

Informe de Posición de la SEHH

Acalabrutinib en combinación con bendamustina y rituximab para el tratamiento del linfoma de células del manto en pacientes no candidatos a trasplante

1. Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia linfoproliferativa de células B relativamente infrecuente, que representa aproximadamente el 3-5% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH). Se caracteriza por la proliferación de células B neoplásicas en la zona del manto de los folículos linfoides. La citogenética del LCM se distingue por la traslocación $t(11;14)(q13;q32)$, que resulta en la sobreexpresión de la proteína ciclina D1. Esta alteración, aunque es patognomónica, no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad, sugiriendo la participación de eventos genéticos adicionales en la patogénesis del LCM.

El curso clínico del LCM es heterogéneo, con formas indolentes que pueden no requerir tratamiento inmediato y formas agresivas que se caracterizan por una rápida progresión y resistencia a la terapia. Esta variabilidad clínica subraya la importancia de una evaluación integral del paciente y una estrategia de tratamiento adaptada a las características individuales de la enfermedad.

El manejo del LCM ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas, impulsado por la introducción de la inmunoterapia y las terapias dirigidas. En pacientes jóvenes y aptos, la estrategia de tratamiento inicial suele incluir quimioinmunoterapia intensiva seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), que ha demostrado prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con la quimioterapia estándar. Los regímenes más utilizados en este contexto incluyen esquemas basados en altas dosis de citarabina. La consolidación con TCPH se considera un componente esencial del tratamiento en estos pacientes, aunque la evidencia que sustenta su beneficio en términos de supervivencia global (SG) es limitada y se basa principalmente en estudios retrospectivos.

Sin embargo, la estrategia de quimioinmunoterapia intensiva seguida de TCPH no es factible para un porcentaje importante de pacientes con LCM, especialmente aquellos de edad avanzada o con comorbilidades significativas. Estos pacientes a menudo presentan una tolerancia limitada a la toxicidad asociada a los tratamientos intensivos, lo que requiere la adopción de estrategias terapéuticas menos agresivas.

En pacientes no candidatos a trasplante, las opciones terapéuticas tradicionales se han basado en esquemas de quimioinmunoterapia menos intensivos, como bendamustina y rituximab (BR), o regímenes basados en ciclofosfamida, vincristina y prednisona (R-CVP), o doxorubicina (R-CHOP). Aunque estos regímenes pueden inducir respuestas iniciales favorables, la duración de la respuesta es limitada y la mayoría de los pacientes experimentan recaídas. La terapia de mantenimiento con rituximab tras la inducción ha demostrado prolongar la SLP, pero no necesariamente impacta en la SG.

La identificación de factores pronósticos ha sido crucial para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas en el LCM. El índice pronóstico internacional del LCM (MIPI) es una herramienta ampliamente utilizada que incorpora la edad, el estado funcional (ECOG), la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH), el recuento de leucocitos y el índice Ki-67 para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto. Una versión simplificada del MIPI, conocida como MIPI-c, utiliza solo la edad, el estado funcional y el recuento de leucocitos para simplificar su aplicación clínica. Estos índices permiten estimar el pronóstico del paciente y orientar la elección del tratamiento.

A pesar de los avances en el tratamiento del LCM, este tipo de linfoma se considera incurable, con expectativa de vida limitada y persiste una necesidad médica no cubierta importante. La toxicidad asociada a la quimioinmunoterapia sigue siendo una preocupación, especialmente en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades preexistentes. Además, la resistencia al tratamiento y la recaída son fenómenos frecuentes, lo que subraya la necesidad de estrategias terapéuticas más eficaces y mejor toleradas. La supervivencia global a largo plazo sigue siendo subóptima y, aunque los nuevos agentes han mejorado los resultados, se necesitan opciones terapéuticas que ofrezcan una mayor durabilidad de la respuesta y una mejor calidad de vida.

En este contexto, el desarrollo de terapias dirigidas ha abierto nuevas vías para el tratamiento del LCM. Los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) han demostrado ser eficaces en pacientes con LCM en recaída o refractario, y su incorporación en el tratamiento de primera línea ha generado interés. Estos agentes, al actuar sobre una vía de señalización clave en la proliferación y supervivencia de las células B malignas, ofrecen una alternativa atractiva a la quimioterapia tradicional.

El objetivo principal de este informe es evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de acalabrutinib en combinación con bendamustina y rituximab como tratamiento de primera línea para pacientes con LCM no candidatos a trasplante.

2. Acalabrutinib: mecanismo de acción y evidencia clínica previa

Acalabrutinib es un inhibidor altamente selectivo de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) de segunda generación. La BTK desempeña un papel fundamental en la vía de señalización del receptor de células B (BCR), que es esencial para la supervivencia, proliferación, activación y migración de las células B. La señalización a través del BCR es crucial en la patogénesis del LCM, ya que contribuye al crecimiento descontrolado de las células tumorales y a su capacidad para evadir la apoptosis.

Acalabrutinib ejerce su efecto terapéutico mediante la unión irreversible a la BTK, lo que inhibe su actividad catalítica y bloquea la transmisión de señales a través de la vía del BCR. Esto conduce a una disminución de la proliferación celular, la inducción de la apoptosis y la inhibición de la migración de las células tumorales.

Una característica distintiva de acalabrutinib es su alta selectividad por la BTK en comparación con otros inhibidores de la quinasa, como ibrutinib. Esta mayor selectividad se traduce en un perfil de efectos secundarios "fuera de objetivo" más favorable, lo que reduce el riesgo de eventos adversos asociados a la inhibición de otras quinasas.

La eficacia de acalabrutinib en el LCM ha sido demostrada en varios ensayos clínicos. El estudio ACE-LY-004, un ensayo de fase II de un solo brazo, evaluó la actividad de acalabrutinib como agente único en pacientes con LCM en recaída o refractario (R/R). En este estudio, acalabrutinib demostró una tasa de respuesta global (TRG) del 81%, con una tasa de respuesta completa (RC) del 40%. La mediana de duración de la respuesta fue de 26 meses, lo que indica una actividad duradera. Además, acalabrutinib mostró un perfil de seguridad favorable, con una menor incidencia de eventos adversos cardíacos y hemorrágicos en comparación con ibrutinib.

Se han realizado estudios que evalúan acalabrutinib en combinación con otros agentes en el tratamiento del LCM, con el objetivo de mejorar la eficacia y superar la resistencia al tratamiento. La combinación de acalabrutinib con rituximab ha mostrado resultados prometedores en términos de actividad y tolerabilidad.

Además, un estudio de fase Ib exploró la seguridad y eficacia de acalabrutinib en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en pacientes con LCM sin tratamiento previo o en R/R. Los resultados de este estudio sugirieron que la combinación era factible y mostró una actividad prometedora, con respuestas duraderas y un perfil de seguridad aceptable.

3. Resultados del estudio ECHO

El estudio ECHO (NCT02972840) es un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de acalabrutinib en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en pacientes con LCM sin tratamiento previo que no son considerados candidatos a trasplante autólogo.

El estudio incluyó a 598 pacientes de 65 años o mayores con LCM recién diagnosticado, que fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir acalabrutinib (100 mg por vía oral dos veces al día) o placebo, ambos en combinación con seis ciclos de BR. El régimen BR consistió en bendamustina (90 mg/m² por vía intravenosa en los días 1 y 2 de cada ciclo) y rituximab (375 mg/m² por vía intravenosa en el día 1 de cada ciclo). Los pacientes que lograron una respuesta al tratamiento de inducción recibieron posteriormente mantenimiento con rituximab durante dos años. Se permitió el cruce al brazo de acalabrutinib para los pacientes del brazo de placebo que experimentaron progresión de la enfermedad.

El objetivo primario del estudio fue la SLP según la evaluación del comité de revisión independiente (IRC). Los objetivos secundarios incluyeron la TRG, la SG, la seguridad y los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud.

Las características basales de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 71 años, y la mayoría de los pacientes presentaban un estadio avanzado de la enfermedad (estadio III o IV según la clasificación de Ann Arbor). El índice MIPI simplificado clasificó a la mayoría de los pacientes como de riesgo intermedio o alto. Un porcentaje significativo de pacientes presentaba factores de alto riesgo, como mutaciones TP53 y un índice de proliferación Ki-67 elevado.

Los resultados del estudio ECHO demostraron que acalabrutinib en combinación con BR mejoró significativamente la SLP en comparación con placebo + BR. Con una mediana de seguimiento de 49.8 meses, la mediana de SLP fue de 66.4 meses en el brazo de acalabrutinib + BR en comparación con 49.6 meses en el brazo de placebo + BR (HR = 0.73, IC del 95%: 0.57-0.94; p = 0.0160). El beneficio en la SLP se observó de manera consistente en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con factores de alto riesgo, como mutaciones TP53 y un índice Ki-67 elevado.

La TRG fue similar entre los dos brazos de tratamiento, con un 91.0% en el brazo de acalabrutinib + BR y un 88.0% en el brazo de placebo + BR. En cambio, la tasa de respuesta completa (RC) fue del 66.6% en el brazo de acalabrutinib + BR y del 53.5% en el brazo de placebo + BR. Esto implica que la combinación acalabrutinib + BR mejora la calidad de la respuesta, al alcanzar la RC en mayor porcentaje de pacientes.

En cuanto a la SG, no se observó una diferencia significativa entre los dos brazos de tratamiento (HR = 0.86, IC del 95%: 0.65-1.13; p = 0.27). Sin embargo, es importante destacar que una proporción considerable de pacientes en el brazo de placebo + BR recibió tratamientos posteriores, incluyendo inhibidores de BTK, tras la progresión de la enfermedad. Este factor podría haber atenuado cualquier diferencia potencial en la SG entre los dos brazos de tratamiento.

En términos de seguridad, la combinación de acalabrutinib + BR fue generalmente bien tolerada. Los eventos adversos más comunes fueron neutropenia, trombocitopenia, náuseas, diarrea, fatiga e infecciones del tracto respiratorio superior. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos graves entre los dos brazos de tratamiento.

4. Discusión

Los resultados del estudio ECHO representan un avance significativo en el tratamiento del LCM en pacientes no candidatos a trasplante. La combinación de acalabrutinib + BR demostró una mejora sustancial en la SLP en comparación con placebo + BR, lo que indica un beneficio clínico significativo. Este beneficio se observó de manera consistente en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con factores de alto riesgo, lo que sugiere que acalabrutinib + BR puede ser una opción eficaz para una amplia gama de pacientes con LCM no tratados previamente.

Si bien no se observó una diferencia significativa en la SG, es importante tener en cuenta que una proporción considerable de pacientes en el brazo de placebo + BR recibió tratamientos posteriores, incluyendo inhibidores de BTK, tras la progresión de la enfermedad. Este factor podría haber atenuado cualquier diferencia potencial en la SG entre los dos brazos de tratamiento. Además, el período de seguimiento del estudio puede no haber sido lo suficientemente largo como para detectar diferencias en la SG.

El perfil de seguridad de acalabrutinib + BR fue generalmente manejable, con eventos adversos similares a los observados con BR solo. Esto es importante, ya que la toxicidad sigue siendo una preocupación importante en el tratamiento de pacientes con LCM de edad avanzada o con comorbilidades. La menor incidencia de eventos adversos cardíacos y hemorrágicos en comparación con ibrutinib + BR es un hallazgo notable, ya que estos eventos pueden limitar el uso de ibrutinib en ciertos pacientes.

La combinación de acalabrutinib + BR se compara favorablemente con otras opciones de tratamiento disponibles para pacientes con LCM no candidatos a trasplante. En comparación con ibrutinib + BR, acalabrutinib + BR parece tener un perfil de seguridad más favorable, sin comprometer la eficacia. Sin embargo, es importante destacar que no se han realizado estudios comparativos directos entre acalabrutinib + BR e ibrutinib + BR.

A pesar de estos hallazgos prometedores, es importante reconocer las limitaciones del estudio ECHO. La falta de datos de SG a largo plazo y la posibilidad de un efecto atenuante de los tratamientos posteriores en el brazo de placebo + BR dificultan la evaluación completa del beneficio clínico de acalabrutinib + BR. Además, el estudio se llevó a cabo en plena pandemia COVID-19, lo que ha impactado en los resultados obtenidos. Fruto de ello, las agencias reguladoras han permitido hacer análisis censurando los eventos por COVID-19 y hacer análisis separados, donde siguen demostrando impacto positivo prolongando la supervivencia libre de progresión con significación estadística, y con diferencias en mejor supervivencia global, si bien, esa diferencia aún no ha alcanzado la significación.

Es necesario identificar biomarcadores que permitan predecir la respuesta y la resistencia a acalabrutinib + BR. Recientes actualizaciones han demostrado cómo el beneficio se mantiene incluso en pacientes de alto riesgo, como pacientes con MIPI elevado, mutación TP53 o índice de proliferación Ki-67 >30%. Estos datos demuestran que son todos los pacientes los que se benefician de dicha combinación, y no solo los pacientes de bajo riesgo. Al ser un esquema de tratamiento en el que se contempla acalabrutinib hasta progresión de la enfermedad, es necesario saber que existen pocas opciones para el tratamiento de estos pacientes no candidatos a trasplante en el momento de la progresión de la enfermedad, por lo que uno de los objetivos en ellos es que estos pacientes tengan la mayor SLP posible y el tiempo hasta la siguiente terapia lo más duradero posible.

5. Posicionamiento de la SEHH

En base a la evidencia disponible, la SEHH considera que acalabrutinib en combinación con bendamustina y rituximab representa una opción de tratamiento valiosa y apropiada para pacientes de edad avanzada o no candidatos a trasplante con LCM no tratado previamente.

La combinación ha demostrado una eficacia clínica sustancial en términos de SLP con un perfil de seguridad generalmente aceptable. Acalabrutinib + BR debe considerarse como una opción de tratamiento de primera línea para pacientes con LCM no candidatos a trasplante en todos los pacientes.

La decisión de utilizar acalabrutinib + BR debe tomarse en un contexto multidisciplinario, teniendo en cuenta las características del paciente, las comorbilidades, las preferencias del paciente y la disponibilidad de otras opciones de tratamiento. Es importante informar a los pacientes sobre los beneficios y riesgos del tratamiento.

Se recomienda una estrecha vigilancia de los eventos adversos, especialmente los eventos cardíacos, hemorragias e infecciones. Se necesitan más investigaciones para identificar biomarcadores predictivos y optimizar las estrategias de secuenciación del tratamiento.

En resumen, la SEHH apoya la inclusión de acalabrutinib en combinación con BR en el arsenal terapéutico para el tratamiento del LCM en pacientes no candidatos a trasplante.

Referencias

- 1: Shah BD, Xue M, Furnback W, Yang K. Real-world treatment patterns of Bruton tyrosine kinase inhibitors in mantle cell lymphoma in a community oncology setting. *Future Oncol*. 2025 Oct;21(23):3043-3049. doi: 10.1080/14796694.2025.2554354. Epub 2025 Sep 7. PMID: 40916371; PMCID: PMC12490371.
- 2: Filioglou D, Santa-Cruz N, Leite GSF, Davini DW, Cracchiolo MJ, Baker FL, Husnain M, Simpson RJ, Voudouris V, Katsanis E. A Triple Oral Combination of Bendamustine, Acalabrutinib, and Venetoclax Demonstrates Efficacy Against Mantle Cell Lymphoma In Vitro and In Vivo. *Cancers (Basel)*. 2025 Jun 5;17(11):1889. doi: 10.3390/cancers17111889. PMID: 40507368; PMCID: PMC12153862.
- 3: Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, Paludo J, Chu MP, Kryachok I, Fogliatto L, Cheah CY, Morawska M, Sancho JM, Li Y, Patti C, Forsyth C, Zhang J, Lesley R, Ramadan S, Rule S, Dreyling M; ECHO investigators; ECHO Investigators. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025 Jul 10;43(20):2276-2284. doi: 10.1200/JCO-25-00690. Epub 2025 May 1. PMID: 40311141; PMCID: PMC12225732.
- 4: Phillips T, Wang M, Robak T, Gallinson D, Stevens D, Patel K, Ramadan S, Wun CC, Jurczak W, Smith SD. Safety and efficacy of acalabrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with treatment-naïve or relapsed/refractory mantle cell lymphoma: phase Ib trial. *Haematologica*. 2025 Mar 1;110(3):715-724. doi: 10.3324/haematol.2023.284896. PMID: 39234862; PMCID: PMC11873691.
- 5: Squires P, Puckett J, Ryland KE, Kamal-Bahl S, Raut M, Doshi J, Huntington SF. Real-World Treatment Patterns, Survival, and Economic Burden Among Elderly MCL Patients Previously Treated With cBTKis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024 Oct;24(10):e350-e358.e1. doi: 10.1016/j.clml.2024.05.023. Epub 2024 Jun 4. PMID: 39034204.
- 6: Le Gouill S, Długosz-Danecka M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Smith SD, Doorduijn JK, Panizo C, Shah BD, Davies AJ, Eek R, Jacobsen E, Kater AP, Robak T, Jain P, Calvo R, Tao L, Wang M. Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. *Haematologica*. 2024 Jan 1;109(1):343-350. doi: 10.3324/haematol.2022.282469. PMID: 37470152; PMCID: PMC10772531.
- 7: Patel DA, Wan F, Trinkaus K, Guy DG, Edwin N, Watkins M, Bartlett NL, Cashen A, Fehniger TA, Ghobadi A, Shah NM, Kahl BS. Bendamustine/Rituximab Plus Cytarabine/Rituximab, With or Without Acalabrutinib, for the Initial Treatment of Transplant-Eligible Mantle Cell Lymphoma Patients: Pooled Data From Two Pilot Studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 Jul;23(7):552-560. doi: 10.1016/j.clml.2023.04.003. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37183115.
- 8: Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, Damaj G, Doorduijn JK, Lamy T, Morschhauser F, Panizo C, Shah B, Davies A, Eek R, Dupuis J, Jacobsen E, Kater AP, Le Gouill S, Oberic L, Robak T, Jain P, Frigault MM, Izumi R, Nguyen D, Patel P, Yin M, Długosz-Danecka M. Durable response with single-agent acalabrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Leukemia*. 2019 Nov;33(11):2762-2766. doi: 10.1038/s41375-019-0575-9. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558766.
- 9: Witzig TE, Inwards D. Acalabrutinib for mantle cell lymphoma. *Blood*. 2019 Jun 13;133(24):2570-2574. doi: 10.1182/blood.2019852368. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30967367.