

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CALQUENCE® (Acalabrutinib)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por 6 blisters AL/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-24-052-L01
Fecha de Inscripción:	29 de noviembre de 2024.
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Aclarabutinib (eq.a 129,0 mg maleato de aclarabutinib)	100,0 mg
Manitol	132,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

CALQUENCE está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de las células del manto (LCM), que hayan recibido al menos una terapia anterior.

Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico pequeño

Calquence está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico pequeño (LLP).

Contraindicaciones:

Ninguna.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Infecciones serias y oportunistas

Ha habido infecciones serias y mortales, incluidas las infecciones oportunistas, en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con CALQUENCE.

Hubo infecciones (bacterianas, virales o micóticas) serias o grado 3 o mayor en 19% de los 1029 pacientes expuestos a CALQUENCE en los estudios clínicos, principalmente debido a infecciones de vías respiratorias (11% de todos los pacientes, incluida la neumonía en 6%). [ver Reacciones adversas]. Estas infecciones ocurrieron predominantemente en ausencia de neutropenia grado 3 o 4, y se reportó infección neutropénica en 1.9% de todos los pacientes. Entre las infecciones oportunistas en receptores de CALQUENCE se incluyen, entre otras, reactivación del virus de hepatitis B, neumonía micótica, neumonía por *pneumocystis jiroveci*, reactivación del virus de Epstein-Barr virus, citomegalovirus y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Considerar profilaxis en pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas. Monitorear a los pacientes para buscar signos y síntomas de infección y darles tratamiento pronto.

Hemorragia

Ha habido eventos hemorrágicos serios y mortales en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con CALQUENCE. Ocurrió hemorragia mayor (sangrado serio o grado 3 o mayor o cualquier sangrado en el sistema nervioso central) en 3.0% de los pacientes, y hemorragia mortal en 0.1% de 1029 pacientes expuestos a CALQUENCE en los estudios clínicos. Hubo eventos de sangrado de cualquier grado, excluyendo moretones y petequias, en 22% de los pacientes. [ver Reacciones adversas]]

El uso de agentes antitrombóticos en forma concomitante con CALQUENCE puede incrementar el riesgo de hemorragia. En los estudios clínicos, ocurrió hemorragia mayor en 2.7% de los pacientes que tomaron CALQUENCE sin agentes antitrombóticos y en 3.6% de los que tomaron CALQUENCE con agentes antitrombóticos. Considerar los riesgos y beneficios de los agentes antitrombóticos cuando se coadministran con CALQUENCE. Monitorear a los pacientes para ver signos de sangrado.

Considerar el beneficio-riesgo de suspender CALQUENCE por 3-7 días antes y después de la cirugía, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de sangrado.

Citopenias

Se desarrollaron citopenias grado 3 o 4, tales como neutropenia (23%), anemia (8%), trombocitopenia (7%) y linfopenia (7%), en pacientes con neoplasias hematológicas tratados con CALQUENCE. Se desarrolló neutropenia grado 4 en 12% de los pacientes. [ver Reacciones adversas] Monitorear con hemogramas completos regulares durante el tratamiento. Interrumpir tratamiento, reducir la dosis o descontinuar el tratamiento según sea necesario [ver dosificación y administración].

Segunda neoplasia primaria

Han ocurrido segundas neoplasias primarias, incluidos los cánceres de piel y otros tumores sólidos, en 12% de los 1029 pacientes expuestos a CALQUENCE en los estudios clínicos [ver Reacciones adversas]. La segunda neoplasia primaria más frecuente fue el cáncer de piel, reportado en 6% de los pacientes. Monitorear el cáncer de piel en los pacientes y recomendar proteger a la piel de la exposición al sol.

Fibrilación atrial y palpitaciones

Hubo fibrilación atrial o palpitaciones grado 3 en 1.1% de los 1029 pacientes tratados con CALQUENCE, y se reportó fibrilación atrial o palpitaciones de cualquier grado en 4.1% de todos los pacientes [ver Reacciones adversas]. El riesgo puede aumentare en pacientes con factores de riesgo cardiaco, hipertensión, arritmias previas o infección aguda. Monitorear para ver síntomas de arritmia (tales como palpitaciones, mareos, síncope, disnea) y dar tratamiento apropiado.

Efectos indeseables:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se discuten en mayor detalle en las otras secciones de la etiqueta:

Infecciones serias y oportunistas [ver advertencias y precauciones]
 Hemorragia [ver advertencias y precauciones]
 Citopenias [ver advertencias y precauciones]
 Segunda neoplasia primaria [ver advertencias y precauciones]
 Fibrilación atrial y palpitaciones [ver advertencias y precauciones]

Experiencia en estudios clínicos

Puesto que los estudios clínicos se conducen en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de Advertencias y precauciones reflejan la exposición a CALQUENCE 100 mg aproximadamente cada 12 horas en 1029 pacientes con neoplasias hematológicas. El tratamiento incluye CALQUENCE monoterapia en 820 pacientes en 6 estudios, y CALQUENCE con obinutuzumab en 209 pacientes en 2 estudios. Entre estos receptores de CALQUENCE, 88% estuvieron expuestos por al menos 6 meses y 79% estuvieron expuestos por al menos un año. En esta población de seguridad combinada, las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 30\%$ de los 1029 pacientes fueron anemia, neutropenia, infección de vías respiratorias superiores, trombocitopenia, cefalea, diarrea y dolor musculoesquelético.

Linfoma de células del manto

Los datos de seguridad descritos en esta sección reflejan exposición a CALQUENCE (100 mg aproximadamente cada 12 horas) en 124 pacientes con LCM tratado anteriormente, en el estudio LY-004 [ver Estudios clínicos]. La mediana de duración de tratamiento con CALQUENCE fue de 16.6 (rango: 0.1 a 26.6) meses. En total, 91 (73.4%) pacientes fueron tratados con CALQUENCE por ≥ 6 meses y 74 (59.7%) pacientes fueron tratados por ≥ 1 año.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$), de cualquier grado, fueron anemia, trombocitopenia, cefalea, neutropenia, diarrea, fatiga, mialgia y moretones. El grado 1 de gravedad para los eventos no hematológicos más comunes fue el siguiente: cefalea (25%), diarrea (16%), fatiga (20%), mialgia (15%), y moretones (19%). La reacción adversa no hematológica de grado ≥ 3 más frecuente (reportada en al menos 2% de los pacientes) fue la diarrea.

Se reportaron reducciones de la dosis y discontinuación por cualquier reacción adversa en 1.6% y 6.5% de los pacientes, respectivamente.

Las Tablas 3 y 4 presentan la categoría de frecuencia de las reacciones adversas observadas en los pacientes con LCM tratados con CALQUENCE.

Tabla 3: Reacciones adversas no hematológicas ocurridas en $\geq 5\%$ (todos los grados) de los pacientes con LCM en el estudio LY-004

Sistema corporal Reacciones adversas*	CALQUENCE monoterapia N=124	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos del sistema nervioso		

Cefalea	39	1.6
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	31	3.2
Náuseas	19	0.8
Dolor abdominal	15	1.6
Estreñimiento	15	-
Vómitos	13	1.6
Trastornos generales		
Fatiga	28	0.8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	21	0.8
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Moretones ^a	21	-
Sarpullido ^b	18	0.8
Trastornos vasculares		
Hemorragia ^c	8	0.8
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Epistaxis	6	-

*Según NCI CTCAE versión 4.03.

a Moretones: incluye todos los términos de “moretón”, “contusión”, “petequias”, o “equimosis”

b Sarpullido: incluye todos los términos que contengan “sarpullido”

c Hemorragia: incluye todos los términos que contengan “hemorragia” o “hematoma”

Tabla 4: Reacciones adversas hematológicas reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes con LCM en el estudio LY-004

Reacciones adversas hematológicas*	CALQUENCE monoterapia N=124	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Reducción en la hemoglobina	46	10
Reducción en las plaquetas	44	12
Reducción en los neutrófilos	36	15

*Según NCI CTCAE versión 4.03; con base en mediciones de laboratorio y reacciones adversas.

Hubo aumentos en la creatinina de 1.5 a 3 veces el límite normal superior, en 4.8% de los pacientes.

Leucemia linfocítica crónica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a CALQUENCE (100 mg aproximadamente cada 12 horas, con obinutuzumab o sin él) en 511 pacientes con LLC, a partir de dos estudios clínicos aleatorios controlados [ver Estudios clínicos].

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$), de cualquier grado, en pacientes con LLC, fueron anemia, neutropenia, trombocitopenia, cefalea, infección de vías respiratorias superiores, y diarrea.

ELEVATE-TN

La seguridad de CALQUENCE más obinutuzumab (CALQUENCE+G), CALQUENCE monoterapia, y obinutuzumab más clorambucilo (GC1b) fue evaluada en un estudio aleatorio, multicéntrico, abierto, con control activo, en 526 pacientes con LLC sin tratamiento previo [ver Estudios clínicos].

Los pacientes asignados aleatoriamente a la rama de CALQUENCE+G fueron tratados con CALQUENCE y obinutuzumab en combinación por seis ciclos, luego con CALQUENCE monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Los pacientes iniciaron obinutuzumab en el día 1 del ciclo 2 y continuaron por un total de 6 ciclos. Los pacientes asignados a CALQUENCE monoterapia recibieron CALQUENCE aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. El estudio requería una edad ≥ 65 años o 18 a < 65 años con una Escala de calificación de enfermedad acumulada (CIRS) >6 o depuración de creatinina de 30 a 69 ml/min, transaminasas hepáticas ≤ 3 veces el límite normal superior (LNS) y bilirrubina total ≤ 1.5 veces el LNS, y se les permitió a los pacientes recibir agentes antitrombóticos que no fueran warfarina o antagonistas equivalentes de la vitamina K.

Durante el tratamiento aleatorio, la mediana de duración de la exposición a CALQUENCE en las ramas de CALQUENCE+G y CALQUENCE monoterapia fue de 27.7 meses (rango 0.3 a 40 meses), con 95% y 92% y 89% y 86% de los pacientes con al menos 6 meses y 12 meses de exposición, respectivamente. En la rama de obinutuzumab y clorambucilo, el número mediano de ciclos fue de 6 y 84% de los pacientes recibieron al menos 6 ciclos de obinutuzumab, 70% de los pacientes recibieron al menos 6 ciclos de clorambucilo. Ochenta y cinco por ciento de los pacientes de la rama con CALQUENCE+G recibieron al menos 6 ciclos de obinutuzumab.

En las ramas con CALQUENCE+G y CALQUENCE monoterapia, se reportaron reacciones adversas mortales que ocurrieron en ausencia de progresión de la enfermedad y con inicio dentro de los 30 días posteriores al último tratamiento de estudio, en 2% de cada rama de tratamiento, donde las más frecuentes de estas fueron infecciones. Se reportaron reacciones adversas serias en 39% de los pacientes de la rama con CALQUENCE+G y en 32% de la rama con CALQUENCE monoterapia, principalmente por eventos de neumonía (2.8% a 7%).

En la rama con CALQUENCE+G, las reacciones adversas condujeron a la discontinuación del tratamiento en 11% de los pacientes y a reducciones en la dosis de CALQUENCE en 7% de los pacientes. En la rama con CALQUENCE monoterapia, las reacciones adversas condujeron a la discontinuación en 10% y a la reducción de la dosis en 4% de los pacientes.

Las Tablas 5 y 6 presentan las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio identificadas en el estudio ELEVATE-TN.

Tabla 5: Reacciones adversas comunes ($\geq 15\%$ cualquier grado) con CALQUENCE en pacientes con LLC (ELEVATE-TN)

Sistema corporal Reacción adversa*	CALQUENCE más Obinutuzumab N=178		CALQUENCE Monoterapia N=179		Obinutuzumab más Clorambucilo N=169	
	Todo grado (%)	Grado ≥3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones						
Infección†	69	22‡	65	14‡	46	13‡
Infección de vías respiratorias superiores ^a	39	2.8	35	0	17	1.2
Infección de vías respiratorias inferiores ^b	24	8	18	4.5	7	1.8
Infección del tracto urinario	15	1.7	15	2.8	5	0.6
Trastornos de la sangre y el sistema linfático[§]						
Neutropenia ^c	53	37	23	13	78	50
Anemia ^d	52	12	53	10	54	14
Trombocitopenia ^e	51	12	32	3.4	61	16
Linfocitosis ^f	12	11	16	15	0.6	0.6
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	40	1.1	39	1.1	12	0
Mareos	20	0	12	0	7	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	39	4.5	35	0.6	21	1.8
Náuseas	20	0	22	0	31	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^g	37	2.2	32	1.1	16	2.4
Artralgia	22	1.1	16	0.6	4.7	1.2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga ^h	34	2.2	23	1.1	24	1.2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Moretones ⁱ	31	0	21	0	5	0
Sarpullido ^j	26	2.2	25	0.6	9	0.6
Trastornos vasculares						
Hemorragia ^k	20	1.7	20	1.7	6	0

* Según NCI CTCAE versión 4.03

† Incluye cualquier reacción adversa que implique infección o neutropenia febril

‡ Incluye 3 casos fatales en la rama de CALQUENCE más obinutuzumab, 3 casos fatales en la rama de CALQUENCE monoterapia y 1 caso mortal en la rama de obinutuzumab más clorambucilo

§ Derivados de datos de reacciones adversas y laboratorio

a Infección de vías respiratorias superiores, nasofaringitis y sinusitis

b Incluye neumonía, infección de vías respiratorias inferiores, bronquitis, bronquiolitis, traqueítis, e infección pulmonar

c Incluye neutropenia, reducción del conteo de neutrófilos, y datos de laboratorio relacionados

d Incluye anemia, reducción del conteo de eritrocitos, y datos de laboratorio relacionados

e Incluye trombocitopenia, reducción del conteo de plaquetas, y datos de laboratorio relacionados

f Incluye linfocitosis, aumento del conteo de linfocitos, y datos de laboratorio relacionados

g Incluye dolor de espalda, dolor de huesos, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en extremidad o dolor de la columna vertebral

h Incluye astenia, fatiga, y letargo

i Incluye moretones, contusiones y equimosis

j Incluye sarpullido, dermatitis, y otros términos relacionados

k Incluye hemorragia, hematoma, hemoptisis, hematuria, menorragia, hemartrosis, y epistaxis

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (incidencia de todos los grados <15%) en receptores de CALQUENCE (CALQUENCE en combinación con obinutuzumab y monoterapia) incluyeron:

Neoplasias: segundo cáncer primario (10%), cáncer de piel no melanoma (5%)

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular o palpitaciones (3.6%), hipertensión (5%)

Infección: infección por virus de herpes (6%)

Tabla 6: Anormalidades seleccionadas de laboratorio, no hematológicas ($\geq 15\%$ cualquier grado), nuevas o con empeoramiento contra basal, en pacientes que recibieron CALQUENCE (ELEVATE-TN)

Anormalidad de laboratorio ^{*,a}	CALQUENCE más Obinutuzumab N=178		CALQUENCE Monoterapia N=179		Obinutuzumab más Clorambucilo N=169	
	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Elevación del ácido úrico	29	29	22	22	37	37
Elevación de ALT	30	7	20	1.1	36	6
Elevación de AST	38	5	17	0.6	60	8
Elevación de la	13	0.6	15	0.6	11	0.6

bilirrubina						
--------------------	--	--	--	--	--	--

* Según NCI CTCAE versión 4.03

a Excluye electrolitos

Hubo aumentos en la creatinina de 1.5 a 3 veces el límite normal superior en 3.9% y 2.8% de los pacientes en la rama de CALQUENCE en combinación y en la de monoterapia, respectivamente.

ASCEND

La seguridad de CALQUENCE en pacientes con LLC recaído o refractario se evaluó en un estudio aleatorio abierto (ASCEND) [ver Estudios clínicos]. El estudio matriculó a pacientes con LLC en recaída o refractario luego de al menos una terapia anterior y requirió transaminasas hepáticas ≤ 2 veces el límite normal superior (LNS), bilirrubina total ≤ 1.5 veces el LNS, y una depuración estimada de creatinina ≥ 30 ml/min. El estudio excluyó a pacientes con un conteo absoluto de neutrófilos $< 500/\mu\text{l}$, conteo de plaquetas $< 30,000/\mu\text{l}$, tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina activado > 2 veces el LNS, enfermedad cardiovascular significativa o con requerimiento de inhibidores o inductores fuertes del CYP3A. Se les permitió a los pacientes recibir agentes antitrombóticos que no fueran warfarina o un antagonista de vitamina K equivalente.

En ASCEND, 154 pacientes recibieron CALQUENCE (100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable), 118 recibieron idelalisib (150 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable) con hasta 8 infusiones de un producto de rituximab, y 35 recibieron hasta 6 ciclos de bendamustina y un producto de rituximab. La mediana de edad global fue de 68 años (rango: 32-90); 67% fueron hombres; 92% de raza blanca; y 88% con un estado de desempeño ECOG de 0 o 1.

En la rama con CALQUENCE, hubo reacciones adversas serias en 29% de los pacientes. Las reacciones adversas serias en $> 5\%$ de los pacientes que recibieron CALQUENCE incluyeron infección de vías respiratorias inferiores (6%). Hubo reacciones adversas mortales en los 30 días posteriores a la última dosis de CALQUENCE en 2.6% de los pacientes, tales como segundo cáncer primario e infección.

Entre los receptores de CALQUENCE, hubo discontinuación permanente debida a una reacción adversa en 10% de los pacientes, y la más frecuente fue por segundo cáncer primario, seguido por infecciones. Las reacciones adversas condujeron a interrupciones en la dosis de CALQUENCE en 34% de los pacientes, principalmente debido a infecciones de vías respiratorias, seguidas de neutropenia, y hubo reducciones de la dosis en 3.9% de los pacientes.

En la Tabla 7 se describen algunas reacciones adversas seleccionadas y las anormalidades no hematológicas de laboratorio se presentan en la Tabla 8. Estas tablas reflejan la exposición a CALQUENCE con una mediana de duración de 15.7 meses, con 94% de los pacientes en tratamiento por más de 6 meses y 86% de los pacientes en tratamiento por más de 12 meses. La mediana de duración de exposición a idelalisib fue de 11.5 meses con 72% de los pacientes en tratamiento por más de 6 meses y 48% de los pacientes en tratamiento por más de 12 meses. Ochenta y tres por ciento de los pacientes completaron 6 ciclos de bendamustine y producto de rituximab.

Tabla 7: Reacciones adversas frecuentes ($\geq 15\%$ cualquier grado) con CALQUENCE en pacientes con LLC (ASCEND)

Sistema corporal	CALQUENCE	Idelalisib más de producto	Bendamustina más producto
-------------------------	------------------	-----------------------------------	----------------------------------

Reacción adversa*	N=154		rituximab N=188		de rituximab N=35	
	Todo grado (%)	Grado ≥3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones						
Infección†	56	15‡	65	28‡	49	11
Infección de vías respiratorias superiores§	29	1.9	26	3.4	17	2.9
Infección de vías respiratorias inferiores ^a	23	6	26	15	14	6
Trastornos de la sangre y el sistema linfático^b						
Neutropenia ^c	48	23	79	53	80	40
Anemia ^d	47	15	45	8	57	17
Trombocitopenia ^e	33	6	41	13	54	6
Linfocitosis ^f	26	19	23	18	2.9	2.9
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	22	0.6	6	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea ^g	18	1.3	49	25	14	0
Trastornos vasculares						
Hemorragia ^h	16	1.3	5	1.7	6	2.9
Trastornos generales						
Fatiga ⁱ	15	1.9	13	0.8	31	6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^j	15	1.3	15	1.7	2.9	0

* Según NCI CTCAE versión 4.03

† Incluye cualquier reacción adversa que implique infección o neutropenia febril

‡ Incluye 1 caso mortal en la rama de CALQUENCE monoterapia y 1 caso mortal en la rama de Idelalisib más rituximab.

§ Infección de vías respiratorias superiores, rinitis y nasofaringitis

^a Incluye neumonía, infección de vías respiratorias inferiores, bronquitis, bronquiolitis, traqueítis, e infección pulmonar

^b Derivados de datos de reacciones adversas y laboratorio

^c Incluye neutropenia, reducción del conteo de neutrófilos, y datos de laboratorio relacionados

^d Incluye anemia, reducción del conteo de eritrocitos, y datos de laboratorio relacionados

^e Incluye trombocitopenia, reducción del conteo de plaquetas, y datos de laboratorio relacionados

^f Incluye linfocitosis, aumento del conteo de linfocitos, y datos de laboratorio relacionados

g Incluye colitis, diarrea y enterocolitis

h Incluye hemorragia, hematoma, hemoptisis, hematuria, menorragia, hemartrosis, y epistaxis

i Incluye astenia, fatiga, y letargo

j Incluye dolor de espalda, dolor de pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor en extremidad, mialgia, dolor de la columna vertebral y dolor de huesos.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (incidencia de todos los grados <15%) en receptores de CALQUENCE incluyeron:

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo: moretones (10%), sarpullido (9%)

Neoplasias: segundo cáncer primario (12%), cáncer de piel no melanoma (6%)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia (8%)

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular o palpitaciones (5%), hipertensión (3.2%)

Infección: infección por virus de herpes (4.5%)

Tabla 8: Anormalidades seleccionadas de laboratorio, no hematológicas ($\geq 10\%$ cualquier grado), nuevas o con empeoramiento contra basal, en pacientes que recibieron CALQUENCE (ASCEND)

Anormalidad de laboratorio ^a	CALQUENCE N=154		Idelalisib más de producto de rituximab N=188		Bendamustina más producto de rituximab N=35	
	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)	Todo grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Elevación del ácido úrico	15	15	11	11	23	23
Elevación de ALT	15	1.9	59	23	26	2.9
Elevación de AST	13	0.6	48	13	31	2.9
Elevación de la bilirrubina	13	1.3	16	1.7	26	11

Según NCI CTCAE versión 5

a Excluye electrolitos

Hubo aumentos en la creatinina de 1.5 a 3 veces el LNS en 1.3% de los pacientes que recibieron CALQUENCE.

Posología y modo de administración:

Dosis recomendada

CALQUENCE como monoterapia

Para pacientes con LCM, LLC, o LLP, la dosis recomendada de CALQUENCE es de 100 mg por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

CALQUENCE en combinación con Obinutuzumab

Para pacientes con LLC o LLP sin tratamiento previo, la dosis recomendada de CALQUENCE es de 100 mg por vía oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Iniciar CALQUENCE en el Ciclo 1 (cada ciclo es de 28 días). Iniciar obinutuzumab en el Ciclo 2 para un total de 6 ciclos y referirse a la información para prescribir obinutuzumab para ver la dosis recomendada. Administrar CALQUENCE antes de obinutuzumab si se dan el mismo día.

Advertir a los pacientes que traguen el comprimido entero con agua. Advertir a los pacientes que no mastiquen, muelan, disuelvan o corten los comprimidos. CALQUENCE se puede tomar con alimentos o sin ellos. Si se retrasa una dosis de CALQUENCE más de 3 horas, debe saltarse y tomarse la siguiente dosis a su hora regular. No tomar comprimidos extra de CALQUENCE para compensar por dosis perdidas.

Dosis recomendada para interacciones farmacológicas

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores o inductores de CYP3A

Se describen en la Tabla 1 [ver Interacciones farmacológicas (7)].

Tabla 1: Modificaciones recomendadas en la dosis para uso con inhibidores o inductores de CYP3A

CYP3A	Fármaco coadministrado	Uso recomendado de CALQUENCE
Inhibición	Inhibidor fuerte de CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si alguno de estos inhibidores se va a usar por corto plazo (como anti-infecciosos por hasta siete días), interrumpir CALQUENCE. Después de suspender el inhibidor potente de CYP3A durante al menos 24 horas, reanude la dosis anterior de CALQUENCE.
	Inhibidor moderado de CYP3A	Reduzca CALQUENCE 100 mg cada 12 horas a 100mg una vez al día
Inducción	Inductor fuerte de CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si no se pueden evitar estos inductores, aumentar la dosis de CALQUENCE a 200 mg aproximadamente cada 12 horas.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas en la dosis de CALQUENCE para las reacciones adversas grado 3 o mayor se brindan en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones recomendadas en la dosis por reacciones adversas

Evento	Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial = 100 mg)
--------	--------------------------------	--

		aproximadamente cada 12 horas)
Toxicidades no hematológicas grado 3 o mayores Trombocitopenia grado 3 con sangrado Trombocitopenia grado 4 o Neutropenia grado 4 que dure por más de 7 días	Primera y segunda	Interrumpir CALQUENCE. Cuando la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel basal, se puede reiniciar CALQUENCE a 100 mg aproximadamente cada 12 horas.
	Tercera	Interrumpir CALQUENCE. Cuando la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel basal, se puede reiniciar CALQUENCE a una frecuencia reducida de 100 mg una vez al día.
	Cuarta	Descontinuar CALQUENCE

Reacciones adversas calificadas por los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE).

Referirse a la información para prescribir obinutuzumab para el manejo de las toxicidades por obinutuzumab.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidos recubiertos: 100 mg de acalabrutinib, naranja, ovalado, recubierto con película, biconvexo, grabado con "ACA 100" en un lado y liso en el otro.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

.Efecto de otras drogas en CALQUENCE

Inhibidores fuertes de CYP3A	
Impacto clínico	La coadministración de CALQUENCE con un inhibidor fuerte de CYP3A aumentó las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib [ver farmacología clínica]. Las mayores concentraciones de acalabrutinib pueden resultar en mayor toxicidad.
Prevención o mantenimiento	Evitar la coadministración de inhibidores fuertes de CYP3A con CALQUENCE. Alternativamente, si se va a usar el inhibidor por un tiempo corto, interrumpir CALQUENCE [ver Posología y Administración].
Inhibidores moderados de CYP3A	
Impacto clínico	La coadministración de CALQUENCE con un inhibidor moderado de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib [ver farmacología clínica]. Las mayores concentraciones de acalabrutinib pueden resultar en mayor toxicidad.
Prevención o	Reducir la dosis de CALQUENCE cuando se co-administre con un

mantenimiento	inhibidor moderado de CYP3A. [ver Posología y Administración].
Inductores fuertes de CYP3A	
Impacto clínico	La coadministración de CALQUENCE con un inductor fuerte de CYP3A redujo las concentraciones plasmáticas de acalabrutinib [ver farmacología clínica]. Las menores concentraciones de acalabrutinib pueden reducir la actividad de CALQUENCE.
Prevención o mantenimiento	Evitar la coadministración de inductores fuertes de CYP3A con CALQUENCE. Si no puede evitarse el inductor fuerte de CYP3A, aumentar la dosis de acalabrutinib. [ver Posología y Administración].

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen de los riesgos

A partir de los hallazgos en animales, CALQUENCE puede causar daño fetal y distocia cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en mujeres embarazadas para saber el riesgo asociado al fármaco. En estudios de reproducción animal, la administración de acalabrutinib a animales durante la organogénesis resultó en distocia en ratas y en menor crecimiento fetal en conejos a exposiciones maternas (ABC) 2 veces mayores a las de los pacientes, a la dosis recomendada de 100 mg aproximadamente cada 12 horas (ver Datos). Recomendar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo estimado de defectos importantes de nacimiento y abortos espontáneos para la población indicada es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EUA, el riesgo de fondo estimado de defectos importantes de nacimiento y abortos espontáneos, en embarazos clínicamente reconocidos, es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario fetal en ratas hembras, se administró acalabrutinib por vía oral a dosis de hasta 200 mg/kg/día, comenzando 14 días antes del apareamiento hasta el día gestacional [DG] 17. No se observaron efectos en el desarrollo embrionario fetal ni en la supervivencia. El ABC a 200 mg/kg/día ratas preñadas fue aproximadamente de 9 veces el ABC en pacientes a la dosis asignada al azar de 100 mg aproximadamente cada 12 horas. La presencia de acalabrutinib y su metabolito activo fueron confirmadas en el plasma fetal de las ratas.

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en conejos, se les administró acalabrutinib a animales preñadas a dosis de hasta 200 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis (DG 6-18). La administración de acalabrutinib a dosis \geq 100 mg/kg/día produjo toxicidad materna y 100 mg/kg/día resultaron en menores pesos corporales fetales y en un retraso en la osificación del esqueleto. El ABC a 100 mg/kg/día en conejas preñadas fue de aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 horas.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, se administró acalabrutinib oralmente a ratas preñadas durante la organogénesis, el parto y la lactancia, a dosis de 50, 100 y 150

mg/kg/día. Se observaron distocia (parto prolongado o difícil) y mortalidad de las crías a dosis ≥ 100 mg/kg/día. El ABC a 100 mg/kg/día en ratas preñadas fue aproximadamente 2 veces el ABC en pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 horas. También se observaron papilas renales subdesarrolladas en las crías de la generación F1 a 150 mg/kg/día con una ABC aproximadamente 5 veces el ABC en pacientes a 100 mg aproximadamente cada 12 horas.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay datos disponibles sobre la presencia de acalabrutinib o de su metabolito activo en la leche humana, sobre sus efectos en el niño amamantado o en la producción de leche. Acalabrutinib y su metabolito activo estuvieron presentes en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas a CALQUENCE en un niño amamantado, debe aconsejarse a las mujeres que no den lactancia mientras toman CALQUENCE y por al menos 2 semanas luego de la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

CALQUENCE puede causar daño embriofetal y distocia cuando se le administra a mujeres embarazadas [ver Uso en Poblaciones específicas]

Pruebas de Embarazo

Se recomienda hacer prueba de embarazo a mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar la terapia con CALQUENCE.

Anticoncepción

Mujeres

Aconsejar a las pacientes mujeres con potencial reproductivo que usen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con CALQUENCE y por al menos una semana luego de la última dosis de CALQUENCE. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente del daño potencial para el feto.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CALQUENCE en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 929 pacientes con LLC o LCM en los estudios clínicos de CALQUENCE, 68% tenían 65 años o más, y 24% tenían 75 años o más. Entre los pacientes de 65 años o mayores, 59% tuvieron reacciones adversas grado 3 o mayor y 39% tuvieron reacciones adversas serias. Entre los pacientes menores de 65 años, 45% tuvieron reacciones adversas grado 3 o mayor y 25% tuvieron reacciones adversas serias. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los menores.

Disfunción hepática

Evitar la administración de CALQUENCE en pacientes con disfunción hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda ajustar la dosis de CALQUENCE en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B). No se ha evaluado la seguridad de CALQUENCE en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. [ver Farmacología Clínica].

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No existe un tratamiento específico para una sobredosis, abuso o adicción con CALQUENCE. Si se produce una sobredosis, abuso o adicción, el paciente debe recibir tratamiento de apoyo con el control adecuado según sea necesario.

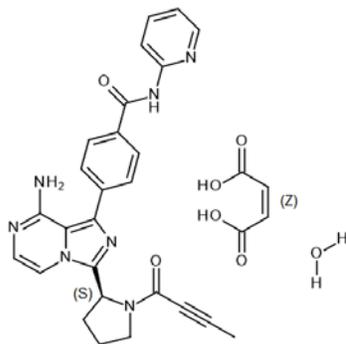
Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01EL02

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01E: Inhibidores de proteína quinasa; L01EL: Inhibidores de la tirosin quinasa Bruton's

CALQUENCE (acalabrutinib) es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). La fórmula molecular de acalabrutinib maleato es $C_{26}H_{23}N_7O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$, y su peso molecular es 599.59. Su nombre químico es 4-{8-amino-3-[(2S)-1-(but-2-inoil)pirrolidina-2-il]imidazo[1,5-a]pirazina-1-yl)}-N-(piridina-2-il)benzamida (2Z-2 hidrato de ácido butenodioico).

La estructura química de acalabrutinib se muestra a continuación:



Acalabrutinib maleato es un polvo blanco a amarillo cuya solubilidad depende del pH. Es libremente soluble en agua a valores de pH por debajo de 3 y prácticamente insoluble a valores de pH superiores a 6.

CALQUENCE comprimido recubierto para administración oral. Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de acalabrutinib (equivalente a 129mg de acalabrutinib maleato). Ingredientes inactivos del núcleo del comprimido son hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio. El recubrimiento del comprimido consiste en copovidona, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, hipromelosa, triglicéridos de cadena media, polietilenglicol 3350, agua purificada y dióxido de titanio.

Mecanismo de acción

Acalabrutinib es un inhibidor de la tirosin quinasa de Bruton BTK de molécula pequeña. Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo que provoca una inhibición de la actividad enzimática de la BTK. La BTK es una molécula de señalización del receptor de antígeno de los linfocitos B (BCR) y de las vías de receptores de citocinas. En las células B, la señalización de la BTK resulta en la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de las células B. En estudios no clínicos, acalabrutinib inhibió la activación mediada por BTK de proteínas de señalización cascada abajo, CD86 y CD69, e inhibió la proliferación de células B malignas y el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto en ratones.

Farmacodinámica

En pacientes con neoplasias de linfocitos B dosificados con - 100 mg aproximadamente cada 12 horas, la mediana de ocupación en estado estable de la BTK de $\geq 95\%$ en sangre periférica se mantuvo por más de 12 horas, lo que resultó en una inactivación de la BTK a lo largo del intervalo de dosificación recomendado.

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 4 veces mayor que la dosis recomendada aprobada, CALQUENCE no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Acalabrutinib exhibe proporcionalidad con la dosis y tanto acalabrutinib como su metabolito activo, ACP-5862, aumentan su exposición con la dosis, dentro de un rango de 75 a 250 mg (0.75 a 2.5 veces la dosis única aprobada recomendada) en pacientes con neoplasias de células B. A la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día, la media geométrica (% coeficiente de variación [CV]) diaria del área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco en el tiempo (ABC_{24h}) y la concentración plasmática diaria (C_{max}) de acalabrutinib fueron 1843 (38%) ng·h/ml y 563 (29%) ng/ml, respectivamente, y las de ACP-5862 fueron 3947 (43%) ng·h/ml y 451 (52%) ng/ml, respectivamente.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media geométrica de acalabrutinib fue del 25%. La mediana (mín., máx.) del tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fue de 0,5 (0,2, 3,0) horas y 0,75 (0,5, 4,0) horas, respectivamente.

Efecto de los alimentos

En sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de acalabrutinib dosis única aprobada con una comida alta en grasa y alta en calorías (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidrato, 59 gramos de grasa y 39 gramos de proteína) no afectó el ABC media en comparación con una dosis en ayunas. La C_{max} resultante se redujo en 54% y el T_{max} se retrasó 1-2 horas.

Distribución

La media geométrica (% CV) del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fue de aproximadamente 101 (52 %) L y 67 (32 %) L, respectivamente. La proteína plasmática humana de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fueron 97,5 % y 98,6 %, respectivamente. La proporción media de sangre a plasma de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fue de 0,8 y 0,7, respectivamente.

Eliminación

La media geométrica (% CV) de la vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fue de 1,4 (50 %) horas y 6,4 (37 %) horas, respectivamente. La media geométrica (%CV) del aclaramiento oral aparente (CL/F) de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, fue de 71 (35 %) l/h y 13 (42 %) l/h, respectivamente.

Metabolismo

Acalabrutinib es metabolizado predominantemente por enzimas del CYP3A y, en menor grado, por conjugación con glutatión e hidrólisis de amidas. Se identificó el ACP-5862 como el principal metabolito activo en plasma, con una media geométrica de exposición (ABC) aproximadamente 2 a 3 veces mayor que la exposición a acalabrutinib. ACP-5862 es aproximadamente 50% menos potente que acalabrutinib en cuanto a la inhibición de la BTK.

Excreción

Luego de la administración de una dosis única radiomarcada de 100 mg en sujetos sanos, el 84% de la dosis se recuperó en las heces (<2% sin cambio) y el 12% de la dosis se recuperó en la orina (<2% sin cambio).

Poblaciones específicas

No tuvieron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, la edad (32 a 90 años), el sexo, la raza (caucásica, afroamericana) ni el peso corporal (40 a 149 kg), o insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe \geq 30 ml/min/1,73 m² y TFGe < 89 ml/min/1,73 m², según lo estimado por MDRD (modificación de la dieta en la ecuación de la enfermedad renal)). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (TFGe < 29 ml/min/1,73 m², MDRD) o la insuficiencia renal que requiere diálisis sobre la farmacocinética de acalabrutinib.

Pacientes con Disfunción hepática

El ABC de acalabrutinib aumentó 1.9 veces en sujetos con disfunción hepática leve (Child-Pugh clase A), 1.5 veces en sujetos con disfunción hepática moderada (Child-Pugh clase B) y 5.3 veces en sujetos con disfunción hepática grave (Child-Pugh clase C), en comparación con los sujetos con función hepática normal. No se observó diferencia PK clínicamente relevante en ACP-5862 en sujetos con disfunción hepática grave (Child-Pugh clase C), comparados con sujetos con función hepática normal. No se observaron diferencias PK clínicamente relevantes en acalabrutinib y ACP-5862 en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (bilirrubina total menor e igual al límite normal superior [LNS] y AST mayor que LNS, o bilirrubina total mayor que LNS y cualquier AST) en relación con pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST dentro del LNS).

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Inhibidores potentes de CYP3A: la administración concomitante de acalabrutinib con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A) aumenta la C_{máx} de acalabrutinib en 3,9 veces y el AUC en 5,1 veces en sujetos sanos.

Inhibidores moderados de CYP3A: Se prevé que la administración conjunta de acalabrutinib con eritromicina (inhibidor moderado de CYP3A), fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A), diltiazem (inhibidor moderado de CYP3A) aumente la C_{max} y el AUC de acalabrutinib en aproximadamente 2 a 3 veces.

Inductores potentes de CYP3A: la administración concomitante de acalabrutinib con rifampicina (inductor potente de CYP3A) disminuyó la C_{max} de acalabrutinib en un 68 % y el AUC en un 77 % en sujetos sanos.

Agentes reductores de ácido: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de acalabrutinib cuando se administró junto con rabeprazol (inhibidor de la bomba de protones).

Estudios in vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): Acalabrutinib es un inhibidor de CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2C9, pero no de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2D6. El metabolito activo de acalabrutinib, ACP-5862, es un inhibidor de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, pero no de CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6 o CYP3A4/5. Acalabrutinib es un inductor de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. El metabolito activo de acalabrutinib, ACP-5862, es un inductor de CYP3A4.

Enzimas de uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferasa (UGT): Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, no son inhibidores de UGT1A1 o UGT2B7.

Sistema transportador: Acalabrutinib es un inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), pero no de la proteína 1 de extrusión de toxinas y fármacos múltiples (MATE1). El metabolito activo de acalabrutinib, ACP-5862, es un inhibidor de MATE1, pero no de BCRP. Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, no son inhibidores de la glicoproteína P (P-gp), el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3 o MATE2-K.

Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, son sustratos de P-gp y BCRP. Acalabrutinib no es un sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 o OATP1B3. El metabolito activo de acalabrutinib, ACP-5862, no es un sustrato de OATP1B1 o OATP1B3.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad

No se han conducido estudios de carcinogenicidad con acalabrutinib.

Acalabrutinib no fue mutagénico en un ensayo *in vitro* de mutación bacteriana inversa (AMES) ni clastogénico en un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en linfocitos humanos ni en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratas.

En un estudio de fertilidad en ratas, no hubo efectos de acalabrutinib en las ratas macho, a exposiciones de 11 veces ni en hembras a exposiciones de 9 veces el ABC observada en pacientes con la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Linfoma de células del manto

La eficacia de CALQUENCE se basó en el estudio LY-004, titulado “Un estudio abierto, fase 2, ACP-196 en sujetos con linfoma de células del manto” (NCT02213926). El estudio LY-004 matriculó un total de 124 pacientes con LCM, que hubieran recibido al menos una terapia anterior.

La mediana de edad fue de 68 (rango 42 a 90) años, 80% fueron hombres, y 74% fueron de raza blanca. En la línea basal, 93% de los pacientes tenían un estado de desempeño ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico era de 46.3 meses y la mediana del número de tratamientos previos era de 2 (rango 1 a 5), entre los cuales se incluyó un 18% con trasplante de células madre anterior. Los pacientes que recibieron tratamiento anterior con inhibidores de BTK fueron excluidos. Los regímenes anteriores más frecuentes fueron a base de CHOP (52%) y ARA-C (34%). Al momento basal, 37% de los pacientes tenían al menos un tumor con un diámetro máximo ≥ 5 cm, 73% tenían compromiso fuera de los ganglios, entre los cuales 51% tenían compromiso de médula ósea. El puntaje MIPI simplificado (que incluye edad, puntaje ECOG, deshidrogenasa de lactato basal y conteo de leucocitos) fue intermedio en 44% y alto en 17% de los pacientes.

CALQUENCE fue administrado por vía oral a 100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. La mediana de intensidad de la dosis fue de 98.5%. El resultado de eficacia principal del estudio LY-004 fue la tasa de respuesta objetiva y la mediana de seguimiento fue de 15.2 meses

Tabla 9: Resultados de eficacia en pacientes con LCM en el estudio LY-004

	Evaluado por el investigador	Evaluado por comité independiente de revisión
--	-------------------------------------	--

	N=124	(CIR) N=124
Tasa de respuesta objetiva (TRO)*		
TRO (%) [IC al 95%]	81 [73, 87]	80 [72, 87]
Respuesta completa (%) [IC al 95%]	40 [31, 49]	40 [31, 49]
Respuesta parcial (%) [IC al 95%]	41 [32, 50]	40 [32, 50]
Duración de la respuesta (DdR)		
Mediana de DdR en meses [rango]	NE [1+ a 20+]	NE [0+ a 20+]

*Según clasificación de Lugano 2014.

IC= intervalo de confianza; NE=no estimable; + indica observaciones censuradas.

La mediana de tiempo hasta la mejor respuesta fue de 1.9 meses.

Linfocitosis

Al iniciar CALQUENCE, hubo un aumento temporal en los conteos de linfocitos (definido como un aumento en el conteo absoluto de linfocitos (CAL) $\geq 50\%$ desde basal y una evaluación postbasal $\geq 5 \times 10^9$) en 31.5% de los pacientes en el estudio LY-004. La mediana de tiempo hasta el inicio de la linfocitosis fue de 1.1 semana y la mediana de duración de la linfocitosis fue de 6.7 semanas.

Leucemia linfocítica crónica

La eficacia de CALQUENCE en pacientes con LLC se demostró en dos estudios aleatorios controlados. La indicación de CALQUENCE incluye pacientes con LLP porque es la misma enfermedad.

ELEVATE-TN

La eficacia de CALQUENCE se evaluó en el estudio ELEVATE-TN, un estudio aleatorio, multicéntrico, abierto, con control activo, de 3 ramas de CALQUENCE en combinación con obinutuzumab, CALQUENCE monoterapia, y obinutuzumab en combinación con clorambucilo, en 535 pacientes con leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo (NCT02475681). Se matricularon pacientes de 65 años o mayores o de 18 a 65 años de edad con una Escala de calificación de enfermedad acumulada (CIRS) >6 o depuración de creatinina 30 a 69 ml/min. El estudio también requería que las transaminasas hepáticas fueran ≤ 3 veces el límite normal superior (LNS) la bilirrubina total ≤ 1.5 veces el LNS, y excluyó a pacientes con transformación de Richter.

Los pacientes fueron asignados al azar a una razón de 1:1:1 en 3 ramas, para recibir:

CALQUENCE más obinutuzumab (CALQUENCE+G): se administró CALQUENCE 100 mg aproximadamente cada 12 horas, comenzando el día 1 del ciclo 1, hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Obinutuzumab se administró comenzando en el día 1 del ciclo 2, por un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró obinutuzumab 1000 mg en los días 1 y 2 (100 mg el día 1 y 900 mg el día 2), 8 y 15 del ciclo 2, seguido por 1000 mg el día 1 de los ciclos 3 al 7. Cada ciclo fue de 28 días.

CALQUENCE monoterapia: se administró CALQUENCE 100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

Obinutuzumab más clorambucilo (GC1b): se administró obinutuzumab y clorambucilo por un máximo de 6 ciclos de tratamiento. Se administró obinutuzumab 1000 mg por vía intravenosa en los días 1 y 2 (100 mg el día 1 y 900 mg el día 2), 8 y 15 del ciclo 1, seguido por 1000 mg el día 1 de los ciclos 2 al 6. Se administró clorambucilo 0.5 mg/kg por vía oral en los días 1 y 15 de los ciclos 1 al 6. Cada ciclo fue de 28 días.

La asignación aleatoria fue estratificada por la condición de mutación con delección 17p, por estado de desempeño ECOG (0 o 1 versus 2), y por región geográfica. En total, 535 pacientes fueron asignados al azar, 179 a CALQUENCE+G, 179 a CALQUENCE monoterapia, y 177 a GClb. La mediana global de edad fue de 70 años (rango: 41 a 91 años), 47% tenían enfermedad estadio Rai III o IV, 14% tenían delección 17p o mutación TP53, 63% de los pacientes tenían un IGVH no mutado, y 18% tenían delección 11q. Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre las ramas de tratamiento.

La eficacia se basó en la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por un comité independiente de revisión (CIR). La mediana de curación del seguimiento fue de 28.3 meses (rango: 0.0 a 40.8 meses). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 10. Las curvas de Kaplan-Meier de la SLP se muestran en la Figura 1.

Tabla 10. Resultados de eficacia por el CIR en pacientes con LLC – población ITT (ELEVATE-TN)

	CALQUENCE más Obinutuzumab N=179	CALQUENCE Monoterapia N=179	Obinutuzumab más Clorambucilo N=177
Sobrevida libre de progresión^a			
Número de eventos, n (%)	14 (8)	26 (15)	93 (53)
Progresión de la enfermedad, n (%)	9 (5)	20 (11)	82 (46)
Eventos de muerte, n (%)	5 (3)	6 (3)	11 (6)
Mediana (IC al 95%), meses ^b	NE	NE (34, NE)	22.6 (20, 28)
HR ^c (IC al 95%)	0.10 (0.06, 0.17)	0.20 (0.13, 0.30)	-
Valor p ^d	< 0.0001	< 0.0001	-
Tasa de respuesta objetiva^a (RC + RCi + RPn + RP)			
TRO, n (%)	168 (94)	153 (86)	139 (79)
(IC al 95%)	(89, 97)	(80, 90)	(72, 84)
Valor p ^e	< 0.0001	0.0763	-
RC, n (%)	23 (13)	1 (1)	8 (5)
RCi, n (%)	1 (1)	0	0
RPn, n (%)	1 (1)	2 (1)	3 (2)
RP, n (%)	143 (80)	150 (84)	128 (72)

ITT=intención de tratamiento; IC= intervalo de confianza; HR= razón de riesgos; NE=no estimable; RC= respuesta completa; RCi= respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma; RPn = respuesta parcial en ganglios; RP = respuesta parcial.

a Según criterios del Taller Internacional de LLC 2008 (IWCLL).

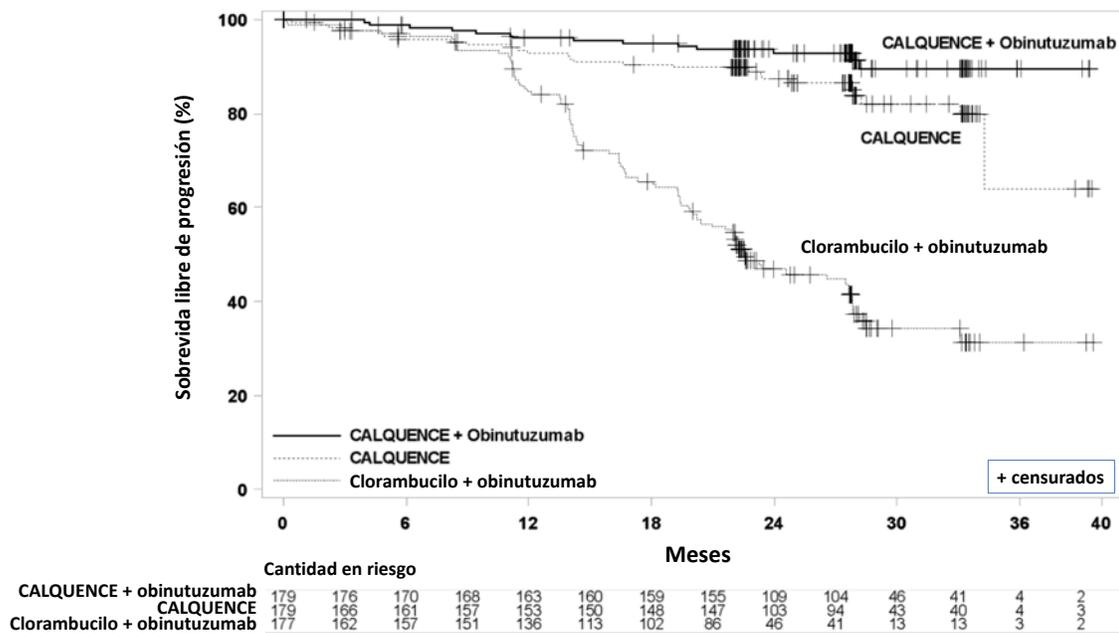
b Estimado Kaplan-Meier.

c Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox. Ambas razones de riesgo se comparan con la rama con obinutuzumab y clorambucilo.

d Basado en una prueba estratificada de rangos logarítmicos, con un nivel alfa de 0.012 derivado de la función de gasto alfa con el método de O'Brien-Fleming.

e Con base en una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel, para la comparación de la rama de obinutuzumab y clorambucilo.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de la SLP evaluada por el CIR en pacientes con LLC en ELEVATE-TN



Con una mediana de seguimiento de 28.3 meses, no se alcanzó la mediana de sobrevida global en ninguna de las ramas, pues menos de 10% de los pacientes sufrieron un evento.

ASCEND

La eficacia de CALQUENCE en pacientes con LLC en recaída o refractario se basó en un estudio multicéntrico, aleatorio y abierto (ASCEND; NCT02970318). El estudio matriculó a 310 pacientes con LLC en recaída o refractario luego de al menos una terapia sistémica anterior. El estudio excluyó a pacientes con enfermedad transformada, leucemia prolinfocítica, o tratamiento anterior con venetoclax, un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, o con un inhibidor de fosfoinositida-3 cinasa.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una razón de 1:1 ratio para recibir:

CALQUENCE 100 mg aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable, o

A elección del investigador:

- Idelalisib más un producto de rituximab (IR): Idelalisib 150 mg oral aproximadamente cada 12 horas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable, en combinación con 8 infusiones de un producto de rituximab (375 mg/m² intravenoso el día 1 del ciclo 1, seguido por 500 mg/m² cada 2 semanas por 4 dosis y luego cada 4 semanas por 3 dosis), con una duración de ciclo de 28.

- Bendamustine más un producto de rituximab (BR): Bendamustine 70 mg/m² intravenoso (días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días), en combinación con un producto de

rituximab (375 mg/m² intravenoso en el día 1 del ciclo 1, luego 500 mg/m² en el día 1 de los ciclos subsiguientes), por hasta 6 ciclos.

La asignación aleatoria fue estratificada por condición de nutación por delección 17p, por estado de desempeño ECOG (0 o 1 versus 2), y por número de terapias anteriores (1 a 3 versus ≥ 4). De 310 pacientes en total, 155 fueron asignados a CALQUENCE monoterapia, 119 a IR, y 36 a BR. La mediana global de edad fue de 67 años (rango: 32 a 90 años), 42% tenían enfermedad estadio Rai III o IV, 28% tenían delección 17p o mutación TP53, 78% de los pacientes tenían un IGVH no mutado, y 27% tenían delección 11q. La rama con CALQUENCE tuvo una mediana de 1 terapia anterior (rango 1-8), y 47% tuvieron al menos 2 terapias anteriores. La rama de elección del investigador tuvo una mediana de 2 terapias anteriores (rango 1-10), y 57% tuvieron al menos 2 terapias anteriores.

En la rama con CALQUENCE, la mediana de duración de tratamiento fue de 15.7 meses, donde 94% de los pacientes fueron tratados por al menos 6 meses y 86% de los pacientes fueron tratados por al menos 1 año. En la rama de elección del investigador, la mediana de duración de tratamiento fue de 8.4 meses, donde 59% de los pacientes fueron tratados por al menos 6 meses y 37%, por al menos 1 año.

La eficacia se basó en la SLP evaluada por un CIR, con una mediana de seguimiento de 16.1 meses (rango 0.03 a 22.4 meses). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 11. La curva de Kaplan-Meier de la SLP se muestra en la Figura 2. No hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta global entre las dos ramas de tratamiento.

Tabla 11: Resultados de eficacia por CIR en pacientes con LLC en recaída o refractario – población ITT (ASCEND)

	CALQUENCE Monoterapia N=155	Elección del investigador entre idelalisib + producto de rituximab o bendamustina + producto de rituximab N=155
Sobrevida libre de progresión^a		
Número de eventos, n (%)	27 (17)	68 (44)
Progresión de la enfermedad, n (%)	19	59
Muerte, n (%)	8	9
Mediana (IC al 95%), meses ^b	NE (NE, NE)	16.5 (14.0, 17.1)
HR (IC al 95%) ^c	0.31 (0.20, 0.49)	
Valor p ^d	< 0.0001	
Tasa de respuesta objetiva (RC + RCi + RPn + RP)^{a,e}		
TRO, n (%) ^e	126 (81)	117 (75)
(IC al 95%)	(74, 87)	(68, 82)
RC, n (%)	0	2 (1)
RCi, n (%)	0	0
RPn, n (%)	0	0
RP, n (%)	126 (81)	115 (74)

ITT=intención de tratamiento; IC= intervalo de confianza; HR= razón de riesgos; NE=no estimable; RC= respuesta completa; RCi= respuesta completa con recuperación incompleta del hemograma; RPn = respuesta parcial en ganglios; RP = respuesta parcial.

a Según IWCLL 2008.

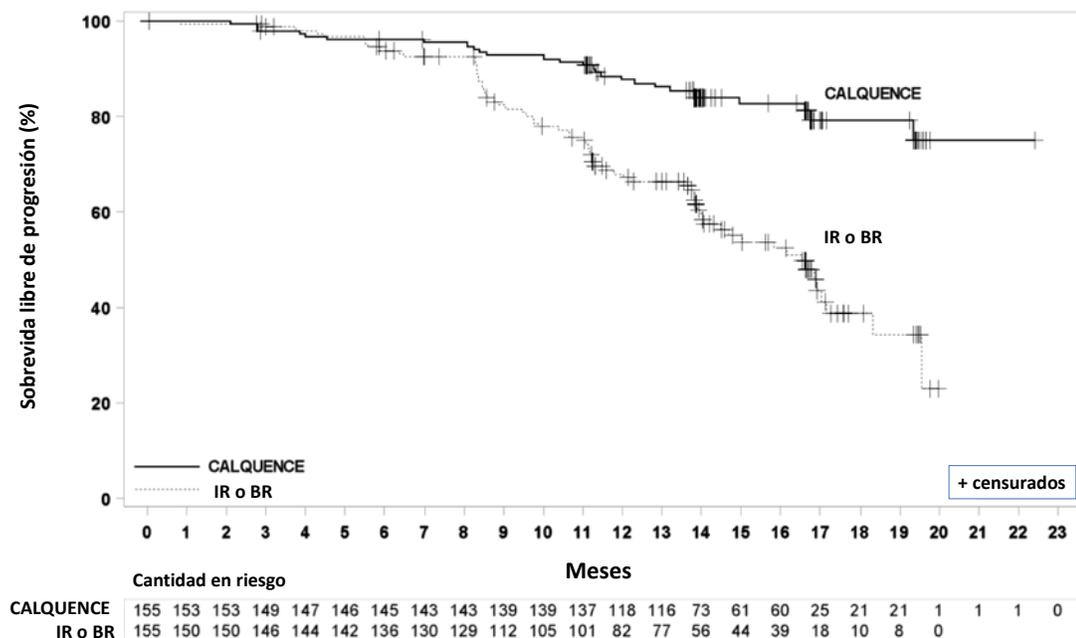
b Estimado Kaplan-Meier.

c Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

d Basado en una prueba estratificada de rangos logarítmicos. El nivel preespecificado de tasa de error tipo I (alfa) para este análisis preliminar es de 0.012 derivado de una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de O'Brien-Fleming.

e Mediante un procedimiento de pruebas jerárquicas, la diferencia entre las TRO no fue estadísticamente significativa, con base en una prueba de Cochran-Mantel Haenzel con ajuste por factores de estratificación en la asignación aleatoria.

Figure 2: Curva Kaplan-Meier de SLP evaluada por CIR en pacientes con LLC en ASCEND



Con una mediana de seguimiento de 16.1 meses, no se alcanzó la mediana de sobrevida global en ninguna de las ramas, pues menos de 11% de los pacientes sufrieron un evento.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 29 de noviembre de 2024.