



**INFORME DE POSICIONAMIENTO  
TERAPÉUTICO  
PT/V1/02042014.1**

## **Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ofatumumab (Arzerra®)**

**Fecha de publicación: 3 de abril de 2014**

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia de linfocitos B, caracterizada por un acúmulo progresivo de linfocitos funcionalmente no competentes de origen monoclonal que típicamente expresan marcadores de superficie CD5, CD20, y CD23. Es la forma más común de leucemia del adulto en los países occidentales, con una incidencia a nivel Europeo en torno a 4,2/100.000 habitantes/año, la incidencia se incrementa con la edad. La media de edad al diagnóstico es de 72 años con una relación varón/mujer de 2:1 aunque cerca de un 11% de los pacientes al diagnóstico están por debajo de 55 años (1,2).

La LLC se ha considerado clásicamente una enfermedad incurable. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico varía entre los 18 meses y más de 10 años, dependiendo de la presencia de factores de riesgo. En pacientes asintomáticos en estadios iniciales (RAI O/Binet A), la mediana de supervivencia es de más de 10 años, mientras que en pacientes con enfermedad avanzada, sintomática o progresiva (RAI II-IV/Binet C), la mediana de supervivencia oscila entre 18 meses y 3 años. Adicionalmente para predecir el pronóstico, en particular en las primeras etapas, están disponibles marcadores de peor pronóstico como del (17p), del (11q), mutación de p53 (1). Con tratamiento, la mediana de supervivencia aumenta a 5 años, aproximadamente. Sin embargo, en pacientes refractarios al tratamiento estándar, la mediana de supervivencia llega a 2-3 años (3).

Inicialmente, la mayoría de los pacientes presentan una linfocitosis asintomática y no precisan tratamiento. En estos casos se recomienda un seguimiento periódico. Sin embargo, el tratamiento está indicado en los pacientes con enfermedad avanzada o sintomática, con alta carga tumoral, presencia de síntomas B o infecciones de repetición (1,4).

A pesar de los recientes avances, el tratamiento de la LLC es insatisfactorio en la mayoría de los pacientes. La fludarabina, sola o en combinación con ciclofosfamida, fue considerada tras diferentes estudios, el tratamiento estándar de la LLC, tanto en primera línea como en líneas posteriores. Consiguió demostrar un aumento en la tasa de respuestas globales y completas, con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad, sin que todo ello se tradujera en un aumento de la supervivencia global (SG) (3). Más recientemente, la combinación de rituximab y quimioterapia ha demostrado ser superior a la quimioterapia sola en términos de tasa respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y, lo que es más importante, de SG (5-7). De hecho, la supervivencia de los pacientes con LLC ha mejorado en las últimas décadas, posiblemente en relación con el uso de nuevas terapias (8). Como resultado de la evidencia generada, la quimioterapia basada en rituximab, en particular la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) se ha convertido en el nuevo tratamiento de referencia en primera línea en el abordaje de la LLC (1,4). Sin embargo, para poder aplicar estos tratamientos, se precisa una función renal normal, un estado general adecuado, y sabemos que la presencia de determinadas

deleciones (como por ejemplo 17p) o mutación del gen p53, son predictores de mala respuesta al tratamiento, por lo que solo puede aplicarse a un subgrupo de pacientes (5).

En los pacientes en los que el tratamiento basado en fludarabina no se considere apropiado, clorambucil puede ser considerado una opción razonable en primera línea, sobre todo en pacientes de edad avanzada y comorbilidad importante (9,10). Otras alternativas terapéuticas cuando no pueda ser utilizado el régimen FCR incluyen regímenes basados en análogos de las purinas en dosis bajas (fludarabina + ciclofosfamida o bien, pentostatina + ciclofosfamida + rituximab), bendamustina (con o sin rituximab), o alemtuzumab (11,12). Alemtuzumab, se encuentra disponible a través del programa de acceso a medicamentos en condiciones especiales (1,3,13).

Aunque la mayoría de los pacientes responde al tratamiento inicial, prácticamente todos recaerán y requerirán tratamientos adicionales. El tratamiento de segunda línea y subsiguientes depende de la existencia de respuesta al tratamiento previo y su duración, contemplando, además, factores como la edad, el estado general del paciente y las comorbilidades y posible aparición de marcadores biológicos adversos. Si la respuesta es duradera (al menos 12-24 meses), se puede repetir el régimen anterior. Si la duración de la respuesta es corta o en caso de no respuesta al tratamiento de primera línea, entonces se debe cambiar el régimen terapéutico (1,5). En estos casos existen diferentes alternativas terapéuticas a considerar, sin acuerdo claro entre las distintas recomendaciones existentes: puede considerarse el uso de alemtuzumab seguido de trasplante alogénico en pacientes con buen estado general, regímenes que contengan alemtuzumab o bendamustina, o bien FCR en pacientes que fracasaron a agentes alquilantes en primera línea. En todo caso, las respuestas son escasas y de corta duración.

El trasplante alogénico está especialmente indicado en pacientes de alto riesgo y/o enfermedad resistente al tratamiento (1, 5)

### **OFATUMUMAB (ARZERRA®)**

En abril de 2010, ofatumumab (Arzerra) fue autorizado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en pacientes adultos refractarios a fludarabina y alemtuzumab (doble refractarios) (14,15).

Este medicamento tuvo una autorización de comercialización condicional, lo que implica la necesidad de confirmar los datos iniciales de eficacia y seguridad del medicamento durante las fases posteriores a la autorización, que es revisada anualmente.

Ofatumumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de tratamientos anticancerosos y en un entorno con los medios necesarios para reanimación cardiopulmonar. Es necesario administrar premedicación con paracetamol, antihistamínicos y corticoides intravenosos 30-120 minutos antes de iniciar el tratamiento, siguiendo las dosis y pautas establecidas en la ficha técnica, con especial atención a las precauciones de uso (14).

La dosis recomendada es 300mg de ofatumumab en la primera perfusión y 2.000 mg en las perfusiones posteriores. El esquema de perfusión son 8 dosis con una frecuencia semanal consecutivas y transcurrido un periodo de interrupción de 4-5 semanas, el esquema pasará a ser mensual administrando 4 perfusiones en los 4 meses siguientes.

### **Farmacología**

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1k), tipo I, que se une específicamente a la molécula CD20 de las células

B. La unión induce la muerte celular, principalmente por citotoxicidad dependiente del complemento y de anticuerpos. Esto resulta en depleción de células B malignas que expresan el epítipo CD20.

A diferencia del rituximab que es un anticuerpo quimérico, ofatumumab es completamente humanizado. El epítipo de unión a la molécula CD20 es también diferente en ambos anticuerpos. Además, ha mostrado su poder citotóxico en células que expresan bajo nivel de CD20, como ocurre de forma típica en la LLC.

En base a los resultados del estudio Hx-CD20-402 de escalado de dosis, la dosis seleccionada para el tratamiento pivotal fue la de 2000mg.

### Eficacia

La evidencia clínica presentada en el momento del registro en apoyo de la eficacia de ofatumumab en el tratamiento de la LLC se limitó a los resultados de un análisis intermedio preestablecido del ensayo clínico confirmatorio fase II (Hx-CD20-406). Como información de apoyo se presentaron los resultados de un ensayo clínico fase I/II (Hx-CD20-402) (15).

El estudio Hx-CD20-402, fue un estudio dosis respuesta en el que se incluyeron 33 pacientes con LLC refractarios o con recaídas y en el cual se evaluaron 3 dosis diferentes. Los resultados del estudio sirvieron para apoyar la dosis de 2.000 mg como dosis de mantenimiento, debido a su capacidad para producir una depleción rápida, eficiente y mantenida de las células malignas, y ayudaron a establecer la frecuencia y duración óptima de tratamiento para ser evaluada en el estudio confirmatorio. El tratamiento con ofatumumab resultó en una tasa de respuesta objetiva en el 50% (N=27) de los sujetos expuestos a la dosis más alta, incluyendo 12 remisiones parciales y 1 remisión nodular parcial en la semana (19).

El estudio pivotal fase II (Hx-CD20-406), fue un estudio abierto, multicéntrico y no controlado, que incluyó pacientes adultos con LLC activa y refractarios a fludarabina y alemtuzumab [tras un mínimo de 2 ciclos de fludarabina y al menos 12 administraciones de alemtuzumab (doble refractario, DR)], o bien refractarios a fludarabina (tras un mínimo de 2 ciclos de fludarabina) y en los que alemtuzumab era inapropiado debido a la presencia de masa tumoral [definido como presencia de nódulos linfáticos de >5cm de tamaño (bulky fludarabine refractory, BFR por sus siglas en inglés)]. El estudio además incluyó un subgrupo de pacientes intolerantes/inelegibles al tratamiento con fludarabina y/o intolerantes a alemtuzumab y los cuales no se incluyeron en los dos anteriores ("Otros").

Los pacientes debían presentar marcadores celulares consistentes con LLC tipo B (CD5+CD20+CD23+) e indicación de tratamiento definida por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: evidencia de depresión progresiva de la médula ósea, esplenomegalia/linfadenopatía masiva o progresiva, linfocitosis progresiva, presencia de síntomas B y además ser refractarios a un régimen de tratamiento que contuviera fludarabina (definido como la incapacidad de alcanzar al menos una respuesta parcial con el tratamiento con fludarabina o alemtuzumab, o progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses desde la última dosis de fludarabina o alemtuzumab), y fallo a al menos un régimen de tratamiento con alemtuzumab (definido como el anterior) o bien no ser candidatos al tratamiento con alemtuzumab debido a la presencia de masa tumoral (al menos un nódulo linfático >5cm de tamaño), ECOG 0-2 y esperanza vida superior a 6 meses. Se excluyeron pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC), enfermedad con progresión a otras formas de neoplasia más agresivas y comorbilidades relevantes.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de ofatumumab en pacientes con LLC refractarios a fludarabina y alemtuzumab. La variable primaria de eficacia, determinada por un comité independiente, fue la proporción de pacientes respondedores medida durante un periodo de 24 semanas desde el inicio del tratamiento. Los pacientes considerados respondedores fueron aquellos con respuesta completa (RC), respuesta parcial nodular (RPn) y respuesta parcial (RP), mientras que aquellos con enfermedad estable (EE) y enfermedad progresiva (PE) fueron clasificados como no-respondedores. La respuesta debía mantenerse al menos 2 meses.

Otras variables secundarias de evaluación incluyeron la duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP), tiempo hasta iniciar un nuevo tratamiento, supervivencia global (SG), reducción del tamaño tumoral, resolución de síntomas y signos, mejoría parámetros hematológicos y cambios en marcadores en sangre periférica, entre otros.

Casi todos los sujetos recibieron más de dos regímenes previos de tratamiento para la LLC (mediana en DR: 5, mediana en BFR: 4) y más de la mitad de los pacientes en todos los grupos recibió tratamiento previo con rituximab (57%), ya sea como monoterapia o como parte de la terapia de combinación.

#### Resultados preliminares del estudio Hx-CD20-406

Con fecha de corte 19 de Mayo de 2008 se realizó un análisis intermedio de los resultados como establecía el protocolo. El análisis incluyó 154 pacientes asignados y expuestos a ofatumumab en monoterapia. Estos incluyeron 59 pacientes DR, 79 pacientes BFR y 16 pacientes con LLC clasificados como "otros" (pacientes intolerantes a fludarabina o alemtuzumab, inicialmente permitida su inclusión pero debido a una enmienda al protocolo no se incluyeron más pacientes de esta categoría). Por tanto, 138 pacientes se consideraron como la población diana refractaria a fludarabina, 59 DR más 79 BFR.

La tasa de respuesta a los 6 meses, fue del 58% en el grupo de pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab y 47% en el grupo refractario a fludarabina con masa linfadenopática (BFR). Todas fueron respuestas parciales, excepto un paciente del grupo BFR que experimentó una respuesta completa. Cabe destacar la rapidez de la respuesta, ya que en pacientes respondedores, la mediana de tiempo hasta respuesta fue 1,8 meses en ambos grupos de pacientes y aproximadamente un 80% de respuestas se alcanzan en los 2 primeros meses del inicio del tratamiento. Las variables secundarias mostraron resultados consistentes. De todas las características evaluadas, el único factor asociado con menores respuestas fue la deleción 17p en el grupo (BFR) (ver Tabla 1).

Sobre la base de estos resultados ofatumumab obtuvo una autorización de comercialización condicional, ligada a la presentación de los resultados finales del estudio Hx-CD20-406 y de dos estudios adicionales.

#### Resultados finales del estudio Hx-CD20-406:

El estudio se completó tras la comercialización de Arzerra® (Julio de 2011), incluyendo un total de 223 pacientes (datos previos disponibles para 154) con LLC tratados con ofatumumab (15).

De ellos, 95 eran pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab (DR), 112 sujetos refractarios a fludarabina y con presencia de masa linfadenopática y 16 pertenecían al grupo de intolerantes "otros".

La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (intervalo: de 41 a 87 años), y la mayoría fueron hombres (73%) y de raza blanca (96%). Los pacientes habían recibido una media de 5 tratamientos previos, incluyendo rituximab (57%). De estos 223 pacientes, 95 pacientes fueron refractarios al tratamiento con

fludarabina y alemtuzumab. Los datos citogenéticos basales (FISH) estuvieron disponibles para 209 pacientes. Se detectaron aberraciones cromosómicas en 174 pacientes y 36 pacientes presentaron un cariotipo normal; hubo 47 pacientes con deleción 17p, 73 pacientes con deleción 11q, 23 pacientes con trisomía 12q y 31 pacientes con deleción 13q como única aberración.

**Tabla I: Resultados estudio Hx-CD20-406**

N	Análisis intermedio			Análisis final		
	DR 59	BFR 79	DR+BFR 138	DR 95	BFR 112	DR+BFR 207
<b>Variable primaria</b>						
RR % (IC*)	58 (40, 74)	47 (32, 62)	51 (40, 63)	49 (39, 60)	43 (33, 53)	46 (39, 53)
<b>Variables secundarias (mediana, meses)</b>						
Duración respuesta	7.1	5.6	5.6	5.5	6.4	6.0
SLP <sup>a</sup>	5.7	5.9	5.7	4.6	5.5	5.5
Tiempo hasta nuevo tratamiento	9.0	7.9	8.2	8.5	8.2	8.5
SG	13.7	15.4	15.4	13.9	17.4	15.8

\* Tasa de respuesta, IC99% (intermedio), ó IC 95.3% (Final). a): SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global

La tasa de respuesta global fue del 49 % en pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab (ver en la Tabla I un resumen de los datos de eficacia del estudio). Los pacientes que recibieron tratamiento previo con rituximab, ya sea como monoterapia o en combinación con otros medicamentos, respondieron al tratamiento con ofatumumab en una tasa similar a aquellos que no recibieron tratamiento previo con rituximab.

Ofatumumab fue también administrado a un grupo de pacientes (n = 112) con presencia de masa tumoral (definida por la presencia de al menos un nódulo linfático >5 cm) que eran además refractarios a fludarabina. La tasa de respuesta global en este grupo fue del 43% (IC 95%: 33%, 53%). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,5 meses (IC 95 %: 4,6; 6,4) y la mediana de supervivencia global fue de 17,4 meses (IC 95 %: 15,0; 24,0). La tasa de respuesta en pacientes tratados previamente con rituximab fue del 38% (IC 95%: 23; 61). Estos pacientes también experimentaron una mejoría clínica comparable, en términos de variables de eficacia y parámetros hematológicos, con los pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab.

Adicionalmente, el grupo de pacientes “otros” (n=16), intolerantes/inelegibles al tratamiento con fludarabina y/o intolerantes al tratamiento con alemtuzumab, fueron tratados con ofatumumab. La tasa de respuesta global en este grupo fue del 63% (IC 95%: 35 %, 85 %).

Todas las respuestas fueron parciales, con la excepción de dos respuestas completas observadas en el grupo BFR (refractarios a fludarabina y con masa tumoral). Se observó enfermedad estable en el 35% del grupo de pacientes doble refractarios y 46% en el grupo BFR.

Es importante destacar que los criterios de respuesta se establecieron en base a las guías NCIWG de 1996 (16).

## Seguridad

La seguridad de ofatumumab en el tratamiento de la LLC en pacientes refractarios se ha evaluado fundamentalmente en dos estudios. El estudio pivotal Hx-CD20-406 en el que se incluyeron 223 pacientes y el estudio Hx-CD20-402 de dosis respuesta en el que se incluyeron 33 pacientes.

El perfil de seguridad de ofatumumab es el esperado para un medicamento con actividad anti-CD20. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran las infecciones y las reacciones infusionales. No obstante, la mayor parte de las reacciones observadas son de grado 1 y 2. Otras reacciones adversas frecuentes fueron pirexia, tos, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga y disnea.

Las reacciones infusionales ocurrieron con mayor frecuencia tras la primera infusión (43%), descendieron al 31% en la segunda y tienden a disminuir en las siguientes perfusiones. Las reacciones infusionales pueden incluir eventos anafilácticos, cardíacos, tos y estridor, síndrome de liberación de citoquinas, diarrea, disnea, fatiga, rubor, hipertensión, hipotensión, náuseas, dolor, pirexia, rash y urticaria. Se recomienda el uso de premedicación para disminuir la frecuencia e intensidad de las mismas, aunque ésta no excluye la posibilidad de sufrir reacciones graves. Es especialmente importante, la vigilancia estrecha de aquellos pacientes con alteración de la función pulmonar, porque presentan un riesgo mayor de desarrollar complicaciones graves durante la infusión.

Los efectos adversos más graves en pacientes con LLC tratados con ofatumumab incluyen infecciones, neutropenia y neutropenia febril. La mayoría de las muertes ocurrieron durante el curso de una infección, si bien se debe resaltar que la propia enfermedad predispone a las infecciones y que sólo una minoría de las mismas y las muertes de causa infecciosa fueron relacionadas con el tratamiento (5 pacientes grupo DR, 2 pacientes grupo BRF).

De los 223 pacientes incluidos en el estudio pivotal, 162 (73%) experimentaron infecciones bacterianas, virales o fúngicas; 64 de los 223 pacientes (29%) experimentaron infecciones  $\geq$  grado 3. Veintiuno (9%) de los 223 pacientes experimentaron infecciones mortales; este porcentaje aumenta al 14% en el grupo de pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab.

De los 154 pacientes con un recuento normal de neutrófilos (grado =0) al inicio del tratamiento, 44 pacientes (29%) tuvieron al menos un grado 3 de neutropenia (30% en el grupo refractario a fludarabina y alemtuzumab), y 22 pacientes (14%) tuvieron al menos un grado 4 de neutropenia durante el estudio (8% en el grupo DR).

Los pacientes con antecedentes cardíacos, deben ser sometidos a vigilancia estrecha y el tratamiento debe ser discontinuado en caso de desarrollo de arritmias cardíacas severas.

Otros efectos adversos de interés por su gravedad incluyen síndrome de lisis tumoral y leucoencefalopatía multifocal progresiva, la cuál ha sido notificada en pacientes con LLC en tratamiento con citotóxicos, incluyendo ofatumumab.

En pacientes tratados con medicamentos consistentes en anticuerpos monoclonales anti-CD20, como ofatumumab, puede aparecer infección y reactivación del virus de la hepatitis B (VHB). En algunos casos ha dado lugar a hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte. Por todo ello, se recomienda que antes de iniciar el tratamiento con ofatumumab en todos los pacientes se descarte una infección por VHB. Ningún paciente con VHB activa debe ser tratado con ofatumumab, y en caso de reactivación del VHB durante el tratamiento con ofatumumab deben interrumpir inmediatamente dicho tratamiento así como cualquier otra quimioterapia concomitante e iniciar tratamiento para el VHB.

## DISCUSIÓN

El tratamiento con ofatumumab en el único estudio presentado para apoyar la indicación solicitada se acompañó de una elevada tasa de respuesta en el subgrupo de pacientes con LLC refractarios a fludarabina y alemtuzumab (49%) y algo menor (43%) en el grupo de

pacientes refractarios a fludarabina y con presencia de masa tumoral linfática para los cuales el tratamiento con alemtuzumab no se consideraba adecuado.

Los pacientes DR estuvieron expuestos a 5 terapias previas y el 59% de estos pacientes recibieron al menos un régimen de tratamiento que contenía rituximab, por lo que en estos pacientes la respuesta puede ser más limitada. En el análisis post hoc, los datos muestran que la supervivencia global es mayor en el grupo de pacientes "no previamente tratados con rituximab" frente a los "previamente tratados con rituximab" (20,2 meses vs. 15,5 meses).

Sin embargo, el número limitado de pacientes estudiados, la ausencia de un grupo de control y la falta de replicación de los resultados, hacen que la robustez de la evidencia deba considerarse débil y dificulta establecer conclusiones firmes sobre si el efecto observado es clínicamente relevante para los pacientes en términos relativos. En este sentido, y desde un punto de vista metodológico, la ausencia de comparador podría estar justificada en el subgrupo de pacientes con enfermedad doble refractaria debido a la dificultad para seleccionar un control activo y con toxicidad aceptable en esta población con una enfermedad avanzada e intensamente pretratada que difícilmente podrían tolerar quimioterapia de rescate. Además, en este grupo de pacientes existe una necesidad médica no cubierta de tratamientos efectivos y con toxicidad aceptable.

La población seleccionada en el estudio en el subgrupo DR se considera representativa de la población diana potencialmente candidata a tratamiento de rescate tras fracaso a fludarabina y alemtuzumab. Considerando también que la respuesta observada fue elevada, rápida y duradera, parece razonable asumir que este efecto puede traducirse en una mejoría relevante de los síntomas relacionados con la enfermedad, lo cual a su vez podría hacer a los pacientes candidatos a tratamientos adicionales para los que en la actualidad no lo son (por ejemplo, trasplante de médula ósea). De hecho, se observó un efecto favorable sobre los síntomas en el estudio pivotal, pero dado el carácter no-controlado del estudio no se pueden hacer conclusiones firmes en este sentido.

Sin embargo, la situación se consideró diferente para el subgrupo de pacientes refractarios a fludarabina y no candidatos a alemtuzumab, en los que la enfermedad está menos avanzada. Estos pacientes han recibido un número limitado de tratamientos previos y, por tanto, están en mejor situación para tolerar tratamiento de rescate. En esta situación no se considera que exista una necesidad médica no cubierta y, por tanto, es posible hacer un estudio controlado que permita generar la debida evidencia. En la actualidad este estudio se encuentra en marcha y los resultados se esperan para Diciembre de 2014.

Al mismo tiempo, el uso de ofatumumab se asoció con complicaciones graves y con riesgo vital como infecciones y neutropenia, las cuales, por otro lado, son manifestaciones habituales de la enfermedad de base y, dado el carácter no controlado del estudio, no puede saberse la contribución real de ofatumumab a estos efectos adversos. Por tanto, no se considera que éstas fueran un riesgo inaceptable en esta población.

Teniendo en cuenta que la LLC es una enfermedad grave y con riesgo para la vida del paciente, en particular en los pacientes refractarios a tratamientos previos para los que no existen alternativas terapéuticas aceptables, el efecto de ofatumumab en términos absolutos se considera clínicamente relevante en este grupo de pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab. Además, se considera que éste supera los riesgos observados.

La evidencia presentada se consideró limitada y, por este motivo la autorización de comercialización fue condicional, ligada a la presentación de los resultados finales del estudio Hx-CD20-406 y la realización de dos estudios adicionales para confirmar el balance

beneficio/riesgo: un estudio controlado para comparar ofatumumab frente al mejor tratamiento elegido por el médico en pacientes refractarios a fludarabina, con presencia de masa tumoral linfática (resultados esperados para diciembre de 2014) y un estudio observacional fase 4 para generar datos adicionales de eficacia y seguridad de ofatumumab en las condiciones de uso autorizadas (informe final del estudio actualmente en evaluación por las autoridades reguladoras).

El balance beneficio-riesgo de ofatumumab ha sido reevaluado anualmente por las autoridades reguladoras (CHMP), a la luz de los nuevos datos de eficacia y/o seguridad disponibles y, hasta la fecha, éste continúa siendo favorable.

En la actualidad los anticuerpos monoclonales anti-CD20 juegan un papel central en el tratamiento de la LLC. El papel de ofatumumab en pacientes doblemente refractarios a fludarabina y alemtuzumab está bien establecido, aunque cabe resaltar que existen numerosos estudios clínicos intentando establecer su posible papel más allá de este grupo restringido de pacientes refractarios con LLC, ampliando su uso a la primera línea de tratamiento, y por tanto, su lugar en terapéutica es esperable que cambie en un futuro inmediato.

Debido a las diferentes opciones terapéuticas existentes tanto en primera como segunda línea de tratamiento, ofatumumab podría considerarse una alternativa razonable en determinados pacientes doblemente refractarios a otros fármacos (diferentes a fludarabina y alemtuzumab) y sin alternativas terapéuticas, siempre que tengan indicación de tratamiento activo. Sin embargo, debe resaltarse que hasta la fecha no existen evidencias científicas que apoyen esta recomendación, por lo que sería conveniente la realización de estudios clínicos en estas poblaciones.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento con ofatumumab puede inducir una respuesta relevante (parcial en la casi totalidad de los casos) en el 49% de pacientes con LLC doblemente refractarios, con una duración aproximada de 6 meses (mediana). No se conoce si el tratamiento con ofatumumab prolongará la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, la respuesta completa o parcial al tratamiento se considera un buen predictor de beneficio clínico en los pacientes con LLC, pues reduce las citopenias, y sus consecuencias, así como los síntomas constitucionales, ambos con un impacto importante en la morbilidad y calidad de vida de los pacientes.

Por ello, se considera que ofatumumab (Arzerra), en monoterapia, es en el momento actual una opción terapéutica en pacientes doble refractarios al tratamiento con fludarabina y alemtuzumab (siempre que no exista imposibilidad para administrar alguno de los dos) que previamente hayan recibido rituximab (si es que son candidatos a tratamiento con anti-CD20).

La refractariedad se define como la incapacidad de alcanzar al menos una respuesta parcial durante el tratamiento con fludarabina o alemtuzumab, o bien presencia de recaída o progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses desde la última dosis de fludarabina.

*Estas conclusiones están basadas en los datos disponibles hasta la fecha. La renovación de la autorización de comercialización de Arzerra se encuentra en evaluación por el CHMP, así como una variación en las condiciones de uso, que podrían hacer necesaria la revisión de estas conclusiones en el futuro.*

## REFERENCIAS

1. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/LeucemiaLinfaticaCronica/Paginas/Quees.aspx> (acceso noviembre 2013)
2. Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen P et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia. *British Journal of Haematology* 2012; 159; 541–564
3. Elter T, Hallek M, Engert A. Fludarabine in chronic lymphocytic leukaemia. *Expert Opin Pharmacother*. Aug 2006;7(12):1641-51.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-5456.
5. B. Eichhorst, M. Dreyling, T. Robak, E. Montserrat & M. Hallek. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi50–vi54, 2011
6. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74
7. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1756-65
8. Teeling JL, French RR, Cragg MS, van den Brakel J, Pluyter M, Huang H, et al. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2004 Sep 15;104(6):1793-1800
9. Rai KR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 14;343(24):1750-7.
10. Catovsky D. et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):230-9.
11. Niederle N, Megdenberg D, Balleisen L, Heit W, Knauf W, Weiß J, et al. Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2013 May;92(5):653-60.
12. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*. 2012 Oct;159(1):67-77
13. Retirada de la autorización de comercialización de MabCampath (alemtuzumab). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2012/08/WC500130945.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/08/WC500130945.pdf)
14. Ficha técnica de Arzerra. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001131/WC500093091.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf) (acceso noviembre 2013)
15. Informe público de evaluación de Arzerra. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001131/WC500093094.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001131/WC500093094.pdf) (acceso noviembre 2013)
16. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990-4997.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **María Dolores García Malo**

Hematóloga. Hospital Morales Meseguer. Murcia

### **Centro de Información Farmacoterapéutica del Servicio Galego de Saúde**

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

El Laboratorio Titular y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Este protocolo fármaco-clínico ha sido elaborado a petición de la Comisión Interministerial de Precios.