

Ofatumumab

ARZERRA® (Glaxo SmithKline)

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC)

La leucemia linfocítica crónica es una neoplasia hematológica de células maduras cuya principal característica consiste en una proliferación y acumulación de linfocitos circulantes funcionalmente anormales pero morfológicamente similares a los normales, que expresan marcadores de superficie CD5, CD20 y CD23. La acumulación se inicia frecuentemente en la médula ósea, diseminándose posteriormente hacia los ganglios linfáticos y bazo, pudiendo haber esplenomegalia.

*Es la leucemia más frecuente en los países occidentales, constituyendo el 30 % de todas las formas de leucemia y 75 % de las leucemias crónicas. Su incidencia es de 4,2 casos/100.000 habitantes/año, aunque aumenta con la edad, siendo rara antes de los 40 años; en cualquier caso, es evidente que se trata de una **enfermedad rara**. A la edad de 50 años alcanza los 5 casos y a los 80 años llega a los 30 casos; de hecho, la mediana de la edad en el momento del diagnóstico es 72 años (EMA, 2014). Existe un predominio en el sexo masculino (2:1). Afecta a más de 300.000 personas en el mundo y a más de 15.000 en España; concretamente, se diagnostican alrededor de 1.800 nuevos casos cada año en nuestro país.*

Los pacientes con LLC activa se caracterizan por una acumulación progresiva de linfocitos, a veces con linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia. Asimismo, produce un estado de inmunosupresión que incrementa el riesgo de infecciones, que en última instancia es la principal causa de muerte en estos pacientes. El subtipo más frecuente de la LLC es la que afecta a células (linfocitos) B, que representa más del 97% de los casos. En restante el 2-3%, la proliferación clonal anormal se produce a partir de células T. También se han incluido otros patrones leucémicos crónicos dentro de la leucemia linfocítica crónica, tales como la leucemia prolinfocítica, la fase leucémica del linfoma cutáneo de células T (síndrome de Sézary), la leucemia de células peludas (tricoleucemia) y el linfoma leucemizado.

El origen de la LLC sigue siendo desconocido, aunque se apuntan varios hipotéticos, como las radiaciones ionizantes, los agentes alquilantes o ciertos productos leucemógenos, que parecen aumentar el riesgo de desarrollar LLC. Aunque la infección por el virus HTLV-I es la causante de la leucemia T del adulto, no parece tener ninguna responsabilidad en la etiología de la LLC de células B. En cualquier caso, la acumulación de linfocitos parece

deberse un funcionamiento erróneo en la apoptosis (muerte celular programada). No obstante, se han descrito otros mecanismos que posiblemente colaboren de alguna manera en la acción proliferativa, como ciertas interleucinas o sus receptores, como el factor de necrosis tumoral (TNF) o las interleucinas IL-4 e IL-6. Aproximadamente la mitad de los pacientes, y aún más en estadios avanzados, presentan algún tipo de alteración

citogenética. La más frecuente (25-30%) es la trisomía del par cromosómico 12; otras alteraciones menos frecuentes afectan a los cromosomas 11,13, 14 y 17 (EMA, 2011).

Globalmente, 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, la mediana de supervivencia es de más de 10 años, mientras que en pacientes con enfermedad avanzada, sintomática o progresiva, la mediana de supervivencia oscila entre 18 meses y 3 años (AEMPS, 2014). Debe tenerse en cuenta que los pacientes con LLC también son más propensos a desarrollar una segunda neoplasia.

Se han descrito 3 grupos pronósticos en función de la citogenética, siendo peor para los casos relacionados con una translocación *t(11q;v)* o una delección *del(11q)* o *del(17p)*; esta última confiere resistencia a la fludarabina (Novelli, 2011). Considerando un pronóstico de gravedad intermedia la trisomía del par 12 (+12), los casos con mejor pronóstico son aquellos cuya anomalía citogenética implica una delección *del(13q)*.

La terapia no está indicada en los pacientes con LLC hasta que aparezcan síntomas o progrese la enfermedad. El tratamiento específico incluye quimioterapia, corticoides, cirugía y radioterapia, aunque la cirugía o la radioterapia sólo son útiles en situaciones especiales. En cualquier caso, no se ha demostrado que ninguno de los tratamientos prolongue sustancialmente la supervivencia y generalmente se acepta que el sobretratamiento es más peligroso que el infratratamiento.

Los agentes quimioterápicos que han demostrado algún tipo de eficacia en el tratamiento de la LLC son fundamentalmente los agentes alquilantes (fundamentalmente, clorambucilo y bendamustina), los análogos de las purinas (fludarabina, cladribina) y los corticosteroides.

La monoterapia tradicional con agentes alquilantes del paciente con LLC previamente no tratado ha sido la utilización de **clorambucilo** en pauta continua o intermitente, en especial en los grupos de riesgo bajo e intermedio en los que se aprecia progresión o actividad de la enfermedad. La duración del tratamiento es variable ya que el objetivo es alcanzar algún tipo de respuesta. No obstante, no se ha demostrado que alcanzar una respuesta parcial o completa prolongue la supervivencia o la calidad de vida del paciente. En el 70 % de los pacientes se observa algún tipo de respuesta aunque sólo en un número reducido de ellos es completa (10-20 %).

Por su parte, la **bedamustina** ha demostrado una clara superioridad sobre el clorambucilo en pacientes con leucemia linfocítica crónica intolerantes a la fludarabina, consideraba como tratamiento de referencia (en combinación con rituximab y ciclofosfamida), si bien la toxicidad de bendamustina también es algo mayor que la del clorambucilo; con todo, el balance beneficio/riesgo parece claramente favorable a la bendamustina (Cuéllar, 2011).

Los análogos de purinas, **fludarabina** y **cladribina**, son algo más eficaces y menos tóxicas que los agentes alquilantes, produciendo remisiones más prolongadas, si bien tampoco se han demostrado ventajas sustanciales con respecto a la supervivencia global, al menos en monoterapia. En pacientes previamente no tratados, con la fludarabina se obtiene un 30-40 % de respuestas completas y un

8-20 % de respuestas parciales, con una mediana de duración de la respuesta de más de 2 años y una supervivencia proyectada a los 6 años del 80 %. La respuesta máxima se obtiene en 2-3 meses y, en caso de no conseguirse respuesta, se debe detener el tratamiento. En pacientes con enfermedad refractaria o en recaída tras diversos tratamientos previos, han demostrado respuestas importantes en el 30-60 % de los casos (15-40 % respuestas completas y, adicionalmente, un 15-50 % respuestas parciales). La mayor parte de las respuestas se obtienen tras 3-4 ciclos. La mediana del tiempo hasta la progresión es de 21 meses sólo en los pacientes que obtuvieron algún tipo de respuesta. Los casos en que la respuesta es completa, con nódulos linfoides en médula ósea o sin ellos, no precisan tratamiento adicional. En pacientes que alcanzan respuestas parciales, se continúa el tratamiento hasta la estabilización de ésta. No se debe exceder la duración de un año de tratamiento por la posibilidad de toxicidad acumulativa.

La cladribina actúa tanto sobre linfocitos (proliferantes o en reposo) como monocitos. En pacientes no tratados previamente se ha obtenido un 25 % de respuestas completas y un 60 % de respuestas parciales, con una mediana de duración de la respuesta superior a 8 meses. En pacientes previamente tratados, se ha obtenido un 5 % de respuestas completas y un 40 % de respuestas parciales, con una mediana de duración de la respuesta de 4 meses. La toxicidad de fludarabina y cladribina es similar, especialmente en lo que se refiere a la mielosupresión y la inmunosupresión prolongadas. Aproximadamente, un 15 % de los pacientes experimentan alguna forma de neurotoxicidad, aunque normalmente leve. Adicionalmente, se ob-

serva en ocasiones el **síndrome de lisis tumoral**¹. Parece existir resistencia cruzada entre estos agentes.

En ocasiones se utilizan también corticosteroides para combatir la anemia y la trombocitopenia, cuando aparecen de forma marcada. En este sentido, la administración de prednisona puede producir una mejoría rápida en pacientes en fases avanzadas, pero la respuesta suele ser breve. Además, las complicaciones metabólicas asociadas a los corticosteroides, junto con la importante incidencia y gravedad de las infecciones limitan notablemente su uso prolongado. Numerosos expertos desaconsejan, de hecho, su utilización en este tipo de pacientes, en asociación a antineoplásicos.

El **rituximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico selectivo para un marcador biológico presente prácticamente en la membrana del 100% de los linfocitos B, tanto sanos como malignos, el CD20, una fosfoproteína no glucosilada. Aunque la selectividad para el marcador es importante, el hecho de que el propio marcador no lo sea para las células sanas y para los clones malignos viene a indicar lo que no puede esperarse de este tratamiento: la curación de la leucemia linfocítica crónica. Ha demostrado eficacia en pacientes intensamente pretratados (50%

¹ Es un trastorno metabólico resultante de la liberación rápida y masiva de productos celulares e iones al torrente circulatorio, como consecuencia de la lisis celular asociada a tumores de elevado índice proliferativo y al tratamiento quimioterápico. Entre las principales consecuencias de la destrucción celular se produce hiperuricemia, que incrementa el riesgo de uropatía obstructiva e insuficiencia renal aguda, debido a la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales. Pero, además, también puede producirse hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, los cuales pueden llegar a producir importantes trastornos cardíacos, tales como arritmias, síncope y muerte súbita, amén de colaborar en el desarrollo de la insuficiencia renal aguda.

de respuesta global). Con posibilidad de retratamiento (44% de respuesta global). Disminución del tamaño del tumor (87% de los pacientes). En combinación con quimioterapia CHOP (95% de respuesta). El **alemtuzumab** es otro anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno de membrana CD20.

La quimioterapia con rituximab, en particular la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) se ha convertido en el tratamiento de referencia en primera línea (*Bauer, 2012*); sin embargo, su utilización requiere una función renal normal y un estado general adecuado, además de que la presencia de determinadas anomalías citogenéticas (como la *del17p*) son predictores de mala respuesta al tratamiento, lo que limita su utilidad. Cuando la fludarabina no sea apropiada, se considera al clorambucilo, o mejor aún a la bendamustina, como una alternativa para la primera línea de tratamiento, especialmente en pacientes de edad avanzada y comorbilidad importante.

La terapia segunda línea o ulteriores depende de la repuesta obtenida con la primera línea y su duración; si esta última es de al menos 12-18 meses podría volver a utilizarse de nuevo, pero si es inferior es preciso optar por 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 (*AEMPS; 2014*). En todo caso, las respuestas son escasas y de corta duración; por el momento, no se dispone de ningún tratamiento eficaz para aquellos pacientes cuya LLC se ha vuelto refractaria todas las líneas mencionadas anteriormente.

La **radioterapia** se utiliza sólo para reducir adenopatías que causan síntomas compresivos en pacientes refractarios a otros

tratamientos. Aunque la irradiación corporal total en pequeñas dosis ha tenido resultados satisfactorios en algunas ocasiones, el uso más habitual es en administración local en zonas de adenopatías, hígado o bazo para obtener una paliación sintomática transitoria.

ACCIÓN Y MECANISMO

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG₁) que se une específicamente a varios puntos de la cadena extracelular de la proteína CD20, la cual es expresada por los linfocitos B a lo largo de su proceso de maduración celular. La unión de ofatumumab al CD20 induce la formación de puentes entre varias moléculas de CD20, lo que se relaciona directamente con la muerte de los linfocitos B portadores de CD20, fundamentalmente a través de mecanismos citotóxicos activados por el complemento y por células dependientes de anticuerpos. Ha sido autorizado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica en pacientes que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del ofatumumab en la indicación autorizada han sido contrastadas a través de un ensayo clínico principal abierto, multinacional y multicéntrico (*Hx-CD20-406; Wierda, 2010 y 2011*), en el que se incluyeron a 223 pacientes² con leucemia linfocítica crónica refractaria a fludarabina, de los que 95 también lo eran a la combinación de ésta con alem-

tuzumab (doblemente refractarios, DR) y 112 presentaban una masa linfadenopática que hacía inapropiado el tratamiento con alemtuzumab (BFR); los restantes 16 formaban un grupo heterogéneo de pacientes.

Los pacientes incluidos en este estudio tenían una mediana de edad de 63 años (41-86), teniendo un 10% más de 74 años; un 72% eran varones y un 95% de raza blanca. El recuento medio era de $19,7 \times 10^9$ linfocitos/L. Desde el punto de vista citogenético, las anomalías más frecuentemente encontradas fueron *11qdel* (33%), *17qdel* (22%), *13qdel* (13%) y *12q+* (11%); en un 20% no se encontraron anomalías citogenéticas. Los pacientes habían recibido una media de 5 tratamientos previos, incluyendo rituximab (57%), agentes alquilantes (94%) y combinaciones de fludarabina con otros medicamentos (81%).

Como variable primaria de eficacia se determinó la **tasa de respuesta** a las 24 semanas, valorada por un Comité de Revisión Independiente, considerando como **respuesta completa** cuando el recuento de linfocitos era inferior a 4×10^9 /L y había ausencia de linfadenopatía (junto con otros parámetros citológicos y clínicos) durante al menos dos meses; la **respuesta parcial** se consideró con una reducción del al menos un 50% en el recuento de linfocitos y de la linfadenopatía, mientras que la consideración de **enfermedad progresiva** correspondió a un incremento de al menos un 50% en el recuento de linfocitos y en la linfadenopatía. Como variables secundarias de eficacia se determinaron la **supervivencia libre de progresión tumoral** y la **supervivencia global**, entre otras.

La tasa conjunta de respuesta fue del 46% (IC_{95%} 39% a 53%), con un 49% (IC_{95%} 39% a 60%) para los doblemente refracta-

² De ellos, se consideraron 207 pacientes a efectos de valoración final de eficacia.

rios a fludarabina y alemtuzumab (DR) y del 43% (IC_{95%} 33% a 53%) para los presentaban una masa linfadenopática que hacía inapropiado el tratamiento con alemtuzumab (BFR); todas las respuestas fueron parciales, con la excepción de dos respuestas completas observadas en el grupo BFR. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,5 meses (6,4 para DR y 5,5 para BFR), mientras que la supervivencia global fue de 15,8 meses (13,9 para DR y 17,4 para BFR).

Considerando el tratamiento previo o no con rituximab, la tasa de respuesta conjunta fue del 43% entre los tratados previamente con rituximab, del 44% entre los refractarios a éste y del 53% en los no tratados; asimismo, los correspondiente valores de la supervivencia libre de progresión tumoral fue de 5,3, 5,5 y 5,6 meses, y de la supervivencia global fueron de 15,5, 15,5 y 20,2 meses (*Wierda, 2011*).

Desde el punto de vista de la seguridad, los eventos adversos relevantes más comunes (>10%) fueron infecciones del tracto respiratorio inferior y superior, neutropenia, anemia, erupciones cutáneas, pirexia, tos, diarrea, fatiga y disnea. Un 64% de los pacientes experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento y un 57% presentaron eventos adversos de grado ≥ 3 , que fueron fatales (grado 5) en el 16%.

ASPECTOS INNOVADORES

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG₁) que se une específicamente a la proteína CD20 presente en la membrana de los linfocitos B provocando su muerte, fundamentalmente a través de mecanismos citotóxicos activados por el complemento y por cé-

lulas dependientes de anticuerpos. Ha sido autorizado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica en pacientes que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab. Dada la condición de enfermedad rara de esta indicación, el medicamento fue designado como **huérfano**.

Ofatumumab produce una respuesta objetiva clínicamente relevante, en la que un 49% de los pacientes doblemente refractarios a fludarabina y alemtuzumab tuvieron una respuesta parcial al tratamiento con ofatumumab, con una supervivencia media libre de enfermedad de 6,4 meses y una supervivencia global de 13,9, sin que haya diferencias sustanciales entre los pacientes tratados previamente o no con rituximab.

Dado que el ensayo clínico pivotal era abierto (no controlado con placebo o con un tratamiento activo), no puede saberse si el ofatumumab es capaz de prolongar efectivamente la supervivencia en estos pacientes; sin embargo, la respuesta completa o parcial al tratamiento se considera un buen predictor de beneficio clínico en los pacientes, 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, 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) (*AEMPS, 2014*). En cualquier caso, debe tenerse presente que la autorización de comercialización tiene un carácter **condicional** hasta que se realicen estudios clínicos controlados y aleatorizados,

particularmente en pacientes refractarios a fludarabina y con masa linfadenopática (donde la respuesta es algo peor que en los doblemente refractarios).

Aunque la incidencia de eventos adversos es alta y su gravedad importante, es difícil establecer la causalidad entre el tratamiento o la propia enfermedad; en cualquier caso, el perfil toxicológico observado es el esperado para un anticuerpo anti-CD20 (en línea con alemtuzumab y rituxumab), sin que se hayan registrado eventos adversos previamente desconocidos para este tipo de fármacos.

En definitiva, aunque los datos clínicos no son todo lo completos que serían de desear y los resultados no son espectaculares, hay que tener en cuenta que actualmente no existe ningún tratamiento establecido para los cuadros refractarios a fludarabina y alemtuzumab, por lo que supone un paso positivo en esta línea. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la leucemia linfocítica crónica es una enfermedad con un curso clínico muy heterogéneo; no obstante, se ha producido una notable mejora en la capacidad de establecer un pronóstico a través de la utilización de parámetros clínicos, biológicos y genéticos, lo que permite hacer un enfoque específico para cada situación. Sin embargo, esto, a su vez, supone un importante reto para elegir la estrategia terapéutica más adecuada entre las disponibles (*Hallek, 2013*). En esto, la incorporación del ofatumumab viene a colaborar en los cuadros más refractarios, con una moderada pero significativa eficacia y pese a no ser farmacológicamente innovador, ya que el rituxumab también es selectivo para CD20, su eficacia en pacientes refractarios a este último le hace portador de un cierto valor.

VALORACIÓN

OFATUMUMAB

► ARZERRA® (Glaxo SmithKline)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XC. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Citostáticos: anticuerpos monoclonales.**Indicaciones autorizadas:** Tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) en pacientes que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab.**VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA.** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.**Novedad clínica:** Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Rituximab	Mabthera	Roche	1998
Trastuzumab	Herceptin	Roche	2000
Alemtuzumab*	Mabcampath	Sanofi Aventis	2001
Bevacizumab	Avastin	Roche	2005
Panitumumab	Vectibix	Amgen	2007
Cetuximab	Erbix	Merck	2007
Ipilimumab	Yervoy	Bristol Myers Squibb	2011
Pertuzumab	Perjeta	Roche	2014
Ofatumumab	Arzerra	Glaxo SmithKline	2014

* El medicamento Mabcampath® fue retirado de la Unión Europea en 2012, por motivos comerciales (EMA, 2012).

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ofatumumab (Arzerra®). PT/V1/02042014.1. [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Ofatumumab-\(arzerra\)-aprobado-GCPT.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Ofatumumab-(arzerra)-aprobado-GCPT.pdf). Fecha de publicación: 3 de abril de 2014
- **Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, Skoetz N.** Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14; 11: CD008079. doi: 10.1002/14651858.CD008079.pub2.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cuéllar Rodríguez S.** Bendamustina (Levact) en leucemia linfocítica crónica, linfoma no-Hodgking y mieloma múltiple. *Panorama Actual Med.* 2011; 35(344): 499-513.
- **European Medicines Agency (EMA).** Arzerra®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/944266/2011; EMEA/H/C/1131. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001131/WC500093094.pdf
- **European Medicines Agency (EMA).** MabCampath (alemtuzumab). Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union; EMA/532364/2012 (14 de Agosto de 2012). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/08/WC500130945.pdf
- **Hallek M.** Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood.* 2013; 122(23): 3723-34. doi: 10.1182/blood-2013-05-498287.
- **Novelli Canales S, García Cadenas I.** Terapéutica farmacológica de los cánceres hematológicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 189-220.
- **Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, Robak T, Furman RR, Hillmen P, Trneny M, Dyer MJ, Padmanabhan S, Piotrowska M, Kozak T, Chan G, Davis R, Losic N, Wilms J, Russell CA, Osterborg A; Hx-CD20-406 Study Investigators.** Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10): 1749-55. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3187.
- **Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, Gupta IV, Lisby S, Osterborg A; Hx-CD20-406 Study Investigators.** Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood.* 2011; 118(19): 5126-9. doi: 10.1182/blood-2011-04-348656.