



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-OBINUTUZUMAB-LLC/V1/18122015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de obinutuzumab (Gazyvaro®) en leucemia linfocítica crónica

**Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015**

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad neoplásica de linfocitos B monoclonales, maduros, inmunoincompetentes, con una proliferación discretamente aumentada y apoptosis retardada. Estos linfocitos B se acumulan progresivamente en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos y bazo. Ocasionalmente en otros tejidos.

Desde el año 2008 el International Working CLL (IWCLL) (1) requiere para establecer el diagnóstico la cumplimentación de todos y cada uno de los siguientes tres criterios: a) recuento de al menos 5.000 linfocitos B clonales por microlitro demostrados por inmunofenotipo; b) Inmunofenotipo: marcadores definitorios de estirpe B como CD19 o CD20 o CD79, más CD5, más CD23; c) persistencia de la linfocitosis durante al menos 3 meses. Hay casos atípicos que inicialmente no expresan o lo hacen débilmente el CD5 y/o CD23.

Se considera equivalente al linfoma linfocítico de linfocitos pequeños difuso en la clasificación WHO 2008, pero encontrándose la clona tumoral en el ganglio linfático en lugar de la médula ósea y sangre periférica.

La LLC es la neoplasia hematológica más prevalente, en nuestro medio: 30-40% de todas las leucemias. Incidencia anual: 1 a 4,5/100.000 habitantes. Mediana de edad al diagnóstico: 72 años. Mediana de edad de fallecimiento: 79 años. El 70% de los pacientes se diagnostica tras los 65 años. Un 11% de los casos se diagnostica en menores de 55 años. Se ha descrito agregación familiar. (2-4)

La mayoría de los diagnósticos de LLC se realizan en individuos clínicamente asintomáticos, a raíz del estudio de su linfocitosis. Solamente entre un 5 y un 10% de enfermos presenta síntomas B al diagnóstico y un 10% tiene citopenias periféricas.

Existen dos clasificaciones de estadios según la presentación clínico-analítica que además tienen valor pronóstico:

**Rai:** Basado en la ausencia de adenopatías, la aparición progresiva de las mismas, aparición de esplenomegalia, de anemia y de trombopenia. En estadios iniciales "0-I" la supervivencia es de 120 a 150 meses, mientras que en estadios avanzados "IV" es de 20 a 23 meses. El 80 % de los casos se diagnostican en estadios 0+I+II (riesgo bajo-intermedio).

**Binet:** Parecido al anterior, se basa en el número de áreas ganglionares afectadas y en la presencia o no de anemia o trombopenia. En estadios iniciales "A" la supervivencia sería semejante a la de personas de la misma edad y en estadio avanzado "C" sería de 24 meses. El 85 % de los casos se diagnostican en estadios A+B.

Además del valor pronóstico de estas clasificaciones se evidencian en una proporción de pacientes, características genéticas en sus linfocitos B que tienen un valor pronóstico. El estado mutacional de IgVh se ha mostrado como un potencial marcador pronóstico de la LLC (no mutados: peor pronóstico). La expresión

baja de ZAP-70 y CD38 tiende a correlacionarse con la presencia de IgVh mutada y un mejor pronóstico, sin embargo, estas asociaciones no son absolutas.

Asimismo, la delección del cromosoma 17p (donde se codifica p53) es la anomalía genética de peor pronóstico, pues se relaciona con resistencia a agentes alquilantes, fludarabina y algunos anticuerpos monoclonales, conllevando una mediana de supervivencia inferior a 36 meses, mientras que en un paciente con cariotipo normal u otras delecciones, como del 13q, la mediana de supervivencia puede ser de 10 años. Las anomalías en 17p se dan, en el momento del diagnóstico, en un 10-15 % de los casos.

Como en otros síndromes linfoproliferativos crónicos e indolentes, el tratamiento en estadios incipientes de la enfermedad con escasas o nulas manifestaciones clínicas no mejora la supervivencia del paciente y es adecuada práctica el "esperar y ver". Sin embargo, la mitad de pacientes en estadio inicial terminarán progresando.

El arsenal terapéutico disponible se puede resumir en 3 grandes grupos de medicamentos: agentes alquilantes, análogos de purinas y anticuerpos monoclonales.

## OBINUTUZUMAB (GAZYVARO®)

Obinutuzumab (G) ha sido autorizado en combinación con clorambucilo para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina (5).

## Farmacología

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD20 humanizado tipo II del isotipo IgG1 modificado por glicoingeniería. Actúa específicamente sobre uno de los bucles extracelulares del antígeno transmembrana CD20 (localización diferente a la de rituximab (R) u ofatumumab) en la superficie de linfocitos pre-B y B maduros malignos y normales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas u otro tejido normal. La modificación por glicoingeniería de la parte Fc de obinutuzumab aumenta la afinidad por los receptores de FcγRIII en células efectoras inmunes, tales como células natural killer (NK), macrófagos y monocitos, en comparación con los anticuerpos que no han sido modificados por glicoingeniería.

## Eficacia

La autorización de comercialización se basó en los datos del estudio BO21004/CLL11. Se trata de un estudio fase III internacional, multicéntrico, abierto, aleatorizado, en tres brazos y dos etapas que valoró la eficacia y seguridad de obinutuzumab más clorambucilo (GC1b) comparado con rituximab más clorambucilo (RC1b) y con clorambucilo (C1b) en monoterapia, en pacientes con LLC no tratados previamente y con comorbilidades o función renal alterada, que desaconseja la utilización de esquemas basados en dosis plenas de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) en combinación (6).

El ensayo tuvo dos etapas: etapa 1, comparó GC1b con C1b y RC1b con C1b y etapa 2, que comparó GC1b con RC1b.

Los pacientes de 18 años o mayores tenían que tener LLC CD20+ demostrada según los criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia y características de "paciente frágil". Para definir la fragilidad se establecieron una o ambas de las siguientes medidas de patologías coexistentes: puntuación de comorbilidad (Cumulative Illness Rating Scale-CIRS-) mayor de 6 (con lo que se les consideró pacientes frágiles) y/o función renal

reducida con un valor de ClCr <70 ml/min (30-69 ml/min). Entre otros criterios de inclusión se consideró un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y de plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/L$ , salvo que la citopenia fuera causada por la enfermedad de base, y una esperanza de vida mayor de 6 meses. Se excluyeron, entre otros, los pacientes “excesivamente frágiles” con una puntuación de 4 en la escala CIRS por insuficiencia en uno o varios órganos o sistemas individualmente considerados, pacientes con ClCr <30 mL/min, inadecuada función hepática, infección bacteriana, viral o fúngica que requiriera tratamiento sistémico y transformación de LLC a linfoma non-Hodgkin agresivo. La escala CIRS se utiliza para evaluar comorbilidades de pacientes oncológicos en general, pero no está validada para casos de LLC en particular.

Las comorbilidades notificadas con mayor frecuencia fueron: trastornos vasculares (73%), trastornos cardíacos (46%), trastornos gastrointestinales (38%), trastornos del metabolismo y de la nutrición (40%), trastornos renales y urinarios (38%), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (33%). En este ensayo la mediana del estado funcional según ECOG, fue de 1.

Un total de 781 pacientes, con una mediana de 73 años de edad fueron asignados aleatoriamente a los tres brazos de tratamiento. En la 1ª etapa la asignación a GClb, RClb o Clb en monoterapia se realizó, en una proporción de 2:2:1 respectivamente y se comparó GClb (n=238) con Clb (n=118) en monoterapia y RClb (n=233) con Clb (n=118) en monoterapia. En la 2ª etapa la asignación fue en una proporción 1:1, se comparó GClb con RClb en 663 pacientes (333 vs 330). Los pacientes fueron estratificados según estadio de Binet a nivel basal y región geográfica. A nivel basal las características poblacionales, comorbilidades, etc, estaban bien balanceadas, con excepción de algunas diferencias menores en algunos factores pronósticos. A nivel basal, el 22 % de los pacientes estaba en estadio de Binet A; el 42 %, en estadio de Binet B y el 36 %, en estadio de Binet C.

Se comenzó tratamiento a todos los pacientes Binet C y a los pacientes Binet A y B que mostraron evidencia de enfermedad activa o progresiva (síntomas B, masas adenopáticas, esplenomegalia importante o tiempo de duplicación de linfocitos < 6 meses).

La variable principal fue la Supervivencia Libre de Progresión evaluada por el investigador (SLP-INV) en población por intención de tratar (ITT). Los pacientes que progresaran durante o en los seis meses tras finalizar el Clb, tuvieron la posibilidad de cruce de tratamiento. Como principales variables secundarias se incluyeron: Supervivencia Libre de Progresión evaluada por comité independiente (SLP-CRI), Tasa de Respuesta al final del tratamiento, Remisión molecular al final del tratamiento (EMR), Supervivencia Libre de Evento (SLE), Tiempo hasta Siguiente Tratamiento (TNT) y Supervivencia Global (SG).

Se administraron un total de 6 ciclos de tratamiento, de 28 días cada uno: Obinutuzumab 1.000 mg por vía intravenosa en los días 1, 8 y 15 del primer ciclo de tratamiento, en el resto de los ciclos solo el día 1; R se administró a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> el día 1 del primer ciclo y a dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de los restantes ciclos; y Clb se administró por vía oral a razón de 0,5 mg/kg de peso corporal el día 1 y el día 15 en todos los ciclos de tratamiento (1 a 6).

Para reducir la frecuencia y severidad de las reacciones a la perfusión de obinutuzumab en los pacientes, se realizó una modificación y 140 pacientes recibieron la primera dosis de obinutuzumab repartida en 2 días (Día 1 [100 mg] y Día 2 [90 mg]), sólo en el primer ciclo.

La profilaxis para las reacciones relacionadas con la infusión y el síndrome de lisis tumoral incluyeron administración de fluidos y premedicación con alopurinol, paracetamol, antihistamínicos y glucocorticoides. La premedicación con corticosteroides se

recomendó para los pacientes de alto riesgo tratados con obinutuzumab y rituximab (recuento de linfocitos circulantes elevado >25x10<sup>9</sup>/L).

En relación a los resultados, en la 1ª etapa con una mediana de tiempo de observación de 22,8 meses, la mediana de la SLP fue de 26,7 con GClb frente a 11,1 meses con Clb (HR estratificado: 0,18 [IC95% 0,13-0,24]). En cuanto a SG, aún siendo el análisis inmaduro y no alcanzando la mediana en ninguno de los dos grupos; se halló un aumento de supervivencia con GClb vs. Clb (HR: 0,41; IC95% 0,23-0,74). Se produjo un cruce de pacientes desde el brazo de Clb al de la combinación de GClb [30/118 (25%)]. 27 pacientes adicionales (23% del total) que reunían criterios para salir del brazo de monoterapia recibieron otros tratamientos distintos a la combinación de GClb (bendamustina, ciclofosfamida, esteroides, fludarabina, etc). El 51,7% de los pacientes tratados con Clb permanecieron en su brazo terapéutico.

En cuanto a los 30 pacientes que pasaron a GClb en lo que correspondería a una segunda línea, una reciente publicación (7) muestra los siguientes resultados: Total de respuestas = 87 % y EMR negativa = 23 % de los pacientes.

En esta primera etapa, otros objetivos secundarios (Tasa de Respuesta, EMR, SLE, TNT) fueron favorables para la combinación de GClb (ver tabla 1).

**Tabla 1. Resumen de la eficacia del estudio BO21004/CLL11**

	Fase 1a		Fase 2	
	Clb N=118	GClb N=238	RClb N=330	GClb N=333
	Mediana de tiempo de observación de 22,8 meses		Mediana de tiempo de observación de 18,7 meses	
<b>Variable principal</b>				
<b>SLP evaluada por el investigador (SLP-INV)<sup>a</sup></b>				
Número (%) de pacientes con evento	96 (81,4%)	93 (39,1%)	199 (60,3%)	104 (31,2%)
Mediana de duración de SLP (meses)	11,1	26,7	15,2	26,7
Hazard Ratio (IC 95%)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada) <sup>b</sup>	<0,0001		<0,0001	
<b>Variable secundarias destacables</b>				
<b>SLP evaluada por CRI (SLP-CRF)<sup>c</sup></b>				
Número (%) de pacientes con evento	90 (76,3%)	89 (37,4%)	183 (55,5%)	103 (30,9%)
Mediana de duración de SLP (meses)	11,2	27,2	14,9	26,7
Hazard Ratio (IC 95%)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada) <sup>b</sup>	<0,0001		<0,0001	
<b>Tasa de respuesta final al tratamiento</b>				
Número de pacientes incluidos en el análisis	118	238	329	333
Respondedores (%)	37 (31,4%)	184 (77,3%)	214 (65,0%)	261 (78,4%)
No Respondedores (%)	81 (68,6%)	54 (22,7%)	115 (35,0%)	72 (21,6%)
Diferencia en tasa de respuesta (IC 95%)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
Valor p (prueba de chi cuadrado)	<0,0001		0,0001	
Número de respondedores totales <sup>e</sup> (%)	0 (0%)	53 (22,3%)	23 (7,0%)	69 (20,7%)
<b>Remisión molecular al final del tratamiento<sup>d</sup></b>				
Número de pacientes incluidos en el análisis	90	168	244	239
EMR negativa <sup>e</sup> (%)	0 (0%)	45 (26,8%)	6 (2,5%)	61 (25,5%)
EMR positiva <sup>e</sup> (%)	90 (100%)	123 (73,2%)	238 (97,5%)	178 (74,5%)
Diferencia en tasa EMR (IC 95%)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	
<b>Supervivencia libre de evento</b>				
Número (%) de pacientes con evento	103 (87,3%)	104 (43,7%)	208 (63,0%)	118 (35,4%)
Mediana de duración hasta el evento (meses)	10,8	26,1	14,3	26,1

Hazard Ratio (IC 95%)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada) <sup>b</sup>	<0,0001		<0,0001	
<b>Tiempo hasta nuevo tratamiento antileucémico</b>				
Número (%) de pacientes con evento	65 (55,1%)	51 (21,4%)	86 (26,1%)	55 (16,5%)
Mediana de duración de SLP (meses)	14,8	-	30,8	-
Hazard Ratio (IC 95%)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada) <sup>b</sup>	<0,0001		<0,0018	
<b>Supervivencia global</b>				
Número (%) de pacientes con evento	24 (20,3%)	22 (9,2%)	41 (12,4%)	28 (8,4%)
Mediana de duración de SLP (meses)	NA	NA	NA**	NA**
Hazard Ratio (IC 95%)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,06]**	
Valor p (prueba de rango logarítmico estratificada) <sup>b</sup>	<0,0022		<0,0849**	

SLP = supervivencia libre de progresión; HR = Hazard Ratio; IC = Intervalos de confianza; EMR = enfermedad mínima residual. <sup>a</sup> Definido como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento de progresión, recaída, o muerte por cualquier causa según la valoración del investigador. <sup>b</sup> Estratificado por el estadio Binet al inicio. <sup>c</sup> Incluye 11 pacientes en el grupo GC1b con respuesta completa con recuperación medular incompleta. <sup>d</sup> Sangre y médula ósea combinadas. <sup>e</sup> La negativización de la EMR se define como un resultado por debajo de 0,0001. <sup>f</sup> Incluye paciente EMR positivos y pacientes que progresaron o murieron antes de finalizar el tratamiento. NA = No alcanzado. \*\*Datos aun no maduros.

En la variable principal hubo concordancia entre la evaluación del investigador y la del comité independiente. Los datos actualizados de este estudio se encuentra publicados (8).

En relación al análisis de subgrupos no hubo diferencias estadísticamente significativas en el uso de GC1b versus Clb monoterapia en el subgrupo de enfermos con delección 17p (n=27; HR=0,42; IC95% 0,17-1,04). No se evaluó la eficacia del tratamiento de intervención según positividad para ZAP70, si bien el Laboratorio Titular deberá facilitar estos datos en enero de 2016.

Los resultados de la etapa 2, en la que se comparó GC1b con RC1b, mostraron, con una mediana de tiempo de observación de 18,7 meses, una mediana de SLP de 26,7 vs 15,2 meses favorable a la combinación GC1b (HR estratificado 0,39 IC95% 0,31-0,49).

En esta 2ª etapa, los resultados de las variables secundarias (Tasa de Respuesta, EMR, SLE, TNT, RME) también fueron favorables a la combinación GC1b en comparación con RC1b (ver tabla 1).

El análisis de supervivencia global es aún inmaduro. Los eventos (12,4% con RC1b vs 8,4% con GC1b) no alcanzaron la mediana en ninguno de los dos grupos y no hubo diferencia estadísticamente significativa (HR: 0,66 IC95% 0,41-1,06).

Por último, en los cuestionarios QLQC30 y QLQ-LLC-16 llevados a cabo durante el periodo de tratamiento, no se observaron diferencias sustanciales en ninguna de las subescalas entre los tres grupos de tratamiento. Los datos durante el seguimiento, especialmente sobre el grupo tratado con Clb en monoterapia, son limitados. Sin embargo, no se han detectado diferencias sustanciales en la calidad de vida durante el seguimiento hasta la fecha.

## Seguridad

Se basa en dos ensayos fase I/II (BO20999 y BO21003), un ensayo fase Ib (BO21000 resistente, recidivante y 1ª línea) un estudio farmacocinético en Japón (JO21900) y en el ensayo pivotal fase III (BO21004/CLL11) (6).

Del total de 648 pacientes expuestos a obinutuzumab en los diversos ensayos clínicos, 333 lo fueron a la combinación con Clb en el pivotal fase III. En éste, un 93% de los pacientes en el brazo de GC1b experimentaron efectos adversos (EAs) frente a un 82% en el grupo de Clb. Las principales diferencias en términos de frecuencia entre estos dos brazos se dieron en EAs relacionados con la perfusión, neutropenia, trombocitopenia y leucopenia. Se produjeron casos de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, síndrome de lisis

tumoral, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, empeoramiento de patologías cardiacas preexistentes y se notificó leucoencefalopatía multifocal progresiva. En el grupo de pacientes tratados con GC1b dentro del estudio pivotal, el 81% de los pacientes recibió los 6 ciclos de tratamiento en comparación con el 89 % de pacientes del grupo tratado con RC1b y el 67% de los pacientes del grupo tratado con Clb en monoterapia.

En el estudio pivotal fase III BO21004/CLL11, en la 1ª etapa se produjeron casos de neutropenia con GC1b en el 41% de los pacientes (frente al 18% con Clb, y 32% con RC1b) y trombopenia en el 15% de los pacientes (8% con Clb, y 8% con RC1b). La incidencia de infecciones de grado 3-5 fue del 16 % en el grupo GC1b.

En la primera etapa, la incidencia de EAs grado 3-5 fue más elevada en el grupo de GC1b, así, en el 69% de los pacientes se produjeron 328 efectos frente al 47 % de los pacientes del brazo Clb que sufrieron 94 EAs graves. En el brazo de RC1b el 46 % de los pacientes experimentaron 169 EAs grado 3-5. La llamativa diferencia se debe en buena medida a acontecimientos relacionados con la perfusión del obinutuzumab y la neutropenia asociada a su administración.

De los 30 pacientes tratados con Clb en monoterapia que cruzaron al brazo de GC1b, el 65% presentaron EAs grado 3-4, es decir, equivalentes a los presentados en los tratados con GC1b en primera línea.

En esta primera etapa un 20% de los pacientes del brazo de GC1b frente a un 15% en Clb abandonaron el tratamiento como consecuencia de algún EAs.

En la etapa 2 las principales diferencias entre GC1b y RC1b fueron las siguientes: un 94% de los pacientes tratados con GC1b experimentaron EAs vs un 89% para el grupo de RC1b. Un 13% de los sujetos tratados con GC1b experimentó algún EAs que produjo la retirada del tratamiento. Este porcentaje fue del 8% en el grupo de RC1b. Los EAs graves fueron más frecuentes en el brazo de GC1b (39% vs 32%). El mismo patrón se observó en los EAs grado 3-5 (70% con GC1b frente al 55% con RC1b). Las principales diferencias entre los dos brazos de tratamiento en términos de frecuencia fueron debidas a EAs relacionados con la perfusión (66% vs 38%) neutropenia (38% vs 32%) y trombocitopenia (14% vs 7%) en los brazos de GC1b y RC1b respectivamente.

La diferencia en la proporción de neutropenia entre GC1b y RC1b no se tradujo en un mayor número de procesos infecciosos. Quizá debido a que más pacientes en el grupo GC1b recibieron profilaxis antibiótica (6%) y factor estimulante de colonias (11%).

En relación a los EAs relacionados con la perfusión, la mayor parte de los pacientes (21% del total fueron grado 3-5) los padecieron a pesar de las medidas de prevención. Los cuatro EAs más comunes fueron: hipotensión (53/240 pacientes [22%]), escalofríos (56/240 pacientes [23%]), náuseas (60/240 pacientes [25%]) y fiebre (50/240 pacientes [21%]). Se produjeron menos EAs en los ciclos segundo y posteriores. El 7 % (19/240) de los pacientes abandonaron el tratamiento con obinutuzumab por reacciones infusionales frente a menos de un 1% en RC1b.

En relación a las muertes en el estudio pivotal como consecuencia de un EAs, hubo más en el grupo de Clb (5%) que en el brazo de GC1b (2%).

## DISCUSIÓN

La LLC es la más frecuente de las neoplasias hematológicas. Su diagnóstico frecuentemente es casual y generalmente su curso es indolente. Un 10% debutan en un estadio Binet-C que es tributario

de tratamiento. Estadios más precoces llegan a empeorar y precisar también tratamiento. La LLC se da frecuentemente en personas mayores y por ello con comorbilidades.

Entre los distintos grupos de pacientes, las decisiones de tratamiento dependen del estadio, tratamiento previo o no y de factores relacionados con el paciente como edad, comorbilidades, estado general. Entre las opciones de tratamiento se encuentran:

-Agentes alquilantes: No existe ninguna combinación de poli quimioterapia alquilante clásica que mejore los resultados de la monoterapia con Clb en términos de SLP ni SG. Este tratamiento ofrece una respuesta global (RG) de 30-55% con respuestas completas (RC) inferiores al 5%. En varios ensayos recientes bendamustina, ha mostrado mejores resultados con menor toxicidad (RG: 68 %, RC: 31%, SLP: 21,6 meses) (9,10).

-Análogos de purinas: Los análogos de las purinas (sobre todo fludarabina) en monoterapia o en combinación con ciclofosfamida ofrecen mayor tasa de RC y RG, y también de SLP que la terapia alquilante aunque sin ventajas claras en SG. Por ejemplo, el ensayo CLL5 ha mostrado que en pacientes mayores de 65 años, fludarabina no prolonga ni la SLP ni la SG respecto a Clb. La asociación de fludarabina más ciclofosfamida (FC) produce mayor incidencia de neutropenia y de infección que Clb en monoterapia. La fludarabina es ineficaz en presencia de anomalías en p53 (11,12).

-Anticuerpos monoclonales:

1. Ofatumumab (anti-CD20 completamente humanizado de segunda generación que se une a un epitopo diferente a rituximab): en combinación con clorambucilo o bendamustina está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo y que no son adecuados para un tratamiento basado en fludarabina. En el estudio pivotal, se observó una mediana de SLP de 22,4 meses para la combinación de ofatumumab y clorambucilo 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). 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. La tasa de RG fue del 82% vs 69% respectivamente, diferencias estadísticamente significativas. La tasa de RG alcanzó el 95% (IC 95%: 84,5 a 99,4) en el estudio en combinación con bendamustina, si bien fue un estudio de 44 pacientes y no comparado. También está indicado en pacientes con LLC que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab (13).

2. Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20): en monoterapia es poco eficaz en LLC por lo que se utiliza en tratamiento combinado (14). También se usa en combinación con bendamustina (15) con buenas tasas de respuesta, 23% de RC y 88% de RG. Para pacientes más mayores, la combinación con clorambucilo también es una opción con TRG de 82% y 12% de RC (16).

3. Alemtuzumab (17,18) (anticuerpo monoclonal anti-CD52): alta tasa de respuestas (80% de RG y 17-24% RC) en primera línea. En el ensayo CAM307 se ha estudiado alemtuzumab versus Clb en primera línea y demostró mayor RG (83% vs. 55%) y RC (24% vs. 2%), mayor capacidad de EMR, así como mayor SLP pero sin ventajas en SG. Alemtuzumab sí mostró eficacia en del (p53), aunque la SLP no fue superior a 1 año. Este agente se asocia con numerosas infecciones oportunistas. La autorización de comercialización de alemtuzumab en Europa para la indicación en LLC en combinación en pacientes no candidatos a fludarabina, fue retirada en 2012 por motivos comerciales y se encuentra disponible a través del programa de acceso a medicamentos en condiciones especiales (18-19).

4. Obinutuzumab (anti-CD20 con Fc glicoensamblado y actividad frente a epitopo CD20 diferente).

5. Inhibidores de kinasas: idelalisib (Inhibidor inespecífico de la fosfoinositol-3-quinasa, segunda línea y primera con presencia de del 17p) e ibrutinib (inhibidor específico de la tirosinquinasa de Bruton, segunda línea y primera con presencia de del 17p). Ambos mejoran SLP. (20,21)

6. Combinaciones de Inmunoquimioterapia (11,12,22): La asociación de fludarabina con rituximab (FR) produce respuestas en primera línea en torno a 43-47% de RC y hasta 90% de RG con una SLP de 37-41 meses, resultados que son superiores a fludarabina sola. La asociación de bendamustina con rituximab (BR) ofrece 88 % de RG y 23,1% de RC en primera línea. No presenta resistencia cruzada apreciable con otros alquilantes ni confiere resistencia a fludarabina en líneas posteriores. (15)

La combinación FCR (fludarabina + ciclofosfamida y rituximab) es para muchos el tratamiento de referencia en primera línea terapéutica de la LLC. Sin embargo, para poder aplicarla, se requiere función renal normal, un estado general adecuado sin comorbilidades, y la ausencia de delección 17p o mutación del gen p53.

En los pacientes en los que el tratamiento basado en fludarabina a dosis plenas no se considere apropiado, Clb puede ser considerado una opción razonable en primera línea, en monoterapia o en combinación con rituximab, sobre todo en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades. Otras opciones de tratamiento cuando no pueda ser utilizado el régimen FCR incluyen regímenes basados en análogos de las purinas pero en dosis bajas de fludarabina + ciclofosfamida y rituximab o bien, pentostatina + ciclofosfamida + rituximab (RG = 83 % y RC = 37), bendamustina (con o sin rituximab), ciclofosfamida + vincristina + esteroides o alemtuzumab

Los criterios de inclusión y exclusión del estudio pivotal de obinutuzumab son adecuados, puesto que engloban a una población LLC no considerada, en general, tributaria de tratamiento con FCR.

En dicho estudio, se planteó como objetivo principal la SLP (dado que se trata de pacientes sintomáticos o en progresión por definición, el objetivo principal se habría cumplido realmente al detenerse la progresión sin más), habiendo sido mejor plantear como objetivo principal la SG, que fue un objetivo secundario, junto a los subrogados ya comentados arriba. En medicina en general y en oncohematología en particular, es recomendable que los objetivos principales sean las supervivencias globales, que son los resultados en salud que más importan al paciente y los más relevantes para implementar las auténticas innovaciones terapéuticas. En este caso sin embargo debe considerarse la cronicidad de la enfermedad a la hora de evaluar la factibilidad de la elección de SG como variable principal.

En la 1ª etapa del estudio pivotal de obinutuzumab se valoró uno de los estándares de tratamiento de paciente frágil Clb monoterapia frente a GClb. Existen varias dosificaciones de Clb en la práctica clínica. Sin embargo, en este estudio se eligió una dosis de Clb fija de 0,5 mg/kg cada dos semanas (régimen basado en el ensayo del grupo alemán GCLLSG CLL5 trial) sin permitirse escalamiento de la misma hasta obtener respuesta o efectos adversos, por lo que podría surgir incertidumbre en relación a si Clb pudo infradosificarse. En el estudio de Knospe et al (23) Clb 0,4 mg/kg a semanas alternas incrementando en 0,10 mg hasta respuesta o toxicidad, alcanzó una tasa de respuestas global del 61%. No obstante, en el estudio de Knospe se incluyó un número relativamente reducido de pacientes con una edad media 10 ó 15 años menor que en el estudio pivotal de obinutuzumab. Además, los métodos de evaluación de la respuesta también variaron entre

estudios, por lo que las tasas de respuestas descritas por Knosp podrían no ser totalmente reproducibles. A este respecto, otros estudios (24) con dosis similares de Clb o incluso con mayores dosis acumuladas, mostraron resultados similares en tasa de respuesta y SLP a las descritas en el estudio pivotal de obinutuzumab.

El uso de esteroides como prevención de reacciones infusionales, podría haber influido teóricamente en los resultados del grupo de obinutuzumab y rituximab frente a Clb en monoterapia, si bien, teniendo en cuenta las dosis administradas y la duración de las mismas, la posible influencia en los resultados del estudio parece muy improbable.

El objetivo principal, SLP, fue superior en el brazo GC1b, como todos los secundarios. Sin embargo, el análisis de supervivencia es aún inmaduro y no se ha llegado a cuantificar la diferencia de medianas.

El cruce al brazo GC1b se produjo en 30 pacientes (25 %) por no responder a Clb (la mayoría de los pacientes en este caso) o recaer durante los siguientes 6 meses tras finalizar tratamiento. La mediana de seguimiento en el momento del cambio de brazo fue de 9,7 meses. No ha habido ninguna muerte en este grupo de “segunda línea” y tan sólo un caso de enfermedad progresiva. Analizando los resultados de eficacia en este subgrupo, se podría inferir cierta similitud en los pacientes tratados con GC1b; 87% de respuestas y una mediana de SLP de 17,2 meses, lo que unido a la mediana de SLP obtenida antes del cruce (9,7 meses) arrojaría la teórica cifra de 26,9 meses. No obstante, los resultados de este análisis deben tomarse con precaución, dado el bajo número de pacientes, su carácter exploratorio y el posible sesgo en la selección de los mismos. Se desconoce el impacto en SG en este escenario.

En relación al análisis del resto de subgrupos, cabe destacar el de los pacientes con presencia de delección 17p, ya que se trata de un subgrupo de mal pronóstico y resistencia a un alto número de tratamientos. Los resultados de estos pacientes con GC1b no fueron estadísticamente significativos. Así lo consideran y se posicionan otros autores en dos artículos recientes (25). Quizá se incluyó un número reducido de casos con delección 17p (N=27) para demostrarlo, pero dado que la incidencia de la delección 17p al diagnóstico de la enfermedad es entre 10-15% deberían haberse reclutado alrededor de 70 pacientes. Esta cuestión queda indeterminada, pero en vista de los resultados podría cuestionarse el uso de GC1b en este subgrupo. Sin embargo, los análisis de subgrupos son eminentemente exploratorios. Además, la tendencia de los resultados observados en dicho subgrupo (HR=0,42; IC=0,17-1,04) podrían hacer reconsiderar el punto anterior. En cualquier caso, sería necesario disponer de estudios confirmatorios en los pacientes con la delección p17, por lo que, aunque no sea razonable restringir el uso del medicamento en base a este subgrupo, se debe de tener en cuenta que existen alternativas terapéuticas como ibrutinib o idelalisib eficaces en pacientes con presencia de delección 17p.

En la Etapa 2 si bien en el objetivo principal de SLP, GC1b mejora a RC1b, en cuanto a SG no hay diferencias estadísticamente significativas, lo cual es esperable debido al bajo número de eventos en ambos brazos o a que, efectivamente no es superior en SG al comparador. En este sentido la compañía deberá proporcionar datos actualizados de SG.

Llama la atención la frecuencia de EAs relacionados con la perfusión de obinutuzumab.

En general, la tolerabilidad de la combinación de GC1b parece peor que la descrita para el régimen de RC1b, si bien la ganancia en términos de SLP sugiere que existe un mayor beneficio en el retraso de los síntomas asociados a la progresión. De momento, no se ha confirmado si esta mejora en la SLP se traduce realmente en una

mayor expectativa de vida. Los datos de otras variables secundarias también muestran una clara ventaja de GC1b frente a RC1b. Los datos de calidad de vida no muestran diferencias entre los grupos de tratamiento, aunque el carácter abierto del estudio podría haber introducido algún sesgo en los resultados.

Entre las alternativas disponibles para la población frágil candidata a recibir GC1b, que no se ensayaron en el estudio BO21004/CLL11, se hallan: dosis bajas de fludarabina, ciclofosfamida-vincristina-esteroides, esteroides-clorambucilo, altas dosis de esteroides, bendamustina, etc. Son varios los estudios en los que bendamustina en monoterapia o bien asociada a rituximab, han mostrado altas tasas de respuesta que se han traducido en beneficios en la SLP. Todo ello en una población sin tratamiento previo. Fischer et al. (15) describieron para el uso de bendamustina asociado a rituximab unas tasas de respuesta del 88% con una mediana de SLP de 33 meses, con ausencia de respuesta en los pacientes con delección 17p. En este estudio, fase II y no aleatorizado, un 46% de pacientes incluidos se encontraba en estadio Binet C y un 25% tenían una edad igual o superior a 70 años. A pesar de carecer de grupo control, los resultados de este estudio llevaron a posicionar bendamustina en combinación con rituximab como un tratamiento de primera línea a considerar en pacientes sintomáticos con LLC (26). Sin embargo, es posible que debido a la naturaleza no controlada del estudio se sobreestimaran los resultados obtenidos con BR, ya que si nos remitimos a estudios de la combinación RC1b en primera línea en pacientes sintomáticos, las tasas de respuesta observadas son superiores al 80% con medianas de SLP de hasta 35 meses (13, 27) las cuales se encuentran lejos de las alcanzadas en el estudio BO21004/CLL11 (65% y 15,2 meses). Por todo ello, y pese a que parece ampliamente reconocido que la adición de rituximab a la quimioterapia de uso en LLC mejora las tasas de respuesta y la SLP, resulta difícil asumir una eficacia similar entre el tratamiento con BR y GC1b.

El uso de bendamustina en monoterapia también ha sido estudiado en un ensayo fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, comparado frente a Clb en 319 pacientes (9,10). La media de edad se situó en los 63 años, con un 29% de los pacientes en Binet C (71% en Binet B) y con la mitad de la población con sintomatología B. Los pacientes tratados con bendamustina mostraron una tasa de respuesta del 68% vs 31% para el brazo de Clb y la mediana de SLP fue de 21,6 meses vs 8,3 meses para cada tratamiento, respectivamente. No se hallaron diferencias en SG (el porcentaje de eventos no alcanzó el 23%). Aún asumiendo sesgos en la interpretación y en la comparabilidad de los estudios de bendamustina y obinutuzumab, es reseñable la similitud alcanzada en los grupos de tratamiento de Clb, con tasas de respuesta y SLP equiparables. Este estudio sirvió para incluir a bendamustina entre las opciones de tratamiento en primera línea para pacientes con sintomatología y enfermedad avanzada de la ESMO (2), si bien en la práctica clínica el uso de la monoterapia queda relegado a pacientes no candidatas a tratamientos combinados. Pese a todo, posicionar al mismo nivel y para la misma población bendamustina y GC1b, podría ser arriesgado. Sería necesario disponer de los resultados de un estudio en el que se compararan directamente ambas estrategias, las diferencias en las poblaciones estudiadas (edad, estadio Binet, positividad para ZAP-70, aclaramiento de creatinina, etc.) pueden introducir importantes sesgos en la interpretación de comparaciones indirectas.

## CONCLUSIÓN

La combinación GC1b es una opción terapéutica en primera línea para pacientes con LLC frágiles, cuyas comorbilidades no les haga adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina (puntuación en la escala CIRS de enfermedad acumulada

>6 o un aclaramiento de creatinina inferior a 70 mL/min, además de la existencia de una puntuación de 4 en uno o más de los órganos o sistemas vitales recogidos en la CIRS excluyendo garganta, nariz, oídos y ojos). Esta combinación ha mostrado ser superior en SG y SLP a clorambucilo. También ha mostrado ser superior a la combinación de rituximab-clorambucilo en SLP, aunque no en SG, donde los datos aún son inmaduros, con un perfil de seguridad caracterizado por neutropenias y reacciones relacionadas con la infusión.

Con los datos actuales, GClb podría considerarse una opción terapéutica a ofatumumab asociado a clorambucilo o bendamustina en función de las características individuales de cada paciente y de otros factores relevantes. Sin embargo, no es posible establecer recomendaciones frente a otras alternativas como bendamustina, asociada a rituximab o alemtuzumab. Bendamustina en monoterapia podría considerarse una alternativa en pacientes no candidatos a las combinaciones anteriores.

No se ha confirmado la eficacia de clorambucilo-obinutuzumab en el subgrupo de pacientes con presencia de delección 17p. No es posible establecer recomendaciones sobre el uso del medicamento en esta población. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen alternativas terapéuticas como ibrutinib o idelalisib que sí han demostrado ser eficaces en este tipo de pacientes.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La elección entre obinutuzumab en combinación con clorambucilo y las alternativas debe considerar criterios de eficiencia.*

*Dado que, por el momento, no se ha confirmado la eficacia de obinutuzumab-clorambucilo en el subgrupo de pacientes con presencia de delección 17p, no se pueden establecer recomendaciones sobre el uso del medicamento en esta población.*

## REFERENCIAS

1. Hallek M et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. 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):5446-56.
2. Eichhorst B, Dreyling M, T. Robak T, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011; 22 (Supplement 6): vi50–vi54, doi:10.1093/annonc/mdr377.
3. Oscier D, Dearden C, Erem E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia. *British Journal of Haematology* 2012. 159; 541–564.
4. Byrd J, Jones J, Woyach J, et al. Entering the Era of Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Impact on the Practicing Clinician. *J Clin Oncol* 2014 32:3039-3047.
5. Ficha Técnica de Gazyvaro. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002799/WC500171594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf) (acceso abril 2015).
6. Informe publico de evaluación de Gazyvaro. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002799/WC500171596.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002799/WC500171596.pdf) (acceso abril 2015).
7. Goede V ,et al. Salvage Therapy with Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) after Treatment Failure of Clb Alone in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Comorbidities: Results of the CLL11 Study Annual Meeting of the American Society of Hematology dec 2014 Abstract n° 3327.
8. Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF., et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015 Jan 30.
9. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2009 27:4378-4384.
10. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, 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; 159(1):67-77.
11. Rai KR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343(24):1750-7.
12. 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; 370(9583):230-9.
13. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the Phase III Study Complement 1 (OMB110911). *Blood* 2013;122:528-528.
14. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9747):1164-74.
15. Fischer K, Cramer P, Busch R, 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* 30:3209-3216, 2012.
16. Peter Hillmen, John G. Gribben, George A. Follows, 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, 32:1236-1241.
17. Hillmen et al. Alemtuzumab (CAMPATH(R), MABCAMPATH(R)) Has Superior Progression Free Survival (PFS) vs. Chlorambucil as Front-Line Therapy For Patients with Progressive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL)). 48th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2006. Abstract 301.
18. Informe publico de evaluación de alemtuzumab. Disponible en : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000353/WC500025271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000353/WC500025271.pdf) (acceso abril 2015).
19. Informe publico de retirada del medicamento alemtuzumab. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2012/08/WC500130945.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/08/WC500130945.pdf) (acceso abril 2015).



20. Informe público de evaluación de idelalisib. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003843/WC500175379.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf) (acceso abril 2015).
21. Informe público de evaluación de ibrutinib. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003791/WC500177777.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf) (acceso abril 2015).
22. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR et al. Chemoimmunotherapy with Low-dose Fludarabine and Cyclophosphamide and High Dose Rituximab in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 498-503.
23. Knospe WH, Loeb V Jr, Huguley CM Jr et al. Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1974; 33:555-62.
24. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-1757.
25. Shindiapina P, Brown JR, Danilova A. A new hope: novel therapeutic approaches to treatment of chronic lymphocytic leukaemia with defects in TP53. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 149–161.
26. Byrd JC, Jones JJ, Woyach JA, Johnson AJ, Flynn JM. Entering the Era of Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Impact on the Practicing Clinician. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 21.
27. Foa R, Del Giudice I, Cuneo A, et al: Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol* 89: 480-486, 2014.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha**

**Virginia Fernández Cisneros**

Servicio de Hematología. Hospital Gral. La Mancha Centro. GAI Alcázar de San Juan.

**José Antonio Hueso García**

Servicio de Hematología. Hospital Gral. La Mancha Centro. GAI Alcázar de San Juan.

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.