

Obinutuzumab

GAZYVARO® (Roche)

RESUMEN

El obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ (κ) que se une específicamente a la cadena extracelular de la proteína CD20, la cual es expresada por los linfocitos B (tanto malignos como no malignos), a lo largo de su proceso de maduración celular. Como consecuencia de ello, se produce una combinación, en diferentes grados, de efectos celulares de citotoxicidad y fagocitosis mediados por anticuerpos, así como apoptosis independiente de la cascada de caspasas (inducción directa de la muerte celular) y citotoxicidad dependiente del complemento; no obstante, se considera que la citotoxicidad y la fagocitosis celulares mediadas por anticuerpos son los mecanismos antineoplásicos principales del obinutuzumab. Ha sido autorizado como medicamento huérfano para el tratamiento, en combinación con clorambucilo, de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para el tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina.

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 a 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 (Cuéllar, 2014).

Globalmente, la mediana de supervivencia desde el diagnóstico varía entre los 18 meses y más de 20 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 varia-

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

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.

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% 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).

La quimioterapia con rituximab, en particular en combinación con fludarabina y ciclofosfamida 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.

El **ofatumumab** es otro anticuerpo monoclonal humano (IgG₁) que se une específicamente a la proteína CD20 presente en la membrana de los linfocitos B. Fue autorizado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica en pacientes que son refractarios a fludarabina y alemtuzumab. 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 (Cuéllar, 2014).

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

El obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ (κ) que se une específicamente a la cadena extracelular de la proteína CD20², la cual es expresada por los linfocitos B

² El **CD20** es un tipo de antígeno característico del sistema inmunológico de los mamíferos. Se trata de una estructura peptídica formada por cuatro segmentos transmembrana, cuya función biológica parece consistir en facilitar la formación de un canal de calcio específico que permite regular la activación de los linfocitos B. Se expresa específicamente en este tipo de células, tanto en individuos sanos como en diversos tipos celulares cancerosos.

(tanto malignos como no malignos), a lo largo de su proceso de maduración celular. Como consecuencia de ello, se produce una combinación, en diferentes grados, de efectos celulares de citotoxicidad y fagocitosis mediados por anticuerpos, así como apoptosis independiente de la cascada de caspasas (inducción directa de la muerte celular) y citotoxicidad dependiente del complemento; no obstante, se considera que la citotoxicidad y la fagocitosis celulares mediadas por anticuerpos son los mecanismos antineoplásicos principales del obinutuzumab. Ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con clorambucilo, de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para el tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina.

El obinutuzumab forma parte del tipo II de anticuerpos anti-CD20 utilizados en terapéutica. Los de tipo I (rituximab, ofatumumab) actúan fundamentalmente mediante un potente efecto citotóxico dependiente del complemento, en tanto que los de tipo II tienen un efecto citotóxico directo mucho más marcado que su efecto dependiente del complemento. Los anticuerpos de tipo I inducen la translocación del CD20 en grandes microdominios lipídicos, fenómeno al que se atribuye su mayor actividad citotóxica dependiente del complemento. Por el contrario, los de tipo II, como el obinutuzumab, son significativamente más potentes que los de tipo I en inducir la apoptosis de células CD20+, tanto normales como malignas. El obinutuzumab parece producir una mayor depleción que el rituximab de linfocitos B, tanto normales como malignos (EMA, 2014).

ASPECTOS MOLECULARES

El obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ (κ) que se une específicamente a la cadena extracelular de la proteína CD20. Presenta la característica estructura en Y, formada por dos cadenas peptídicas pesadas y otras dos ligeras, interconectadas inter e intracatenariamente mediante puentes disulfuro (-S-S-), contabilizando un peso molecular aproximado – considerando solo la fracción peptídica – de 146 kDa.

Cada una de las cadenas pesadas presenta un único sitio de glucosilación, en el que se fijan N-glucanos complejos e híbridos, pero con un bajo nivel de *fucosilación*³. Precisamente, la técnica de producción del obinutuzumab, utilizando glucoingeniería, determina un perfil de glucosilación específico de la estructura proteica, lo que se traduce fundamentalmente en un marcado incremento de la afinidad hacia los receptores FcγIIIa y, con ello, una potenciación de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, en detrimento de la citotoxicidad dependiente del complemento.

³ La **fucosilación** es uno de los procesos integrantes de la modificación postraducciona por glucosilación de las proteínas. Consiste en la transferencia de un residuo de **fucosa** (un monosacárido del grupo de las hexosas, en concreto de las desoxialdohexosas) sobre las antenas glucídicas de los glucoconjugados aceptores, tanto glucoproteínas como glucolípidos. Estas estructuras fucosiladas tienen un papel muy importante en diversos procesos biológicos y patológicos que ocurren tanto en las células eucariotas (desarrollo tisular, angiogénesis, adhesión celular, inflamación, diseminación tumoral, etc.), como en organismos procariotas (mimetismo, adhesión y colonización de hospedadores) (Miyoshi, 2008).

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del obinutuzumab han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante un ensayo clínico de fase 3 (confirmatorio de eficacia y seguridad), aleatorizado, multicéntrico y abierto, sobre un total de 781 pacientes con leucemia linfocítica crónica previamente no tratada con quimio o inmunoterapia, con diversas comorbilidades y con una puntuación mayor de 6 en la escala CIRS⁴ (*Cumulative Illness Rating Scale*) o un aclaramiento de creatinina inferior de 30 a 69 ml/min, un recuento de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y de plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$, y una esperanza de vida de al menos 6 meses.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a uno de los siguientes tres brazos de tratamiento: clorambucilo (CL), clorambucilo más obinutuzumab (OB/CL) o clorambucilo más rituximab (RI/CL), durante seis ciclos. La dosis de obinutuzumab (infusión IV) fue de 1.000 mg los días 1, 8 y 15 del primer ciclo⁵; en el resto de los ciclos fue de 1.000 mg el primer día. La dosis de clorambucilo fue de 0,5 mg/kg (oral) los días 1 y 15 de cada ciclo, y la de rituximab fue de 375 mg/m² (infusión IV) el día 1 del primer ciclo, y de 500 mg/m² el primer día de cada uno de los restantes ciclos.

Las características antropométricas y patológicas de los pacientes fueron: 60% varones, mediana de edad de 73 años (19% <65 años y 56% >75 años), 95% blancos, mediana de altura de 167 cm y de peso de 72,9 kg, mediana de tiempo desde el diagnóstico al tratamiento

⁴ Una escala que va de 0 a 56, siendo los valores más altos indicativos de un peor estado de salud.

⁵ Una parte (aproximadamente, el 25%) de los pacientes tratados con obinutuzumab recibieron la primera dosis en forma dividida, 100 mg el primer día y 900 el segundo.

de 2,6 años; mediana de aclaramiento de creatinina de 62 ml/min y puntuación media del CIRS de 8.

La variable primaria de eficacia utilizada fue la *supervivencia libre de progresión (SLP)*, definida como la duración media del tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento (aleatorización) hasta el primer evento de progresión de la leucemia, recaída o muerte por cualquier causa, determinada por el investigador (INV) o por un comité independiente de revisión (CIR). Como variables clínicas secundarias se utilizaron la *supervivencia libre de eventos (SLE)*, definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la fecha de progresión o recaída de la leucemia, muerte o inicio de un nuevo tratamiento antileucémico; también se determinó la *duración de la respuesta (DR)*, definida por el tiempo transcurridos 56 días después del tratamiento en pacientes que hubieran obtenido una respuesta total o parcial. Asimismo, se determinaron, entre otras variables secundarias, el *tiempo hasta retra-tamiento/nuevo tratamiento anti-leucémico (TRNT)*, la *supervivencia global (SG)* – definida como el tiempo medio transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte del paciente por cualquier causa – y la *tasa de remisión molecular al final de tratamiento (RM)*, definida como el porcentaje de pacientes que no presentan ninguna evidencia de células leucémicas en la médula ósea entre los meses 2 y 6 después de finalizar el tratamiento.

Los resultados encontrados mostraron que la supervivencia libre de progresión determinada por el investigador fue (mediana) de 11,1 meses con clorambucilo (CL) vs. 26,7 con obinutuzumab más clorambucilo (OB/CL) en la primera fase de observación (mediana de 22,8 meses) y de 15,2 meses con rituximab más clorambucilo (RI/CL) vs. 26,7 con obinutuzumab más clorambucilo (OB/CL). Esta misma variable primaria, determinadas por un comité revisor independiente arrojó los

siguientes resultados de supervivencia libre de progresión: 11,1 (CL) vs. 27,2 meses (OB/CL) y 14,9 (RI/CL) vs. 26,7 meses (OB/CL); en todos los casos, las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas

En cuanto a las variables secundarias, la tasa de respuesta al final del tratamiento fue del 31,4% (CL) vs. 77,3% (OB/CL) y del 65,0% (RI/CL) vs. 78,4% (OB/CL), la tasa de pacientes con remisión molecular al final de tratamiento fue del 0% (CL) vs. 26,8% (OB/CL) y del 2,5% (RI/CL) vs. 25,5% (OB/CL), mientras que la supervivencia libre de eventos (mediana) fue de 10,8 meses (CL) vs. 26,1 (OB/CL) y de 14,3 (RI/CL) vs. 26,1 (OB/CL). El tratamiento OB/CL prolongó más la supervivencia global que CL (tasa de riesgo, HR= 0,41; IC_{95%} 0,23 a 0,74; p=0,002) y que RI/CL (HR= 0,66; IC_{95%} 0,41 a 1,06; p=0,0849, no significativa)

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el obinutuzumab presentó en el estudio clínico pivotal un perfil toxicológico similar al del rituximab (ambos, en combinación con clorambucilo). La incidencia de eventos adversos graves fue del 39% con obinutuzumab más clorambucilo (OB/CL) vs. 32% con rituximab más clorambucilo (RI/CL) y condujeron a la suspensión del tratamiento en el 20/15%. Entre los eventos adversos de grado 3-5, los más comunes fueron reacciones adversas relacionadas con la infusión IV (fiebre, dolor, escalofríos e hipertensión; 21/4%), neutropenia (34/26%) e infecciones (9/12%). Globalmente, la tasa comparada de eventos adversos de OB/CL vs. RI/CL fue de:

- Reacciones relacionadas con la infusión IV: 65,8% (OB/CL) vs. 37,7%
- Neutropenia: 38,1/32,1%
- Trombocitopenia: 14,2/6,5%
- Leucopenia: 6,2/1,9%
- Diarrea: 10,1/7,5%
- Estreñimiento: 8,2/5,0%
- Nasofaringitis: 5,7/3,1%

- Infecciones del tracto respiratorio superior: 2,4/4,7%
- Infecciones del tracto urinario: 5,4/1,6%
- Dolor de espalda: 4,8/2,8%
- Artralgia: 4,8/2,5
- Edema periférico: 3,2/5,2%
- Erupciones exantemáticas: 2,4/5,9%
- Síndrome de lisis tumoral: 4,2/0,0%

Dado que el obinutuzumab comparte con el rituximab y otros anticuerpos monoclonales anti-CD20 el mecanismo de acción, se ha investigado específicamente el riesgo de **leucoencefalopatía multifocal progresiva** (*progressive multifocal leucoencephalopathy, PML*) en el estudio pivotal. La PML es una enfermedad extremadamente infrecuente que es provocada por la reactivación del virus JC, un poliovirus perteneciente a la familia de los papovavirus que reside de forma latente en el 70-90% de las personas adultas a escala mundial. La inmunosupresión – debida a la depleción de linfocitos B – asociada a los anticuerpos anti-CD20 ha sido asociada con la reactivación de los virus JC y con la aparición de la PML, una grave enfermedad, mortal o gravemente discapacitante en la mayoría de los casos. En el ensayo pivotal se ha registrado un caso asociado al obinutuzumab, aunque es imposible actualmente determinar el potencial real de asociación con la PML para el este fármaco.

ASPECTOS INNOVADORES

El obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ (κ) que se une específicamente a la cadena extracelular de la proteína CD20, la cual es expresada por los linfocitos B (tanto malignos como no malignos), a lo largo de su proceso de maduración celular. Como conse-

cuencia de ello, se produce una combinación, en diferentes grados, de efectos celulares de citotoxicidad y fagocitosis mediados por anticuerpos, así como apoptosis independiente de la cascada de caspasas (inducción directa de la muerte celular) y citotoxicidad dependiente del complemento; no obstante, se considera que la citotoxicidad y la fagocitosis celulares mediadas por anticuerpos son los mecanismos antineoplásicos principales del obinutuzumab. Ha sido autorizado como **medicamento huérfano** para el tratamiento, en combinación con clorambucilo, de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para el tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina.

El amplio ensayo clínico pivotal ha mostrado una clara superioridad de la combinación de obinutuzumab y clorambucilo sobre este último en solitario (26,7 vs. 11,1 meses de supervivencia libre de progresión), en pacientes con leucemia linfocítica crónica no trata previamente y con morbilidades diversas. Igualmente, la comparación con frente a la combinación de rituximab y clorambucilo muestra una superioridad estadísticamente significativa (26,7 vs. 14,9 meses). Otras variables clínicas apoyan esta mayor eficacia del obinutuzumab frente al rituximab.

No se dispone de estudios directamente comparativos con otros anticuerpos anti-CD20, como el ofatumumab, pero conviene no olvidar que éste produce una respuesta objetiva clínicamente relevante en pacientes doblemente refractarios a fludarabina y alemtuzumab, 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 (Cuéllar, 2014).

Por otro lado, el perfil toxicológico del obinutuzumab es muy relevante, con frecuentes y graves efectos adversos, obviamente relacionados con su gran potencial inmunosupresor. Esto es algo que era previsible atendiendo a su mecanismo de acción, capaz de provocar un notable depleción de linfocitos B maduros o premaduros; incluso, en este sentido, sus efectos adversos son algo más comunes que los del rituximab y, lo que aún más importante, sigue

flotando el riesgo – aunque ciertamente muy bajo – de leucodistrofia multifocal progresiva (PML) que ha venido acompañando a todos los agentes anti-CD20 usados en terapéutica.

Desde el punto de vista farmacológico, el obinutuzumab presenta la particularidad de ser el primer representante comercializado del tipo II de anticuerpos anti-CD20 utilizados en terapéutica. Los de tipo I (rituximab, ofatumumab) actúan fundamentalmente me-

diante un potente efecto citotóxico dependiente del complemento, en tanto que los de tipo II, como el obinutuzumab, tienen un efecto citotóxico directo mucho más marcado que su efecto dependiente del complemento. Esto parece ser determinante para que el obinutuzumab produzca una mayor depleción de linfocitos B – tanto normales como malignos – que el rituximab, con consecuencias tanto positivas como negativas.

VALORACIÓN

OBINUTUZUMAB	
► GAZYVARO® (Roche)	
Grupo Terapéutico (ATC): L01XC. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Citostáticos: Anticuerpos monoclonales.	
Indicaciones autorizadas: En combinación con clorambucilo, para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para el tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina.	
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	↑↑
Novedad molecular: Mecanismo de acción parcialmente innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.	↑↑

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Rituximab	Mabthera	Roche	1998
Ofatumumab	Arzerra	Glaxo SmithKline	2010
Obinutuzumab	Gazyvaro	Roche	2015

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
- **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-Hodgkin y mieloma múltiple. *Panorama Actual Med.* 2011; 35(344): 499-513.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Ofatumumab (Arzerra®) en leucemia linfocítica crónica. *Panorama Actual Med.* 2014; 38(376): 753-7.
- **European Medicines Agency (EMA).** Gazyvaro®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/317994/2014*; EMEA/H/C/002799. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002799/WC500171596.pdf
- **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(12): 1101-10. doi: 10.1056/NEJMoa1313984.
- **Illidge T, Klein C, Sehn LH, Davies A, Salles G, Cartron G.** Obinutuzumab in hematologic malignancies: Lessons learned to date. *Cancer Treat Rev.* 2015; 41(9): 784-92. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.07.003.
- **Miyoshi E, Morikawa K & Nakagawa T.** Biological Function of Fucosylation in Cancer Biology. *J Biochem.* 2008; 143: 725-9.