

Informe de Posición de la SEHH

Acalabrutinib + Venetoclax en primera línea en leucemia linfocítica crónica

1. Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos en los países occidentales. Suele diagnosticarse de manera inesperada, muchas veces en analíticas rutinarias, y aparece sobre todo en personas de edad avanzada, y en buen estado de salud. Una de sus características más singulares es su enorme heterogeneidad: hay pacientes cuya enfermedad avanza muy lentamente y nunca necesitarán tratamiento, y otros cuyos factores genéticos o biológicos hacen que la LLC sea más activa y requiera terapias antes y de forma más intensiva(1).

Durante décadas, el tratamiento estándar fue la quimio-inmunoterapia, combinando fármacos como fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR), bendamustina-rituximab (BR) o clorambucilo-obinutuzumab (ClbO). Estos esquemas ofrecieron buenos resultados en algunos perfiles —especialmente en pacientes jóvenes con la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgHV) mutado— pero mostraban claras limitaciones: toxicidad hematológica importante, inmunosupresión prolongada y eficacia reducida en pacientes con IgHV no mutado o alteraciones de la proteína p53 (delección y/o mutación) (2).

Las terapias dirigidas han supuesto un antes y un después en el tratamiento de estos pacientes. Los inhibidores de BTK (primero ibrutinib, más tarde acalabrutinib y zanubrutinib) permitieron un control sostenido de la enfermedad con un tratamiento oral continuo, evitando la quimioterapia. Por otro lado, venetoclax, un inhibidor de la proteína antiapoptótica BCL2, introdujo la posibilidad de obtener respuestas tan profundas que permitían la ausencia de detección de las células tumorales con técnicas convencionales de inmunofenotipo o moleculares (negativización de la enfermedad mínima residual–EMR-), con regímenes de duración limitada, especialmente cuando se combinó con anticuerpos como obinutuzumab (3).

En la actualidad, el tratamiento de la LLC se basa en dos grandes estrategias:

- Terapias continuadas con inhibidores de BTK, muy eficaces y cómodas por su administración exclusiva oral, y especialmente eficaces en pacientes con alteración de p53.

- Terapias dirigidas de duración limitada con venetoclax y el anticuerpo monoclonal antiCD20, obinutuzumab, de administración intravenosa, o inhibidores de BTK, orales, que permiten una excelente eficacia y supervivencia con largos periodos libres de tratamiento.

Adicionalmente, todos estos esquemas de tratamiento han demostrado mayor eficacia frente a los diferentes esquemas de quimio-inmunoterapia previos, y menor toxicidad asociada(4–10) .

2. Farmacología

Acalabrutinib

Acalabrutinib es un inhibidor covalente de BTK altamente selectivo y con menor actividad off-target que ibrutinib, lo que reduce los efectos adversos sobre otras proteínas como TEC, EGFR o ITK(11). Este perfil explica su mejor tolerancia cardiovascular en comparación con ibrutinib, demostrada en el ensayo randomizado ELEVATE –RR en pacientes con LLC, en recaída o refractariedad(12).

La posología de acalabrutinib, tanto en monoterapia como combinado con obinutuzumab y/o venetoclax es de 100 mg cada 12 horas.

Venetoclax

Venetoclax es un inhibidor oral de la proteína antiapoptótica BCL2, clave en la supervivencia del linfocito de la LLC.

Debido a su alto riesgo de síndrome de lisis tumoral, la dosis de venetoclax tiene que hacerse de manera progresiva en las primeras cinco semanas de administración (Ramp-up) hasta alcanzar la dosis final de 400 mg/día (13).

Racional biológico del doble bloqueo BTK + BCL2

La combinación de inhibidores de BTK e inhibidores de BCL-2 se basa en un mecanismo doble(14):

- Los inhibidores de BTK son capaces de interactuar con las células del microambiente tumoral localizadas en médula ósea (MO), ganglios linfáticos y otros tejidos, al reducir la señalización del receptor de células B (BCR) (15,16). Adicionalmente, modelos preclínicos con ibrutinib indican que este efecto es más eficaz en células con actividad más proliferativa.
- Los inhibidores de BCL-2, como venetoclax, son capaces de inducir apoptosis sobre todo en las células circulantes de la sangre periférica. A diferencia de los inhibidores de BTK, el efecto de los fármacos antiBCL2 es más potente sobre las células quiescentes.

3. Eficacia y seguridad clínica de la combinación acalabrutinib + venetoclax ± obinutuzumab.

3.1 Ensayo CLL2-BAAG(17,18)

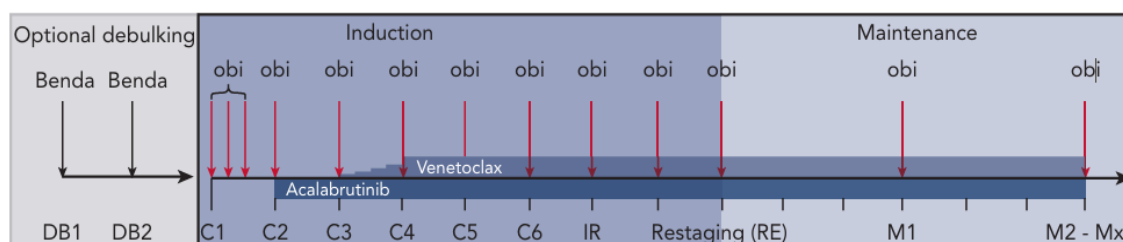
3.1.1 Diseño del estudio

El ensayo del grupo alemán, CLL2-BAAG, es un ensayo multicéntrico, abierto, fase 2, que incluye 45 pacientes con LLC en recaída/refractariedad.

El objetivo principal fue la ausencia de enfermedad medible (EMR negativa) en sangre periférica tras el tratamiento de inducción, evaluada de forma centralizada en la reevaluación final, 12 semanas después del inicio del último ciclo de inducción. Los objetivos secundarios fueron las respuestas según iwCLL después del “debulking”, de la inducción y del tratamiento de mantenimiento, así como las evaluaciones de EMR al inicio y al final del tratamiento de debulking, antes del inicio de acalabrutinib, antes del inicio de venetoclax, en la evaluación intermedia, en la evaluación inicial, y durante el tratamiento de mantenimiento, desde el final del primer ciclo hasta el final del quinto ciclo de mantenimiento; además se evaluó la seguridad, la supervivencia libre de progresión (definida como el tiempo entre la inclusión y la primera progresión de la enfermedad o la muerte) y la supervivencia global (definida como el tiempo entre la inclusión y la muerte).

Los pacientes con alta carga tumoral podían recibir un tratamiento debulking con un esquema de bendamustina (70 mg/m²). En el tratamiento de inducción, se administraron 1.000 mg de obinutuzumab por vía intravenosa los días 1–2, 8 y 15 del primer ciclo, y luego cada 4 semanas en los ciclos 2 a 6. A partir del segundo ciclo, se añadió acalabrutinib (100 mg por vía oral, dos veces al día), seguido de venetoclax en el tercer ciclo, con una escalada semanal de dosis (de 20 mg a 400 mg por vía oral) durante 5 semanas (Figura 1).

Figura 1. Esquema de tratamiento del ensayo CLL2-BAAG.



3.1.2 Características de los pacientes

La mediana de edad de los pacientes era de 60 años (53-66) y el 71% eran varones. El 47% de los pacientes incluidos había recibido al menos una terapia dirigida con iBTK o iBCL2.

Desde el punto de vista de factores pronósticos adversos, el 29% de los pacientes presentaban un estadio C de Binet, un 49% adenopatías de tamaño ≥ 5 cm de 49%, IgHV no mutada el 76% de los pacientes, cariotipo complejo (≥ 3 alteraciones) un 30% y el 32% deleción 17p13 y mutación de TP53.

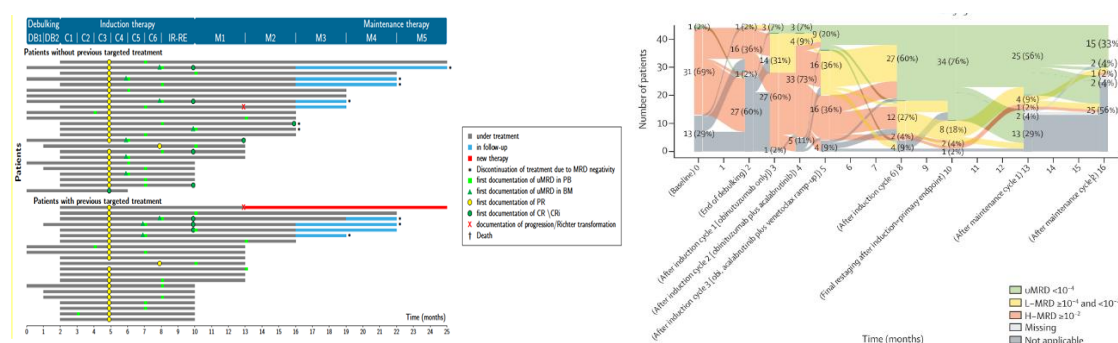
3.1.3 Resultados de eficacia

Dieciocho pacientes (40%) recibieron debulking con bendamustina antes del tratamiento de inducción.

Todos los pacientes obtuvieron respuesta tras la inducción, aunque solo el 18% alcanza respuesta completa en el momento del análisis inicial. Sin embargo, en el análisis de EMR se observó que el 76% de los pacientes alcanzó negatividad, aunque este dato fue menor que el esperado inicialmente ($\geq 90\%$).

Durante el mantenimiento, las respuestas se profundizaron, reforzando la eficacia progresiva de la triple combinación y durante el seguimiento dos pacientes (4%) desarrollaron transformación a síndrome de Richter (Figura 2).

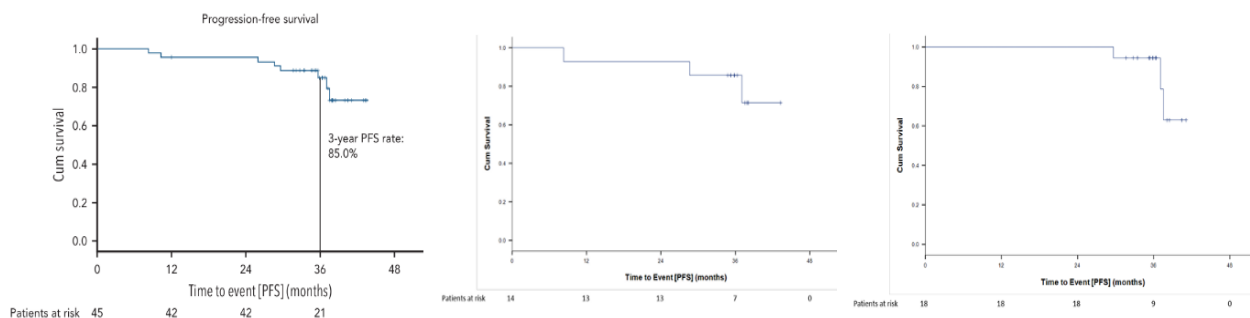
Figura 2. Respuesta de los pacientes, EMR y discontinuaciones.



En la última actualización del estudio, y con una mediana de seguimiento de 36.3 meses, la duración mediana del tratamiento fue de 14,7 meses (rango, 6,1–32,9). Siguiendo el enfoque de tratamiento guiado por la EMR y la respuesta, 25 de los 43 pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento (58,1%) interrumpieron la terapia según el protocolo, debido a negativización de la EMR y la presencia de una remisión completa. Nueve pacientes (20,9%) completaron el número máximo de 8 ciclos de mantenimiento debido a persistencia de la EMR o no alcanzar una remisión completa.

La mediana de supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, no se habían alcanzado con 36.3 meses de seguimiento, y la supervivencia libre de progresión estimada a 12 meses era del 94% y a 36 meses fue del 85,0%, sin diferencias llamativas en los pacientes con alteraciones de TP53 (85,7%) y en los pacientes previamente expuestos a inhibidores de BTK y/o venetoclax (94,4%), Figura 3. La tasa estimada de supervivencia global (OS) a 3 años fue del 93,8%.

Figura 3. SLP a 36 meses, global (n=45), pacientes con alteración de p53 (n=14) y pacientes tratados con terapias dirigidas (n=18).



3.1.4 Resultados de seguridad

La mayoría de los acontecimientos adversos (AE) (n = 334; 61,9%) del ensayo ocurrieron durante la fase de inducción, mientras que durante el tratamiento de mantenimiento se notificaron 88 AE (16,3%). En 86 casos (15,9%), los AE motivaron un ajuste de la medicación del estudio; sin embargo, solo 11 AE (2,0%) condujeron a una interrupción permanente del fármaco del estudio.

Los AE más comunes fueron:

Reacciones infusionales	53,30%
Trombopenia	44,40%
Diarrea	37,80%
Astenia	37,80%
Neutropenia	33,30%
COVID-19	28,90%
Nauseas	26,70%
Cefalea	26,70%
Rash	24,40%

Un paciente presentó un episodio de fibrilación auricular (grado 3 según CTC), y no se notificaron arritmias ventriculares.

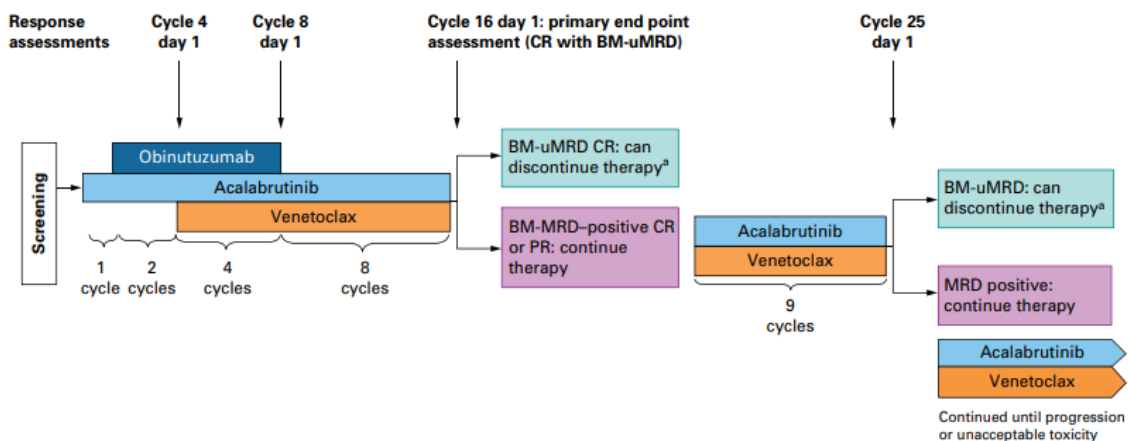
3.2 Ensayo AVO (19,20)

3.2.1 Diseño del estudio

El estudio AVO, es un estudio prospectivo de fase II, multicéntrico, en pacientes con LLC sin tratamiento previo, que se desarrolla en dos fases. Una cohorte inicial (n=37) de pacientes con perfiles de riesgo variados y una cohorte ampliada (n=72) enriquecida con 45 pacientes con alteraciones de p53.

El objetivo primario es alcanzar remisión completa con EMR indetectable en MO (BM-uMRD) en el ciclo 16 (Figura 4). La determinación de EMR se realiza con citometría de flujo de cuatro colores. Los objetivos secundarios son las respuestas obtenidas, las mejores tasas de respuesta global y remisión completa, así como las mejores tasas globales de EMR indetectable en MO y sangre periférica.

Figura 4. Esquema de tratamiento ensayo AVO.



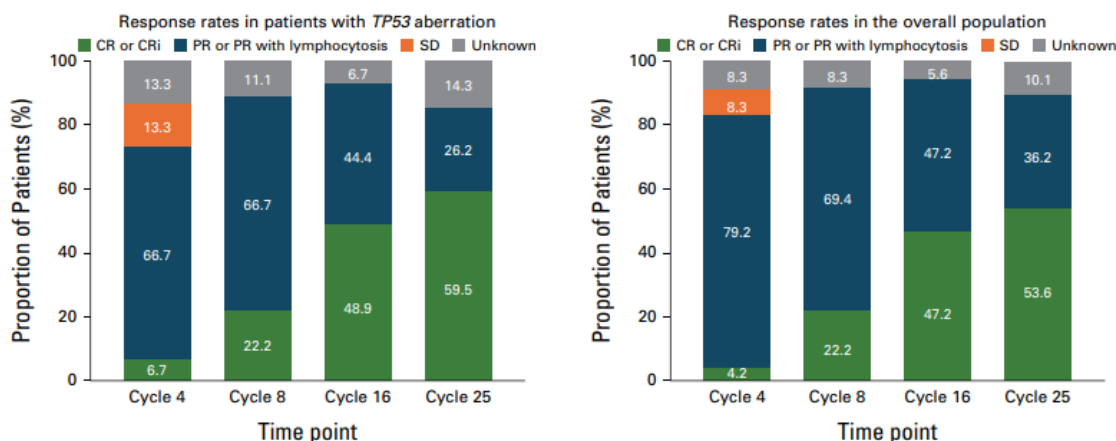
3.2.2 Características de los pacientes

En el estudio ampliado, la mediana de edad de los pacientes era de 63 años y el 68% eran varones. Desde el punto de vista de factores pronósticos adversos, el 51.4% de los pacientes presentaban un estadio III-IV de Rai, un 34% adenopatías de tamaño ≥ 5 cm de 49%, IgHV no mutada el 75% de los pacientes, cariotipo complejo (≥ 3 alteraciones) un 27.8%. El 63% de los pacientes incluidos tenían una alteración en p53 y el 43% delección de 17p13 y mutación de TP53 combinada.

3.2.3 Resultados de eficacia

En el estudio ampliado, el 99% de los pacientes obtuvieron una respuesta global, lo que indica que la combinación garantiza una respuesta objetiva en todos los pacientes, incluidos los de alto riesgo.

Figura 5. Respuestas obtenidas en el ensayo AVO.



Las tasas de remisión completa con EMR indetectable en MO al inicio del ciclo 16 fueron del 42% en los pacientes con alteración de TP53 y del 42% en la población global; las tasas de BM-uMRD fueron del 71% y 78%, respectivamente.

Con una mediana de seguimiento de 55,2 meses, la supervivencia libre de progresión a 4 años para pacientes con y sin alteración de p53 fue del 70% y 96%, respectivamente. En el seguimiento 10 pacientes presentaron progresión, incluidos cuatro con transformación, y tres pacientes fallecieron. La supervivencia global a los 4 años para los pacientes sin alteración de TP53 fue del 100% mientras que para los pacientes con TP53 alterado fue del 88%.

3.2.4. Resultados de seguridad

Un total de 20 pacientes (28%) experimentó algún evento adverso (EA) grave durante el estudio. Entre los eventos adversos (EA) hematológicos, destacó la neutropenia de grado ≥ 3 en un 36%, y un 7% de pacientes requirió el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos en algún momento.

En cuanto a los eventos cardiacos, el más frecuente fue la hipertensión (11% en cualquier grado; 10% en grado 3). La fibrilación auricular se presentó en el 6% de los participantes, incluyendo un 3% con episodios de grado 3.

Se detectó síndrome de lisis tumoral a nivel de laboratorio en tres pacientes (4%), siempre tras la primera dosis de obinutuzumab, y todos los casos se controlaron adecuadamente con medidas de soporte. Cabe resaltar que, pese a emplearse una

escalada de venetoclax reducida a 4 semanas en los 72 pacientes, no se registraron episodios de TLS tras iniciar este fármaco.

En conjunto, el 21% tuvo infecciones de grado ≥ 3 , siendo la neumonía la más habitual. Del mismo modo, el 21% presentó COVID-19 en algún grado durante el estudio y 2,8% necesitó hospitalización. El único EA mortal en un paciente que seguía recibiendo tratamiento fue una infección por COVID-19 de grado 5, y fue también la única suspensión posiblemente relacionada con la terapia.

El 24% requirió reducciones de dosis y las tasas de toxicidad fueron muy parecidas entre los pacientes mayores de 63 años y los de 63 años o menos, con proporciones comparables de EA grado ≥ 3 (85% vs 81%) e infecciones de cualquier grado (37% vs 54%).

3.3 Ensayo AMPLIFY (21)

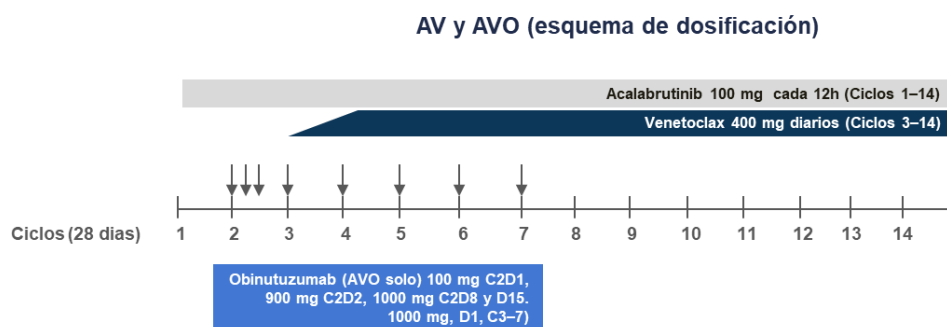
3.3.1 Diseño del estudio

El estudio AMPLIFY es un ensayo fase III, abierto y multicéntrico, con 867 pacientes procedentes de 27 países, con LLC previamente no tratados, sin delección 17p ni mutación TP53, y con criterios de tratamiento iwCLL 2018. Los pacientes mayores de 65 años fueron excluidos si presentaban una escala de CIRS ≥ 6 .

Los pacientes se aleatorizaron 1:1:1 para recibir alguna de las dos ramas experimentales, acalabrutinib + venetoclax (AV) o acalabrutinib + venetoclax + obinutuzumab (AVO), o el estándar de tratamiento con esquema de quimio-inmunoterapia (FCR o BR). No se permitía crossover y la randomización se estratificó según edad, estado mutacional IgHV, Rai y región geográfica.

Los pacientes asignados al grupo AV recibieron acalabrutinib 100 mg dos veces al día desde el ciclo 1 hasta el ciclo 14, junto con venetoclax una vez al día desde el ciclo 3 hasta el 14, siguiendo una escalada de dosis de 5 semanas que comenzaba en 20 mg diarios hasta alcanzar la dosis objetivo de 400 mg diarios. Por otro lado, los pacientes del grupo AVO recibieron las mismas dosis de acalabrutinib y venetoclax, y además se les administró obinutuzumab por vía intravenosa durante los ciclos 2 a 7, conforme al esquema estándar de dosificación de este medicamento en la LLC, Figura 6.

Figura 6. Esquema de tratamiento de las ramas AV y AVO en AMPLIFY.



En el estudio se planteó la hipótesis nula de que la SLP, determinada por una revisión central independiente y enmascarada, sería equivalente entre el grupo AV y el grupo de quimioinmunoterapia (QiT). Si esta comparación alcanzaba significación estadística (umbral de $p = 0,0469$), el error alfa del 5% se reutilizaba para evaluar los criterios secundarios siguiendo un orden jerárquico fijo. Si en algún paso no se alcanzaba el valor de p predefinido para significación bilateral, los análisis posteriores se presentaban únicamente de forma descriptiva, con el fin de controlar el error tipo I.

El orden jerárquico de los criterios secundarios fue el siguiente:

1. Supervivencia libre de progresión por revisión central independiente para AVO frente a QiT (umbral de $p = 0,0248$).
2. MRD indetectable en sangre periférica por citometría de flujo en el grupo AV en el ciclo 9, comparado con el grupo de QiT a las 12 semanas del inicio del ciclo 6 (umbral de $p = 0,05$).
3. MRD indetectable (como en el punto anterior) en el grupo AVO en el ciclo 10, comparado con el grupo de QiT (umbral de $p = 0,05$).
4. Supervivencia global para AV frente a QiT (umbral de $p = 0,0001$).
5. Supervivencia global para AVO frente a QiT (umbral de $p = 0,0001$).

Los mismos métodos estadísticos aplicados al criterio principal se utilizaron para los criterios secundarios basados en tiempo a evento. Las comparaciones de respuesta global y EMR indetectable en sangre periférica entre grupos se realizaron mediante el test chi-cuadrado de Cochran–Mantel–Haenszel, ajustando por los factores de estratificación de la aleatorización.

Dado que el estudio se llevó a cabo durante la pandemia de COVID-19, se realizaron análisis de sensibilidad preespecificados en los que se censuraron las muertes atribuibles a COVID-19 para las variables de supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de eventos (revisión central independiente) y supervivencia global.

3.3.2 Población a estudio

En la población incluida en el ensayo, el perfil general refleja las características habituales de una cohorte con LLC.

La edad mediana de los participantes fue de 61 años, con un rango entre 26 y 86 años, y alrededor de dos tercios eran varones (64,5%). La mayoría procedía de Europa (63%), mientras que un 17% provenía de Norteamérica y un 20% de otras regiones. El estado funcional fue muy favorable: más del 90% de los pacientes presentaba un ECOG 0–1, lo que indica buena capacidad funcional en el momento de iniciar el tratamiento.

En cuanto a la carga tumoral, aproximadamente 4 de cada 10 pacientes (38,9%) tenían adenopatías de 5 cm o más, y cerca del 7% presentaba ganglios de al menos 10 cm. Desde la perspectiva de otros marcadores pronósticos adversos, la población incluía un 44% de pacientes con anemia y/o trombopenia según el estadio Rai III–IV, el 17,6% presentaba delección del 11q, el 58,6% mostraba IgHV no mutado y el 15,3% tenía cariotipo complejo (≥ 3 aberraciones).

3.3.3 Resultados de eficacia

Con una mediana de seguimiento de 40,8 meses, la SLP estimada en los grupos AV, AVO y QiT a 36 meses fue del 76,5% (IC 95%, 71,0–81,1) del 83,1% (IC 95%, 78,1–87,1), y del 66,5% (IC 95%, 59,8–72,3), respectivamente. Dentro de este último grupo, la SLP fue del 68,9% (IC 95%, 59,0–76,9) con FCR y del 64,5% (IC 95%, 55,1–72,3) con BR.

El riesgo de progresión o muerte fue significativamente menor con AV frente a la QiT (HR 0,65; IC 95%, 0,49–0,87; $p = 0.004$) y aún más bajo para el triplete AVO ($p < 0.001$).

Los beneficios en SLP de ambas combinaciones con acalabrutinib frente a la QiT se mantuvieron de manera consistente en todos los subgrupos, incluido el definido según el estado IgHV.

La EMR en sangre periférica se evaluó mediante citometría de flujo y pruebas moleculares. En la población de pacientes evaluables, la proporción de pacientes con EMR indetectable en sangre periférica ($<10^{-4}$) al final del tratamiento y 3 meses después fueron, respectivamente:

- 45,0% y 38,0% en el grupo acalabrutinib–venetoclax
- 95,0% y 94,4% en el grupo acalabrutinib–venetoclax–obinutuzumab
- 72,9% y 77,9% en el grupo de quimioinmunoterapia

El “hazard ratio” para EMR indetectable de AV y AVO comparado con la quimioinmunoterapia fue 0,5 (IC 95%, 0,4–0,7; $p < 0.001$) y 1,3 (IC 95%, 1,1–1,5; $p < 0.001$), respectivamente. Es decir, la obtención de EMR indetectable fue menor para el esquema de AV comparado con la QiT, y superior con el triplete.

La supervivencia libre de eventos a los 36 meses, evaluada por revisión central independiente y enmascarada, fue del 75,9% con AV, 82,8% con AVO y 64,5% con QiT.

Las supervivencias globales estimadas a los 36 meses para AV, AVO y QiT fueron de 94,1% (IC 95%, 90,7–96,3), 87,7% (IC 95%, 83,2–91,0) y 85,9% (IC 95%, 81,0–89,6) con QiT. El riesgo de muerte fue significativamente menor con AV frente a QiT (HR 0,33; IC 95%, 0,18–0,56; $p < 0.001$). En cambio, la comparación entre AVO y QiT y quimioinmunoterapia no alcanzó significación estadística (HR 0,76; IC 95%, 0,49–1,18).

3.3.4 Resultados de seguridad

Entre los pacientes que comenzaron tratamiento, 286 en el grupo AV, 276 en el grupo AVO, y 258 en el grupo de QiT, el 90,2%, el 76,8% y el 80,6%, respectivamente, completaron el número de ciclos de tratamiento estipulado en el protocolo. El 7,9% de los pacientes con AV abandonan el tratamiento por un AE y en los pacientes con AVO esta cifra aumenta hasta el 20,1%, lo que indica que el triple esquema compromete más la continuidad terapéutica.

En el grupo AV, casi todos los pacientes tuvieron algún AE (92,8%), y algo más de la mitad presentó eventos de grado ≥ 3 (53,6%). De manera similar, en el grupo AVO, la frecuencia de AE es del 94,7% pero aumenta la proporción de grado ≥ 3 hasta casi 70% (69,4%). Asimismo, los AE graves también son más frecuentes con AVO (38,4%) que con

AV (24.7%). En cuanto a AE graves con desenlace mortal, las cifras siguen siendo bajas pero algo superiores con AVO (6,0% frente a 3,4% con AV), y la mayoría de estas muertes están relacionadas con COVID-19, en el contexto pandémico del ensayo.

Eventos de interés especial con iBTK

En términos de cardiotoxicidad, el 9.3% de los pacientes con AV y el 12% de los pacientes tratados con ACO presentó un evento cardíaco. La fibrilación auricular o flutter fue muy poco frecuente en ambos brazos (0,7% en AV, 2,1% en AVO), así como las taquiarritmias ventriculares (0,7% en AV y 1,1% en AVO).

La hipertensión se observó en el 4,1% en AV y 3,9% en AVO (grado ≥ 3 alrededor del 2–3% en ambos brazos).

Los fenómenos hemorrágicos de cualquier grado fueron también similares entre las dos ramas experimentales (32,3% en AV, 30,3% en AVO). Los sangrados graves fueron infrecuentes (1,0% en AV, 2,8% en AVO).

Finalmente, la adición de obinutuzumab a la combinación de acalabrutinib y venetoclax aumenta el porcentaje de neutropenias y su gravedad (AV: 37,1%; grado ≥ 3 en 32,3% y AVO: 50,4%; grado ≥ 3 en 46,1%), y de complicaciones infecciosas graves grado ≥ 3 (AV: 12,4%, AVO: 23,6%).

Otros eventos

- Segundos cánceres primarios aparecen en torno al 4–5% en ambos esquemas experimentales.
- El síndrome de lisis tumoral es raro en los dos grupos ($\approx 0,3$ – $0,4\%$), lo que sugiere que las medidas de profilaxis y la rampa de venetoclax son efectivos en este régimen de tratamiento.

4. Tabla comparativa de terapias de duración limitada guiada por ciclos de tratamiento

	Venetoclax + Obinutuzumab (Ven-Obi)	Ibrutinib + Venetoclax (Ibru-Ven)	Acalabrutinib + Venetoclax ± obinutuzumab (Acala-Ven ± Obi)
Número de ciclos	12	15	14
Ensayos fase III	CLL13, CLL14, CLL17	GLOW, CLL17	AMPLIFY
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Duración corta (<1 año). ✓ Datos de eficacia en pacientes con comorbilidades. ✓ Altas tasas de EMR negativa. ✓ Datos de seguimiento prolongados. ✓ Experiencia en pacientes con alteración de p53 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Completamente oral ✓ Datos de eficacia en pacientes con comorbilidades. ✓ Tasas de EMR mantenidas en pacientes con IgHV mutado ✓ Datos de seguimiento prolongados ✓ Posibilidad de retratamiento ✓ Experiencia en pacientes con alteración de p53 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Completamente oral ✓ Menor toxicidad cardiovascular ✓ Altas tasas de EMR negativa en el triplete.
Limitaciones	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Requiere infusiones IV ✓ Mayor dificultad logística que las combinaciones completamente orales ✓ Mayor riesgo infeccioso 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Posibilidad de eventos tóxicos cardiovasculares 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Menor profundidad de respuesta en el doblete. ✓ Los pacientes con triplete (mayor dificultad logística, mayor riesgo infeccioso, requiere infusiones IV).

5. Conclusión

La combinación acalabrutinib + venetoclax ± obinutuzumab representa una nueva opción en el tratamiento de primera línea de la LLC.

Con los datos del ensayo clínico fase III se sitúa como una opción en pacientes sin comorbilidades, y sin alteración de p53, que se benefician logísticamente de un régimen de tratamiento completamente oral, frente a venetoclax-obinutuzumab, y un perfil de seguridad cardiovascular superior al observado con la combinación de ibrutinib-venetoclax.

6. Bibliografia

1. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2005 Feb 24;352(8):804–15. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra041720>
2. Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jul 30;383(5):460–73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1908213>
3. Jain N, Wierda WG, O'Brien S. Chronic lymphocytic leukaemia. Vol. 404, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2024. p. 694–706.
4. Shanafelt TD, Wang X V., Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug;381(5):432–43.
5. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 27;379(26):2517–28.
6. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 6;380(23):2225–36.
7. Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence*. 2022 Jun 28;1(7).
8. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2023 May 11;388(19):1739–54.
9. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Aug 1;23(8):1031–43.
10. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 Apr 18;395(10232):1278–91.
11. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jan 28;374(4):323–32.
12. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan AAA, Furman RR, et al. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 May 20;39(15_suppl):7500. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7500
13. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar 22;378(12):1107–20.

14. Timofeeva N, Jain N, Gandhi V. Ibrutinib and venetoclax in combination for chronic lymphocytic leukemia: synergy in practice. *Blood Neoplasia*. 2024 Sep;1(3):100034.
15. Estupiñán HY, Berglöv A, Zain R, Smith CIE. Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. Vol. 9, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
16. Cheng S, Ma J, Guo A, Lu P, Leonard JP, Coleman M, et al. BTK inhibition targets in vivo CLL proliferation through its effects on B-cell receptor signaling activity. *Leukemia*. 2014;28(3):649–57.
17. Cramer P, Fürstenau M, Robrecht S, Giza A, Zhang C, Fink AM, et al. Obinutuzumab, acalabrutinib, and venetoclax, after an optional debulking with bendamustine in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAAG): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2022 Oct 1;9(10):e745–55.
18. Fürstenau M, Giza A, Weiss J, Kleinert F, Robrecht S, Franzen F, et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab in relapsed/refractory CLL: final efficacy and ctDNA analysis of the CLL2-BAAG trial. *Blood* [Internet]. 2024 Jul 18;144(3):272–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38620072>
19. Davids MS, Lampson BL, Tyekuceva S, Wang Z, Lowney JC, Pazienza S, et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Oct 1;22(10):1391–402.
20. Davids MS, Ryan CE, Lampson BL, Ren Y, Tyekuceva S, Fernandes SM, et al. Phase II Study of Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab in a Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Population Enriched for High-Risk Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2025 Mar 1;43(7):788–99.
21. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2025 Feb 20;392(8):748–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39976417>.