

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de obinutuzumab (Gazyvaro®) en segunda línea de linfoma folicular

IPT, 33/2019. V1

Fecha de publicación: 29 de julio de 2019<sup>†</sup>

Los linfomas son acúmulos de células linfoides tumorales en los órganos linfoides (ganglios linfáticos, hígado, bazo, piel, etc). El linfoma folicular (LF) es un tipo de linfoma no Hodgking (LNH) de origen B indolente que se caracteriza por presentar un patrón de remisiones y recaídas continuas cada vez más frecuentes y cortas (1).

En el linfoma no Hodgking indolente (LNHi) se establece el Índice Pronóstico Internacional para el linfoma folicular (FLIPI2) mediante 5 factores pronósticos adversos (edad, estadio Ann Arbor, hemoglobina, beta2 microglobulina y número de sitios ganglionares afectados) (2).

La mayoría de los linfomas aumentan su frecuencia con la edad, siendo la mediana de aparición los 65 años; es más frecuente en varones y las causas son desconocidas. Se calcula que la incidencia global es de 5/100.000 (3), siendo en España de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres (4). Los LNH incluyen un espectro heterogéneo de entidades, desde linfomas indolentes de lento crecimiento (aproximadamente un tercio del total de LNH) hasta formas más agresivas. El LF constituye el 20% de todos los LNH y el 70% de los LNHi (5).

La supervivencia global de los pacientes con LF es de alrededor de 8-10 años, habiendo mejorado en los últimos años debido a los avances en los tratamientos de inmunoterapia, con una supervivencia global de 74,3% a los 5 años (6). Sin embargo, la ausencia de un tratamiento curativo, la supervivencia relativamente prolongada y la edad avanzada al diagnóstico y en la recidiva, son factores que condicionan el tratamiento. Además, en un 20% de los pacientes con LF, se produce transformación histológica a linfoma de alto grado lo que representa un factor de mal pronóstico a corto plazo (7).

En la elección del tratamiento se consideran el estadio de la enfermedad (según la clasificación de Ann Arbor) y la carga tumoral, determinada según los criterios GELF (*Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires*), definida como la presencia de síntomas, masa tumoral "bulky" (de más de 7 cm), lesiones nodales de más de 3 cm en 3 áreas nodales o más, esplenomegalia sintomática, síntomas de compresión de órganos y ascitis o derrame pleural (8).

En estadios localizados (I/II, 10-15 % del total de pacientes), se puede considerar la radioterapia sobre los ganglios afectados (3, 9). Dado el curso indolente de este tipo de linfomas, se puede comenzar con un esquema conservador de observación sin tratamiento farmacológico o "watch-and-wait", ya que existen estudios realizados que demuestran que el tratamiento inmediato no se acompaña de una mejora en la supervivencia (9,10). En pacientes con factores de riesgo y/o carga tumoral elevada, aunque presenten

un estadio I/II en el momento del diagnóstico, se debe comenzar con quimioterapia sistémica aplicando las recomendaciones indicadas para linfomas foliculares en estadio III/IV (3).

En pacientes con baja carga tumoral y asintomáticos se puede considerar un esquema conservador "watch-and-wait". En pacientes sintomáticos se puede iniciar tratamiento con rituximab en monoterapia. En pacientes con alta carga tumoral el tratamiento de primera línea de inducción es comúnmente un régimen de quimioterapia con o sin un agente alquilante asociado a rituximab. En estos pacientes se puede considerar tratamiento de mantenimiento con rituximab (cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años). Si no hay respuesta al tratamiento inicial o la enfermedad recidiva puede plantearse un esquema quimioterápico distinto, que podrá elegirse en función de la respuesta, la edad y estado general del paciente y de la posibilidad de realización de un trasplante autogénico (del propio paciente) o alogénico (de donante compatible) de intensidad reducida. El trasplante es una opción a considerar especialmente en pacientes con recidiva temprana (antes de los 2-3 años tras un régimen que incluye rituximab) y en pacientes refractarios (con recidiva durante o en los 6 meses siguientes al tratamiento) (3,11). En este sentido, encontrar fármacos que no se hayan utilizado en pacientes refractarios a líneas de tratamiento previo puede resultar particularmente difícil. La bendamustina está actualmente aprobada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con LNHi que han progresado durante o en los 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o combinaciones que contengan rituximab (12). Idelalisib está aprobado en monoterapia en pacientes refractarios a dos líneas de tratamiento previas (13). Finalmente, obinutuzumab (fármaco evaluado en este informe de posicionamiento terapéutico) ha sido recientemente aprobado en combinación con bendamustina en pacientes refractarios a rituximab (14,15).

### OBINUTUZUMAB (GAZYVARO®):

Leucemia linfocítica crónica (LLC):

Obinutuzumab está indicado, en combinación con clorambucilo, para el tratamiento de pacientes adultos con LLC previamente no tratados y con comorbilidades que impidan el tratamiento a dosis completas de fludarabina.

LF:

Obinutuzumab en combinación con bendamustina seguido de obinutuzumab en mantenimiento, está indicado para el tratamiento de pacientes con LF que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab (14).

Este informe se refiere a la indicación de LF. Se dispone de un informe de posicionamiento terapéutico separado para la indicación en LLC.

### Farmacología

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante antiCD20 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 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 resulta en una menor fucosilación y un incremento de la afinidad por los receptores de Fc-RIII en células efectoras inmunes, como células natural killer (NK), macrófagos y monocitos, en comparación otros anticuerpos anti-CD20, como rituximab. En consecuencia, obinutuzumab presenta una mayor fagocitosis celular dependiente de anticuerpo (ADCP). Asimismo,

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 29 de octubre de 2018

no genera activación del receptor Fc-RIII ni su internalización junto con CD20 en micelas lipídicas, por lo que induce una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo en presencia de complemento, mediada por la interacción del receptor Fc-RIII que no ha sido internalizado, con un bajo grado de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) (16,17).

Obinutuzumab se presenta en viales de 40mL de concentrado para perfusión conteniendo 1.000 mg de obinutuzumab.

En la indicación de LF, la posología recomendada es de 1.000 mg de obinutuzumab asociado a bendamustina los días 1, 8 y 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días. En los ciclos segundo a sexto, se administrarán 1.000 mg de obinutuzumab asociado a bendamustina el día 1 de cada ciclo de 28 días. En los pacientes que respondan al tratamiento de inducción o tengan enfermedad estable, se administrará tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab en monoterapia 1.000 mg cada 2 meses, durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra en primer lugar).

### **Eficacia (14,15)**

La autorización de comercialización se basó en los datos del ensayo clínico pivotal GA04753g (GADOLIN), con datos suplementarios de un estudio de fase Ib y dos de fase I/II (estudios BO21000, BO21003 y BO20999, respectivamente).

El estudio GA04753g es un ensayo clínico de fase III, abierto, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, con dos brazos de tratamiento, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de bendamustina en monoterapia en comparación con bendamustina y obinutuzumab en combinación, seguido de tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab.

Se incluyeron pacientes con LNHi documentado histológicamente, incluyendo linfoma folicular grados 1-3a, linfoma de la zona marginal, linfoma linfocítico pequeño y macroglobulinemia de Waldenström. Para la confirmación histológica se requirió al menos una biopsia de ganglio linfático demostrando positividad CD20 en células tumorales. Los pacientes debían tener un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status de 0-2, esperanza de vida estimada de 5 años y haber sido previamente tratados del linfoma. Los pacientes incluidos debían haber mostrado refractariedad al tratamiento con rituximab o un esquema que contuviese rituximab, definida como ausencia de respuesta o progresión dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la última dosis de rituximab ( en monoterapia o en combinación), incluyendo: pacientes que progresaron mientras recibían tratamiento con rituximab en monoterapia (tras al menos un ciclo completo de tratamiento), rituximab en combinación con quimioterapia (tras al menos un ciclo completo de tratamiento), o tratamiento de mantenimiento con rituximab (después de haber recibido al menos una dosis completa de 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab; pacientes sin respuesta clínica (considerando respuesta clínica el haber presentado al menos respuesta parcial) a un régimen de tratamiento con rituximab consistente en al menos 4 dosis semanales de rituximab en monoterapia o al menos 4 ciclos de rituximab con quimioterapia; pacientes con progresión de la enfermedad (después de haber presentado respuesta clínica) dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la última dosis de rituximab en un régimen de tratamiento consistente de al menos 4 dosis semanales de rituximab en monoterapia o al menos 4 ciclos de rituximab con quimioterapia. Se excluyeron pacientes con tratamiento previo con bendamustina en los dos años anteriores a iniciar el ciclo 1. Sin embargo, se permitió la inclusión de pacientes con tratamiento previo con bendamustina si habían transcurrido más de dos años tras el tratamiento con bendamustina, habían presentado criterios de respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) al menos 12 meses antes de la recaída o progresión, y habían progresado tras el tratamiento con un régimen basado en un agente alquilante o una

antraciclina. Se permitió la inclusión de pacientes sometidos previamente a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos o radioinmunoterapia si se había completado el tratamiento más de 6 meses antes de la inclusión en el estudio.

Se aleatorizaron un total de 413 pacientes en una proporción 1:1, a recibir: obinutuzumab (1.000 mg en los días 1,8 y 15 del ciclo 1 y en el día 1 de los ciclos 2-6) más bendamustina (90mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2 de los ciclos 1-6), (G-benda); o bendamustina 120 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 y 2 de los ciclos 1-6. Cada ciclo fue de 28 días. Los pacientes del grupo G-benda que obtuvieron respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad estable tras la inducción recibieron después tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab (1.000 mg cada 2 meses durante dos años o hasta progresión). La asignación aleatoria se estratificó según: el tipo de LNHi (LF versus otros), el tratamiento previo refractario (rituximab en monoterapia versus rituximab con quimioterapia), el número de tratamientos previos ( $\leq 2$  versus  $> 2$ ) y la región geográfica.

De los 413 pacientes aleatorizados, 409 recibieron tratamiento (205 en el brazo de bendamustina y 204 en el brazo G-benda). Completaron la inducción 144 pacientes en el brazo de bendamustina y 169 en el brazo G-benda, de los cuales 154 comenzaron el tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab. Las características basales y demográficas estuvieron bien balanceadas entre los dos grupos de tratamiento, tanto en la población general con LNHi como en el subgrupo de pacientes con LF (81,1%). La mayoría de pacientes fueron varones caucásicos de menos de 70 años, con una mediana de edad de 63 años [34-87]. La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial fue de 3 años y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (1 -10). Los factores pronósticos también estuvieron bien balanceados en ambos grupos de tratamiento, a excepción de una mayor proporción de pacientes con afectación extranodal en el brazo G-benda.

La variable principal del estudio fue la evaluación de la supervivencia libre de progresión (SLP) en ambos grupos de tratamiento, evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) en la población por intención de tratar (ITT). Las variables secundarias incluidas fueron: la SLP evaluada por el investigador (SLP-INV); la supervivencia global (SG); la tasa de respuestas global (TRG, medida como la tasa de respuestas completas y de respuestas parciales) y la tasa de RC al final del período de inducción; la mejor respuesta global alcanzada durante el tratamiento o dentro de los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento; la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con la mejor respuesta global de la RC; la duración de la respuesta (DR); la supervivencia libre de eventos (SLEv) y resultados de seguridad.

En cuanto al análisis de los resultados en la población global incluida en el estudio (LNHi), el estudio alcanzó el objetivo principal demostrando una diferencia estadísticamente significativa en la SLP-CRI entre ambos grupos. La mediana de la SLP-CRI fue de 14,1 meses en el brazo de bendamustina, siendo de 29,2 meses en el brazo G-benda (tabla 1). El hazard ratio (HR) fue de 0,53 [0,40-0,70] para la SLP-CRI. La SLP-INV mostró resultados similares.

La TRG y la tasa de RC no mostraron diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento, mientras que la DR y la SLE fueron superiores en el brazo G-benda (tabla 1).

### Subgrupo de pacientes con LF

En GA04753 el subgrupo de LF compone el 81,1% de la población con ITT de LNHi. En el corte de datos del 1 de mayo de 2015, con una mediana de observación de 24,1 meses, se observó un 53% de reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad (PD) o muerte basado en la evaluación del CRI; el HR evaluado por CRI fue 0,47 ((IC 95%: 0,34-0,64), valor de  $p < 0,0001$ ). La mediana de

la SLP fue de 29,2 (IC: 95% 20,5, NA) en el brazo G-Benda y de 13,8 meses (IC: 95%: 11,5-15,8) en el brazo de bendamustina. La SLP evaluada por el investigador confirmó los resultados de SLP evaluada por CRI ((HR: 0,47; IC 95%: 0,35, 0,64), valor de  $p < 0,0001$ ). La mediana de la SLP evaluada por el investigador en el brazo de G-benda fue de 25,8 meses (IC 95%: 17,5, NA)) y de 13,6 meses (IC 95%: 10,9, 14,8) en el brazo de bendamustina.

Si bien según los últimos datos evaluados por la EMA (Tabla 2) no se había alcanzado la mediana de supervivencia en ninguno de los dos brazos de tratamiento, en una actualización reciente publicada, sí se alcanzó la mediana de SG en el brazo control [mediana SG; G-benda NA vs bendamustina 53,9 (IC95% 40,9-NA)] (18).

**Tabla 1: Resumen de la eficacia del estudio GA04753g**

Variable Análisis por ITT (población global, LNHi)		Bendamustina a N=202	G-Benda N=194
<b>Variable principal</b>			
SLP-CRI <sup>a</sup>	Mediana (IC 95 % (Meses)	14,1(11,7, 16,6)	29,2 (20,5, NE*)
	HR (IC 95 %); p-valor estratificado	HR: 0,53 (0,40, 0,70); $p < 0,0001$	
<b>Variabes secundarias</b>			
SLP-INV <sup>a</sup>	Mediana (IC 95 % (Meses)	14,0 (11,5, 16,0)	25,8 (20,2, 42,7)
	HR (IC 95 %); p-valor estratificado	0,52 (0,40, 0,68) $p < 0,0001$	
TRG al final de la fase de inducción (RC + RP) <sup>±, b</sup>	Porcentaje	134 (64,4 %)	136 (66,7 %)
	Diferencia absoluta porcentual y p-valor	2,24 (-7,20, 11,69); $p = 0,8347$	
Mejor respuesta: respuesta global <sup>b</sup>	Porcentaje	162 (77,5%)	151 (75,5%)
	p-valor estratificado	-2,02 (-10,46, 6,42); $p = 0,5240$	
Mejor respuesta: RC <sup>±, b</sup>	Porcentaje	36 (17,2%)	33 (16,2%)
	p-valor estratificado	-1,05 (-8,50; 6,41) $p = 0,9298$	
SLE <sup>±, a</sup>	Número de eventos	17 (45,9%)	4 (8,7%)
	Mediana (IC 95 % (Meses)	13,2 (8,5, NE)	*NE
	HR (IC 95 %)	0,13 (0,04, 0,45)	
SLEv <sup>a</sup>	Número de eventos	121 (59,9%)	83 (42,8%)
	Mediana (IC 95 % (Meses)	13,7	26,8
	HR (IC 95 %)	0,57 (0,43, 0,76)	
DR <sup>±</sup>	Número de eventos	85 (55,2%)	48 (31,2%)
	Mediana (IC 95 % (Meses)	13,2	*NE
	HR (IC 95 %)	0,42 (95% CI: 0,29, 0,61)	

\*NE: no estimado; ± Basado en el número de pacientes que alcanzaron RC o RP durante el estudio; a: Long-Rank Test; b: Cochran-Mantel Haenszel; datos a fecha de 1 mayo de 2015

**Tabla 2: Resumen de la eficacia del estudio GAO4753g (GADOLIN) en pacientes con LF**

Cutoff date	1 September 2014		1 May 2015	
Parameter	Benda n=166	G-benda n=155	Benda n=171	G-benda n=164
<b>PFS (IRC)</b>				
Patients with event	90 (54,2%)	54 (34,8%)	108 (63,2%)	67 (40,9%)
Median (95% CI) (mo)	13,8 (11,4, 16,2)	NE (22,5, NE)	13,8 (11,5, 15,8)	29,2 (20,5, NE)
HR [95% CI]; stratified p-value*	0,48 [0,34, 0,68]; $p < 0,0001$		0,47 [0,34, 0,64]; $p < 0,0001$	
<b>PFS (INV)</b>				
Patients with event	102 (61,4%)	62 (40,0%)	118 (69,0%)	76 (46,3%)
Median (95% CI) (mo)	13,7 (11,0, 15,5)	29,2 (17,5, NE)	13,6 (10,9, 14,8)	25,8 (17,5, NE)
HR [95% CI]; stratified p-value*	0,48 [0,35, 0,67]; $p < 0,0001$		0,47 [0,35, 0,64]; $p < 0,0001$	
<b>Best Response** (IRC)</b>				
Overall (CR/PR)	n=161 <sup>s</sup>	n=153 <sup>s</sup>	n=171 <sup>s</sup>	n=164 <sup>s</sup>
% difference (95%CI) <sup>†</sup>	124 (77,0%)	122 (79,7%)	135 (78,9%)	125 (76,2%)
p-value <sup>‡</sup>	2,72 (-6,74, 12,18); $p = 0,6142$		-2,73 (-11,99, 6,54); $p = 0,5098$	
CR	31 (19,30%)	24 (15,7%)	33 (19,3%)	25 (15,3%)
% difference (95% CI) <sup>†</sup>	-3,57 (-12,31, 5,17); $p = 0,5440$		-4,05 (-12,46, 4,35); $p = 0,5041$	
p-value <sup>‡</sup>				
<b>EOI Response (IRC)</b>				
Overall (CR/PR)	n=155 <sup>s</sup>	n=149 <sup>†</sup>	n=170 <sup>†</sup>	n=164 <sup>s</sup>
% difference (95% CI) <sup>†</sup>	97(62,6%)	105(70,5%)	111(65,3%)	111 (67,7%)
p-value <sup>‡</sup>	7,88 (-3,05, 18,83); $p = 0,1713$		2,39 (-8,07, 12,85); $p = 0,6972$	
<b>DoR (IRC)</b>				
Patients with event	n=127 <sup>††</sup>	n=122 <sup>††</sup>	n=137 <sup>††</sup>	n=126 <sup>††</sup>
Median (95% CI) (mo)	74 (58,3%)	36 (29,5%)	88 (64,2%)	47(37,3%)
HR [95% CI]; stratified p-value*	11,9 (8,8, 13,6)	NE (25,4, NE)	11,6 (8,8, 13,6)	NE (22,8, NE)
<b>DFS (IRC)</b>				
Patients with event	n=31 <sup>††</sup>	n=32 <sup>††</sup>	n=33 <sup>††</sup>	n=35 <sup>††</sup>
Median (95% CI) (mo)	15 (48,4%)	2 (6,3%)	16 (48,5%)	3 (8,6%)
HR [95% CI]; stratified p-value*	13,0 (6,9, NE)	NE (NE, NE)	13,0 (8,2, NE)	NE (NE, NE)
<b>PFS (IRC)</b>				
Patients with event	n=127 <sup>††</sup>	n=122 <sup>††</sup>	n=137 <sup>††</sup>	n=126 <sup>††</sup>
Median (95% CI) (mo)	105 (63,3%)	64 (41,3%)	123 (71,9%)	81 (49,4)
HR [95% CI]; stratified p-value*	11,8 (10,8, 14,9)	28,3 (13,6, NE)	11,7 (10,8, 14,1)	25,3 (13,4, 35,0)
<b>Overall Survival</b>				
Patients with event	36 (21,7%)	25 (16,1%)	48 (28,1%)	30 (18,3%)
Median (95% CI) (mo)	NE (39,8, NE)	NE (NE, NE)	NE (42,2, NE)	NE (NE, NE)
HR [95% CI]; stratified p-value*	0,71 [0,43, 1,19]; $p = 0,1976$		0,62 [0,39, 0,98]; $p = 0,0379$	

CR = complete response; EFS = event-free survival; EOI = end of induction; INV = investigator assessed; IRC = Independent Review Committee-assessed; NE = not estimated; PR = partial response.

Stratification factors for the FL population for the stratified analyses shown were refractory type (rituximab monotherapy vs. rituximab + chemotherapy) and prior therapies ( $\leq 2$  vs.  $> 2$ ).

\*\* during treatment and within 12 months after start of treatment.

n based on n° of patients who <sup>††</sup>achieved objective (overall) response (CR or PR) (for DoR) or achieved CR (for DFS) during the study; <sup>s</sup> had at least one post-baseline assessment, or who had withdrawn from study prior to the first response assessment; <sup>†</sup>reached end-of-induction treatment response assessment or withdrew prematurely.

\*log rank test, <sup>†</sup>Hauck-Anderson; <sup>‡</sup>stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

En la población no-LF el HR de la SLP evaluada por el CRI fue 0,94 [95% IC: 0,49, 1,90]. Asimismo, considerando otros subgrupos y factores pronósticos, se observó un menor beneficio en SLP en los pacientes que habían recibido más de dos tratamientos previos (N=66; HR= 0,82 [0,39-1,72]) (Figura 1).

**Figura 1. SLP valorada por el comité independiente en subgrupos de pacientes LNHi**

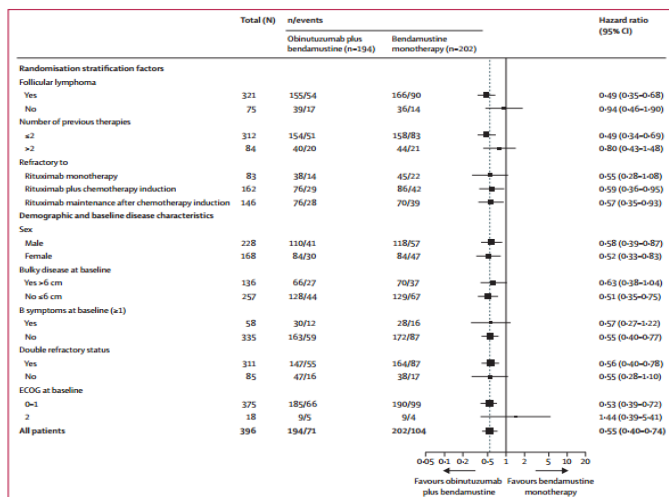
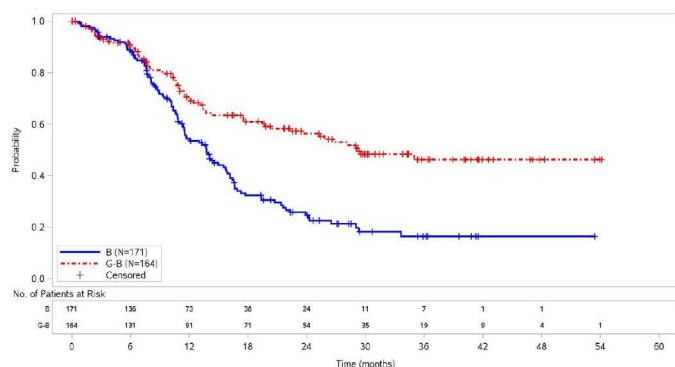


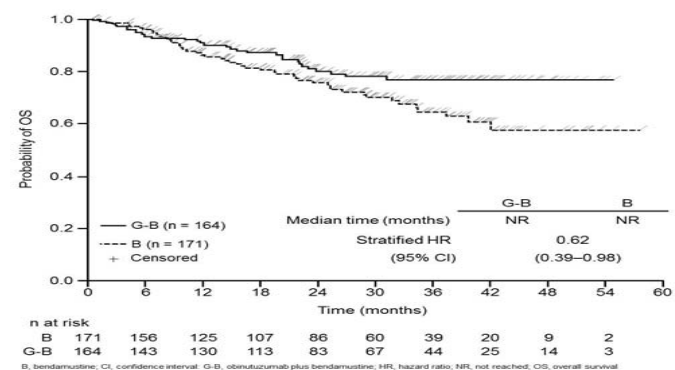
Figure 3: Progression-free survival as assessed by independent review committee in patient subgroups (intention-to-treat population). Randomisation according to refractory type was stratified on two levels: rituximab monotherapy and rituximab plus chemotherapy (including maintenance rituximab after induction chemotherapy). All analyses are unstratified. ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group.

Si se analizan las curvas de Kaplan-Meier para SLP-IRC, tanto en pacientes con LF como en la población de LNHi, se observa que se solapan durante los seis primeros meses y empiezan a separarse cuando finaliza el período de inducción (figura 2, 3).

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI en pacientes con LF**



**Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con LF**



## Seguridad (14,15)

Los principales datos de seguridad se basan en el ensayo clínico pivotal GA04753g (GADOLIN), en un total de 409 pacientes con LNHi (204 pacientes tratados con bendamustina en monoterapia y 205 con obinutuzumab y bendamustina).

Más del 90% de los pacientes recibieron más del 90% de las dosis planeadas de obinutuzumab, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento. Más del 70% de los pacientes recibieron las dosis planeadas de bendamustina durante la fase de inducción en cualquiera de las dos ramas del estudio.

Los efectos adversos de grado 3 o superior más frecuentes en este estudio fueron: neutropenia (73/204 pacientes [35,8 %] frente a 61/205 [29,8 %] en el brazo de bendamustina en monoterapia); trombocitopenia (22/204 pacientes [10,8 %] frente a 32/205 [15,6 %]), anemia (15/204 pacientes [8 %] frente a 20/205 [10 %]), reacciones infusionales (22/204 pacientes [10,8 %] frente a 11/205 [5,4 %]) e infecciones (40/204 pacientes [19,6 %] frente a 38/205 pacientes [18,5 %]). La mayor incidencia de trombocitopenia en el brazo de bendamustina en monoterapia se atribuyó a la administración de una dosis superior de fármaco con respecto al brazo de G-benda (120 frente a 90 mg/m<sup>2</sup>). A pesar de que se observó una mayor proporción de neutropenia y de infecciones en el brazo con obinutuzumab, la proporción de infecciones graves y con desenlace fatal fue similar entre ambos grupos de tratamiento (5 en el brazo de bendamustina en monoterapia, frente a 7 en el brazo con obinutuzumab). Asimismo, la proporción relativa de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas fue similar entre ambos grupos, y la administración de factor estimulador de colonias de granulocitos estuvo balanceada en ambos grupos. No se observaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en ninguno de los dos brazos de tratamiento.

En relación con las reacciones infusionales, las reacciones graves, de grados 3 y 4 o que motivaron una reducción de dosis o interrupción del tratamiento fueron más frecuentes en el brazo de G-benda. En ambos grupos las reacciones infusionales fueron más frecuentes en el primer ciclo de tratamiento, característica común en otros fármacos similares como rituximab.

Dos pacientes de 175 mostraron anticuerpos anti-obinutuzumab antes de la administración del fármaco. Ambos pacientes fueron aleatorizados al brazo de G-benda y presentaron reacción infusional tras la administración. No se detectaron anticuerpos anti-obinutuzumab después del ciclo 1 de tratamiento. Es relevante destacar que en otros estudios con obinutuzumab, como el estudio BO21004, se detectaron anticuerpos en una mayor proporción de pacientes (17/286). Sin embargo, la presencia de anticuerpos anti-obinutuzumab no se tradujo en una alteración significativa del perfil temporal de las concentraciones plasmáticas del fármaco en estos pacientes. Asimismo, en el estudio GA04753g se encontraron anticuerpos anti-rituximab en 13 pacientes (todos los pacientes habían sido tratados previamente con rituximab). De ellos 2 presentaron reacciones infusionales.

En ambos grupos de tratamiento los principales acontecimientos adversos que motivaron modificación o interrupción de la dosis en los brazos de bendamustina y G-benda fueron neutropenia (2,5% vs 4,6%), trombocitopenia (6,1% vs 3,6%) y reacciones infusionales (1,5% vs 2,1%). La proporción de pacientes con al menos un acontecimiento adverso que motivó la interrupción del tratamiento fue similar en ambos grupos (15,7 % en el brazo de bendamustina frente a 18 % en el brazo de G-benda).

En cuanto al resto de acontecimientos adversos, se observó una incidencia del 1 % de perforaciones gastrointestinales en el brazo de G-benda. Este acontecimiento adverso también se ha descrito previamente en pacientes tratados con rituximab (16).

Asimismo, se observó una mayor proporción de acontecimientos adversos de tipo cardiovascular en el brazo de obinutuzumab (5,6 % en el brazo de bendamustina frente a 11,3 % en el brazo de G-benda). Esta diferencia en acontecimientos adversos cardiovasculares fue a expensas, sobre todo, de: fallo cardíaco (0 % vs. 2,1 %), taquicardia (1 % vs. 2,1 %), bradicardia (0 % vs. 1,5 %) y fibrilación auricular (1,0 % vs. 2,1 %). Ninguno de los eventos cardiovasculares tuvo un desenlace fatal.

No se detectaron acontecimientos adversos letales, y la mayoría de acontecimientos adversos graves fueron reversibles con tratamiento.

## DISCUSIÓN

La introducción de rituximab supuso un cambio notable en el algoritmo de tratamiento de los pacientes con LF. Aunque no se ha establecido un esquema de tratamiento estándar para estos pacientes, las guías clínicas recomiendan esquemas de quimioinmunoterapia con rituximab en primera línea de tratamiento, con mantenimiento con rituximab tras la inducción. Asimismo, la evidencia apunta que rituximab, administrado en segunda línea, mejora la SLP y la SG en pacientes que han recidivado al tratamiento de primera línea con esquemas de tratamiento sin rituximab, consiguiendo SG de 10 a 12 años (17). Sin embargo, en algunas series clínicas se ha observado que en pacientes que progresan en los 2 primeros años desde el tratamiento inicial con un régimen basado en quimioinmunoterapia con rituximab, la SG se reduce a 5 años en el 50 % de los casos (19). Tanto las guías europeas (ESMO) como americanas (NCCN) coinciden en que el tratamiento de mantenimiento con rituximab en segunda línea está influenciado de forma importante por la eficacia observada durante el tratamiento en primera línea (1,3). De este modo, el beneficio clínico del tratamiento de mantenimiento en segunda línea en pacientes que habían progresado durante un primer tratamiento de mantenimiento con rituximab o en los 6 meses después del mismo se considera mínimo. En la práctica sólo se administra mantenimiento con rituximab a los pacientes que progresan tras 6-12 meses de remisión. Por tanto, nos situamos en un escenario clínico particularmente difícil en el que la elección del tratamiento tras la recidiva depende de la respuesta del paciente a tratamientos previos. De hecho, el paciente puede haber presentado una recidiva muy temprana dentro de los primeros 6 meses tras mantenimiento con rituximab, que sigue siendo el fármaco que se emplea como estándar terapéutico en la mayoría de protocolos asistenciales. Dentro de este complicado escenario clínico hay algunas alternativas como la radioinmunoterapia con Y90-ibritumomab (20, 21), pixantrona (22) o el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (3). Algunas de estas alternativas se emplean cada vez con menos frecuencia debido a su perfil de seguridad (radioinmunoterapia con Y90-ibritumomab), y otras se aplican sólo a casos seleccionados (TPH). Pixantrona constituye una opción terapéutica alternativa para el tratamiento en monoterapia de pacientes con LNH de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento, con progresión a varias líneas de tratamiento. Sin embargo, con las evidencias publicadas hasta ahora no se puede posicionar el fármaco respecto a otras alternativas más frecuentes en la práctica clínica, como bendamustina o idelalisib. En general, tras la progresión las guías europeas recomiendan emplear un esquema de tratamiento diferente al utilizado en primera línea, especialmente en pacientes que experimentan una progresión temprana dentro de los primeros 12-24 meses (3). Por ejemplo, si se empleó un régimen basado en CHOP en primera línea, se puede indicar bendamustina para el tratamiento en segunda línea. En este sentido, bendamustina ha demostrado ser eficaz en pacientes refractarios a rituximab (que progresaron dentro de los primeros 6 meses post-tratamiento). En un ensayo clínico previo se trató a 100 pacientes con LNH refractario a rituximab con bendamustina 120 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 de cada ciclo de 21 días (12). De estos 100 pacientes un 62 % tenía histología de

linfoma folicular, un 21 % de linfoma linfocítico pequeño y un 16 % de linfoma de la zona marginal. Se observó una TRG del 75 % (IC 95 %, 65-83 %), con una mediana de SLP de 9,3 meses (IC 95 %, 8,1-11,9 meses). La SLP fue diferente al considerar los pacientes que habían respondido al menos de forma parcial al tratamiento previo y habían recidivado (11,8 meses (IC 95 %, 9-13 meses) frente a los pacientes que no habían respondido al tratamiento previo (7,5 meses (IC 95 %, 4,4-12 meses).

En pacientes refractarios a rituximab y al menos a un agente alquilante, idelalisib podría también plantearse como una alternativa a G-benda ya que podría existir cierto solapamiento en las indicaciones de ambos medicamentos. Idelalisib está aprobado para pacientes con LF que han progresado tras dos líneas de tratamiento (13). Actúa a través de la inhibición de PI3K $\delta$ , vía que es especialmente activa en patologías tumorales derivadas de linfocitos B. En el ensayo clínico que dio lugar a su aprobación en pacientes con LF refractario (estudio 101-09), se trataron 125 pacientes refractarios a rituximab y a quimioterapia con un agente alquilante con idelalisib 150 mg dos veces al día. La TRG fue del 57 %, con una duración de la respuesta de 12,5 meses y una SLP de 11 meses (23). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron: neutropenia (27 %), elevación de transaminasas (13 %), diarrea (13 %) y neumonía (7 %). Las infecciones y la neutropenia son dos acontecimientos adversos frecuentes en este tipo de fármacos, y relevantes. En julio de 2016 se reevaluó el uso de idelalisib en el contexto de los acontecimientos adversos y muertes observados en los ensayos clínicos previos, especialmente a expensas de un incremento de las infecciones oportunistas por citomegalovirus y P.jirovecci. La reevaluación conllevó una restricción en su uso en combinación con rituximab, como tratamiento de primera línea en pacientes con LLC portadores de delección en 17p o mutación de TP53, a los pacientes en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica, así como el establecimiento de medidas preventivas para las infecciones oportunistas (24). En cuanto a la comparación de obinutuzumab frente a bendamustina, el estudio GADOLIN comparó la combinación de obinutuzumab y bendamustina frente a bendamustina en monoterapia, en la población total de LNH mostrándose un incremento estadísticamente significativo de la SLP (29,2 frente a 14,1). Sin embargo, no se detectó una diferencia significativa en el número de respuestas completas ni en la TRG. En relación a la SG, en el último análisis presentado a la EMA (mayo de 2015) no se había alcanzado la mediana para esta variable en los brazos de bendamustina y obinutuzumab. Por tanto, la traducción del beneficio clínico en términos de SG está aún por confirmar. Sin embargo, en una actualización reciente publicada (datos de 1 de abril de 2016, aún no evaluados por las agencias reguladoras) con una mediana de seguimiento de 31,8 meses, seguía sin alcanzarse la mediana de supervivencia para la población ITT, aunque sí se alcanzó para el grupo control del subgrupo LF (53,9 meses; IC95% 40,9-NA) (18).

Si bien el estudio GADOLIN no estaba diseñado para sacar conclusiones de las fases de inducción y mantenimiento por separado, es importante destacar el solapamiento que se observó en SLP y especialmente en SG durante la fase de inducción. Este hecho induce a cuestionar si la mejoría observada en estas dos variables clínicas se debe a la inducción con G-benda o al tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab. Además, hay que considerar que los pacientes en el brazo comparador no recibieron tratamiento de mantenimiento. Dado que no existe diferencia de respuestas al final del periodo de inducción en los dos brazos de tratamiento, podría deducirse que el beneficio observado puede haber sido debido al tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab. Sin embargo, la razón última por la cual se observa este beneficio (tratamiento de inducción y/o tratamiento de mantenimiento) no queda del todo clara.

Se han postulado diversos mecanismos, como la disminución de receptores CD20 en la superficie celular (reducción de la producción, internalización de los receptores...), disminución de la afinidad o alteración de la función efectora y de la citotoxicidad mediada por Ac (25, 26). A diferencia de rituximab, obinutuzumab presenta una estructura molecular diferente y pertenece a la clase de anticuerpos de tipo II, con una mayor afinidad por el receptor FcγRIII, y una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo en presencia de complemento. Por tanto, obinutuzumab representa una opción terapéutica alternativa aún en casos en los que la refractariedad a rituximab esté basada en una disminución de receptores CD20 o una disminución de la afinidad a los mismos. Sin embargo, la valoración de su beneficio clínico real debe enmarcarse en el escenario clínico descrito, en el cuál los pacientes que han progresado a una primera línea de tratamiento tienen una menor SG, y obinutuzumab al igual que otras alternativas terapéuticas ha mostrado mejoras en cuanto a la SLP, pero no en términos de SG hasta el momento. Hasta la fecha obinutuzumab ha demostrado eficacia en SLP frente a bendamustina, pero no se han realizado comparaciones con otros fármacos también eficaces en esta indicación. Asimismo, queda pendiente la evaluación final de la eficacia en términos de SG.

En el estudio GADOLÍN incluyó aproximadamente un 80% de pacientes refractarios a R y quimioterapia sin que se disponga de datos en el subgrupo de pacientes refractarios a agentes alquilantes y R por lo que las diferencias en las poblaciones incluidas en los estudios principales de G-benda e idelalisib no permiten establecer un posicionamiento entre ambos medicamentos.

En cuanto a la seguridad, obinutuzumab presentó un perfil de seguridad comparable a otros anti CD-20, y con una mayor tasa de infecciones y de neutropenia que el brazo comparador (Benda), aunque con una tasa comparable de infecciones graves y letales. No presenta, de forma obvia, ventajas de seguridad destacables en comparación con otros anti CD-20 (como rituximab), u otros fármacos como idelalisib (con riesgo potencial de infecciones oportunistas), o pixantrona (con riesgo de neutropenia pero menor riesgo de infecciones oportunistas que obinutuzumab o idelalisib). Obinutuzumab no se ha evaluado en estudios comparativos frente a otros fármacos diferentes de bendamustina, ni en monoterapia ni en combinación, excepto en el estudio GAUSS (27), en el cuál se comparó con rituximab. Sin embargo, en este estudio se incluyeron pacientes con LF que habían respondido a una línea anterior de tratamiento, población que difiere de la indicación actual de obinutuzumab en pacientes refractarios.

## CONCLUSIÓN

Obinutuzumab en combinación con bendamustina prolonga la SLP de forma estadísticamente significativa en comparación con bendamustina en monoterapia, en pacientes con LF refractarios a rituximab, aún con TRG similares en ambos brazos de tratamiento.

Si bien la mediana de SG ha sido alcanzada en el brazo control de los pacientes con LF, la magnitud del beneficio clínico real en los pacientes que vayan a ser tratados con obinutuzumab está aún por confirmar.

Presenta un perfil de seguridad similar a otros anti-CD20.

En este contexto, G-benda representaría una alternativa a bendamustina en monoterapia. No obstante, existen ciertas limitaciones que dificultan la valoración del posicionamiento de este medicamento en comparación con bendamustina.

En pacientes que han progresado tras al menos dos líneas previas de tratamiento incluyendo rituximab y un agente alquilante, idelalisib sería una opción de tratamiento válida. En este escenario no se disponen de datos de eficacia que puedan establecer la preferencia de un tratamiento sobre otro.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Gazyvaro® (obinutuzumab) en el tratamiento de pacientes con LF que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab.*

## REFERENCIAS

1. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH et al. Non-Hodgkin's lymphomas. J Natl Compr Canc Netw. 2011; 9:484-560.
2. Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol. 2009; 27: 4555–4562.
3. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90.
4. Datos de la Sociedad Española de Oncología Médica Octubre 2016. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/linfoma-no-hodgkin?start=1#content>
5. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood, 89 (11):3909-3918.
6. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleccek B, Marcos-Gragera, et al. EURO CARE-5 Working Group. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. Lancet Oncol. 2014 Aug;15(9):931-42.
7. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH et al. Non-Hodgkin 's lymphomas. J Natl Compr Canc Netw. 2011; 9:484-560.
8. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, et al.: Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood 2006; 108:2540-2544.
9. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2012; 30: 3368–3375.
10. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. J Clin Oncol 2012; 30: 3848–3853.
11. Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica 2013; 98: 1014–1021.
12. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. Cancer. 2010;116(1):106-14.
13. Ficha técnica de idelalisib. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003843/WC500175377.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf). Último acceso: 21 de julio de 2016.

14. 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 11/11/2016).
15. Informe publico de evaluación de Gazyvaro. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002799/WC500211313.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002799/WC500211313.pdf) (acceso 11/11/2016)
16. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. Crit Care. 2012; 16(4): 231.
17. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Expected long-term survival of older patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma in 2008-2012. Cancer Epidemiol 2012;36:e19-25.
18. D.Cheson B, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trnený M, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN Study. American Society of Clinical Oncology 2018. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3656>.
19. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015;33(23):2516-22.
20. Ficha técnica de ibrotumomab. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000547/WC500049469.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000547/WC500049469.pdf). Último acceso: 21 de julio de 2016.
21. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2002;20(15):3262-9.
22. Ficha técnica de pixantrona. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002055/WC500127968.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002055/WC500127968.pdf). Último acceso: 21 de julio de 2016.
23. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med 2014; 370(11):1008-18.
24. Nota informativa de la AEMPS: “Idelalisib (▼ZYDELIG®): conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio-riesgo (Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo-PRAC). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH\\_FV\\_14-idelalisib.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_14-idelalisib.htm). Último acceso: 11/11/2016.
25. Gabellier L, Cartron G. Obinutuzumab for relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphomas. Ther Adv Hematol 2016; Vol. 7(2): 85–93.
26. Illidge T, Klein C, Sehn L, Davies A, Salles G, Cartron G. Obinutuzumab in hematologic malignancies: Lessons learned to date. Cancer Treatment Reviews 41 (2015) 784–792.
27. Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Caballero MD, et al. Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. J Clin Oncol. 2015.33(30):3467-74.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Joaquín Sáez Peñataro**

Hospital Clínic de Barcelona. Servicio de Farmacología Clínica

**Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.