



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-OFATUMUMAB_LLC/V2/18122015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ofatumumab (Arzerra®) en leucemia linfocítica crónica

Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia de linfocitos B, caracterizada por un acúmulo progresivo de linfocitos funcionalmente no competentes de origen monoclonal que típicamente expresan marcadores de superficie CD5, CD20, y CD23. Es la forma más común de leucemia del adulto en los países occidentales, con una incidencia a nivel europeo en torno a 3,8-4,9/100.000 habitantes/año, la incidencia se incrementa con la edad. La mediana de edad al diagnóstico es de 65-70 años con una relación varón/mujer de 2:1 aunque cerca de un 11% de los pacientes al diagnóstico están por debajo de 55 años (1,2).

La LLC se ha considerado clásicamente una enfermedad incurable. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico varía entre los 18 meses y más de 10 años, dependiendo de la presencia de factores de riesgo. En pacientes asintomáticos en estadios iniciales (RAI O/Binet A), la mediana de supervivencia es de más de 10 años, mientras que en pacientes con enfermedad avanzada, sintomática o progresiva (RAI II-IV/Binet C), la mediana de supervivencia oscila entre 18 meses y 3 años. Adicionalmente para predecir el pronóstico, en particular en las primeras etapas, existen marcadores de peor pronóstico como la delección 17p (asociada a la mutación del gen p53) o la delección 11q (relacionada con el gen ATM), (1). Con tratamiento, la mediana de supervivencia aumenta a 5 años, aproximadamente. Sin embargo, en pacientes refractarios al tratamiento estándar, la mediana de supervivencia llega a 2-3 años (3).

Inicialmente, la mayoría de los pacientes presentan una linfocitosis asintomática y no precisan tratamiento. En estos casos se recomienda un seguimiento periódico. Sin embargo, el tratamiento está indicado en los pacientes con enfermedad avanzada o sintomática, con alta carga tumoral, presencia de síntomas B o infecciones de repetición (1,4).

A pesar de los recientes avances, el tratamiento de la LLC es insatisfactorio en la mayoría de los pacientes. La fludarabina, sola o en combinación con ciclofosfamida, fue considerada tras diferentes estudios, el tratamiento estándar de la LLC, tanto en primera línea como en líneas posteriores. Consiguió demostrar un aumento en la tasa de respuestas globales y completas, con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad, sin que todo ello se tradujera en un aumento de la supervivencia global (SG) (3). Más recientemente, la combinación de rituximab y quimioterapia ha demostrado ser superior a la quimioterapia sola en términos de tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y, lo que es más importante, de SG (5-7). De hecho, la supervivencia de los pacientes con LLC ha mejorado en las últimas décadas, posiblemente en relación con el uso de nuevas terapias (8). Como resultado de la evidencia generada, la quimioterapia basada en rituximab, en particular la combinación

de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) se ha convertido en el nuevo tratamiento de referencia en primera línea en el abordaje de la LLC (1,4). Sin embargo, para poder aplicar estos tratamientos, se precisa una función renal normal, un estado general adecuado, y sabemos que la presencia de determinadas delecciones (como por ejemplo 17p) o mutación del gen p53, son predictores de mala respuesta al tratamiento, por lo que solo puede aplicarse a un subgrupo de pacientes con relativo buen estado general (5).

En los pacientes en los que el tratamiento basado en fludarabina no se considere apropiado, clorambucilo se ha considerado una opción razonable en primera línea, sobre todo en pacientes de edad avanzada y comorbilidad importante (9,10). En pacientes con menos comorbilidades o edad menos avanzada, podrían considerarse otras alternativas más agresivas que clorambucilo, que incluyen regímenes basados en análogos de las purinas en dosis bajas (fludarabina + ciclofosfamida o bien, pentostatina + ciclofosfamida + rituximab), clorambucilo + rituximab, bendamustina (con o sin rituximab), o alemtuzumab (11-13). La autorización de comercialización de alemtuzumab en Europa fue retirada en 2012 por motivos comerciales. Este fármaco se encuentra disponible a través del programa de acceso a medicamentos en condiciones especiales como medicación extranjera (14).

Aunque la mayoría de los pacientes responde al tratamiento inicial, prácticamente todos recaerán y requerirán tratamientos adicionales. El tratamiento de segunda línea y subsiguientes depende de la existencia de respuesta al tratamiento previo y su duración, contemplando, además, factores como la edad, el estado general del paciente y las comorbilidades, así como la presencia de marcadores biológicos adversos. Si la respuesta es duradera (al menos 12-24 meses), se puede repetir el régimen anterior. Si la duración de la respuesta es corta o en caso de no respuesta al tratamiento de primera línea, entonces se debe cambiar el régimen terapéutico (1,5). En estos casos existen diferentes alternativas terapéuticas a considerar, sin acuerdo claro entre las distintas recomendaciones existentes: puede considerarse el uso de alemtuzumab seguido de trasplante alogénico en pacientes con buen estado general, regímenes que contengan alemtuzumab o bendamustina, o bien FCR en pacientes que fracasaron a agentes alquilantes en primera línea. En todo caso, las respuestas son escasas y de corta duración.

El trasplante alogénico está especialmente indicado en pacientes de alto riesgo y/o enfermedad resistente al tratamiento (1, 5).

OFATUMUMAB (ARZERRA®)

En abril de 2010, ofatumumab (Arzerra®) fue autorizado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en pacientes adultos refractarios a fludarabina y alemtuzumab (doble refractarios) (15,16).

Este medicamento tuvo una autorización de comercialización condicional, lo que implica la necesidad de confirmar los datos iniciales de eficacia y seguridad del medicamento durante las fases posteriores a la autorización, que es revisada anualmente.

Ofatumumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de tratamientos anticancerosos y en un entorno con los medios necesarios para reanimación cardiopulmonar. Es necesario administrar premedicación con paracetamol, antihistamínicos y corticoides intravenosos 30-120 minutos antes de iniciar el tratamiento, siguiendo las dosis y pautas establecidas en la ficha técnica, con especial atención a las precauciones de uso (15).

La dosis recomendada en pacientes con LLC refractarios es 300 mg de ofatumumab en la primera perfusión y 2.000 mg en las perfusiones posteriores. El esquema de perfusión son 8 dosis con una frecuencia semanal consecutivas y transcurrido un periodo de interrupción de 4-5 semanas, el esquema pasará a ser mensual administrando 4 perfusiones en los 4 meses siguientes.

Posteriormente, en junio de 2014, ha sido autorizado en la UE el uso de ofatumumab en combinación con clorambucilo o bendamustina, en pacientes con leucemia linfocítica crónica no previamente tratados y no elegibles para tratamiento basado en fludarabina. El régimen de dosis recomendado en este caso son ciclos mensuales consistente en dos dosis en el primer ciclo (300 mg el día 1, 1000 mg el día 8), seguido de una dosis única mensual de 1000 mg en el día 1 de los ciclos siguientes, durante al menos 3 ciclos y hasta alcanzar la mejor respuesta o un máximo de 12 ciclos (cada 28 días).

Farmacología

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1k), tipo I, que se une específicamente a la molécula CD20 de las células B. La unión induce la muerte celular, principalmente por citotoxicidad dependiente del complemento y de anticuerpos. Esto resulta en depleción de células B malignas que expresan el epítipo CD 20.

A diferencia de rituximab, que es un anticuerpo quimérico, ofatumumab es completamente humanizado. El epítipo de unión a la molécula CD20 es también diferente en ambos anticuerpos. Además, ha mostrado su poder citotóxico en células que expresan bajo nivel de CD 20, como ocurre de forma típica en la LLC.

Evidencia clínica en pacientes con LLC doble refractarios:

Eficacia

La evidencia clínica presentada en el momento del registro en apoyo de la eficacia de ofatumumab en el tratamiento de la LLC se limitó a los resultados de un análisis intermedio preestablecido del ensayo clínico confirmatorio fase II (Hx-CD20-406). Como información de apoyo se presentaron los resultados de un ensayo clínico fase I/II (Hx-CD20-402) (16).

El estudio Hx-CD20-402, fue un estudio dosis respuesta en el que se incluyeron 33 pacientes con LLC refractarios o con recaídas y en el cual se evaluaron 3 dosis diferentes. Los resultados del estudio sirvieron para apoyar la dosis de 2.000 mg como dosis de mantenimiento, debido a su capacidad para producir una depleción rápida, eficiente y mantenida de las células malignas, y ayudaron a establecer la frecuencia y duración óptima de tratamiento para ser evaluada en el estudio confirmatorio. El tratamiento con ofatumumab resultó en una tasa de respuesta objetiva en el 50% (N=27) de los sujetos expuestos a la dosis más alta, incluyendo 12 remisiones parciales y 1 remisión nodular parcial en la semana 19.

El estudio pivotal fase II (Hx-CD20-406), fue un estudio abierto, multicéntrico y no controlado, que incluyó pacientes adultos con LLC activa y refractarios a fludarabina y alemtuzumab [tras un mínimo de 2 ciclos de fludarabina y al menos 12 administraciones de alemtuzumab (doble refractario, DR)], o bien refractarios a fludarabina (tras un mínimo de 2 ciclos de fludarabina) y en los que alemtuzumab era inapropiado debido a la presencia de masa tumoral [definido como presencia de nódulos linfáticos de >5cm de tamaño (bulky fludarabine refractory, BFR por sus siglas en inglés)]. El estudio además incluyó un subgrupo de pacientes intolerantes/inelegibles al tratamiento con fludarabina y/o

intolerantes a alemtuzumab y los cuales no se incluyeron en los dos anteriores (“Otros”).

Los pacientes debían presentar marcadores celulares consistentes con LLC tipo B (CD5+CD20+CD23+) e indicación de tratamiento definida por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: evidencia de depresión progresiva de la médula ósea, esplenomegalia/linfadenopatía masiva o progresiva, linfocitosis progresiva, presencia de síntomas B y además ser refractarios a un régimen de tratamiento que contuviera fludarabina (definido como la incapacidad de alcanzar al menos una respuesta parcial con el tratamiento con fludarabina o alemtuzumab, o progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses desde la última dosis de fludarabina o alemtuzumab), y fallo a al menos un régimen de tratamiento con alemtuzumab (definido como el anterior) o bien no ser candidatos al tratamiento con alemtuzumab debido a la presencia de masa tumoral (al menos un nódulo linfático >5cm de tamaño), ECOG 0-2 y esperanza de vida superior a 6 meses. Se excluyeron pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC), enfermedad con progresión a otras formas de neoplasia más agresivas y comorbilidades relevantes.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de ofatumumab en pacientes con LLC refractarios a fludarabina y alemtuzumab. La variable primaria de eficacia, determinada por un comité independiente, fue la proporción de pacientes respondedores medida durante un periodo de 24 semanas desde el inicio del tratamiento. Los pacientes considerados respondedores fueron aquellos con respuesta completa (RC), respuesta parcial nodular (RPn) y respuesta parcial (RP), mientras que aquellos con enfermedad estable (EE) y enfermedad progresiva (PE) fueron clasificados como no-respondedores. La respuesta debía mantenerse al menos 2 meses.

Otras variables secundarias de evaluación incluyeron la duración de la respuesta, SLP, tiempo hasta el iniciar un nuevo tratamiento, SG, reducción del tamaño tumoral, resolución de síntomas y signos, mejoría parámetros hematológicos y cambios en marcadores en sangre periférica, entre otros.

Casi todos los sujetos recibieron más de dos regímenes previos de tratamiento para la LLC (mediana en DR: 5, mediana en BFR: 4) y más de la mitad de los pacientes en todos los grupos recibió tratamiento previo con rituximab (57%), ya sea como monoterapia o como parte de la terapia de combinación.

Resultados preliminares del estudio Hx-CD20-406

Con fecha de corte 19 de mayo de 2008 se realizó un análisis intermedio de los resultados como establecía el protocolo. El análisis incluyó 154 pacientes asignados y expuestos a ofatumumab en monoterapia. Estos incluyeron 59 pacientes DR, 79 pacientes BFR y 16 pacientes con LLC clasificados como “otros” (pacientes intolerantes a fludarabina o alemtuzumab, inicialmente permitida su inclusión pero debido a una enmienda al protocolo no se incluyeron más pacientes de esta categoría). Por tanto, 138 pacientes se consideraron como la población diana refractaria a fludarabina, 59 DR más 79 BFR.

La tasa de respuesta a los 6 meses, fue del 58% en el grupo de pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab y 47% en el grupo refractario a fludarabina con masa linfadenopática (BFR). Todas fueron respuestas parciales, excepto un paciente del grupo BFR que experimentó RC. Cabe destacar la rapidez de la respuesta, ya que en pacientes respondedores, la mediana de tiempo hasta respuesta fue 1,8 meses en ambos grupos de pacientes y aproximadamente un 80% de respuestas se alcanzaron en los 2

primeros meses del inicio del tratamiento. Las variables secundarias mostraron resultados consistentes. De todas las características evaluadas, el único factor asociado con menores respuestas fue la delección 17p en el grupo (BFR) (ver Tabla 1).

Sobre la base de estos resultados ofatumumab obtuvo una autorización de comercialización condicional, ligada a la presentación de los resultados finales del estudio Hx-CD20-406 y de dos estudios adicionales.

Resultados finales del estudio Hx-CD20-406:

El estudio se completó tras la comercialización de Arzerra® (julio de 2011), incluyendo un total de 223 pacientes (datos previos disponibles para 154) con LLC tratados con ofatumumab (16).

De ellos, 95 eran pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab (DR), 112 sujetos refractarios a fludarabina y con presencia de masa linfadenopática y 16 pertenecían al grupo de intolerantes “otros”.

La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (intervalo: de 41 a 87 años), y la mayoría fueron hombres (73%) y de raza blanca (96%). Los pacientes habían recibido una media de 5 tratamientos previos, incluyendo rituximab (57%). De estos 223 pacientes, 95 pacientes fueron refractarios al tratamiento con fludarabina y alemtuzumab. Los datos citogenéticos basales (FISH) estuvieron disponibles para 209 pacientes. Se detectaron aberraciones cromosómicas en 174 pacientes y 36 pacientes presentaron un cariotipo normal; hubo 47 pacientes con delección 17p, 73 pacientes con delección 11q, 23 pacientes con trisomía 12q y 31 pacientes con delección 13q como única aberración.

Tabla 1: Resultados estudio Hx-CD20-406

N	Análisis intermedio			Análisis final		
	DR 59	BFR 79	DR+BFR 138	DR 95	BFR 112	DR+BFR 207
Variable primaria						
RR % (IC*)	58 (40, 74)	47 (32,62)	51 (40,63)	49 (39,60)	43 (33,53)	46 (39,53)
Variables secundarias (mediana, meses)						
Duración respuesta	7.1	5.6	5.6	5.5	6.4	6.0
SLP ^a	5.7	5.9	5.7	4.6	5.5	5.5
Tiempo hasta nuevo tratamiento	9.0	7.9	8.2	8.5	8.2	8.5
SG	13.7	15.4	15.4	13.9	17.4	15.8

* Tasa de respuesta, IC99% (intermedio), or IC 95.3% (Final). a) SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global

La tasa de respuesta global (RG) fue del 49 % en pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab (ver en la Tabla 1 un resumen de los datos de eficacia del estudio). Los pacientes que recibieron tratamiento previo con rituximab, ya sea como monoterapia o en combinación con otros medicamentos, respondieron al tratamiento con ofatumumab en una tasa similar a aquellos que no recibieron tratamiento previo con rituximab.

Ofatumumab fue también administrado a un grupo de pacientes (n = 112) con presencia de masa tumoral (definida por la presencia de al menos un nódulo linfático >5 cm) que eran además refractarios a fludarabina. La tasa de RG en este grupo fue del 43% (IC 95%: 33%, 53%). La mediana de SLP fue de 5,5 meses (IC 95 %: 4,6; 6,4) y la mediana de supervivencia global fue de 17,4 meses (IC 95 %: 15; 24). La tasa de respuesta en pacientes tratados previamente con rituximab fue del 38% (IC 95%: 23; 61). Estos pacientes también

experimentaron una mejoría clínica comparable, en términos de variables de eficacia y parámetros hematológicos, con los pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab.

Adicionalmente, el grupo de pacientes “otros” (n=16), intolerantes/inelegibles al tratamiento con fludarabina y/o intolerantes al tratamiento con alemtuzumab, fueron tratados con ofatumumab. La tasa de RG en este grupo fue del 63% (IC 95%: 35%, 85%).

Todas las respuestas fueron parciales, con la excepción de dos respuestas completas observadas en el grupo BFR (refractarios a fludarabina y con masa tumoral). Se observó enfermedad estable en el 35% del grupo de pacientes doble refractario y 46% en el grupo BFR.

Es importante destacar que los criterios de respuesta se establecieron en base a las guías NCIWG de 1996 (19).

Seguridad

La seguridad de ofatumumab en el tratamiento de la LLC en pacientes refractarios se ha evaluado fundamentalmente en dos estudios. El estudio pivotal Hx-CD20-406 en el que se incluyeron 223 pacientes y el estudio Hx-CD20-402 de dosis respuesta en el que se incluyeron 33 pacientes.

El perfil de seguridad de ofatumumab es el esperado para un medicamento con actividad anti-CD20. Entre los efectos adversos (EA) más frecuentes se encuentran las infecciones y las reacciones infusionales. No obstante, la mayor parte de las reacciones observadas son de grado 1 y 2. Otras reacciones adversas frecuentes fueron pirexia, tos, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga y disnea.

Las reacciones infusionales ocurrieron con mayor frecuencia tras la primera infusión (43%), descendieron al 31% en la segunda y tienden a disminuir en las siguientes perfusiones. Las reacciones infusionales pueden incluir eventos anafilácticos, cardíacos, tos y estridor, síndrome de liberación de citoquinas, diarrea, disnea, fatiga, rubor, hipertensión, hipotensión, náuseas, dolor, pirexia, erupción y urticaria. Se recomienda el uso de premedicación para disminuir la frecuencia e intensidad de las mismas, aunque ésta no excluye la posibilidad de sufrir reacciones graves. Es especialmente importante, la vigilancia estrecha de aquellos pacientes con alteración de la función pulmonar, porque presentan un riesgo mayor de desarrollar complicaciones graves durante la infusión.

Los EA más graves en pacientes con LLC tratados con ofatumumab incluyen infecciones, neutropenia y neutropenia febril. La mayoría de las muertes ocurrieron durante el curso de una infección, si bien se debe resaltar, que la propia enfermedad predispone a las infecciones y que sólo una minoría de las mismas y las muertes de causa infecciosa, fueron relacionadas con el tratamiento (5 pacientes grupo DR, 2 pacientes grupo BRF).

De los 223 pacientes incluidos en el estudio pivotal, 162 (73%) experimentaron infecciones bacterianas, virales o fúngicas; 64 de los 223 pacientes (29%) experimentaron infecciones \geq grado 3. Veintiuno (9%) de los 223 pacientes experimentaron infecciones mortales; este porcentaje aumenta al 14% en el grupo de pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab.

De los 154 pacientes con un recuento normal de neutrófilos (grado =0) al inicio del tratamiento, 44 pacientes (29%) tuvieron al menos un grado 3 de neutropenia (30% en el grupo refractario a fludarabina y alemtuzumab), y 22 pacientes (14%) tuvieron al menos un grado 4 de neutropenia durante el estudio (8% en el grupo DR).

Los pacientes con antecedentes cardiacos, deben ser sometidos a vigilancia estrecha y el tratamiento debe ser discontinuado en caso de desarrollo de arritmias cardiacas severas.

Otros EA de interés por su gravedad incluyen síndrome de lisis tumoral y leucoencefalopatía multifocal progresiva, la cuál ha sido notificada en pacientes con LLC en tratamiento con citotóxicos, incluyendo ofatumumab.

En pacientes tratados con medicamentos consistentes en anticuerpos monoclonales anti-CD20, como ofatumumab, puede aparecer infección y reactivación del virus de la hepatitis B (VHB). En algunos casos ha dado lugar a hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte. Por todo ello, se recomienda que antes de iniciar el tratamiento con ofatumumab en todos los pacientes se descarte una infección por VHB. Ningún paciente con VHB activa debe ser tratado con ofatumumab, y en caso de reactivación del VHB durante el tratamiento con ofatumumab deben interrumpir inmediatamente dicho tratamiento así como cualquier otra quimioterapia concomitante e iniciar tratamiento para el VHB.

Evidencia clínica en pacientes con LLC no previamente tratados y no elegibles para tratamiento basado en fludarabina:

Eficacia

Ofatumumab en combinación con clorambucilo o bendamustina ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo y que no son elegibles para terapias basadas en fludarabina (15,17).

La principal evidencia clínica para apoyar el uso en primera línea procede del ensayo clínico OMB110911 (COMPLEMENT 1) en curso, estudio abierto, de superioridad, multicéntrico, aleatorizado, fase 3, en el que se comparó la eficacia y seguridad de ofatumumab a la posología aprobada en esta indicación + clorambucilo 10 mg/m² durante 7 días cada 28 días (O+CHL) vs clorambucilo solo a la misma dosis (CHL) en pacientes con LLC con indicación de tratamiento activo, no previamente tratados y en los que el tratamiento basado en fludarabina no se consideró adecuado (generalmente por edad avanzada y/o comorbilidades importantes). La principal evidencia de apoyo es el ensayo OMB115991, en curso, fase 2, abierto, de un solo brazo en el que se investiga la eficacia y seguridad de ofatumumab + bendamustina (O+B) en 44 pacientes con LLC no previamente tratados y en 53 pacientes con LLC en recaída.

En el estudio pivotal, la variable primaria de eficacia fue la mediana de la supervivencia libre de progresión (mSLP), definida como la primera ocurrencia de algún criterio de progresión o de muerte. Las variables secundarias incluyeron las tasas de RG y RC, duración de la respuesta, SG, tiempo hasta la respuesta, tiempo hasta la progresión, tiempo hasta el siguiente tratamiento, supervivencia libre de eventos, respuesta tumoral y calidad de vida.

Se incluyeron un total de 447 pacientes aleatorizados en proporción 1:1 (CHL n= 226, O+CHL n=221) en 109 centros de 16 países (80% pacientes europeos).

Se observó una mejoría estadísticamente significativa del 71% en la mSLP en el grupo O+CHL sobre CHL evaluada por el comité independiente, con una mediana de SLP de 22,4 meses para la combinación comparado con 13,1 meses para clorambucilo (lo que equivale a una ganancia de 9,3 meses, HR 0,57 (IC 95%: 0,45 - 0,72, p <0,001). Cabe resaltar que en este estudio CHL se comportó algo peor de lo esperado (mSLP de 18 meses, según cálculo muestral). Los análisis de sensibilidad confirmaron la robustez de los resultados en SLP. Tanto la SLP evaluada por el investigador como en análisis

independiente basado en TAC mostraron resultados consistentes con la variable principal del estudio (investigador: O+CHL: 23,4 meses, CHL: 14,8 meses; IRC con TAC: O+CHL: 23,4 meses, CHL: 14,5 meses). La mediana de seguimiento en el momento del corte de datos en marzo de 2013 fue de 29 meses y se habían alcanzado 287 eventos (64%, progresión o muerte).

El análisis por subgrupos demostró resultados consistentes con el observado en la población general, con beneficio independiente del género, edad, comorbilidades, estadio de la enfermedad y motivo para no ser considerado apropiado el uso de fludarabina. También se observó beneficio en subgrupos de pacientes con factores pronósticos, incluyendo factores de mal pronóstico como presencia de del 11q o 17p, IgVH no mutada, beta2m y positividad para ZAP-70.

Las variables secundarias arrojaron resultados consistentes.

El tiempo hasta la progresión mostró una mejoría de 10 meses con la combinación (13,6 vs. 23,1 meses, p<0,001). Igualmente se observó una prolongación del tiempo hasta el siguiente tratamiento de 15 meses (24,7 vs. 39,8 meses, p<0,001) y de la supervivencia libre de eventos de 11 meses (10,7 vs. 21,9 meses, p<0,001).

La tasa de RG fue del 82% con O+CHL vs 69% para CHL, diferencias estadísticamente significativas. Un 12% de los sujetos alcanzaron RC con la combinación O+ CHL (más un 2% con RCi, sin recuperación completa de la médula ósea) vs 1% RC+RCi con CHL. De igual modo, la duración de la respuesta también favoreció a la combinación de forma significativa: O+CHL 22,1 vs CHL 13,2; HR 0,56, p<0,001.

En cuanto a la respuesta molecular, se alcanzó el estado de enfermedad mínima residual negativa en 26 (12%) del total de pacientes en el grupo O+CHL determinada por el comité independiente comparada con 8 (4%) en el grupo CHL. La mediana de reducción del tamaño tumoral desde la basal fue del 68% en O+CHL vs 48% en CHL.

Se observó una mayor y precoz reducción del tamaño del tumor y control más rápido de los síntomas B en el grupo O+ CHL.

En el momento del análisis no se había alcanzado la mediana de SG en ninguno de los brazos de tratamiento, pero los datos disponibles mostraron una discreta ventaja numérica para la combinación a los 2 ó 3 años post-aleatorización (2 años: 88% vs 86%, 3 años: 82% vs 78%) sin significación estadística.

No se observaron diferencias significativas en la mayoría de variables que evaluaron calidad de vida, mejora funcional y síntomas, salvo la mejoría de los síntomas B que favoreció significativamente al grupo de O+CHL. Sin embargo, debido al carácter abierto de esta evaluación, estos resultados deben tomarse con precaución.

Como datos de apoyo para solicitar esta nueva indicación se presentaron los resultados de los 44 pacientes con LLC no previamente tratados y no candidatos a tratamiento basado en fludarabina, que recibieron bendamustina + ofatumumab. Los pacientes incluidos fueron similares a los del estudio pivotal en cuanto a las características basales demográficas y de enfermedad, excepto que eran algo más jóvenes (mediana edad 62,5 años) y con menor recuento de linfocitos basal. No se incluyeron pacientes con ECOG≥2. Sin embargo, más pacientes tenían al menos 2 comorbilidades (82% O+B vs 72% en el pivotal).

La variable primaria de eficacia (tasa de RG evaluada por el investigador) fue del 95% (IC 95%: 84,5 a 99,4) con una tasa de RC del 43% tras la última dosis de O+B. Más de la mitad de los pacientes (56 %) con RC eran MRD negativos tras completar el

tratamiento en estudio. Las tasas de respuesta utilizando TAC fueron algo más bajas: las tasas de RG y RC bajaron a un 82% y un 27%, respectivamente (objetivos secundarios del estudio). La misma tendencia se observó en los análisis basados en la evaluación del promotor: RG 89% y RC 14%. Los datos para las variables secundarias no eran maduros en el momento de la evaluación. El análisis con 5,5 meses de seguimiento adicionales (total de mediana de seguimiento 14 meses) confirmó que ofatumumab en combinación con bendamustina producía respuestas tumorales duraderas en sujetos con LLC no previamente tratados. Ningún sujeto había fallecido y solamente uno de ellos había progresado y, por tanto, el 98% de los sujetos respondedores permanecía libre de progresión.

Seguridad

Los datos para evaluar la seguridad de ofatumumab en el tratamiento de la LLC derivan de un total de 518 pacientes con LLC, de los cuales 291 recibieron ofatumumab en combinación con quimioterapia (217 O+CHL en el estudio pivotal, 44 pacientes O+bendamustina, y 30 pacientes ofatumumab + fludarabina y ciclofosfamida).

Los eventos reportados fueron fundamentalmente los esperados para un régimen basado en un anticuerpo monoclonal y diferentes quimioterápicos. La incidencia de EA fue similar en ambas ramas de tratamiento en el estudio pivotal (95% O+CHL vs. 89% CHL), pero la frecuencia de EA relacionados (84% vs. 65%) y EAs \geq grado 3 (60% vs. 45%) fueron más elevadas en la combinación de O+CHL vs clorambucilo en monoterapia. El porcentaje de interrupciones de dosis fue también más alto con la combinación (69% vs. 28%). Las reducciones de dosis ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos (17%).

La mayor incidencia de EA relacionados con el tratamiento y EA \geq grado 3 en el estudio pivotal se debió fundamentalmente a la mayor incidencia de neutropenia (26% vs. 16% relacionado con tratamiento), y EA relacionados con la infusión. Otros EA relacionados que ocurrieron \geq 10% más frecuentes en el brazo de la combinación fueron erupción (18% vs. 4%) y urticaria (10% vs. <1%). Entre un 5-10% más frecuente con la combinación ocurrieron pirexia, leucopenia, escalofríos, EA relacionados con la infusión, prurito y disnea. En el brazo de clorambucilo, trombocitopenia (21% vs. 12%), náusea (21% vs. 16%) y anemia (11% vs. 6%) ocurrieron \geq 5% más frecuente vs la combinación.

Otros EA \geq grado 3 que ocurrieron \geq 2% más frecuentes con la combinación fueron neutropenia (26% vs. 15%), leucopenia (3% vs. <1%), neumonía (6% vs. 4%), erupción (3% vs. <1%), sepsis, infecciones del tracto respiratorio inferior y fallo respiratorio (2% vs <1%). Los pacientes con función pulmonar disminuida deben ser monitorizados estrechamente durante la perfusión de ofatumumab.

El tipo de EA con ofatumumab + bendamustina fue muy similar al anterior, salvo el porcentaje de neutropenia > grado 3 que en el estudio de O+B fue del 36% vs el 26% en el estudio de Cl+O. Estas neutropenias no se vieron traducidas en infecciones graves según indican los resultados del estudio. La combinación ofatumumab + fludarabina +ciclofosfamida causó más EA relacionados con mielosupresión.

Un 3% de los pacientes en el estudio pivotal experimentaron reacciones infusionales graves que llevaron a la discontinuación del tratamiento. En general estas reacciones fueron comunes en todos los grupos de ofatumumab + quimioterapia (69%). Sin embargo, las reacciones fueron manejables en la mayoría de los casos, con menos de un 1% de reacciones anafilácticas.

Se observaron algunos desequilibrios en la incidencia de infecciones graves, aunque sin diferencias en los casos fatales totales o los relacionados con el tratamiento. Sólo la incidencia de infecciones del tracto respiratorio inferior fueron algo más altas con ofatumumab + clorambucilo (fundamentalmente bronquitis: 6% vs. 4% CHL).

En general, los datos disponibles indican que la incidencia de EA graves se incrementa con la edad, aunque esto ocurrió de forma similar en ambos grupos de tratamiento. La incidencia de EA graves fue algo más alta en el grupo de O+CHL (39%) vs 31% en monoterapia con clorambucilo, sin un patrón específico y sólo la pirexia ocurrió con una frecuencia \geq 2% en el brazo de O + CHL.

Los EA fatales fueron 11% en la combinación vs. 6% con clorambucilo. En el grupo de ofatumumab y bendamustina, la incidencia de EA graves fue del 34%.

DISCUSIÓN

Ofatumumab en pacientes con LLC Refractaria

El tratamiento con ofatumumab en el único estudio presentado para apoyar la indicación solicitada se acompañó de una elevada tasa de respuesta en el subgrupo de pacientes con LLC refractarios a fludarabina y alemtuzumab (49%) y algo menor (43%) en el grupo de pacientes refractarios a fludarabina y con presencia de masa tumoral linfática para los cuales el tratamiento con alemtuzumab no se consideraba adecuado.

Los pacientes DR estuvieron expuestos a 5 terapias previas y el 59% de estos pacientes recibieron al menos un régimen de tratamiento que contenía rituximab, por lo que en estos pacientes la respuesta puede ser más limitada. En el análisis post hoc, los datos muestran que la SG es mayor en el grupo de pacientes “no previamente tratados con rituximab” frente a los “previamente tratados con rituximab” (20,2 meses vs. 15,5 meses).

Sin embargo, el número limitado de pacientes estudiados, la ausencia de un grupo de control y la falta de replicación de los resultados, hacen que la robustez de la evidencia deba considerarse débil y dificulta establecer conclusiones firmes sobre si el efecto observado es clínicamente relevante para los pacientes en términos relativos. En este sentido, y desde un punto de vista metodológico, la ausencia de comparador podría estar justificada en el subgrupo de pacientes con enfermedad doble refractaria debido a la dificultad para seleccionar un control activo y con toxicidad aceptable en esta población con una enfermedad avanzada e intensamente pretratada que difícilmente podrían tolerar quimioterapia de rescate. Además, en este grupo de pacientes existe una necesidad médica no cubierta de tratamientos efectivos y con toxicidad aceptable.

La población seleccionada en el estudio en el subgrupo DR se considera representativa de la población diana potencialmente candidata a tratamiento de rescate tras fracaso a fludarabina y alemtuzumab. Considerando también que la respuesta observada fue elevada, rápida y duradera, parece razonable asumir que este efecto puede traducirse en una mejoría relevante de los síntomas relacionados con la enfermedad, lo cual a su vez podría hacer a los pacientes candidatos a tratamientos adicionales para los que en la actualidad no lo son (por ejemplo, trasplante de médula ósea). De hecho, se observó un efecto favorable sobre los síntomas en el estudio pivotal, pero dado el carácter no-controlado del estudio no se pueden hacer conclusiones firmes en este sentido.

Sin embargo, la situación se consideró diferente para el subgrupo de pacientes refractarios a fludarabina y no candidatos a

alemtuzumab, en los que la enfermedad está menos avanzada. Estos pacientes han recibido un número limitado de tratamientos previos y, por tanto, están en mejor situación para tolerar tratamiento de rescate. En esta situación no se considera que exista una necesidad médica no cubierta y, por tanto, es posible hacer un estudio controlado que permita generar la debida evidencia. En la actualidad este estudio se encuentra en marcha y los resultados se esperan para diciembre de 2014.

Al mismo tiempo, el uso de ofatumumab se asoció con complicaciones graves y con riesgo vital como infecciones y neutropenia, las cuales, por otro lado, son manifestaciones habituales de la enfermedad de base y, dado el carácter no controlado del estudio, no puede saberse la contribución real de ofatumumab a estos EA. Por tanto, no se considera que éstas fueran un riesgo inaceptable en esta población.

Teniendo en cuenta que la LLC es una enfermedad grave y con riesgo para la vida del paciente, en particular en los pacientes refractarios a tratamientos previos para los que no existen alternativas terapéuticas aceptables, el efecto de ofatumumab en términos absolutos se considera clínicamente relevante en este grupo de pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab. Además, se considera que éste supera los riesgos observados.

La evidencia presentada se consideró limitada y, por este motivo la autorización de comercialización fue condicional, ligada a la presentación de los resultados finales del estudio Hx-CD20-406 y la realización de dos estudios adicionales para confirmar el balance beneficio/riesgo: un estudio controlado para comparar ofatumumab frente al mejor tratamiento elegido por el médico en pacientes refractarios a fludarabina, con presencia de masa tumoral linfática (resultados esperados para diciembre de 2014) y un estudio observacional fase 4 para generar datos adicionales de eficacia y seguridad de ofatumumab en las condiciones de uso autorizadas (informe final del estudio actualmente en evaluación por las autoridades reguladoras).

El balance beneficio-riesgo de ofatumumab ha sido reevaluado anualmente por las autoridades reguladoras (CHMP), a luz de los nuevos datos de eficacia y/o seguridad disponibles y, hasta la fecha, éste continúa siendo favorable.

En la actualidad los anticuerpos monoclonales anti-CD20 juegan un papel central en el tratamiento de la LLC. El papel de ofatumumab en pacientes doblemente refractarios a fludarabina y alemtuzumab está bien establecido, aunque cabe resaltar que existen numerosos estudios clínicos intentando establecer su posible papel más allá de este grupo restringido de pacientes refractarios con LLC, ampliando su uso a la primera línea de tratamiento, y por tanto, su lugar en terapéutica es esperable que cambie en un futuro inmediato.

Debido a las diferentes opciones terapéuticas existentes tanto en primera como segunda línea de tratamiento, ofatumumab podría considerarse una alternativa razonable en determinados pacientes doblemente refractarios a otros fármacos (diferentes a fludarabina y alemtuzumab) y sin alternativas terapéuticas, siempre que tengan indicación de tratamiento activo. Sin embargo, debe resaltarse que hasta la fecha no existen evidencias científicas que apoyen esta recomendación, por lo que sería conveniente la realización de estudios clínicos en estas poblaciones.

Ofatumumab en primera línea de tratamiento en pacientes con LLC no candidatos a fludarabina

La eficacia de ofatumumab en combinación con clorambucilo en primera línea de tratamiento de pacientes con LLC ha sido demostrada en una población de pacientes de edad avanzada y/o con

comorbilidades importantes, no candidatos a regímenes basados en fludarabina.

El estudio pivotal que apoya la indicación presenta algunas limitaciones que han sido resaltadas y discutidas a lo largo del proceso de evaluación por las autoridades reguladoras. De ellas, la principal es si el efecto podría haber sido sobreestimado por la inclusión de pacientes que podrían haber sido candidatos a fludarabina. Sin embargo, éstos se distribuyeron de forma balanceada en ambos grupos de tratamiento y su exclusión del análisis no produjo ningún cambio relevante en los resultados. Por ello, se considera que ninguna de las limitaciones del estudio es lo suficientemente relevante como para poner en cuestión la validez de los resultados.

El beneficio ha sido demostrado en términos de una ganancia sustancial en la SLP e incremento en la tasa de RG. Aunque no haya podido demostrarse de forma significativa la relevancia clínica de este efecto en variables de calidad de vida, la mejoría en el tiempo hasta el siguiente tratamiento (+15 meses) se considera un beneficio importante para los pacientes con LLC. Por otro lado, no se ha podido demostrar beneficio en términos de SG en este estudio, debido fundamentalmente al corto tiempo de seguimiento para una enfermedad relativamente indolente como es ésta. Esto se considera una limitación del estudio, sin embargo, los resultados disponibles permiten al menos descartar un efecto deletéreo sobre la SG.

La evidencia presentada para apoyar el uso de bendamustina +ofatumumab es significativamente más limitada y débil. Sólo los datos en respuesta tumoral pueden considerarse suficientemente fiables, dado el carácter abierto y no comparativo del estudio. Estos datos muestran que tanto la tasa de RG como de RC para bendamustina + ofatumumab son elevadas. El análisis con 5,5 meses de seguimiento adicionales (total mediana de seguimiento 14 meses) mostró respuestas tumorales duraderas tras el tratamiento con ofatumumab en combinación con bendamustina en sujetos con LLC no previamente tratados, lo cual se considera relevante en esta enfermedad.

En términos de seguridad, dado que tanto las dosis utilizadas como la población evaluada difieren sustancialmente de los estudios que apoyaron la autorización inicial, es difícil hacer comparaciones. Sin embargo, cabe resaltar que el perfil de EA reportado en los estudios es fundamentalmente el esperado para un régimen basado en un anticuerpo monoclonal y un agente alquilante. No se identificaron nuevas señales de seguridad en la población estudiada y, por otro lado, los EA reportados se consideran manejables. Sin embargo, cabe resaltar que el uso de la combinación en estos pacientes con edad avanzada o con co-morbilidades importantes y/o función renal alterada, se asocia con un incremento en la gravedad de los EA, incluidos EA mortales.

El tratamiento de los pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo se basa generalmente en regímenes que combinan fludarabina con un agente alquilante y/o un anticuerpo monoclonal antiCD20 (rituximab). Sin embargo, la elección del tratamiento depende de factores como la edad, condiciones comórbidas y estratificación del riesgo. La mayoría de los pacientes con LLC son ancianos y/o tienen condiciones médicas concomitantes que les hacen difícilmente candidatos a regímenes basados en fludarabina. Por tanto, existe una necesidad médica no cubierta de tratamientos efectivos y bien tolerados para estos pacientes ancianos y/o con peor estado físico.

Clorambucilo no se considera una opción adecuada en pacientes jóvenes y con buen estado físico, dado la superioridad demostrada por otros tratamientos como fludarabina y sus distintas

combinaciones, y alemtuzumab. En pacientes con edad avanzada y/o con comorbilidad asociada, clorambucilo en monoterapia ha sido tradicionalmente una opción aceptable. Sin embargo en los últimos años han surgido varias alternativas como bendamustina en monoterapia o asociada a rituximab o la adición de rituximab a clorambucilo, que se han mostrado superiores a clorambucilo en monoterapia en muchas de las variables de eficacia. En el momento del inicio del estudio pivotal COMPLEMENT 1, año 2008, aún no se disponía de los datos de las alternativas mencionadas anteriormente, así que la elección del comparador en ese momento parece razonable y los resultados están dentro de lo esperable. La evidencia actual sugiere que el clorambucilo ya no debe ser utilizado como monoterapia en la LLC, sin embargo tiene un valor significativo si se combina con anticuerpos anti-CD20 en los pacientes de mayor edad y con peor condición física.

Bendamustina en monoterapia fue comparada con clorambucilo en 319 pacientes no candidatos a fludarabina en el estudio 02CLLIII (13). Bendamustina fue superior a clorambucilo en la variable principal de eficacia, RG, con una tasa del 68% (RC: 31%) vs. 31% (RC: 2%) ($p < 0,0001$). Fue también superior en la variable secundaria mSLP (21,6 meses vs. 8,3 meses; $p < 0,0001$) aunque no se observó superioridad en la SG (el 19,2% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento en el grupo de bendamustina y el 26,1% en el de clorambucilo, con un seguimiento medio de 35 meses). En cuanto a la seguridad, los pacientes tratados con bendamustina presentaron más EA grado 3-4 hematológicos (neutropenia 23% vs. 11%, trombocitopenia 12% vs. 8% y anemia: 5% vs. 0%) e infecciosos (8% vs. 3%). Los pacientes en este estudio presentaban mejor estado de salud que en el COMPLEMENT 1, con una media de edad de 63 años.

La combinación bendamustina + rituximab ha sido ensayada por Fisher et al (18) en un estudio no comparativo en el que se trató a 117 pacientes consiguiendo una tasa de RG del 88% (RC: 23,1%). La mSLP fue de 33,8 meses, fecha en la que el 90,5% de los pacientes aún estaban vivos. Un 64,1% de los pacientes sufrieron al menos un EA grado 3-4, con una mortalidad relacionada con el tratamiento del 3,4%. Los EA más comunes fueron hematológicos (52,1% de los pacientes experimentaron al menos un episodio). Entre los EA grado 3-4 no hematológicos los más comunes fueron las infecciones (7,9%). Hay que resaltar que los pacientes que participaron en este estudio presentaban mejor estado de salud que en el COMPLEMENT 1, siendo parte de ellos candidatos a un régimen quimioterápico basado en fludarabina. Por otro lado, dada la ausencia de control en el estudio, estos resultados deben tomarse con particular precaución pues podrían sobreestimar el efecto real del tratamiento.

La combinación rituximab + clorambucilo ha sido ensayada en dos estudios fase II no comparativos (19,20), con buenos resultados en cuanto a RG con un tasa del 84% y del 82,4% y una mSLP de 23,5 y 34,7 meses en el estudio de Hillmen et al y en el de Foà et al, respectivamente. La mSLP fue menor en el estudio de Hillmen et al debido, probablemente, a que los pacientes tenían un peor estado de salud al inicio del estudio (mediana de 70 años y 7 comorbilidades).

Rituximab + clorambucilo ha sido comparado con clorambucilo en el estudio pivotal de obinutuzumab (21-23), un nuevo anticuerpo monoclonal con actividad antileucémica aprobado por la EMA pero aún no comercializado en España (se realizará un informe de posicionamiento terapéutico de obinutuzumab de manera separada). Dicho estudio es un ensayo clínico fase III con 3 brazos de tratamiento y dos etapas, en el que 781 pacientes fueron aleatorizados a recibir rituximab + clorambucilo, obinutuzumab +

clorambucilo o clorambucilo en monoterapia en pacientes con leucemia linfática crónica no tratados previamente. Los pacientes reclutados tenían una mediana de edad de 73 años y una puntuación en la escala CIRS de 8, lo que indica que eran pacientes mayores bastante deteriorados (con comorbilidades o función renal alterada) no candidatos a fludarabina. La variable principal de eficacia fue la mSLP, en la que rituximab + clorambucilo fue superior a clorambucilo en monoterapia (16,3 vs. 11,1 meses, HR: 0,44; IC 95%: 0,34-0,57) y obinutuzumab + clorambucilo fue superior a clorambucilo en monoterapia (26,7 vs 11,1 meses, HR: 0,18; IC 95%: 0,13-0,24). Los resultados de la etapa 2, en la que se comparó obinutuzumab + clorambucilo frente a rituximab + clorambucilo, mostraron una mediana de SLP de 26,7 vs 15,2 a favor de GClb (HR: 0,39 IC95% 0,31-0,49; $p < 0,0001$). La combinación también fue superior a la monoterapia en tasa de RG (65,7% rituximab + clorambucilo, 77,3% para la combinación de obinutuzumab vs. 31,4% clorambucilo) y RC (7,3% rituximab + clorambucilo, 17,2% para la combinación de obinutuzumab vs. 0% clorambucilo). En la segunda fase del estudio, las tasas de RG fueron de 78,4% para la combinación de obinutuzumab frente a 65% para la combinación de rituximab y RC (20,7% vs 7%). Sin embargo, rituximab + clorambucilo no consiguió demostrar superioridad en la SG aunque se acercó a la significación estadística (en el momento del último análisis el 85% de los pacientes aún estaban vivos en el grupo de rituximab + clorambucilo frente al 80% en el grupo de clorambucilo, HR: 0,66; IC95%: 0,41-1,06; $p = 0,008$). En cuanto a la seguridad, rituximab + clorambucilo fue algo peor tolerada que clorambucilo (56% y 50% de los pacientes presentaron al menos un EA grado 3-4 respectivamente). La combinación presentó mayor tasa de neutropenias (27% vs. 16%) y de reacciones relacionadas con la infusión, que, lógicamente, en el grupo de clorambucilo no se dieron (4% vs. 0%). En el resto de EA ambos tratamientos presentaron tasas parecidas de afectación.

En relación a alemtuzumab, en el ensayo clínico de fase 3 disponible, se observaron tasas de RG de 83,2% en el grupo tratado con alemtuzumab frente a 55,4% en el grupo de clorambucilo (diferencias estadísticamente significativas) en pacientes que padecían LLC en estadio I-IV de Rai en primera línea de tratamiento (24).

Hasta la fecha no se han realizado estudios que comparen ofatumumab con las alternativas mencionadas. Aunque existe cierta variabilidad en los pacientes incluidos en los estudios referidos anteriormente, la mayoría de ellos no eran candidatos a quimioterapia basada en fludarabina, excepto quizás en el estudio de Fisher et al con bendamustina + rituximab y en el estudio de Foà et al con rituximab + clorambucilo. La posibilidad de una comparación indirecta entre ofatumumab y el resto de alternativas no parece muy viable debido a diferentes razones. El estudio de bendamustina + rituximab no era comparativo, y en el estudio de bendamustina en monoterapia las características basales de los pacientes incluidos difieren de las de los pacientes del estudio COMPLEMENT 1. En el caso de rituximab + clorambucilo tanto los criterios de inclusión como las características basales sí avalarían la realización de una comparación indirecta; no obstante, los regímenes utilizados en el grupo control fueron diferentes. En el estudio COMPLEMENT 1 los pacientes recibieron clorambucilo a la dosis de 10 mg/m² los días 1 a 7 cada 28 días (dosis total para un sujeto medio de 170 cm y 70 kg= 128 mg), mientras que en el estudio que utilizó rituximab + clorambucilo los pacientes recibieron clorambucilo 0,5 mg/kg los días 1 y 15 cada 28 días (dosis total para un sujeto medio de 170 cm y 70 kg= 70 mg).

Existen ensayos interesantes en marcha que comparan rituximab más clorambucilo vs rituximab más bendamustina (estudio Mable (NCT01056510)), o bien ofatumumab más clorambucilo vs ofatumumab más bendamustina (estudio Rialto (NCT01678430)). Hasta la fecha no hay ningún resultado publicado de estos estudios. Por tanto es difícil valorar si ofatumumab añadido a clorambucilo o bendamustina es superior al resto de tratamientos mencionados (fundamentalmente bendamustina + rituximab, rituximab + clorambucilo, obinutuzumab + clorambucilo, o alemtuzumab).

Finalmente, se puede concluir que ofatumumab + clorambucilo es una opción superior a clorambucilo en términos de eficacia y con un perfil de seguridad aceptable en pacientes con LLC previamente no tratada que no son candidatos a recibir fludarabina. Se intuye un efecto similar con la combinación ofatumumab + bendamustina, aunque sería conveniente la realización de estudios de mayor calidad para certificarlo. Ambas combinaciones representarían pues una alternativa válida en pacientes con LLC con edad avanzada y/o enfermedades concomitantes.

CONCLUSIÓN

Pacientes con LLC refractarios al tratamiento

El tratamiento con ofatumumab puede inducir una respuesta relevante (parcial en la casi totalidad de los casos) en aproximadamente la mitad de los pacientes con LLC doblemente refractarios, con una duración aproximada de 6 meses (mediana). No se conoce si el tratamiento con ofatumumab prolongará la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, la RC o RP al tratamiento se considera un buen predictor de beneficio clínico en los pacientes con LLC, pues reduce las citopenias, y sus consecuencias, así como los síntomas constitucionales, ambos con un impacto importante en la morbilidad y calidad de vida de los pacientes.

Por ello, se considera que ofatumumab (Arzerra), en monoterapia, es en el momento actual una opción terapéutica en pacientes doble refractarios al tratamiento con fludarabina y alemtuzumab (siempre que no exista imposibilidad para administrar alguno de los dos) que previamente hayan recibido rituximab (si es que son candidatos a tratamiento con anti-CD20).

La refractariedad se define como la incapacidad de alcanzar al menos una respuesta parcial durante el tratamiento con fludarabina o alemtuzumab, o bien presencia de recaída o progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses desde la última dosis de fludarabina.

Pacientes con LLC no previamente tratados y no candidatos a regímenes basados en fludarabina

La adición de ofatumumab a clorambucilo, un agente alquilante de amplio uso en la práctica clínica en el tratamiento de la LLC, aumenta de forma significativa la SLP respecto a la monoterapia con clorambucilo. No se ha demostrado que aumente la SG con respecto a clorambucilo. Un estudio no comparativo sugiere que el beneficio de la adición de ofatumumab a bendamustina podría tener un beneficio similar en términos de respuesta tumoral. Por tanto, ofatumumab en combinación con clorambucilo o bendamustina puede considerarse una opción terapéutica más en aquellos pacientes no candidatos a regímenes basados en fludarabina debido a la presencia de enfermedades concomitantes y/o edad avanzada.

Sin embargo, dada la ausencia de estudios comparativos, ofatumumab en combinación con clorambucilo o bendamustina, no

ha demostrado valor terapéutico añadido en términos de eficacia y/o seguridad frente al uso de rituximab en las mismas condiciones.

Tampoco se ha estudiado el valor añadido en términos de eficacia y/o seguridad frente a alemtuzumab. Bendamustina en monoterapia podría considerarse una alternativa en pacientes no candidatos a las combinaciones anteriores.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre ofatumumab en combinación con clorambucilo o bendamustina y las alternativas debe considerar criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010 116: 3724-3734.
2. Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen P et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia. *British Journal of Haematology* 2012. 159; 541-564.
3. Elter T, Hallek M, Engert A. Fludarabine in chronic lymphocytic leukaemia. *Expert Opin Pharmacother.* Aug 2006; 7(12):1641-51.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008; Jun 15,111(12):5446-5456.
5. Eichhorst B., Dreyling M., Robak T., Montserrat E. & Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group *Annals of Oncology* 2011 Sep, 22 Suppl 6: vi50-vi54.
6. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010 Oct 2; 376(9747):1164-74.
7. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1; 28(10):1756-65.
8. Teeling JL, French RR, Cragg MS, van den Brakel J, Pluyter M, Huang H, et al. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood.* 2004 Sep 15; 104(6):1793-1800.
9. Rai KR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000 Dec 14; 343 (24):1750-7.
10. Catovsky D. et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Jul 21; 370(9583):230-9.



11. NCCN Clinical Guidelines Practice in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 5.2014 (internet). Non-Hodgkin's Lymphomas [citado 28.10.2014]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
12. Niederle N, Megdenberg D, Balleisen L, Heit W, Knauf W, Weiß J, et al. Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2013 May; 92(5):653-60.
13. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*. 2012 Oct;159(1):67-77.
14. Retirada de la autorización de comercialización de MabCampath (alemtuzumab). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/08/WC500130945.pdf
15. Ficha técnica de Arzerra. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf (acceso noviembre 2013).
16. Informe público de evaluación de Arzerra. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001131/WC500093094.pdf (acceso noviembre 2013).
17. Informe público de evaluación de Arzerra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001131/WC500170807.pdf (acceso septiembre 2014).
18. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3209-16.
19. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014 Apr 20;32(12):1236-41.
20. Foa R, Del Giudice I, Cuneo A, Del Poeta G, Ciolli S, Di Raimondo F, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol* 2014; May, 89(5):480-486.
21. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110.
22. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10; 25(35):5616-23.
23. EPAR de Gazyvaro disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002799/WC500171596.pdf (acceso Enero 2015).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

Arantxa Sancho López

Servicio de Farmacología Clínica. Instituto de Investigación Puerta de Hierro. Miembro del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA.

En la indicación de LLC en pacientes dobles refractarios:

María Dolores García Malo

Hematóloga. Hospital Morales Meseguer. Murcia

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.