45, 477	45, 588
Recuento de neutrófilos (10 ⁹ /L)			
Media (DE)	5.54 (10.418)	5.54 (9.187)	5.54 (9.813)
Mín, Máx	0.6, 117.9	0.7, 104.7	0.6, 117.9

Tabla A8. Eventos Adversos relacionados con el tratamiento registrados en >10% de los pacientes de cualquier población de estudio

	ABR (N=297)	PBR (N=297)	Monoterapia (N=1478)	Terapia Combinada (N=520)
Pacientes con ≥1 TEAE	296 (99,7%)	294 (99,0%)	1446 (97,8%)	518 (99,6%)
Náuseas	127 (42,8%)	112 (27,7%)	322 (21,6%)	196 (37,7%)
Neutropenia	119 (40,1%)	123 (41,4%)	229 (15,5%)	180 (34,6%)
Diarrea	111 (37,4%)	83 (27,9%)	543 (36,7%)	221 (42,5%)
COVID-19	91 (30,6%)	62 (20,9%)	110 (7,4%)	136 (26,2%)
Cefalea	90 (30,3%)	42 (14,1%)	539 (36,5%)	187 (36,0%)
Fatiga	87 (29,3%)	72 (24,2%)	349 (23,6%)	162 (31,2%)
Pirexia	86 (29,0%)	72 (24,2%)	262 (17,7%)	123 (23,7%)
Tos	80 (26,9%)	60 (20,2%)	373 (25,2%)	160 (30,8%)
Vómitos	76 (25,6%)	41 (13,8%)	207 (14,0%)	129 (24,8%)
Estreñimiento	73 (24,6%)	75 (25,3%)	224 (15,2%)	127 (24,4%)
Anemia	68 (22,9%)	60 (20,2%)	245 (16,6%)	98 (18,8%)
Rash	61 (20,5%)	48 (16,2%)	182 (12,3%)	92 (17,7%)
Infección tracto respiratorio superior	54 (18,2%)	44 (14,8%)	381 (25,8%)	139 (26,7%)
Disminución de neutrófilos	53 (17,8%)	46 (15,5%)	38 (2,6%)	70 (13,5%)
Artralgia	52 (17,5%)	49 (16,5%)	355 (24,0%)	145 (27,9%)
Dolor de espalda	48 (16,2%)	28 (9,4%)	191 (12,9%)	98 (18,8%)
Neumonía	48 (16,2%)	39 (13,1%)	233 (15,8%)	80 (15,4%)
Prurito	47 (15,8%)	40 (13,5%)	99 (6,7%)	69 (13,3%)
Rash maculopapular	47 (15,8%)	19 (6,4%)	82 (5,5%)	88 (16,9%)
Neumonía por COVID-19	47 (15,8%)	37 (12,5%)	30 (2,0%)	58 (11,2%)
Disnea	45 (15,2%)	28 (9,4%)	209 (14,1%)	79 (15,2%)
Edema periférico	44 (14,8%)	43 (14,5%)	176 (11,9%)	99 (19,0%)
Mareos	43 (14,5%)	45 (15,2%)	206 (13,9%)	104 (20,0%)
Reacción relacionada a infusión	43 (14,5%)	65 (21,9%)	13 (0,9%)	88 (16,9%)

Disminución de leucocitos	41 (13,8%)	31 (10,4%)	8 (0,5%)	41 (7,9%)
Disminución de apetito	40 (13,5%)	40 (13,5%)	137 (9,3%)	76 (14,6%)
Mialgia	40 (13,5%)	29 (9,8%)	168 (11,4%)	75 (14,4%)
Trombocitopenia	38 (12,8%)	34 (11,4%)	129 (8,7%)	64 (12,3%)
Hipertensión	36 (12,1%)	47 (15,8%)	166 (11,2%)	75 (14,4%)
Hematoma	33 (11,1%)	16 (5,4%)	298 (20,2%)	107 (20,6%)
Hipocalemia	33 (11,1%)	32 (10,8%)	54 (3,7%)	51 (9,8%)
Infección tracto urinario	33 (11,1%)	32 (10,8%)	146 (9,9%)	73 (14,0%)
Astenia	31 (10,4%)	29 (9,8%)	103 (7,0%)	52 (10,0%)
Disminución de peso	31 (10,4%)	19 (6,4%)	114 (7,7%)	50 (9,6%)
Disminución de plaquetas	30 (10,1%)	30 (10,1%)	46 (3,1%)	40 (7,7%)
Insomnio	30 (10,1%)	20 (6,7%)	153 (10,4%)	64 (12,3%)
Hiperuricemia	29 (9,8%)	40 (13,5%)	56 (3,8%)	46 (8,8%)
Dolor en extremidades	29 (9,8%)	22 (7,4%)	147 (9,9%)	72 (13,8%)
Dispepsia	27 (9,1%)	14 (4,7%)	98 (6,6%)	58 (11,2%)
Dolor abdominal	23 (7,7%)	25 (8,4%)	134 (9,1%)	55 (10,6%)
Sinusitis	19 (6,4%)	6 (2,0%)	168 (11,4%)	58 (11,2%)
Lesión cutánea	18 (6,1%)	13 (4,4%)	80 (5,4%)	55 (10,6%)
Caídas	17 (5,7%)	9 (3,0%)	131 (8,9%)	64 (12,3%)
Nasofaringitis	16 (5,4%)	18 (6,1%)	123 (8,3%)	54 (10,4%)

Tabla A9. Eventos Adversos relacionados con el tratamiento (TEAE) de grado ≥ 3 registrados en $>5\%$ de los pacientes de cualquier población de estudio

Evento Adverso	Estudio pivotal ECHO		Poblaciones Agrupadas	
	ABR (N=297)	PBR (N=297)	Monoterapia (N=1478)	Terapia Combinada (N=520)
Pacientes con ≥ 1 TEAE Grado ≥ 3	264 (88,9%)	262 (88,2%)	988 (66,8%)	454 (87,3%)
Hematológicos				
Neutropenia	105 (35,4%)	110 (37,0%)	209 (14,1%)	160 (30,8%)
Disminución de neutrófilos	46 (15,5%)	30 (10,1%)	31 (2,1%)	61 (11,7%)
Anemia	28 (9,4%)	30 (10,1%)	140 (9,5%)	43 (8,3%)
Trombocitopenia	18 (6,1%)	16 (5,4%)	73 (4,9%)	33 (6,3%)
Leucopenia	17 (5,7%)	18 (6,1%)	5 (0,3%)	18 (3,5%)
Linfopenia	8 (2,7%)	16 (5,4%)	0	8 (1,5%)
Infecciosos				
Neumonía por COVID-19	40 (13,5%)	31 (10,4%)	28 (1,9%)	50 (9,6%)
COVID-19	26 (8,8%)	21 (7,1%)	29 (2,0%)	42 (8,1%)
Neumonía	26 (8,8%)	19 (6,4%)	128 (8,7%)	42 (8,1%)
Neutropenia febril	15 (5,1%)	7 (2,4%)	25 (1,7%)	19 (3,7%)
Otros				
Disminución de leucocitos	30 (10,1%)	11 (3,7%)	5 (0,3%)	30 (5,8%)
Rash maculopapular	21 (7,1%)	2 (0,7%)	2 (0,1%)	23 (4,4%)
Disminución de linfocitos	19 (6,4%)	29 (9,8%)	8 (0,5%)	20 (3,8%)
Hipertensión	16 (5,4%)	25 (8,4%)	70 (4,7%)	28 (5,4%)

Tabla A9. Eventos Adversos relacionados con el tratamiento (TEAE) de grado ≥ 5 registrados en 2 o más pacientes de cualquier población de estudio

Evento Adverso	Estudio pivotal ECHO		Poblaciones Agrupadas	
	ABR (N=297)	PBR (N=297)	Monoterapia (N=1478)	Terapia Combinada (N=520)
Pacientes con ≥ 1 TEAE Grado ≥ 5	36 (12,1%)	30 (10,1%)	125 (8,5%)	53 (10,2%)
Infecciosos				
Neumonía por COVID-19	15 (5,1%)	10 (3,4%)	5 (0,3%)	18 (3,5%)
COVID-19	8 (2,7%)	6 (2,0%)	12 (0,8%)	11 (2,1%)
Neumonía	3 (1,0%)	0	16 (1,1%)	5 (1,0%)
Sepsis	1 (0,3%)	2 (0,7%)	5 (0,3%)	4 (0,8%)
Aspergilosis	0	0	2 (0,1%)	0
Neumonía viral	0	0	2 (0,1%)	0
Absceso cerebral	0	0	2 (0,1%)	0
Cardiovasculares				
Embolia pulmonar	0	2 (0,7%)	1 (0,1%)	0
Shock séptico	0	0	8 (0,5%)	0
Accidente cerebrovascular	0	0	4 (0,3%)	1 (0,2%)
Paro cardíaco	0	1 (0,3%)	3 (0,2%)	0
Paro cardiorrespiratorio	0	0	2 (0,1%)	0
Otros				
Insuficiencia respiratoria	0	1 (0,3%)	4 (0,3%)	0
Leucemia mieloide aguda	0	0	2 (0,1%)	0
Síndrome de disfunción multiorgánica	0	0	2 (0,1%)	0
Pirexia	0	0	2 (0,1%)	0

Referencias

- Informe público de evaluación de Calquence. EMA. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
- 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. *Annals of Oncology*. 2017;28:iv62–71.
- GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea). Nota de prensa: Reunión Anual GELTAMO 2025 [Internet]. Disponible en: https://www.sehh.es/images/2025/05/12/NdP_Reuni%C3%B3n_GELTAMO_2025_ok.pdf 4. Página 1 de 7 Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) para el linfoma de células del manto IBRUTINIB (IMBRUVICA®).
- Agencia I, De Medicamentos E, Sanitarios YP. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pirtobrutinib (Jaypirca®) en monoterapia en pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario que hayan sido tratados previamente con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK).
- Campo E, Rule S. Review Series AGGRESSIVE B-CELL LYMPHOMAS Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. 2015;
- Yoo KH. Staging and response assessment of lymphoma: a brief review of the Lugano classification and the role of FDG-PET/CT. Vol. 57, *Blood Research*. Korean Society of Hematology; 2022. p. 75–8.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, Van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. 2008; Available from: www.r-project.org
- Klapper W, Hoster E, Determann O, Oschlies I, van der Laak J, Berger F, et al. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL network. *J Hematop*. 2009;2(2):103–11.
- Marín Niebla A, Bastos-Oreiro M, Cabrita Touzón A, Canelo Vilaseca M, Sancho JM, Jiménez Ubieta A, et al. Impact of the Current Treatments on the Survival of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL): A Real-Life Study on Behalf of the Spanish Group of Lymphoma (GELTAMO). *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):1678–1678.
- Dreyling M, Aurer 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 3;59(8):1814–28.
- Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL, et al. B-Cell Lymphomas, Version 6.2023 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;21(11):1118–31.
- Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 30;386(26):2482–94.
- How does Imbruvica work? How far into the evaluation was the application when it was withdrawn?
- European Medicines Agency. Calquence (acalabrutinib): ficha técnica [Internet]. Disponible en: 40 https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/calquence-epar-product-information_es.pdf 16. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Extension of indication variation assessment report [Internet]. 2025. Available from: www.ema.europa.eu/contact
- Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, et al. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;
- European Medicines Agency. Tecartus (brexucabtagene autoleucel): ficha técnica [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_en.pdf 19. Tivey A, Shotton R, Eyre TA, Lewis D, Stanton L, Allchin R, et al. Ibrutinib as first-line therapy for mantle cell lymphoma: a multicenter, real-world UK study. *Blood Adv*. 2024 Mar 12;8(5):1209–19.

20. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 30;386(26):2482–94.
21. Flinn IW, Van Der Jagt ; Richard, Kahl B, Wood ; Peter, Hawkins T, Macdonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study [Internet]. Vol. 37, *J Clin Oncol*. 2019. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.37.1>.
22. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* [Internet]. 2013 Apr 6 [cited 2025 Nov 2];381(9873):1203–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673612617632>
23. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015 Mar 5;372(10):944–53.
24. Carlo Visco et al. Combination of Rituximab, Bendamustine, and Cytarabine for Patients With Mantle-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Ineligible for Intensive Regimens or Autologous Transplantation. *JCO* . 2013;31:1442–9.
25. Sheng Z, Wang L. Superiority of ibrutinib plus bendamustine and rituximab in newly diagnosed patients with mantle-cell lymphoma ineligible for intensive therapy: A network meta-analysis. Vol. 110, *European Journal of Haematology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 602–7.
26. 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.