

## Ofatumumab en el tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) no tratada

### *Eficacia y Seguridad*

## Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada .....	3
2. Descripción de la enfermedad.....	4
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	5
4. Evaluación de la eficacia y seguridad .....	6
5. Puntos clave.....	14
6. Referencias .....	15
7. Anexos .....	17

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos

## 1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En enero de 2010, ofatumumab (Arzerra®) recibió la opinión positiva de la EMA para el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) refractarios al tratamiento con alemtuzumab y fludarabina. En mayo de 2014 la EMA amplió la indicación del fármaco a pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo y que no son candidatos a un tratamiento basado en fludarabina<sup>1</sup>.

**Tabla 1. Características del medicamento evaluado.**

<b>Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC</b>	Ofatumumab. Arzerra®. L01XC10
<b>Mecanismo de acción</b>	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 <sup>2</sup> .
<b>Indicación aprobada</b> (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de la LLC en pacientes refractarios a alemtuzumab y fludarabina. Tratamiento de la LLC no tratada previamente en combinación con clorambucil o bendamustina y que no son adecuados para un tratamiento basado en fludarabina <sup>1</sup> .  ( <i>European Medicine Agency (EMA), 22/05/14</i> )
<b>Posología recomendada</b>	Ciclos mensuales, 300 mg en el día 1 del ciclo, seguido de 1.000 mg en el día 8 (ciclo 1), seguido de 1.000 mg en el día 1 de los ciclos posteriores durante un mínimo de 3 ciclos hasta obtener la mejor respuesta o un máximo de 12 ciclos (cada 28 días) <sup>2</sup> .
<b>Vía de administración</b>	Perfusión intravenosa.
<b>Presentación</b>	Viales de 100 mg y 1000 mg.
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	Glaxo Group Ltd.

## 2. Descripción de la enfermedad

La LLC es la forma más frecuente de leucemia en Occidente (25 % del total) con una incidencia a nivel europeo de 3/100.000 pacientes/año. Suele presentar un curso crónico, por tanto si se diagnostica en fases tempranas de la enfermedad la supervivencia puede ser mayor a 10 años, aunque si se detecta en fases avanzadas ésta suele ser de entre 1 - 3 años. A los 5 años la tasa de supervivencia es del 44 % y el 52 % para hombres y mujeres, respectivamente. La edad media de presentación es de 72 años, aunque un 11 % de los casos ocurre en pacientes menores de 55 años. Más del 90 % de los casos son de linfocitos B<sup>3,4</sup>.

La heterogeneidad de la enfermedad y la edad avanzada de un buen número de pacientes hacen que existan varias alternativas para el manejo de estos pacientes. Los factores que más influyen en la elección de un tratamiento son la capacidad para tolerar quimioterapia y/o inmunoterapia, mutación del gen TP53, citopenias previas o concomitantes y transformación linfomatosas. No existe una escala estandarizada para valorar el estado de salud en la LLC, aunque la *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) puede ser de ayuda. Generalmente son tenidos en cuenta la edad del paciente, *Performance Status*, presencia de comorbilidades, función renal y susceptibilidad a las infecciones<sup>4</sup>.

### 3. Tratamiento de referencia de la patología

Clorambucil en monoterapia ha sido durante un tiempo la primera opción de tratamiento para los pacientes con LLC previamente no tratados incapaces de tolerar regímenes de quimioterapia basados en fludarabina. De hecho en la guía de *la European Society of Medical Oncology* de 2011 es el estándar de tratamiento para estos pacientes<sup>5</sup>. Sin embargo en los últimos años se han realizado estudios comparativos con clorambucil en los que alternativas como bendamustina en monoterapia<sup>4,6</sup> o combinada con rituximab<sup>6</sup>, rituximab combinado con clorambucil<sup>4,6,7</sup> y más recientemente, obinutuzumab combinado con clorambucil<sup>6,8</sup>, que está autorizado por la EMA pero aún no ha sido comercializado en España, han mostrado resultados superiores a clorambucil en monoterapia.

Se realizó una búsqueda (19 de noviembre de 2014) de guías de práctica clínica (GPCs) de los últimos cinco años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse Guidelines International Network (GIN)*, y en las páginas webs de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, británica y española). Se utilizaron términos libres. A continuación se detalla el tratamiento sistémico de elección para la LLC en los pacientes previamente no tratados no candidatos a recibir un ciclo régimen quimioterápico basado en fludarabina en cada una de las guías localizadas:

- **Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. British Committee for Standards in Haematology. (2012)<sup>4</sup>:** Las opciones de tratamiento propuestas en la guía Británica son clorambucil o bendamustina en monoterapia (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte) y la entrada en ensayos clínicos en los que los pacientes sean tratados con clorambucil o bendamustina combinados con un fármaco anti CD20 (Calidad de la evidencia moderada, recomendación fuerte).
- **Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. (2011)<sup>5</sup>:** La terapia estándar en los pacientes que no pueden recibir regímenes basados en fludarabina es clorambucil (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B), como terapias alternativas se mencionan bendamustina (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B) o regímenes basados en análogos de las purinas a dosis bajas (Nivel de evidencia 3, grado de recomendación B), aunque esta última alternativa no sería adecuada para el tipo de pacientes objeto de este informe.
- **NCCN v.4 (2014)<sup>6</sup>:** Las opciones para los pacientes que no pueden recibir fludarabina son clorambucil en monoterapia o combinado con rituximab u obinutuzumab, rituximab en monoterapia, corticoides a altas dosis y bendamustina en monoterapia o combinada con rituximab (Nivel de evidencia 2, grado de consenso A).
- **Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Chronic lymphocytic leukemia. (2013)<sup>7</sup>:** Clorambucil aparece como la primera opción de tratamiento en pacientes frágiles con comorbilidades.

## 4. Evaluación de la eficacia y seguridad

### Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos para los documentos publicados en los últimos tres años: *The Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y *MEDLINE* (a través de *Pubmed*). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA (para localización del EPAR) en el caso de que ya estuviera publicado y FDA (en su defecto) y de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), y *National Horizon Scanning Centre* (NHSC).

De forma general, los diseños de los estudios a seleccionar fueron los que se indican, en este orden: informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotales.

Un único evaluador realizó la selección de los artículos, lectura crítica y extracción de datos. Dos evaluadores realizaron el análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ECA seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>9</sup>.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

**Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)** (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

<b>Población</b>	Pacientes adultos con LLC previamente no tratados y que no son candidatos a un régimen quimioterápico basado en fludarabina.
<b>Intervención</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ofatumumab combinado con clorambucil.</li> <li>• Ofatumumab combinado con bendamustina.</li> </ul>
<b>Comparador (es) más apropiado (s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clorambucil combinado con rituximab u obinutuzumab.</li> <li>• Bendamustina en monoterapia o combinada con rituximab.</li> </ul>
<b>Resultados de eficacia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia global</li> <li>• Supervivencia libre de progresión</li> <li>• Tasa de respuesta global y completa</li> <li>• Respuesta tumoral y molecular</li> <li>• Duración de la respuesta</li> <li>• Tiempo hasta la progresión</li> <li>• Tiempo hasta el siguiente tratamiento</li> <li>• Supervivencia libre de eventos</li> <li>• Calidad de vida.</li> </ul>
<b>Resultados de seguridad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos asociados al tratamiento.</li> <li>• Interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos.</li> </ul>

<b>Diseño</b>	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotales.
---------------	--

### Comentarios:

- **Comparadores:**

Clorambucil combinado con rituximab parece el comparador más adecuado en pacientes que no toleran regímenes quimioterápicos basados en fludarabina. La combinación clorambucil + obinutuzumab ha sido ensayada con buenos resultados aunque la experiencia de uso y el número de pacientes tratados no es excesivamente grande debido a su reciente autorización en Europa. Rituximab en cambio es un fármaco con el que se tiene una amplia experiencia de uso en la práctica clínica habitual.

Bendamustina en monoterapia ha mostrado ser superior a clorambucil en monoterapia en pacientes con LLC y es recomendada por varias de las GPCs más actualizadas como una alternativa válida en pacientes frágiles. En cuanto a la combinación bendamustina + rituximab aún no hay resultados en pacientes no candidatos a regímenes de quimioterapia basados en fludarabina, sin embargo actualmente hay en marcha varios ensayos clínicos con esta combinación, como el estudio MaBle (NCT01056510) en el que se ensaya la combinación en pacientes frágiles. Además guías como por ejemplo la de la ESMO recomiendan la entrada de estos pacientes en ensayos clínicos de bendamustina + un fármaco anti CD20. Por todo esto y porque la combinación ha tenido buenos resultados en pacientes con LLC, bendamustina combinada con rituximab también representa una alternativa válida.

### Resultados de eficacia y seguridad:

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 18 de noviembre de 2014) un total de 131 artículos (1 en *The Cochrane Library*, 0 en *CRD* y 130 en *MEDLINE*).

Además se localizó un informe de evaluación elaborado por el NICE “*Ofatumumab for treating previously untreated chronic lymphocytic leukaemia*”<sup>10</sup> pero no se localizaron, revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen ofatumumab en la indicación señalada anteriormente. Para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los datos del ECA pivotal extraídos del informe EPAR<sup>10</sup>, ya que aún no han sido publicados. Por otra parte se incluye información del estudio de apoyo OMB115991 también extraída del informe EPAR.

### **Informe del NICE: “Ofatumumab for treating previously untreated chronic lymphocytic leukaemia”<sup>11</sup>:**

NICE ha emitido una serie de recomendaciones iniciales sobre el uso de ofatumumab en LLC y un primer borrador de informe de evaluación del fármaco, que se prevé será publicado en abril de 2015, en base a la revisión de la evidencia presentada por el laboratorio fabricante y a la opinión de expertos en la materia. Las recomendaciones preliminares del Comité de Evaluación son:

- Ofatumumab en combinación con clorambucil es recomendado como una opción costo-efectiva en pacientes con LLC previamente no tratada solo si:
  - El paciente no es candidato a un régimen basado en fludarabina y
  - no es capaz de tolerar bendamustina y
  - el fabricante provee el medicamento mediante un esquema de pago basado en resultados.

- Los pacientes que ya estén siendo tratados con el fármaco deben continuar el tratamiento aunque no cumplan los requisitos citados.
- No es posible realizar una recomendación de la combinación ofatumumab + bendamustina debido a la escasa evidencia disponible y a la falta de datos de eficiencia.

Respecto a la evidencia disponible sobre ofatumumab en pacientes con LLC previamente no tratados, NICE destaca los siguientes aspectos:

- Ofatumumab combinado con clorambucil fue superior a clorambucil en monoterapia en SLP y RG pero no consiguió demostrar superioridad en la SG.
- Se asume que no existen diferencias en cuanto a SLP, tasa de RG y SG entre ofatumumab + clorambucil y rituximab + clorambucil en base a la comparación indirecta realizada.
- No es posible la realización de una comparación indirecta entre ofatumumab y bendamustina debido a la diferencia en el estado de salud de los pacientes participantes en los estudios disponibles.
- A falta de más datos diferencia dos tipos de pacientes, aquellos capaces de tolerar un régimen con bendamustina (en monoterapia o combinada con rituximab) y aquellos que no son capaces. En el primer grupo los comparadores válidos serían clorambucil en monoterapia o combinado con rituximab y en el segundo, además de estos dos regímenes bendamustina en monoterapia o combinada con rituximab.

**ECA pivotal: OMB110911<sup>10</sup>**

**Tabla 3. Características del ECA pivotal.**

<b>Estudio</b>	OMB110911. Ofatumumab + clorambucil vs. clorambucil en monoterapia en pacientes previamente no tratados no candidatos a un régimen quimioterápico basado en fludarabina. (COMPLEMENT 1)
<b>Diseño</b>	Fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado, controlado frente a tratamiento activo. Se estratificó a los pacientes según edad, estadio de Binet y ECOG.
<b>Duración</b>	Reclutamiento de pacientes: Diciembre 2008 - marzo 2013. Mediana de seguimiento: 30 meses.
<b>Hipótesis</b>	Superioridad. Los pacientes tratados con ofatumumab + clorambucil obtendrán un aumento del 50 % en la supervivencia libre de progresión con respecto los tratados con clorambucil en monoterapia (27 meses en el grupo de tratamiento vs. 18 meses en el grupo control).
<b>Grupo tratamiento (N= 217)</b>	Ciclo 1: Ofatumumab 300 y 1000 mg días 1 y 8 respectivamente + clorambucil 10 mg/m <sup>2</sup> días 1 - 7. Ciclos posteriores: Ofatumumab 1000 mg día 1 + clorambucil días 1 - 7 cada 28 días.
<b>Grupo control (N= 227)</b>	Clorambucil 10 mg/m <sup>2</sup> días 1 - 7 cada 28 días.
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	Supervivencia libre de progresión (SLP) (variable principal). Supervivencia Global (SG) Tasa de respuesta global (RG)* Duración de la respuesta Tiempo hasta respuesta Tiempo hasta progresión

	<p>Tiempo hasta siguiente tratamiento. Supervivencia Libre de eventos (SLE). Respuesta tumoral.</p>
<b>Descripción del análisis</b>	<p>Un mínimo de 259 eventos era necesario para, con una potencia del 90 % y un error alfa de 0,05, detectar un aumento en la SLP del 50 % en el grupo de tratamiento con respecto al grupo control. La SLP fue calculada con el método de Kaplan-meier y se compararon los datos usando el test de log-rank estratificado. Análisis según ITT.</p>
<b>Criterios de Inclusión</b>	<p>≥ 18 años, diagnóstico de LLC previamente no tratada, candidato a tratamiento quimioterápico pero no a un régimen basado en fludarabina.</p>
<b>Criterios de Exclusión</b>	<p>Infección crónica o actual que requiera tratamiento sistémico o serología positiva para VHB o VIH, patología cardíaca o cerebrovascular, función renal o hepática deteriorada, toma de corticoides &gt; 100 mg de hidrocortisona o equivalente en los 7 días previos, procesos que puedan influir en la variable principal del estudio, uso de altas dosis de corticoides de forma crónica.</p>
<b>Características basales (grupo tratamiento vs. grupo control)</b>	<p>Edad (mediana) (años): 69 vs. 70. Sexo (masculino) (%): 64 vs. 62. ECOG PS (%): 0-1: 92 vs. 91 2: 8 vs. 8 Nº comorbilidades (mediana): 3 vs. 3 Puntuación CIRS (mediana): 9 vs. 8 Estadio de Binet (%): A: 35 vs. 31 B: 33 vs. 38 C: 32 vs. 31 Estadio de Rai (%): Riesgo bajo (0): 7 vs. 9 Riesgo intermedio (I, II): 51 vs. 51 Riesgo alto (III, IV): 42 vs. 39</p>
<b>Tratamiento</b>	<p>444 pacientes fueron tratados de los cuales 217 recibieron ofatumumab + clorambucil y 227 recibieron clorambucil en monoterapia. La mayoría de los pacientes había suspendido la medicación tras 6 ciclos de tratamiento, el 82 % en el grupo de ofatumumab + clorambucil y el 70 % en el grupo de clorambucil solo. La principal causa de discontinuación fueron los eventos adversos (13,8 % del total de pacientes en el grupo de tratamiento y el 15,8 % en el grupo control) seguida de progresión de la enfermedad (1,8 % en el grupo de tratamiento vs. 8,4 % en el grupo control)</p>
*Tasa de respuesta global: Respuesta completa + respuesta parcial.	

**Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal.**

Variable	Ofatumumab + clorambucil (N = 217)	Clorambucil (N = 227)	RR, OR o HR (IC95 %; p)
<b>SLP mediana (meses)</b>	22,4 (19 - 25,2)	13,1 (10,6 - 13,8)	HR: 0,57 (0,45 - 0,72; p < 0,001)
<b>Tasa de RG (%)</b>	82 (76,7 - 87,1)	69 (62,1 - 74,6)	OR: 2,16 (1,36 - 3,42; p = 0,001)
<b>SG mediana (meses)</b>	NA (46,6 - NA)	NA	HR: 0,91 (0,57-1,43; p = 0,666)
<b>SG a los 2 y 3 años (%)</b>	88 y 82	86 y 78	ND
<b>Tiempo hasta respuesta (meses)</b>	1,9 (1,2 - 1,9)	2,8 (1,9 - 3,1)	HR: 1,13 (0,91 - 1,4; p = 0,204)

<b>Duración de la respuesta (meses)</b>	22,1 (19,1 - 24,6)	13,2 (10,8 - 16,4)	HR: 0,56 (0,43 - 0,74; $p < 0,001$ )
<b>Tiempo hasta próxima terapia (meses)</b>	39,8 (34,7 - 48,8)	24,7 (22,6 - 29,1)	HR: 0,49 (0,36 - 0,67; $p < 0,001$ )
<b>SLE (meses)</b>	21,9 (17,1 - 23,8)	10,7 (8,9- 12,8)	HR: 0,52 (0,42 - 0,65; $p < 0,001$ )

SLP: Supervivencia libre de progresión, RC: Respuesta completa, SG: Supervivencia global, SLE: Supervivencia libre de eventos, RR: riesgo relativo, OR: odds ratio, HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza. NA: No alcanzado. ND: No disponible

La superioridad de ofatumumab + clorambucil en la SLP se mantuvo en los distintos subgrupos preespecificados (Figuras 1 y 2) excepto en los pacientes con ECOG 2 probablemente debido al bajo número de participantes y en los pacientes con estadio de Binet B y C, en los que aunque existe una tendencia favorable al grupo de tratamiento, no se alcanzó la significación estadística.

**Figura 1. SLP según características demográficas y basales.**

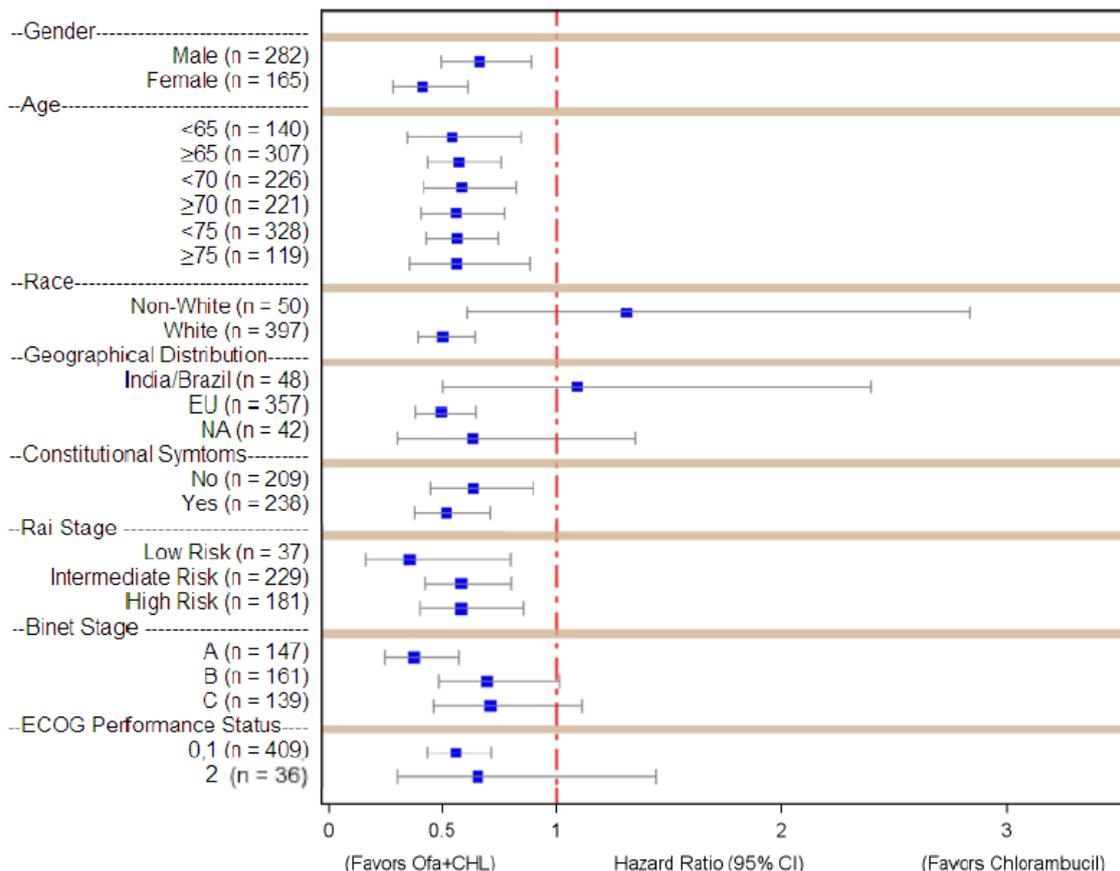
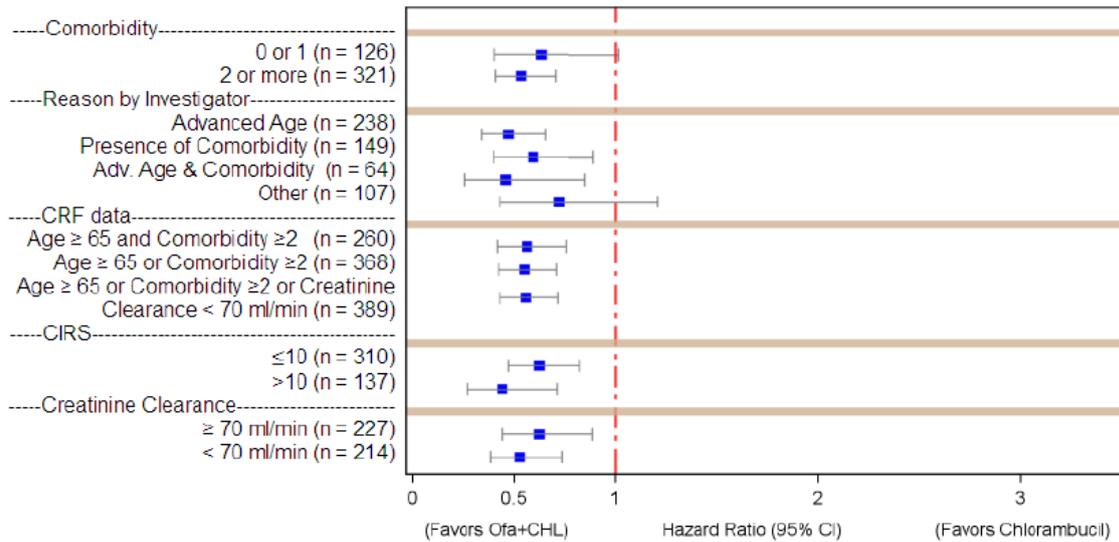


Figura 2. SLP según estado de salud y comorbilidades.



Fuente: European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Arzerra® (ofatumumab) [Internet]. Londres: EMA; 29 may 2014 [citado 20 Nov 2014]. Procedure number: EMEA/H/C/001131/II/0023.

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA pivotal.

Parámetro	Evento adverso (EA)				Evento adverso grado ≥ 3			
	Ofatumumab+ clorambucil (N = 217)		Clorambucil (N = 227)		Ofatumumab+ clorambucil (N = 217)		Clorambucil (N = 227)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Cualquier evento adverso</b>	206	95	203	89	131	60	103	45
Neutropenia	59	27	41	18	57	26	30	15
Nauseas	46	21	57	25	ND	ND	ND	ND
Rash	54	25	22	10	6	3	2	<1
Pirexia	46	21	22	10	3	1	5	2
Trombocitopenia	30	14	59	26	10	5	23	10
Diarrea	40	18	40	18	ND	ND	ND	ND
Astenia	34	16	34	16	3	1	3	1
Tos	35	16	35	16	ND	ND	ND	ND
Vómitos	27	12	27	12	ND	ND	ND	ND
Prurito	26	12	26	12	ND	ND	ND	ND
Disnea	25	12	25	12	3	1	2	<1
Anemia	20	9	30	13	11	5	12	5
Urticaria	21	10	2	<1	3	1	1	<1
Leucopenia	4	2	14	6	6	3	10	<1
Neumonía	16	7	14	6	12	6	8	4

Se incluyen los EA que se han dado en ≥ 10 % de los pacientes en alguno de los dos grupos y los EA grado ≥ 3 que se han dado en ≥ 5 %.

ND: No disponible.

El 39 % de los pacientes sufrió un EA grave en el grupo de clorambucil + ofatumumab frente al 31 % en el grupo de clorambucil, de ellos fueron fatales en el 6 % de los pacientes en el grupo

de clorambucil + ofatumumab frente al 11 % en el grupo de clorambucil, sin embargo estos EA fatales solo se relacionaron con la medicación de estudio en el 1 % de los pacientes en el grupo de clorambucil + ofatumumab (3 casos) y en < 1 % en el grupo de clorambucil (1 caso), las causas de los fallecimientos no están disponibles. El 84 % de los pacientes asignados al grupo de clorambucil + ofatumumab sufrieron EA relacionados con la medicación de estudio (15 % EA graves) frente al 65 % (13 % EA graves) de los pacientes tratados con clorambucil. El 13 % de los pacientes tuvieron que suspender la administración del fármaco en el grupo de ofatumumab + clorambucil debido a los EA frente al 14 % de los pacientes tratados con clorambucil en monoterapia.

#### Calidad del ensayo:

En base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>10</sup>, el ECA pivotal presenta una calidad elevada. Ver Anexo I.

#### **EPAR<sup>10</sup>**

El informe EPAR incluye además los datos del estudio OMB115911 que era un ensayo clínico fase II en el que se incluyó a pacientes con LLC tanto previamente no tratados como en recaída no candidatos a recibir quimioterapia basada en fludarabina. Los pacientes recibieron 6 ciclos de ofatumumab a las mismas dosis del estudio COMPLEMENT 1 más bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2 en ciclos de 28 días. La variable principal de eficacia fue la tasa de RG, y como variables secundarias se midió la SLP, la SG, el tiempo hasta respuesta, la duración de la respuesta y el tiempo hasta el siguiente tratamiento.

Se incluyeron en el estudio 44 pacientes con una mediana de edad de 62,5 años, más jóvenes que en el COMPLEMENT 1, aunque se reclutó a más pacientes con más de 2 comorbilidades. La RG fue alcanzada por el 95 % (IC95 %: 84 - 99) de los pacientes tras la última dosis de ofatumumab asociado a bendamustina, con un 43 % de respuestas completas. El resto de variables secundarias aún no eran valorables en el momento del análisis. En cuanto a la seguridad, el 98 % de los pacientes sufrió al menos un EA y el 95 % sufrió al menos un EA relacionado con la medicación. Se produjeron EA grado  $\geq 3$  en el 57 % de la población y EA graves en el 34 %, siendo prácticamente todos relacionados con el tratamiento (14 de los 15 EA graves acontecidos).

#### ***Fortalezas y limitaciones de la evidencia***

La calidad del estudio COMPLEMENT 1 es elevada, una de las limitaciones que podría tener es que se trataron pacientes que sí eran candidatos a recibir un régimen quimioterápico basado en fludarabina, con lo que se podría haber sobreestimado el efecto del tratamiento, sin embargo estos pacientes se distribuyeron de forma equilibrada entre ambos grupos y su exclusión del análisis principal no produjo cambios significativos en los resultados. Otra limitación que a priori podría restar calidad al estudio, es el carácter abierto del mismo, sin embargo la variable principal de eficacia fue valorada por un comité revisor independiente.

En el estudio COMPLEMENT 1 se elige clorambucil como comparador en base a que, al inicio del estudio, año 2008, éste era el estándar de tratamiento para pacientes ancianos con comorbilidades. Sin embargo actualmente existen alternativas, como añadir rituximab a clorambucil o bendamustina en monoterapia o combinada con rituximab, que se han mostrado superiores a clorambucil en monoterapia en este tipo de pacientes, por tanto el comparador podría haber quedado obsoleto y no ser el más adecuado a día de hoy.

La variable principal de eficacia en el estudio COMPLEMENT 1 fue la SLP en vez de la SG que hubiese sido la variable ideal porque es la que aporta la información más valiosa y con menor probabilidad de sesgos. Sin embargo la LLC es una patología de curso crónico con una supervivencia a largo plazo mayor que otras enfermedades hematológicas, por esto la SLP puede resultar válida como variable principal de eficacia.

El análisis de los subgrupos preespecificados en el estudio COMPLEMENT 1 mostró concordancia con el análisis de la población global y no se dieron resultados de subgrupos no preespecificados en el protocolo del estudio.

El estudio OMB115911, que sirvió para la autorización de la combinación ofatumumab asociado a bendamustina, es un estudio no comparativo con un bajo número de pacientes, además la variable principal del estudio no es una variable dura y las variables secundarias duras como SG aún no eran valorables. Por todo esto, y aunque los resultados de RG son prometedores, la evidencia que apoya el uso de esta combinación es débil y debería valorarse con cautela.

## 5. Puntos clave

Ofatumumab combinado con clorambucil es superior a clorambucil en monoterapia en pacientes con leucemia linfocítica crónica previamente no tratados, no candidatos a recibir fludarabina, en supervivencia libre de progresión y en otras variables secundarias relevantes como respuesta global, sin embargo no ha conseguido demostrar superioridad en supervivencia global aunque se aprecia cierta tendencia a favor de la combinación. (Nivel de evidencia 1++)

Ofatumumab combinado con bendamustina presenta buenas tasas de RG en pacientes con LLC previamente tratados y no tratados no candidatos a recibir fludarabina, sin la relevancia de los resultados es relativa debido a que no se compara con un grupo control, al bajo número de pacientes tratados y a que los datos de eficacia no están lo suficientemente maduros. (Nivel de evidencia 1-)

Ofatumumab combinado con clorambucil produce más eventos adversos que clorambucil en monoterapia, sin embargo el perfil de toxicidad mostrado es aceptable teniendo en cuenta la fragilidad de los pacientes tratados. Los eventos adversos observados son los habituales para un régimen quimioterápico con un agente alquilante y un anti CD20 y no se han detectado eventos adversos graves no esperables (Nivel de evidencia 1++).

En cuanto a la combinación ofatumumab asociado a bendamustina parece algo más tóxica que la combinación con clorambucil. A pesar de esto parece tener un perfil de toxicidad aceptable aunque el número de pacientes tratados es bastante escaso y sería recomendable mayor experiencia de uso. (Nivel de evidencia 1-).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*<sup>12</sup> (Anexo II).

## 6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Summary of opinion. Arzerra® (ofatumumab) [Internet]. Londres: EMA; may 2014 [citado 09.10.2014]. EMA/CHMP/312178/2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/001131/WC500167525.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001131/WC500167525.pdf)
2. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica de Arzerra® (ofatumumab) [Internet]. Londres: EMA; may 2014 [citado 09.10.2014]. URL: [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)
3. Asociación española contra el cáncer (AECC). ¿Qué es la leucemia linfática crónica? [Internet]. Madrid: AECC; 2014 [citado 20 oct 2014]. URL: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/LeucemiaLinfaticaCronica/Paginas/Quees.aspx>
4. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2012 Dec;159:541-64.
5. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi50-4.
6. NCCN Clinical Guidelines Practice in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Hodgkin's Lymphomas Version 4.2014 [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2014 [citado 03.10.2014]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)
7. Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Chronic lymphocytic leukemia [Internet]. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care; 2014 [citado 23 oct 2014]. 24 p. Clinical practice guideline; no. LYHE-007. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe007.pdf>
8. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2014;370:1101-10.
9. Higgins JPT, Green S (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet] Version 5.1.0 [actualizado marzo 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [consultado 20/01/2014]. URL: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
10. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Arzerra® (ofatumumab) [Internet]. Londres: EMA; 29 may 2014 [citado 20 Nov 2014]. Procedure number: EMEA/H/C/001131/II/0023. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001131/WC500170807.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001131/WC500170807.pdf)
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ofatumumab for treating

previously untreated chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. Londres: NICE, 2013 [citado 28.11.2014]. NICE Technology appraisal. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG443>

12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Section 7: Forming guideline recommendations. 2011 [Internet] [citado 20 ene 2014]. [2 p.]. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section7.html>

## 7. Anexos

### Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>9</sup>

Dominios	Referencia: Estudio COMPLEMENT 1
Generación de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones <sup>9</sup> .	

### Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN<sup>12</sup>

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.