

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>) en primera línea de linfoma folicular

IPT, 5/2019. VI

Fecha de publicación: 15 de enero 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).

Para la valoración pronóstica existen distintos índices, como el Follicular Lymphoma Prognostic Index (FLIPI) (2,3), que asigna un punto a cada uno de los siguientes criterios: edad  $\geq 60$  años, estadio Ann-Arbor III o IV, hemoglobina  $< 12$  g/dl, LDH  $>$  valor límite máximo de la normalidad y número de afectaciones ganglionares  $\geq 5$ . Según este índice, 2 puntos corresponden a riesgo intermedio y 3, 4 o 5 a riesgo alto. En 2009 con datos de pacientes con diagnóstico reciente de LF y tratados con esquemas de rituximab, se estableció el FLIPI2 mediante 5 factores pronósticos adversos a los que se les asigna un punto (edad  $> 60$  años, afectación ganglionar  $> 6$  cm de diámetro máximo, hemoglobina  $< 12$  g/dl, beta2 microglobulina  $>$  valor límite máximo de la normalidad y afectación de la médula ósea) (2,3).

La frecuencia de la mayoría de los linfomas aumenta con la edad. La mediana de aparición es a 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), y se han detectado en España 3.547 casos en varones y 2.882 en 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 linfoma no Hodgking indolentes (LNHi) (5).

La supervivencia global de los pacientes con LF es de alrededor de 8-10 años, incluso en una serie española la supervivencia global alcanza los 20 años (6) y ha mejorado en los últimos años debido a los avances en los tratamientos de inmunoterapia, con una supervivencia global del 74,3% a los 5 años (7). 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 (1).

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*), que considera pacientes con "baja carga tumoral" a los que no presenten ninguno de los siguientes criterios: presencia de síntomas B, masa tumoral "bulky" ( $\geq 7$  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, afectación de sangre periférica ( $> 5 \times 10^9/l$  células tumorales) y citopenias periféricas (RAN  $< 1 \times 10^9/l$  y/o plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ ) (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 (*watch-and-wait*), ya que existen estudios 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 de observación sin tratamiento. En pacientes sintomáticos se puede iniciar tratamiento con rituximab en monoterapia en aquellos pacientes que no toleran quimioterapia. 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. Los regímenes de quimioterapia más frecuentemente asociados a rituximab incluyen: bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona/prednisona/metilprednisona). 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) (3). Más recientemente también se ha aprobado obinutuzumab en primera línea de tratamiento (indicación a la que hace referencia este informe de posicionamiento terapéutico), en regímenes de inducción y de mantenimiento. 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 autólogo (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 el tratamiento o en los 6 meses siguientes) (3,11). En estos pacientes también se ha aprobado el uso de bendamustina (12,13) e idelalisib (14) en monoterapia, y más recientemente obinutuzumab en combinación con bendamustina (15).

### OBINUTUZUMAB (GAZYVARO<sup>®</sup>)

- 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.

- Linfoma folicular (LF):

Obinutuzumab en combinación con quimioterapia seguido de obinutuzumab en mantenimiento, está indicado para el tratamiento de pacientes con LF avanzado previamente no tratados (15).

Obinutuzumab en combinación con bendamustina seguido de obinutuzumab en mantenimiento, está indicado en 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.

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

En la indicación de LF previamente no tratado (primera línea), la posología recomendada en inducción es de 1.000 mg de obinutuzumab asociado a bendamustina durante 6 ciclos de 28 días; o asociado a CHOP durante 6 ciclos de 21 días, seguido de 2 ciclos de obinutuzumab en monoterapia; o asociado a CVP durante 8 ciclos de 21 días. En los pacientes que presenten respuesta completa o parcial al tratamiento de

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 27 de noviembre de 2018.

inducción, se administra 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).

Este informe se refiere a la indicación de LF previamente no tratado. Se dispone de un informe de posicionamiento terapéutico independiente para la indicación en LF en pacientes refractarios.

### 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 con otros anticuerpos anti-CD20, como rituximab. En consecuencia, obinutuzumab presenta una mayor fagocitosis celular dependiente de anticuerpo. Asimismo, 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).

### Eficacia (15,18,19,20)

La extensión de la indicación de obinutuzumab a primera línea se basó en los datos del ensayo clínico pivotal BO21223 (GALLIUM), con datos suplementarios de un estudio de fase Ib (estudio BO21000, estudio GAUDI).

El estudio BO21223 (GALLIUM) fue un ensayo clínico abierto, multicéntrico, aleatorizado, de dos brazos de tratamiento, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de obinutuzumab frente a rituximab, ambos en combinación con quimioterapia (bendamustina, CHOP y CVP), seguido de tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab o rituximab.

Se incluyeron pacientes con LNHi documentado histológicamente, incluyendo linfoma folicular grados 1-3a (en estadio III o IV o con masa bulky- diámetro del tumor  $\geq 7$  cm) y linfoma de la zona marginal (esplénico, nodal y extranodal). Los pacientes debían tener un *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status* (PS) de 0-2, adecuada función hematológica y una esperanza de vida de al menos 12 meses. Se excluyeron los pacientes con LF grado 3b, con linfoma de sistema nervioso central, tratamiento previo con quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia, tratamiento previo con corticosteroides en las 4 semanas antes del primer ciclo, con enfermedad cardiovascular o pulmonar significativa, con historia previa de enfermedad neoplásica, cirugía mayor reciente o con antecedente confirmado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se aleatorizaron un total de 1.202 pacientes con LF en una proporción 1:1, a recibir: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (de 6 a 8 ciclos) en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP o bendamustina) o bien obinutuzumab 1.000 mg (de 6 a 8 ciclos) en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP o bendamustina). La aleatorización se estratificó según el régimen de quimioterapia recibido (CHOP, CVP o bendamustina), según el índice pronóstico FLIPI y según la región geográfica.

### Brazo de rituximab:

-R-CHOP: rituximab se administró en el día 1 de los ciclos 1 al 6, en ciclos de 21 días. CHOP se administró en el día 1 de cada ciclo, con premedicación con prednisona, prednisolona o metilprednisolona en los días 1 al 5 de los ciclos 1 al 6.

-R-CVP: rituximab se administró en el día 1 de los ciclos 1 al 8, en ciclos de 21 días. CVP se administró en el día 1 de cada ciclo, con premedicación con prednisona, prednisolona o metilprednisolona en los días 1 al 5 de los ciclos 1 al 8.

-R-bendamustina: rituximab se administró en el día 1 de los ciclos 1 al 6, en ciclos de 28 días. Bendamustina se administró en los días 1 y 2 de los ciclos 1 al 6, con premedicación con prednisona, prednisolona o metilprednisolona administrada en el día 1 del primer ciclo.

### Brazo de obinutuzumab:

-O-CHOP: obinutuzumab se administró en los días 1, 8 y 15 del ciclo 1 y en el día 1 de los ciclos 2 al 8, en ciclos de 21 días. CHOP se administró en el día 1, con premedicación con prednisona, prednisolona o metilprednisolona administrada en los días 1 al 5 de los ciclos 1 al 6.

-O-CVP: obinutuzumab se administró en los días 1, 8 y 15 del ciclo 1 y en el día 1 de los ciclos 2 al 8, en ciclos de 21 días. CVP se administró en el día 1, con premedicación con prednisona, prednisolona o metilprednisolona administrada en los días 1 al 5 de los ciclos 1 al 8.

-O-bendamustina: obinutuzumab se administró en los días 1, 8 y 15 del ciclo 1, y en el día 1 de los ciclos 2 al 6. Bendamustina se administró en los días 1 y 2 de los ciclos 1 al 6, con premedicación con prednisona, prednisolona o metilprednisolona administrada en el día 1 del ciclo 1.

Al final del periodo de inducción, los pacientes que alcanzaron respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) recibieron tratamiento de mantenimiento, en función del brazo al que estaban asignados, con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> o con obinutuzumab 1.000 mg, cada 2 meses hasta progresión de la enfermedad, o durante un máximo de 2 años.

De los 1.202 pacientes aleatorizados (601 pacientes en cada brazo de tratamiento), 598 pacientes iniciaron tratamiento de inducción en el brazo de rituximab y 594 en el brazo de obinutuzumab, de los cuales finalizaron el tratamiento de inducción 551 y 557 pacientes, respectivamente. De estos pacientes comenzaron tratamiento de mantenimiento 527 en el brazo de rituximab y 539 en el brazo de obinutuzumab y finalizaron el mantenimiento 341 y 361, respectivamente. La aleatorización se estratificó según el índice FLIPI (de bajo riesgo  $\leq 1$  factores de riesgo); intermedio (2 factores de riesgo); o alto ( $> 2$  factores de riesgo). No se permitió el "crossover" entre los brazos de tratamiento.

En cuanto a las características basales y demográficas de ambos grupos de tratamiento, la mediana de edad fue de 59 años y el 81% de los pacientes fue de raza caucásica. El 79% de los pacientes tenía un índice FLIPI basal  $\geq 2$ ; el 7% presentaba un estadio II de Ann Arbor basal (con masa bulky), el 35% un estadio III y el 57% estadio IV. El 97% de los pacientes presentaba un ECOG de 0-1 basal. La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización fue de 1,41 meses en el brazo de rituximab y de 1,48 meses en el brazo de obinutuzumab. Los factores pronósticos también estuvieron bien balanceados en ambos grupos de tratamiento.

En cuanto a la quimioterapia administrada en combinación con rituximab u obinutuzumab, el 57% de los pacientes recibió bendamustina, el 33% recibió CHOP, y el 10% recibió CVP. Los pacientes del brazo de rituximab recibieron una mediana de 6 dosis

de tratamiento, mientras que los pacientes del brazo obinutuzumab recibieron una mediana de 8 dosis de tratamiento, ambos en inducción. En mantenimiento, ambos grupos recibieron una mediana de 12 dosis de tratamiento.

La variable principal del estudio fue la evaluación de la supervivencia libre de progresión (SLP) en ambos grupos de tratamiento, evaluada por el investigador (INV) en pacientes con linfoma folicular avanzado no tratado previamente. Las variables secundarias incluidas fueron la SLP evaluada por un Comité de Revisión Independiente (SLP-CRI), la tasa de respuesta global (TRG, medida como la tasa de respuesta completa [RC] y parcial [RP]) y la tasa de RC medidas al final del período de inducción, la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de eventos (SLEv), el tiempo hasta el siguiente tratamiento para LF, el perfil de seguridad y la calidad de vida medida a través de las escalas Functional Assessment Of Cancer Therapy - Lymphoma (FACT-Lym) y EuroQol EQ-5D-3L.

Se planificaron tres análisis intermedios, incluyendo el análisis principal preespecificado para la SLP con datos a 31 de enero de 2016 y un análisis post-hoc el 10 de septiembre de 2016. El análisis principal preespecificado para SLP fue un análisis intermedio con datos a 31 de enero, realizado cuando se habían observado el 67% de los eventos planificados (248 eventos).

En cuanto al análisis de los resultados, el estudio alcanzó el objetivo principal al documentarse una diferencia estadísticamente significativa en la SLP-INV, con 144 pacientes que presentaron progresión en el brazo de rituximab (24%) frente a 101 pacientes (16,8%) en el brazo de obinutuzumab; hazard ratio (HR) de 0,66 (0,51, 0,85) (tabla 1), con una diferencia absoluta en la tasa estimada de SLP-INV a tres años de aproximadamente 7 puntos porcentuales (80% vs 73,3%) favorable a obinutuzumab. Según la SLP-CRI (aunque fue una variable secundaria, se considera importante por el diseño abierto del estudio), la diferencia absoluta fue de 4 puntos porcentuales. Se realizaron varios análisis de sensibilidad, preespecificados en el protocolo del estudio, que indicaron la robustez de los resultados en cuanto a SLP, tanto evaluada por el investigador como por el CRI. No se pudo estimar la mediana de la SLP en ninguna de las valoraciones. En las figuras 1 y 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier correspondientes; se observa que las líneas de SLP con ambos fármacos (tanto la evaluada por el investigador como por el CRI) se solapan durante los seis primeros meses y empiezan a separarse cuando finaliza el período de inducción.

En un análisis posterior con 6,6 meses adicionales de seguimiento (de fecha 10 de septiembre de 2016) se observó un HR de 0,68, IC 95% (0,54; 0,87) para la SLP-INV; el resultado fue consistente con el del análisis principal realizado en enero de 2016 (tabla 1).

En cuanto a la SLEv, se observaron diferencias estadísticamente significativas favorables a obinutuzumab: 112 eventos y 159 en el brazo de rituximab (HR de 0,65, IC 95% 0,51; 0,83). En referencia a la TRG al final del periodo de inducción, no se observaron diferencias estadísticamente significativas: 522 respondedores en el brazo de rituximab y 532 con obinutuzumab (HR de 1,7, IC 95% -2,1; 5,5). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG (46 pacientes con el evento en el brazo de rituximab frente a 35 en el brazo de obinutuzumab; HR de 0,75, IC 95% 0,49; 1,17, p=0,21) (tabla 1 y figura 3). En un análisis posterior realizado con 6,6 meses adicionales de seguimiento (de fecha 10 de septiembre de 2016), siguieron sin observarse diferencias significativas en SG. Sí se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta el siguiente tratamiento para LF (111 eventos en el brazo de rituximab frente a 80 en el brazo de obinutuzumab, HR de 0,68, IC 95% 0,51; 0,91).

Finalmente, los pacientes de ambos grupos de tratamiento mostraron mejoría en las puntuaciones de la escala FACT-Lym durante la fase de tratamiento, mantenimiento y durante el seguimiento a largo plazo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento.

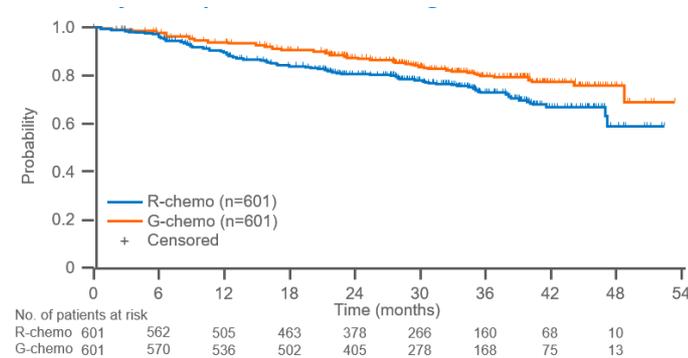
#### Análisis de subgrupos:

Se realizó un primer análisis considerando factores de estratificación (régimen de quimioterapia recibido [CHOP, CVP o bendamustina], según el índice pronóstico FLIPI y según la región geográfica). Si bien el ensayo no tuvo poder para analizar los resultados por subgrupos, de manera general, los resultados fueron consistentes para todos ellos, y aunque parece que puede existir un menor beneficio en el subgrupo con una puntuación baja en la escala de pronóstico FLIPI en términos de SLP evaluada por el investigador, la muestra incluida en este subgrupo solo es el 21% del total (figura 4a). Por otro lado, en el análisis de la SLP evaluada por el CRI según características basales y demográficas, no se encontraron diferencias en ninguno de los subgrupos estudiados (figura 4b).

En cuanto al estudio suplementario *BO21000 (GAUDI)* (20), fue un ensayo clínico abierto, multicéntrico, aleatorizado, de fase IB, en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de obinutuzumab en combinación con CHOP, FC (fludarabina y ciclofosfamida) o bendamustina, en pacientes con linfoma folicular CD20 positivo, previamente no tratados o refractarios. En cuanto a los pacientes con LF previamente no tratado, se incluyeron 81 y se aleatorizaron, en una proporción 1:1, a recibir: tratamiento de inducción con bendamustina asociado a obinutuzumab (hasta 6 ciclos), frente a tratamiento de inducción con CHOP asociado a obinutuzumab (hasta 8 ciclos), ambos seguidos de tratamiento de mantenimiento, administrado 12 semanas tras la última dosis de inducción, cada 3 meses durante 2 años o hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo principal fue el perfil de seguridad, y como objetivos secundarios se evaluaron la TRG, la tasa de RC y el análisis de parámetros farmacocinéticos.

Se observó una TRG del 95% (38/40 pacientes) con una tasa de RC del 35% en el brazo de obinutuzumab-CHOP, así como una TRG del 92,7% (38/41 pacientes) con una tasa de RC del 39% en el brazo de obinutuzumab-bendamustina.

**Figura 1: Estudio BO21223. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el investigador**



**Tabla 1: Resumen de la eficacia del estudio BO21223**

	R-Quimioterapia N=601 (mediana de seguimiento a 34 meses)	O-Quimioterapia N=601 (mediana de seguimiento a 35 meses)
<b>Variable principal SLP -INV</b>		
Número de pacientes con el evento (%)	144 (24,0)	101 (16,8)
HR [95% IC]	0,66 [0,51, 0,85]	
p-valor (Log-Rank test, estratificado*)	0,0012	
Estimación de SLP a tres años [95% IC]	73,3 [68,8, 77,2]	80,0 [75,9, 83,6]
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>		
<b>SLP -IRC</b>		
Número de pacientes con el evento (%)	125 (20,8)	93 (15,5)
HR [95% IC]	0,71 [0,54, 0,93]	
p-valor (Log-Rank test, estratificado*)	0,0138	
Estimación de SLP a tres años [95% IC]	77,9 [73,8, 81,4]	81,9 [77,9, 85,2]
<b>Tiempo hasta el siguiente tratamiento para LF</b>		
Número de pacientes con el evento (%)	111 (18,5)	80 (13,3)
HR [95% IC]	0,68 [0,51, 0,91]	
p-valor (Log-Rank test, estratificado*)	0,0094	
<b>Supervivencia global<sup>#</sup></b>		
Número de pacientes con el evento (%)	46 (7,7)	35 (5,8)
HR [95% IC]	0,75 [0,49, 1,17] <sup>‡</sup>	
p-valor (Log-Rank test, estratificado*)	0,21 <sup>‡</sup>	

	R-Quimioterapia N=601 (mediana de seguimiento a 34 meses)	O-Quimioterapia N=601 (mediana de seguimiento a 35 meses)
<b>TRG al final de la inducción</b>		
Respondedores (%) (RC, RP)	522 (86,9)	532 (88,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [95% IC]	1,7 [-2,1, 5,5]	
p-valor (Cochran-Mantel-Haenszel test)	0,33	
Respuesta Completa (RC)	143 (23,8)	117 (19,5)
Respuesta Parcial (RP)	379 (63,1)	415 (69,1)
<b>Duración de la respuesta (pacientes con RC o RP)</b>		
Número de pacientes con progresión, recaída o muerte (%)	88 (15,4)	124 (21,9)
HR [95% IC]±	0,66 [0,50, 0,87]	
<b>Supervivencia libre de enfermedad (pacientes con RC)</b>		
Número de pacientes con progresión, recaída o muerte (%)	33 (11,7)	27 (9,1)
HR [95% IC] ±	0,81 (0,48, 1,35)	
<b>Supervivencia libre de eventos (evaluada por el investigador)</b>		
Número de pacientes con progresión, recaída, muerte o inicio de un nuevo tratamiento antilinfoma (%)	159 (26,5)	112 (18,6)
HR [95% IC]	0,65 (0,51, 0,83)	
p-valor (Log-Rank test, estratificado*)	0,001	

\* Factores de estratificación: régimen de quimioterapia, índice pronóstico FLIPI, región geográfica.

§ Nivel de significación para el análisis intermedio de eficacia: 0,012.

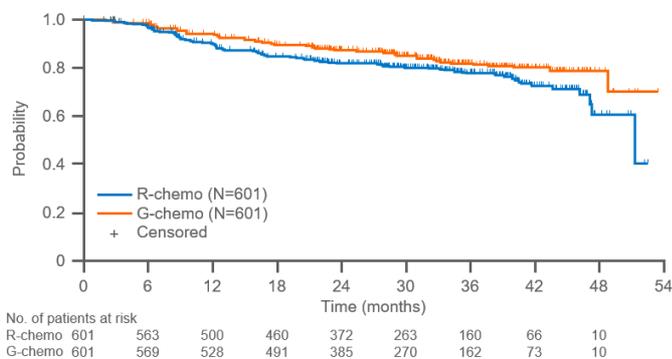
‡ Datos aún no maduros. No se alcanzó la mediana en el momento de hacer el análisis.

# no ajustado por multiplicidad.

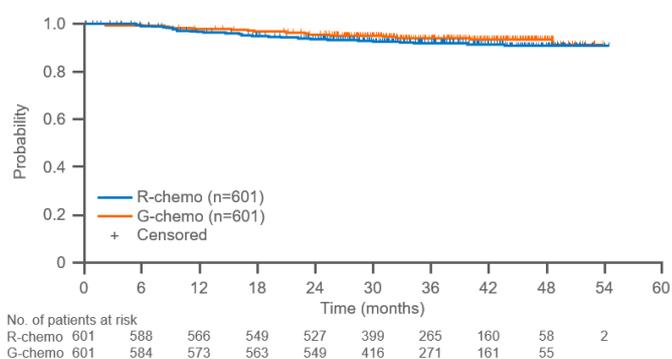
± p-valor no calculado para esta variable.



**Figura 2: Estudio BO21223. Curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI en pacientes con LF**

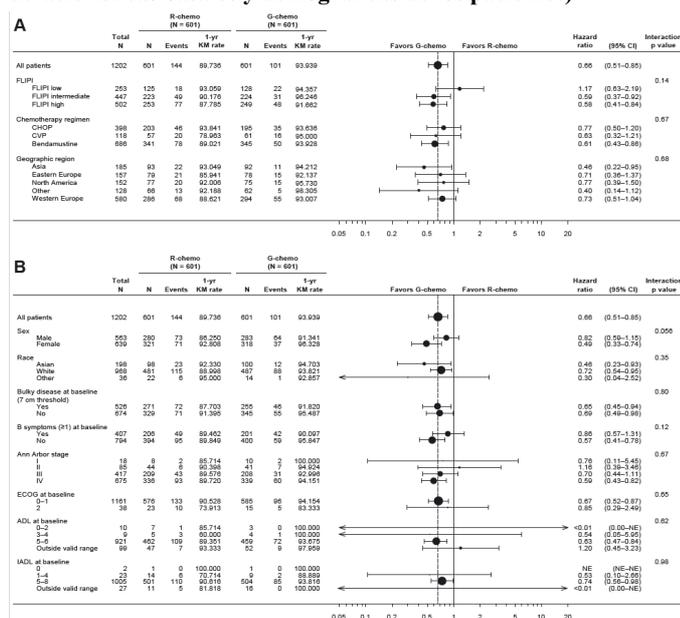


**Figura 3: Estudio BO21223. Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con LF**



Punto de corte: 31 de enero de 2016

**Figura 4: Estudio BO21223. Forest plot del análisis por subgrupos (a: según factores de estratificación; b: según características basales y demográficas de los pacientes)**



**Seguridad (15,18)**

Los principales datos de seguridad se basan en el ensayo clínico pivotal BO21223 (GALLIUM), en el que se obtuvieron datos de seguridad de 595 pacientes con LF y 103 pacientes con linfoma de la zona marginal y otros tipos de LNH tratados con obinutuzumab, y en datos suplementarios procedentes del ensayo clínico de fase Ib BO21000 (GAUDI).

La población principal de seguridad del estudio BO21223 (GALLIUM) se compuso de 1.192 pacientes (de los 1.202 pacientes aleatorizados 10 no recibieron ninguna dosis de fármaco y por tanto fueron excluidos de la población de seguridad). De estos 1.202 pacientes, 3 recibieron por error una o más dosis de rituximab, pero fueron incluidos en la población de seguridad de obinutuzumab.

Durante el estudio no se permitió la reducción de dosis. Un 99,7% y un 99,8% de los pacientes en el brazo de obinutuzumab recibieron  $\geq 90\%$  de la dosis total durante los periodos de inducción y de mantenimiento, respectivamente; estos porcentajes fueron del 99,5% y 99,2% en el brazo de rituximab.

Se registró al menos un acontecimiento adverso (AA) en 592 pacientes en el brazo de obinutuzumab (99,5%) y en 587 (98,3%) pacientes en el brazo de rituximab. De ellos, 274 (46,1%) y 238 (39,9%) presentaron al menos un acontecimiento adverso grave (AAG), y 444 (74,6%) y 405 (67,8%) presentaron al menos un AA de grado 3-5, respectivamente.

Globalmente, los AAs de cualquier grado más frecuentes fueron: reacciones adversas relacionadas con la infusión (59% en el brazo de obinutuzumab frente a 48,9% en el brazo de rituximab), náuseas (46,9% frente a 46,6%, respectivamente) y neutropenia (48,6% frente a 43,6%, respectivamente).

De entre los pacientes que experimentaron al menos un AAG (274 (46,1%) vs 238 (39,9%)), considerando los AAG que se presentaron en al menos 1% de los pacientes, los más frecuentes fueron: neutropenia febril (4,9% en el brazo de obinutuzumab frente a 3,2% en el brazo de rituximab), neutropenia (3,7% frente a 4,2%), diarrea (1,3% frente a 1%), dolor abdominal (1,3% frente a 0,8%), pirexia (3% frente a 2,8%), neumonía (4,9% frente a 4,2%) y reacciones infusionales (4,5% frente a 1,8%).

Los acontecimientos adversos de grado 3-5 fueron más frecuentes en el brazo de obinutuzumab que en el de rituximab (74,6% vs 67,8%). En la tabla 2 se describen los AA de grado 3-5 encontrados en al menos un 2% de los pacientes. En total un 16,3% de los pacientes tratados con obinutuzumab presentaron un AA que motivó la discontinuación del tratamiento, en comparación con un 14,2% en el brazo de rituximab.

Del total de la población de seguridad, un 4% presentaron un desenlace fatal debido a un AA en el brazo de obinutuzumab, frente a un 3,4% en el brazo de rituximab. Esta diferencia fue sobre todo a expensas de pacientes con comorbilidad cardiovascular y se mitigaba si se consideran únicamente los pacientes sin comorbilidad y si no se consideran las reacciones infusionales.

Un 4,4% de los pacientes tratados con obinutuzumab presentaron AAs cardiovasculares (fibrilación auricular, bradicardia e infarto agudo de miocardio), frente a un 2% de los pacientes tratados con rituximab.

Por otra parte, se observó una mayor proporción de pacientes con neoplasias malignas secundarias en el brazo de obinutuzumab (7,9%) en comparación con rituximab (6%), sobre todo a expensas de cánceres hematológicos y cánceres dérmicos de tipo no melanoma.

En cuanto a la inmunogenicidad, un 5,1% de los pacientes presentaron anticuerpos anti-fármaco antes de la primera administración, determinación que se consideró un falso positivo.

Después de la primera administración en el día 1 del ciclo 1, ningún paciente desarrolló anticuerpos.

Finalmente, no se encontraron diferencias relevantes en referencia a la proporción de pacientes con síndrome de lisis tumoral en los brazos de obinutuzumab (1%) y rituximab (0,5%). Tampoco se encontraron diferencias notables en cuanto a perforación gastrointestinal (0,7% frente a 0,5%, respectivamente).

No se observó ningún caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Globalmente, se observaron más AAs en el brazo de obinutuzumab, con respecto al brazo de rituximab, con una mayor incidencia de neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, reacciones infusionales, infecciones (sobre todo neumonía), eventos cardiovasculares, neoplasias secundarias y pirexia, aunque con una proporción de discontinuaciones motivadas por AAs comparable (16,3% frente a 14,2%). En general, las complicaciones clínicas derivadas de los AAs observados fueron manejables clínicamente.

**Tabla 2: Estudio BO21223. Proporción de AAs de grados 3-5 en ambos brazos de tratamiento**

Acontecimientos adversos de grados 3-5 observados en $\geq 2\%$ de los pacientes	Rituximab N=597*	Obinutuzumab N=595*
Neutropenia	226 (37,9%)	261 (43,9%)
Leucopenia	50 (8,4%)	51 (8,6%)
Neutropenia febril	29 (4,9%)	41 (6,9%)
Reacciones relacionadas con la infusión	22 (3,7%)	40 (6,7%)
Trombocitopenia	16 (2,7%)	36 (6,1%)
Neumonía	26 (4,4%)	29 (4,9%)
Anemia	13 (2,2%)	24 (4,0%)
Disnea	9 (1,5%)	17 (2,9%)
Hipertensión	10 (1,7%)	14 (2,4%)

\* Total de pacientes aleatorizados a cada brazo de tratamiento.

En cuanto al estudio suplementario **BO21000 (GAUDI)** (20), los acontecimientos adversos más frecuentes fueron reacciones infusionales (de todos los grados, 58% en el brazo de O-CHOP, y 59% en el brazo de O-bendamustina; de grado 3-4, 5% en el brazo de O-CHOP y 10% en el brazo de O-bendamustina). Se observó neutropenia de grado 3-4 en el 43% de los pacientes en el brazo de O-CHOP y en el 29% de los pacientes con O-bendamustina, que produjeron un retraso de la administración del tratamiento (aunque ninguno durante más de 2 semanas). El 23% de los pacientes en el brazo de O-CHOP presentó infecciones de grado 3-4 en comparación con un 10% de los pacientes en el brazo de O-bendamustina. Aproximadamente la mitad de estas infecciones fueron infecciones neutropénicas o sepsis, y se resolvieron con tratamiento médico.

## DISCUSIÓN

La introducción de rituximab ha supuesto un cambio notable en el algoritmo de tratamiento de los pacientes con LF. Las guías clínicas recomiendan esquemas de quimioinmunoterapia con rituximab en primera línea de tratamiento y mantenimiento con rituximab tras la inducción (3).

Obinutuzumab presenta una estructura molecular diferente a la del rituximab y pertenece a la clase de anticuerpos de tipo II, con una mayor afinidad por el receptor Fc $\gamma$ RIII, y una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo en presencia de complemento. En estudios preclínicos demostró una mayor eficacia que rituximab en cuanto a depleción de células B (16,17).

Durante el desarrollo clínico de obinutuzumab en el estudio GALLIUM se observó una diferencia estadísticamente significativa en términos de SLP con respecto a rituximab (HR 0,66; IC95% 0,51; 0,85;  $p=0,001$ ), siendo la diferencia absoluta estimada a tres años en SLP-INV aproximadamente de 7 puntos porcentuales a favor de Obinutuzumab (73,3% vs 80%), y de 4 puntos porcentuales en SLP-IRC (81,9% vs 77,9%), no observándose diferencias en SG.

En cuanto al incremento observado en SLP en el estudio GALLIUM, destacar que dicho incremento fue numéricamente menor en el subgrupo de pacientes con LF que tenían una puntuación baja en la escala de pronóstico FLIPI, aunque esta diferencia no fue confirmada por el análisis realizado por CRI y no es concluyente. Este resultado podría interpretarse en el contexto de que los pacientes con un FLIPI bajo tienen una menor actividad de la enfermedad, y por tanto son una población menos sensible para detectar cambios clínicos. Sin embargo, estos resultados deben tomarse con precaución, dado que la proporción de pacientes con FLIPI bajo incluidos en el estudio fue sólo de un 21%. A pesar de ello, la terapia de elección para los pacientes FLIPI de bajo riesgo debe considerar cuidadosamente el perfil global de seguridad de obinutuzumab más quimioterapia y la situación específica del paciente.

Por otro lado el ensayo no fue diseñado para estimar la diferencia en SG entre los dos tratamientos y los datos son inmaduros; de todos modos en el momento del análisis no hubo diferencias en la mortalidad (HR 0,75 (IC 95% 0,49; 1,17)). La inmadurez de los datos puede deberse, al menos en parte, al curso indolente de patologías como el LNH (1).

En relación al beneficio clínico en términos de calidad de vida, se observaron mejorías mantenidas en el tiempo en ambos grupos de tratamiento, aunque sin diferencias relevantes entre rituximab y obinutuzumab. También cabe interpretar con precaución estos resultados, debido al diseño abierto del estudio GALLIUM.

En cuanto a los resultados de seguridad observados en el estudio GALLIUM, obinutuzumab presentó un perfil de acontecimientos adversos que se encontraba en línea con otros fármacos anti CD-20, aunque con una mayor proporción de trombocitopenia, reacciones infusionales, infecciones (sobre todo neumonía), eventos cardiovasculares, neoplasias secundarias y pirexia, en comparación con rituximab. Con respecto a la pirexia, hay que tener en cuenta que es un acontecimiento adverso característico en pacientes con linfoma (1), y por tanto, hay que valorarlo en este contexto. También cabe destacar el hecho de que, si bien con rituximab se ha descrito algún caso previo de LMP (21), con obinutuzumab todavía no se ha descrito ningún caso. El análisis global indica que obinutuzumab se asocia a una mayor carga de efectos adversos que rituximab.

El estudio auxiliar GAUDI (BO21000) presentó unos resultados similares al estudio GALLIUM en cuanto al perfil de seguridad. A pesar de ello, hay que considerar que no se comparó con rituximab de forma directa, sólo se incluyeron 81 pacientes en primera línea, y además presentó varias diferencias en el diseño (principalmente en relación con la dosis y al tratamiento de mantenimiento).

En resumen, los datos principales de eficacia y seguridad para obinutuzumab proceden del estudio GALLIUM. En el estudio se observó una mayor tasa de SLP a tres años en el grupo de obinutuzumab en comparación con rituximab, aunque no se observó un beneficio significativo en términos de SG (si bien los datos todavía no son maduros). Por otro lado, no se observaron diferencias en la calidad de vida y el perfil de efectos adversos graves fue peor para obinutuzumab.

## CONCLUSIÓN

Obinutuzumab en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP o bendamustina) prolonga la SLP de forma estadísticamente significativa en comparación con rituximab en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP o bendamustina) en pacientes con LF en primera línea de tratamiento. Esta diferencia, en términos absolutos fue del 4 al 7% en la SLP estimada a tres años (dependiendo de si era medida por un comité de revisión independiente o por el investigador), siendo la TRG similar en ambos brazos de tratamiento al final del periodo de inducción, y no habiéndose alcanzado la mediana de SLP. Así mismo, por el momento existe incertidumbre sobre si los resultados de SLP se pueden trasladar a SG, y en qué magnitud. Así mismo, para establecer la magnitud de la relevancia clínica de forma más robusta, sería necesario disponer de datos más actualizados, una vez se alcancen las medianas de SLP. No presenta diferencias en cuanto a calidad de vida frente a rituximab, aunque el diseño abierto del estudio dificulta la lectura de estos resultados. Obinutuzumab presenta un perfil de seguridad similar a otros anti-CD20, aunque con una mayor incidencia de trombocitopenia, reacciones infusionales, infecciones, eventos cardiovasculares, neoplasias secundarias y pirexia.

En este contexto, y con los datos actualmente disponibles, obinutuzumab representaría una alternativa a rituximab en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP o bendamustina), aunque sin claras ventajas sobre rituximab ni en eficacia ni en calidad de vida y con mayor carga de efectos adversos.

## 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 combinación con quimioterapia seguido de obinutuzumab en mantenimiento, para el tratamiento de pacientes con LF avanzado previamente no tratados.*

## 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, Ghielmini 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. Las cifras del cáncer en España. Sociedad Española de Oncología Médica 2018. Disponible en: [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf).
5. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1997; 89 (11):3909-39186.
6. Provencio M, Sabín P, Gomez-Codina J, Torrente M, Calvo V, Llanos M, Gumá J, Quero C, Blasco A, Cruz MA, Aguiar D, García-Arroyo F, Lavernia J, Martínez N, Morales M, Saez-Cusi A, Rodríguez D, de la Cruz L, Sanchez JJ, Rueda A; GOTEL (Spanish Lymphoma Oncology Group). Impact of treatment in long-term survival patients with follicular lymphoma: A Spanish Lymphoma Oncology Group registry. PLoS One. 2017 May 11;12(5):e0177204.
7. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczer 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.
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 bendamustina. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79179/FT\\_79179.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79179/FT_79179.html).
14. 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.
15. Ficha técnica de Gazyvaro. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002799/WC500171594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf). Último acceso: 21 de enero de 2018.
16. Tobinai K, Klein C, Oya N, Fingerle-Rowson G. A Review of Obinutuzumab (GA101), a Novel Type II Anti-CD20 Monoclonal Antibody, for the Treatment of Patients with B-Cell Malignancies. Adv Ther. 2017 Feb;34(2):324-356.
17. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. Br J Haematol. 2018 May 9. doi: 10.1111/bjh.15232. [Epub ahead of print].
18. Informe publico de evaluación de Gazyvaro. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/gazyvaro-h-c-2799-ii-16-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/gazyvaro-h-c-2799-ii-16-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Último acceso: 18 de octubre de 2018.



19. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, Phillips E, Sangha R, Schlag R, Seymour JF, Townsend W, Trněný M, Wenger M, Fingerle-Rowson G, Rufibach K, Moore T, Herold M, Hiddemann W. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-1344.
20. Dyer M, Grigg AP, González-Díaz M, Dreyling M, Rule S, Lei G, Wassner-Fritsch E, Fingerle-Rowson G, Marlton PV. Obinutuzumab (GA101) in Combination with CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone) or Bendamustine for the First-Line Treatment of Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results from the Maintenance Phase of the Phase Ib GAUDI Study. *Blood*. 2014;124(21):1743.
21. Bohra C, Sokol L, Dalia S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Monoclonal Antibodies: A Review. *Cancer Control*. 2017;24(4):1073274817729901.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Joaquín Sáez Peñataro**

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínic de Barcelona.

**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, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Foro Español de Pacientes 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.