Obinutuzumab
1ª línea de Leucemia Linfática Crónica
(Informe para la CURMPS Asturias)
Fecha 29/07/2016

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD 3
3.1 Área descriptiva del medicamento 3
3.2 Área descriptiva del problema de salud 3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias 5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 7
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA 8
4.1 Mecanismo de acción 8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. 8
4.3 Posología, forma de preparación y administración 8
4.4 Utilización en poblaciones especiales 8
4.5 Farmacocinética 8
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. 9
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 9
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos 9
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 10
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 13
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, metanálisis, comparaciones indirectas y sus conclusiones 15
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 15
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) 15
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas 15
5.4 Evaluación de fuentes secundarias 16
5.4.1 Guías de Práctica clínica 16
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes 16
5.4.3 Opiniones de expertos 17
5.5 Resultados de estudios de otros medicamentos con la misma indicación 17
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. 18
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica 18
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos 18
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales 20
7. AREA ECONÓMICA 21
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental 21
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados 23
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en Asturias 28
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria 28
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. 28
8.1 Descripción de la conveniencia 28
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento 29
9. AREA DE CONCLUSIONES 29
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas 29
9.2 Decisión 30
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) 30
9.4 Plan de seguimiento 30
10. BIBLIOGRAFÍA 30

Glosario:
ASH: American Society of Hematology
B – Bendamustina
C: ciclofosfamida
CIRS – Cumulative Illness Rating Scale
Clb – Clorambucilo
ClCr: clearance de creatinina
EA: efecto adverso
EMA: Agencia europea del medicamento
EMR: remisión molecular al final del tratamiento
F: fludarabina
FDA: Food and Drugs Administration
LLC – Leucemia Linfática Crónica
IWCLL – International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia
Hb: hemoglobina
HR – Hazard Ratio
Ib: ibrutinib
Id – Idelalisib
INE – Instituto Nacional de Estadística
ITU: infección de tracto urinario
IVA: impuesto de valor añadido
iv, IV: intravenoso
GELLC – Grupo Español de Leucemia Linfática Crónica
MO: médula ósea
N: número
ND: no disponible
NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence
Ob: obinutuzimab
Of – Ofatumumab
OR: Odds Ratio
Pl: placebo
PFS: supervivencia libre de progresión
PVL: precio venta laboratorio
PVP: precio venta público
R- Rituximab
RC: Respuesta Completa
RG: Respuesta Global
RP: Respuesta Parcial
sc: subcutáneo
SG: supervivencia global
SLP-INV – Supervivencia libre de progresión estudiada por el investigador
SLP-CRI – Supervivencia libre de progresión estudiada por comité revisores independiente
TNT: tiempo hasta nuevo tratamiento

Citar este informe como: Macia Fuentes L, Rigueira García AI. Obinutuzumab: 1ª línea de leucemia linfocítica crónica. Informe para la Comisión de Uso Racional de Medicamento y Productos Sanitarios de Asturias. Julio de 2016.
Este informe utiliza como base para su elaboración el Programa MADRE 4.0

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Obinutuzumab
Indicación clínica solicitada: en combinación con clorambucilo para el tratamiento de pacientes adultos con LLC, no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina
Autores / Revisores: L. Macia Fuentes, AI Rigueira García
Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Evaluación para el Comisión de Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios Asturias

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento[1]

Nombre genérico: Obinutuzumab
Nombre comercial: Gazyvaro®
Laboratorio: Roche Pharma
Grupo terapéutico. Denominación: Anticuerpos monoclonales Código ATC: L01XC
Vía de administración: Perfusión Intravenosa
Tipo de dispensación: Uso Hospitalario
Información de registro: Centralizado

Tabla 1.- Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
Vial 1000 mg concentrado para solución para perfusión	1	703274	3210,39

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Tabla 2.- Descripción del problema de salud

Definición[2]	La LLC es una enfermedad neoplásica caracterizada por la proliferación y acumulación de linfocitos B monoclonales, maduros e inmunoincompetentes. Según la IWCLL se definen según tres criterios: 1. Recuento de al menos 5000 linfocitos B clonales/µl 2. Marcadores definitorios de estirpe B CD19 o CD20 o CD79, más CD5, más CD23 3. Persistencia de a linfocitosis durante al menos 3 meses
Principales manifestaciones clínicas[2]	Se deben principalmente a la infiltración progresiva de la medula ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos por dichos linfocitos, así como alteraciones inmunológicas. Destacan como manifestaciones clínicas: astenia, síntomas B, síndrome anémico, plaquetopenia e infecciones. Solamente un 5-10% de enfermos presenta síntomas B al diagnostico y un 10% tiene citopenias periféricas.
Incidencia y prevalencia	La LLC es la neoplasia hematológica mas prevalente, supone un 30-40% de todas las leucemias, y aún así se considera una enfermedad rara. El 70% de los pacientes se diagnostica tras los 65 años, siendo la prevalencia en mayores de 70 años en países occidentales de 30/100.000 habitantes. Es más frecuente en varones (2:1)[2]. La incidencia anual es de hasta 1-4,5/100.000 habitantes y la mediana de edad al diagnóstico es de 72 años y al fallecimiento 79 años[3]. El registro hospitalario de tumores de Asturias[4] (memoria 2012) lo sitúa como 3º en el conjunto de tumores que afectan al sistema mieloeritropoyético, con 83 casos (14,4% del grupo), siendo en realidad el 1º en varones (n=57) y el 4º en mujeres (n=26).

Grados de gravedad / Estadiaje

Existen dos clasificaciones de estadiaje según la presentación clínico-analítica que además tienen valor pronostico:

- Binet: se basa en el numero de áreas ganglionares afectadas y en la presencia o no de anemia o trombopenia. Se divide en estadios A, B y C, siendo este último el mas avanzado.

- Binet A: Hb≥10 g/dL; Plaquetas ≥ $100x10^9$/L y ≤2 áreas linfáticas afectadas.
- Binet B: Hb≥10 g/dL; Plaquetas ≥ $100x10^9$/L y ≥3 áreas linfáticas afectadas.
- Binet C: Hb<10 g/dL, o plaquetas <$100x10^9$/L.

El 85% de los casos se diagnostican en estadíos A+B

- Rai: basado en la ausencia de adenopatías, la aparición progresiva de las mismas, aparición de esplenomegalia, de anemia y de trombopenia. Se divide en 5 estadios, desde el 0 hasta el IV, mas avanzado. Rai 0 (bajo riesgo): linfocitosis en sangre periférica y medula ósea.

- Rai 1 (riesgo intermedio): linfocitosis + adenopatías.
- Rai 2 (riesgo intermedio): linfocitosis + espleno y/o hepatomegalia.
- Rai 3 (alto riesgo): linfocitosis + Hb<11 g/dL
- Rai 4 (alto riesgo): linfocitosis + plaquetas <$100x10^9$/L

El 80% de los casos se diagnostican en estadíos 0+1+2

Evolución / Pronóstico

La LLC tiene un curso clínico muy heterogéneo, y a pesar de que con los tratamientos actuales se consiguen tasas de respuesta elevadas, sigue siendo una enfermedad incurable y la mayoría de los pacientes recaen a lo largo de la evolución de la misma. 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, siendo de un 82% a los 5 años con una evolución natural[5]. En pacientes asintomáticos en estadíos 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/Binnet C), la mediana de supervivencia oscila entre 18 meses y 3 años[3].
Los principales factores pronósticos son:

Factor	Bajo riesgo	Alto riesgo
Edad	Joven	Mayor
Estadio clínico	Binet A, Rai 0-1	Binet B, Rai 2-4
Infiltración MO	Moderada	Masiva
Morfología	Típica	Atípica
Tiempo duplicación linfocitario	>12 meses	<12 meses
Citogenética	Normal, del (13q14)	Del/(17p), del(11q)
Marcadores séricos (LDH, TK, 2m, CD23)	Normales	Aumentados
Expresión CD38	Baja	Alta
Expresión de CD49d	Baja	Alta
Expresión de ZAP-70	Baja	Alta
Hipermutaciones IgV_H	Mutaciones	No mutaciones
Mutaciones de TP53	No mutaciones	Mutaciones
Mutaciones de NOTH-1	No mutaciones	Mutaciones

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.

Carga de la enfermedad

Desde un punto de vista social, los costes de esta enfermedad son muy inferiores a los de una enfermedad crónica común como diabetes o EPOC, no obstante, desde una perspectiva individual, los costes doblan a los de estas enfermedades, y se derivan principalmente del coste de ingresos hospitalarios y de medicación. Los costes han incrementado considerablemente los últimos años, y se prevé que aumenten más debido al envejecimiento de la población, y la incorporación de nuevas tecnologías y tratamientos[2].
En 2010 se calculó a nivel nacional un total de 688,5 años de vida vividos con LLC (IC 95% 544,1; 817), con tendencia al descenso respecto a 1990[6].
Tasas crudas de mortalidad 2006: 1,36/100.000 (mujeres) y 1,84/100.000 (hombres). 92 defunciones en el quinquenio 2002-6 en hombres (tasa 2,10) y 72 en mujeres (tasa 0,98). Supervivencia a los 5 años 67,2%[7]

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El LLC se considera una enfermedad de evolución indolente e incurable, salvo en aquellos casos que respondan a trasplante de médula ósea. No todos los pacientes se consideran susceptibles de ser tratados, en concreto los estadios Bidet A o B no se consideran tributarios de ello a no ser que sean sintomáticos. Se estima que un 10% de los pacientes debutan en un estadio Bidet-C. El objetivo del tratamiento es controlar la progresión de la enfermedad, prolongar la supervivencia y la calidad de vida. Se pretende por tanto conseguir la máxima respuesta con la mejor toxicidad.

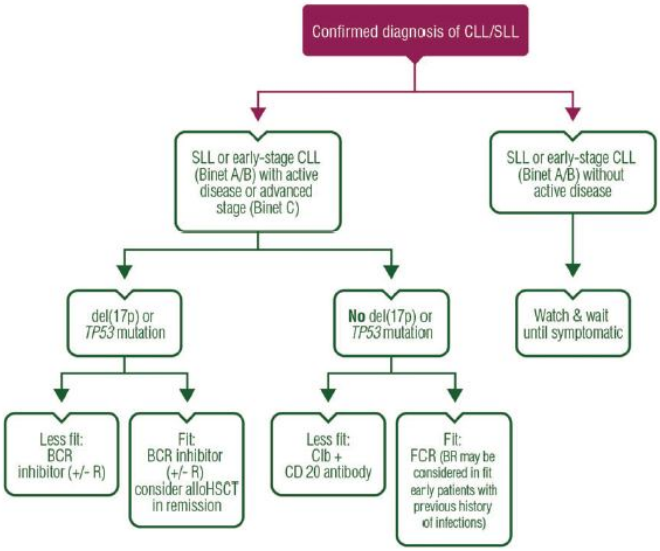


Figure 1. Front-line treatment. CLL, chronic lymphocytic leukaemia; SLL, small lymphocytic leukaemia; BCR, B-cell receptor; R, rituximab; alloHSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; BR, bendamustine plus rituximab; Clb, chlorambucil.

Tomado de la guia ESMO, 2015[8]:

Las opciones de tratamiento de LLC disponibles actualmente son[9]:

- Clorambucilo (con o sin corticoides asociados): durante años, ha sido el tratamiento más frecuentemente usado en el tratamiento de la LLC y puede todavía considerarse como un tratamiento de elección para los pacientes frágiles con esta enfermedad o con edad avanzada, y mejor tolerada que la fludarabina. El estudio CLL5 cifró la mediana de supervivencia de los pacientes en la rama de clorambucilo en 64 meses[10]. Debido a que los pacientes mayores están infrarrepresentados en los ensayos clínicos, la magnitud de su eficacia no está bien determinada[11].
- Análogos de las purinas: único análogo de las purinas aprobado para el tratamiento de la LLC, pero no se recomienda en los pacientes frágiles con comorbilidades asociadas, particularmente, en aquellos pacientes con alteración de la función renal con aclaramiento de creatinina <30mL/min y debe usarse con precaución en aclaramientos entre 30 y 70 mL/min, ya que los análogos de la purina se asocian a un amplio rango de efectos adversos, incluyendo infecciones y mielosupresión con neutropenia, anemia y trombocitopenia.
- Bendamustina: es un agente alquilante aprobado para el tratamiento de pacientes con LLC que no pueden recibir un tratamiento con fludarabina. En monoterapia, ha demostrado ser superior a clorambucilo en cuanto a eficacia con un perfil de toxicidad manejable, sin embargo la población de pacientes evaluada no recogía comorbilidades, y la mediana de edad era cercana a los 65 años. No requiere ajuste en caso de insuficiencia renal, sí en el casi de insuficiencia hepática.
- Inmunoterapia: el anticuerpo monoclonal recombinante murino anti-CD20 rituximab ha sido el primer fármaco usado, en general en asociación, estando actualmente autorizados otros dos humanos: obinituzumab y ofatumumab. Los anticuerpos anti-CD20 generalmente se utilizan combinados con clorambucilo, aunque a día de hoy no se conoce el régimen posológico óptimo del mismo en esta asociación, ya que se han utilizado varios[12].
- Fármacos biológicos dirigidos: están aprobados como fármacos de segunda línea o en el caso de deleciones o mutaciones cromosómicas idelalisib (inhibidor de fosfatidilinositol –3 – quinasa, cuyo beneficio-riesgo que actualmente está siendo reevaluado tras una alerta[13]) e ibrutinib (inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton), ambos orales. Alemtuzumab también se ya ensayado en LLC, se considera alternativa de último recurso y aún no tiene indicación aprobada en España.
- Combinaciones de inmunoquimioterapia: El uso de rituximab en combinación con regímenes basados en análogos de purinas, como el esquema fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR)

en primera línea y en recaída/refractario ha demostrado ser superior al régimen de fludarabina y ciclofosfamida (FC), tanto en la tasa de respuestas obtenidas, como en la SLP, e incluso en la SG de los enfermos. Por este motivo, FCR está considerado el tratamiento estándar de primera línea de los pacientes con LLC con un estado físico adecuado, que requieren tratamiento y son capaces de recibir una terapia intensiva. Sin embargo, es un régimen demasiado tóxico para los pacientes frágiles con comorbilidades asociadas. Los metanálisis y revisiones sistemáticas apoyan el uso de quimioinmunoterapia frente a la quimioterapia[14,15], aunque las combinaciones que detallan las guías pueden varíar.

El tratamiento va a depender de:

- Estadio de la enfermedad.
- Estado general del paciente
- Comorbilidades asociadas, no hay criterios clínicos definidos que ayuden a clasificar a estos pacientes y se basan en el juicio clínico de cada facultativo. La escala CIRS ha sido validada en diferentes regiones del mundo y en poblaciones de pacientes muy diversas. La ventaja principal que ofrece es que el una escala de puntuación que define en qué medida están afectados órganos y sistemas, sin referirse a enfermedades concretas. No obstante, no existe ninguna escala globalmente aceptada para tomar decisiones aplicables a los enfermos con LLC.
- Mutaciones (del(17q) y TP53)

Por tanto, es importante distinguir entre paciente con o sin comorbilidades para la elección del tratamiento. En el caso de pacientes con comorbilidades, no candidatos a ciclos basados en fludarabina, clásicamente se han planteado como alternativas rituximab-clorambucilo (R-Clb) y R-B, aunque cabe considerar otras opciones entre las que se incluyen regímenes similares con reducción de dosis de quimioterapia. Adicionalmente se han aprobado una serie de medicamentos biológicos aptos para el uso en este tipo de pacientes, como son obinutuzumab, ofatumumab e ibrutinib.

Tabla 3.- Alternativas terapéuticas en LLC

	Primera línea		Segunda línea	
Pacientes SIN mutación del(17p) o p53	**Pacientes con buena función renal y buen estado general:**	**Pacientes mayores, con comorbilidades o frágiles:**	**En enfermedad refractaria o recaída temprana (<24-36 meses)**	**Recaída >24-36 meses**
	FCR	Clorambucilo +/-Anti CD20	- Alotransplante (en pacientes candidatos) - Ibrutinib - Idelalisib + Rituximab - Ofatumumab	**- 1ª Opción:** Repetir esquema o cambiar esquema de inmunoquimioterapia - Ibrutinib - Idelalisib + Rituximab
	Pacientes mayores con buen estado general no candidatos a FCR (anemia hemolítica) en los que el objetivo del tratamiento sea mejorar la supervivencia: Bendamustina +/-Rituximab/Ofatumumab			
Pacientes CON mutación del(17p) o p53 (5-10%)	**Pacientes con buen estado general:**	**Pacientes sin buen estado general:**	Las opciones recomendadas son: - Ibrutinib - Idelalisib1 + Rituximab - Ofatumumab - Ensayo clínicos - Alotransplante En estos casos no se recomienda cambiar a otro esquema con inmunoquimioterapia.	
	- FCR - Alemtuzumab + Glucocorticoides altas dosis - Ensayo Clínico - Alotransplante	-Bendamustina+/- Rituximab /Ofatumumab -Clorambucilo +/- Anti CD20 -Alemtuzumab a dosis bajas		
	No candidatos a inmunoquimioterapia: - Ibrutinib - Idelalisib* + Rituximab			

En los pacientes con **recaída o progresión de la enfermedad** están recomendados los mismos esquemas de tratamiento usados en primera línea. La elección del esquema dependerá de la calidad y duración de respuesta del tratamiento anterior y de los objetivos terapéuticos que se

* La AEMPS ha emitido una nota informativa de farmacovigilancia de advertencia y situación de especial vigilancia ebido a un aumento en la mortalidad por infecciones graves en los ensayos que se estaban realizando y que tuvieron que ser interrumpidos.

pretendan alcanzar. La mediana de SLP será un factor relevante para la elección del tratamiento en segunda línea.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Contemplamos en este apartado las opciones estrictamiente similares farmacológicamente (anticuerpos monoclonales anti-CD20), no los medicamentos disponibles con la misma indicación que se contemplan más adelante.

Tabla 4.- Características diferenciales comparadas con otras alternativas con similitud farmacológica

Nombre	Obinutuzumab (Gazyvaro®, lab. Roche Farma)	Rituximab (Mabthera®, lab. Roche Registration Limited)	Ofatumumab3 (Arzerra®, lab Novartis Europharm Limited)
Nombre comercial y Presentación	Vial 1000 mg concentrado para solución para perfusión	Vial 100 mg y 500 mg vía IV Vial 1400 mg/11,7 ml vía sc	Viales 100 mg y 1000 mg, concentrado para solución para perfusión
Posología	Ciclo 1: 1000 mg (repartidos en días 1 y 2), día 8 y día 15 Ciclos 2-6: 1000 mg el día 1 (ciclos de 28 días)	Ciclo 1: 375mg/m^2 Ciclos 2-6: seguido por 500mg/m^2	Ciclo 1: 300 mg y 1000 mg día 8 Ciclos 2-12: 100 mg IV (mínimo 3 ciclos)
Indicación aprobada en FT	En combinación con clorambucilo para el tratamiento de pacientes adultos con LLC, no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina	En combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC, que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo	En combinación con clorambucilo o bendamustina está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo y que no son adecuados para un tratamiento basado en fludarabina. También con indicación en pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab (doble refractarios) desde 2010.
Datos eficacia[16]	**+ clorambucilo** CR: 22% CR+PR: 77% PFS (mediana, meses): 31,1 (vs 11,1) SG: mediana ND	**+ clorambucilo** CR: 10% / 19% / 7% CR+PR: 84% / 82% / 66% PFS (mediana, meses): 23,5 / 34,7 / 15,2 SG: 84% a 30 meses / mediana n.a/ mediana ND **+ Bendamustina** CR: 23% / 31% / 24% CR+PR: 88% / 98% / 91% PFS (mediana, meses): 34 / 41 / 40 SG: 90% a dos años /ND/ND	**+ clorambucilo** CR: 14% CR+PR: 82% SLE: 21,9 meses (vs 10,7) PFS (mediana, meses): 22,4 (vs 13,1 Clb) SG: 85% a 3 años **+Bendamustina** CR: 43% CR+PR: 95% PFS: ND SG: ND
Efectos adversos[17]	**+ clorambucilo (vs Clb)** EA total g. III-IV: 73% (vs 50%) Neutropenia: 35% (vs 16%) Relacionados con infusion: 21% (vs 0%) Infección: 11% (vs 13%)	**+ clorambucilo (vs Clb)** EA total g. III-IV: 56% (vs 50%) Neutropenia: 27% (vs 16%) Relacionados con infusion: 4% (vs 0%) Infección: 13% (vs 13%)	**+ clorambucilo (vs Clb)** EA total g. III-IV: 43% (vs 50%) Neutropenia g. III-IV: 26% (vs 14%) Relacionados con infusión g. III-IV: 10% (vs 0%) Infección g. III-IV: 15% (vs 14%)
Datos seguridad	No están descritos casos de lisis tumoral. Las reacciones relacionadas con la infusión son importantes y en ocasiones obligan a administrar la primera dosis en dos fases.	Contraindicado en caso de infecciones graves activas y en inmunocomprometidos. Requiere estrecha vigilancia de pacientes con trastornos cardiovasculares, incluyendo arritmias	
Otras características	Anticuerpo monoclonal humano La IPT de este fármaco[18] concluye: "*La elección entre obinutuzumab en combinación con clorambucilo y las alternativas debe considerar criterios de eficiencia.*"	Anticuerpo monoclonal murino Tiene biosimilar aprobado para comercialización el 24/6/2016, sin precio establecido. Amplia experiencia clínica y fármaco de referencia	Anticuerpo monoclonal humano No hubo diferencias de eficacia en distintos grupos de pacientes, ni siquiera con alteraciones genéticas. La IPT de este fármaco[3] concluye: "*La elección entre ofatumumab en combinación con clorambucilo o bendamustina y las alternativas debe considerar criterios de eficiencia*"

Ibrutinib también tiene como indicación "tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) que no han sido previamente tratados", por cuestiones que se detallan en el punto 7, no lo incluimos como posible alternativa.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción[1]

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD20 humanizado tipo II del isotipo IgG_1 modificado por glicoingeniería. Actúa específicamente sobre el bucle extracelular del antígeno transmembrana CD20 en la superficie de linfocitos pre-B y B maduros malignos y no malignos, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células de plasma normales u otro tejido normal. La modificación por glicoingeniería de la parte Fc de obinutuzumab aumenta la afinidad por los receptores de Fc-RIII en células efectoras inmunes, tales como células natural killer (NK), macrófagos y monocitos, en comparación con los anticuerpos que no han sido modificados por glicoingeniería.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA (23/7/2014): en combinación con clorambucilo para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC), no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina.
FDA (1/11/2013): en combinación con clorambucilo para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica no tratados previamente.

4.3 Posología, forma de preparación y administración[1]

La dosis recomendada de Obinutuzumab es 1000 mg administrados el día 1 y el día 2, y en el día 8 y día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días. En los ciclos del 2 al 6 la dosis recomendada es 1000 mg administrados en el día 1.
Se administra por vía intravenosa. Se debe administrar tras dilución como perfusión intravenosa empleando una vía especifica. No se debe administrar en perfusión rápida o en bolo.

4.4 Utilización en poblaciones especiales[1]

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Obinutuzumab en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada

Insuficiencia hepática: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Obinutuzumab en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación posológica especifica.

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes en las dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ClCr: 30-89 ml/mín.). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Obinutuzumab en pacientes con insuficiencia renal grave.

4.5 Farmacocinética[1]

Distribución
Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del compartimento central (2,76 L), se aproxima al volumen sérico, lo que indica que la distribución está restringida principalmente al plasma y al líquido intersticial.
Biotransformación
No se ha estudiado directamente el metabolismo de obinutuzumab. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.
Eliminación
El aclaramiento de obinutuzumab en el ciclo 6 en pacientes con LLC es de aproximadamente 0,083 l/día con una mediana de semivida de eliminación de 30,3 días. La eliminación de obinutuzumab comprende un modelo de aclaramiento de tiempo variable con dos vías paralelas que describen el aclaramiento, una vía de aclaramiento lineal y una vía de aclaramiento no lineal, que

cambia en función del tiempo. Durante el inicio del tratamiento, predomina la vía de aclaramiento de tiempo variable no lineal, que representa la vía de aclaramiento principal. A medida que avanza el tratamiento, el impacto de esta vía disminuye y predomina la vía de aclaramiento lineal. Esto es indicativo de la distribución del fármaco en función de la diana, donde la abundancia inicial de células CD20 causa la depleción rápida de obinutuzumab. No obstante, una vez que la mayoría de las células CD20 se une a obinutuzumab, se reduce el impacto de la distribución del fármaco en función de la diana en la farmacocinética.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se consultó el informe EPAR de la EMA y el informe CDER de la FDA. Además, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, con filtros Clinical Queries (broad) para ensayos clínicos, utilizando como descriptor [Obinutuzumab AND chronic lymphocytic leucemia], obteniéndose 13 resultados en la categoría de estudios clínicos. Sólo una de las referencias correspondió a un ensayo clínico fase III, que coincide con estudio pivotal del informe CDER de la FDA y EPAR de la EMA, el estudio BO21004/CLL1[19,20,21]. Debido a que se trata de un ensayo clínico aún no finalizado (se realizarán medidas hasta 8 años tras inicio de reclutamiento del primer paciente) se dispone de distintos resultados en función de la mediana de tiempo de observación, siendo el último corte disponible el presentado como comunicación en el último congreso de la ASH de diciembre de 2015[22]. Se incluyen en la tabla los datos correspondientes al informe EPAR, corte de mayo de 2013, con 22,8 meses de mediana de tiempo de observación en la variable primaria. Se ha localizado también un metanálisis en red para tratamientos de primera línea en LLC[23].

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

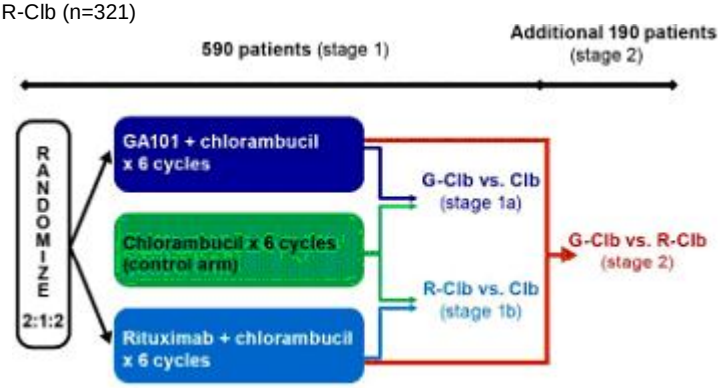
Tabla 5. Variables empleadas en el ensayo clínico BO21004/CLL1

EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal	Supervivencia Libre de Progresión evaluada por el investigador	Es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta progresión de la enfermedad o la muerte. Abarca a todos los pacientes y ha sido considerada como un marcador sustituto para la duración de la supervivencia global. Es el método recomendado para presentar los resultados del ensayo.	Intermedia
Variable secundaria a	Supervivencia Libre de Progresión evaluada por CRI	Es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta progresión de la enfermedad o la muerte. Abarca a todos los pacientes y ha sido considerada como un marcador sustituto para la duración de la supervivencia global. Es el método recomendado para presentar los resultados del ensayo.	Intermedia
Variable secundaria b	Supervivencia Global	Tiempo trascurrido desde la randomización hasta que se produce la muerte por cualquier causa.	Final
Variable secundaria c	Tasa de Respuesta Global	Proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) de acuerdo con los criterios de respuesta de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2013 y de Cheson (2012)	Intermedia
Variable secundaria d	Supervivencia libre de evento	Tiempo desde la randomización hasta la progresión tumoral objetiva, neoplasia secundaria o mortalidad relacionada con cáncer	Intermedia
Variable secundaria e	Remisión molecular al final del tratamiento	Proporción de pacientes que alcanzaron una remisión objetiva de la enfermedad	Intermedia
Variable secundaria f	Tiempo hasta nuevo tratamiento antileucémico	Tiempo desde la aleatorización hasta la discontinuación del tratamiento o la adición de un nuevo tratamiento por cualquier razón incluida la muerte, progresión y toxicidad.	Intermedia
SEGURIDAD	**Enunciado (1)**	**Descripción (2)**	**Variable intermedia o final (3)**
Variable principal	Eventos adversos relacionados con el tratamiento	Síntomas indeseables previstos que pueden presentar los pacientes ante la administración de un determinado tratamiento.	Intermedia

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 6. ECA CLL11

-Diseño: estudio fase III abierto, randomizado, tres brazos, muticéntrico y en dos etapas. Se asumió como mediana de progresión 12 meses para clorambucilo, 20 meses para rituximab-Clb y 27 meses para obinutuzumab-Clb
- Pacientes: 781 de más de 18 años, en su mayoría (82%) con tres o más patologías y al menos un 27% tenían patologías no bien controladas
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
Clb 0,5 mg/kg vo días 1 y 15, en ciclos de 28 días durante 6 ciclos
Obinutuzumab iv 1000 mg días 1, 8, 15 del primer ciclo y día 1 de los ciclos 2-6
Rituximab iv 375 mg/m^2 día 1 del ciclo 1, 500 mg/m^2 ciclos 2-6
-Nº pacientes:
Análisis de eficacia
Fase I: G-Clb (n=238), R-Clb (n=233), Clb (n=118)
Fase II: G-Clb (n=333), R-Clb (n=330)
Análisis seguridad
Fase I: G-Clb (n=241), R-Clb (n=225), Clb (n=116)
Fase II: G-Clb (n=336), R-Clb (n=321)



-Criterios de inclusión:
- CLL CD20+ sugestiva de tratamiento previamente no tratada
- Edad ≥18 años
- Esperanza de vida > 6 meses
- Recuento de neutrofilos ≥1.5x10^9/l y plaquetas ≥75x10^9/l, excepto si es por la enfermedad
- CIRS > 6 y/o CrCl <70 mL/min

-Criterios de exclusión:
- Transformación a LNH agresivo (Transformación de Richters)
- CIRS<4 excluyendo vista, audición, olfato, gusto y patología laringea
- ClCr <30 mL/min
- Alteración de la función hepática
- Infecciones activas
- Serología positiva para Hepatitis B y C ó VIH
- Historial de reacción anafiláctica con anticuerpos monoclonales humanizados o murinos
- Hipersensibilidad a Clb o a alguno de sus excipientes
- Inmunización con vacunas de virus vivos 28 días antes de la randonmización

-Pérdidas:
- Fase I: 48 pacientes en el grupo activo (2 por progresión, 1 por respuesta insuficiente, 3 muertes, 33 por efectos adversos y 9 por decisión médica), 29 en el grupo control RClb (2 por progresión, 1 por respuesta insuficiente, 3 muertes, 16 por efectos adversos y 7 por decisión médica) y 40 en el grupo Clb (8 por progresión, 5 por respuesta insuficiente, 3 muertes, 16 por efectos adversos y 7 por decisión médica).
- Fase II: 67 pacientes en el grupo activo (2 por progresión, 1 por respuesta insuficiente, 5 muertes, 44 por efectos adversos y 15 por decisión médica) y 43 en el grupo control RClb (3 por progresión, 1 por respuesta insuficiente, 5 muertes, 25 por efectos adversos y 9 por decisión médica)

-Tipo de análisis: ITT

Resultados Fase Ia y Ib (Clb vs. GClb).

Variable evaluada en el estudio	Clb (n= 118)	RClb (n= 233)	GClb (n= 238)	HR (IC95%) estratificada	P*	NNT (IC 95%)
Variable principal. Mediana de tiempo de observación 22,8 meses						
SLP-INV						
- mediana (meses).	11,1	16,3	26,7	**0,18 [0,13;0,24]** 0,44[0,34;0,57]	<0,0001 <0,0001	
- pacientes con evento (%)	96 (81,4%)	164 (70,4%)	93 (39,1%)			3 (2 ;4) 10 (5 ;56)
Variable principal. Mediana de tiempo de observación 42,4 meses						
SLP-INV - mediana (meses)	11,1		31,1	0,20 (0,15-0,26)	<0,0001	

Variable secundaria . Mediana de tiempo de observación 22,8 meses						
SLP-CRI - mediana (meses) - pacientes con evento (%)	11,2 90(76,3%)	16,1 151 (64,8%)	27,2 89(37,4%)	0,19 [0,14;0,27] 0,46 [0,25;0,61]	<0,0001 <0,0001	3(2; 3) 7 (4; 17)
SLE - mediana (meses) - pacientes con evento (%)	10,8 103(87.3%)	15,4 169 (72,5%)	26,1 104(43.7%)	0,19 [0,14-0,25] 0,39 [0,30-0,51]	<0,0001 <0,0001	3 (2; 3) 7 (5; 16)
Tiempo hasta nuevo tratamiento antileucémico - mediana (meses) - pacientes con evento (%)	14,8 65(55,1%)		- 51 (21,4%)	0,24 [0,16-0,35]	<0.0001	-
Supervivencia global - mediana (meses) - pacientes con evento (%)	NA 24(20.3%)	34 (14,6%)	NA 22 (9.2%)	0,41 [0,23-0,74] 0,66 [0,39-1,11]	<0,0022	-
Variable secundaria. Mediana de tiempo de observación 42,4 meses						
Tiempo hasta nuevo tratamiento antileucémico - TL mediana (meses)	15,1		51,1	0,24 (0,17-0,34)	<0,0001	
Supervivencia global - mediana (meses)	58,5		NA	0,62 (0,42-0,92)	0,0167	
Variable secundaria final de tratamiento 3 meses tras fin de tratamiento				Diferencia de tasa (IC95%)		
Tasa de respuesta - Respondedores (%) (5) - Respuesta completa - Perdidos	37 (31,4%) 0 (8%) 22 (18,3%)	153 (65,7%) 17 (7,3%) 20 (8,6%)	184 (77,3%) 53 (22,3%) 34 (14,3%)	45,95 [35,6;56,3] 34,31 [23,5;45,1]	<0,0001 <0,0001	2 (2 ; 3) 4 (3 ; 5) 4 (4 ; 6) 13 (9 ; 24)
	N=90	N=169	N=168	Diferencia de tasa (IC95%)		
Remisión molecular - EMR negativa (%) - EMR positiva (%)	0 (0%) 90 (100%)	4(2,4%) 165 (97,6%)	45 (26,8%) 123 (73,2%)	26,79 [19,5;34,1] 2,37 (-0,5; 5,2)	<0.0001	3(2 ;3) 27 (14;1001)

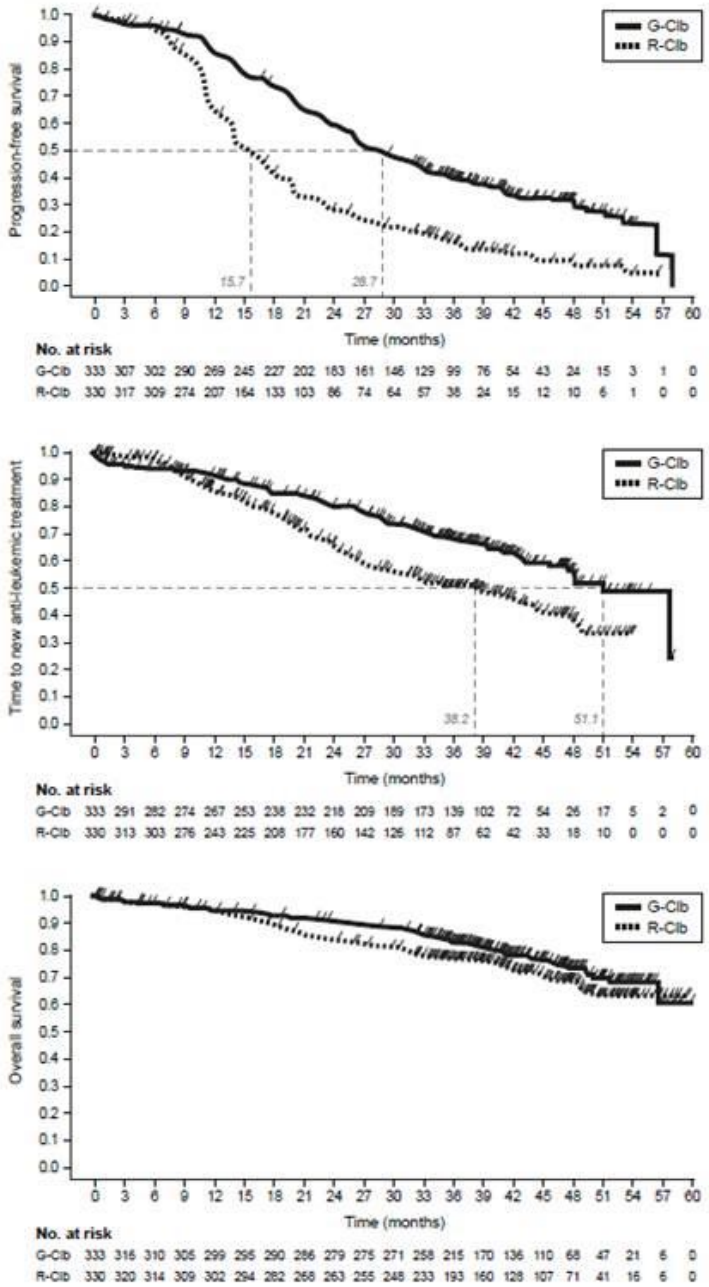
Resultados Fase II (GClb vs. RClb).					
Variable evaluada en el estudio	**RClb (330)**	**GClb (333)**	**HR (IC95%) estratificada**	**p**	**NNT (IC 95%)**
Variable principal. Mediana de tiempo de observación 18.7 meses					
SLP-INV - mediana (meses) - % de pacientes con evento	15,2 199(6,3%)	26,7 104(31,2%)	0,39 [0,31-0,49]	<0,0001	4 [3 ;5]
Variable principal. Mediana de tiempo de observación 39.0 meses					
SLP-INV - mediana (meses)	15,7	28,7	0,46 (0,38-0,55)	<0,0001	
Variable secundaria. Mediana de tiempo de observación 18.7 meses					
SLP-CRI - mediana (meses) - % de pacientes con evento	14,9 183 (30,9%)	26,7 103(55,5%)	0,42 [0,33-0,54]	<0,0001	5 (4 ; 6)

SLE - mediana (meses) - % de pacientes con evento	26,1 208(35.4%)	14,3 118 (63%)	0,43[0,34-0,54]	<0.0001	4 [3 ;5]
Tiempo hasta nuevo tratamiento antileucémico - mediana (meses) - % de pacientes con evento	30,8 86 (26.1%)	NA 55 (16.5%)	0.59 [0.42-0.82]	<0.0001	-
Supervivencia global - mediana (meses) - % de pacientes con evento	NA 41 (12,4%)	NA 28 (8,4%)	0,66 (0,41 – 1,06)	<0.0849**	-
Variable secundaria. Mediana de tiempo de observación 39,0 meses					
Tiempo hasta nuevo tratamiento antileucémico - mediana (meses)	38,2	51,1	0,57 (0,44-0,74)	<0,0001	
Supervivencia global - mediana (meses) - Pacientes con evento (%)	NA 93 (28%)	NA 74 (22%)	0,77 (0,57-1,05)	0,0932**	
Variable secundaria. Variable secundaria final de tratamiento 3 meses tras fin de tratamiento	N= 329	N= 333	Diferencia de tasa (IC95%)		
Tasa de respuesta - Respondedores - Respuesta completa - Perdidos	214 (65,0%) 23 (7,0%) 30 (9,1%)	261 (78,4%) 69 (20,7%) 43 (12,9%)	13,33 (6,4- 20,3)	<0.0001	6 [5 ;9] 8 [6 ;12]
	N= 244	N= 239			
Remisión molecular - EMR positiva - EMR negativa - Perdidos	238 (97,5%) 6 (2,5%) 85 (34,8%)	178 (78,4%) 61 (25,5%) 94 (39,3%)	23,06 (17,0-29,01)		

*: prueba de rango logarítmico estratificada en función del estadío Bidet al inicio, **Datos aún inmaduros

El cruce al grupo GClb desde Clb se produjo en 30 pacientes (25%) por no responder al CLb o recaer antes de los 6 meses tras finalizar el tratamiento, la mediana de seguimiento en el momento de cambio de brazo fue 9,7 meses. Recientemente se han publicado los resultados de estos pacientes18.

Figure 1: PFS, TTNT, and OS for G-Clb vs. R-Clb in CLL11 de fase 2 con mediana de observación de 39 meses (obtenido de 18)



El anexo con suplemento de datos[24] presenta la información gráfica de la medida de calidad de vida medida de los grupos del estudio CLL011, medidos conforme a la escala EORTC QLQ-C30 global health, sin que se muestren diferencias significativas.
No hubo diferencias en los beneficios encontrados en el análisis de grupos de pacientes, excepto para los pacientes con del(17)p, en los que los resultados no fueron significativos, aunque se considera una muestra demasiado no representativa por su tamaño para considerar estos resultados suficientemente consolidados3.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Se trata de un ensayo clínico fase III abierto, randomizado, con tres brazos, muticéntrico y en dos etapas, entre Clb, RClb y GClb. El análisis de la variable de eficacia primaria fue realizado por intención de tratar.
Las características demográficas, diagnósticas y pronósticas entre grupos estaban bien balanceadas. Hubo mayor proporción de sujetos con un contaje bajo de linfocitos (< 25x 10^9 células/L) en las características basales era inferior para el grupo RClb.
Podría surgir incertidumbre en relación a si Clb pudo infradosificarse o no, ya que muchos estudios utilizan hasta una dosis total de 129 mg, mientras que en este se usa la dosis más baja de las referenciadas en estudios de relevancia, 70 mg. Los esquemas de dosificación utilizados en otros estudios fueron: 40mg/m^2 día 1 de cada ciclo de 28, 0,8mg/kg días 8 y 15 de cada ciclo de 28, y 10 mg/m^2 días 1 a 7 del ciclo de 28 días. De hecho lo esperado de PFS según la discusión presentada a otros estudios similares sería entre 12 y 20 meses, superior al dato obtenido en este estudio24. No se trata de un tema baladí, teniendo en cuenta que condiciona tanto la valoración de las ventajas de este fármaco frente al referente usado tradicionalmente en la población de estudio, por su comodidad y experiencia, como porque dificulta notoriamente la comparación frente a otra alternativa similar, el ofatumumab.
El uso de esteroides como prevención de reacciones infusionales, podria haber influido en los resultados del grupo de obinutuzumab y rituximab frente a Clb, si bien, teniendo en cuenta las dosis administradas y la duración de las mismas, la posible influencia en los resultados del estudio para poco probable.
Los datos para supervivencia global son aún inmaduros, por lo que las diferencias definitivas están por establecer

B. Utilidad práctica de los resultados

La alta incidencia de LLC en pacientes por encima de 70 años, con mayor probabilidad de presentar comorbilidades, implica que se da una alta heterogeneidad biológica de los pacientes, es difícil elegir un tratamiento concreto y además equiparar la similitud de los distintos estudios que se realicen.
En el ensayo pivotal se compara la terapia de GClb frente a Clb y RClb. En un principio, son adecuados puesto que engloban a una población LLC no considerada, en general, tributaria de tratamiento con FCR. Clb puede ser considerado una opción razonable en primera línea en monoterapia o en combinación con rituximab, sobretodo en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades. Aún así, precisamente por la hetereogeneidad de la población candidata, es difícil extrapolar los resultados del ensayo clínico a la práctica real.
Son varios los estudios en los que bendamustina en monoterapia o bien asociada a rituximab, han mostrado altas tasa de respuesta que se han traducido en beneficios en la SLP, todo ello en una población sin tratamiento previo, aun así, parece difícil asumir una eficacia similar entre el tratamiento con BR y GClb.
Desde el punto de vista práctico para la asistencia sanitaria, pueden ser de interés tanto económico como organizativo los datos de aumento de SLP con una mediana de 13 meses del que se beneficiaría una de cada 4 personas que recibiera obinutuzumab en lugar de rituximab (entre 3 y 5) auque se desconoce las posibles diferencias respecto a otra alternativa disponible, el ofatumumab.
Los beneficios se han encontrado en tratamiento de primera línea de pacientes mayores de 65 años con comorbilidades, incluyendo función renal alterada, sin del (17)p, y no se pueden extrapolar a otras líneas de tratamiento, ni en otras asociaciones que no sean de Clorambucil, ni en retratamiento de la subscuente línea de terapia, ni como terapia de mantenimiento (más de 6 ciclos).

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Con los datos disponibles a día de hoy, la combinación de obitumumab con Clb, frente a RClb ofrece 13 meses de ventaja tanto en SLP como en la SLP y el planteamiento de un nuevo tratamiento antileucémico, lo que se puede considerar de relevancia clínica teniendo en cuenta las edades medias y situación de los candidatos a tratamiento. No se conocen de momento diferen-

cias en la supervivencia global, puesto que los datos son inmaduros, no habiéndose alcanzado las medianas de SG tras 39 meses de seguimiento. De momento no parece que existan expectativas en cuanto a diferencias significativas de la supervivencia global proporcionada por el RClb y el GClb, ni tampoco existen indicios de mejora en la calidad de vida. Dada la edad media de los pacientes, su situación basal y el pronóstico en su evolución con esta patología (supervivencia de 67% a los 5 años), los resultados obtenidos no parecen mostrar grandes mejoras en lo que a supervivencia global se refiere, ya que las gráficas a los 60 meses de iniciado el estudio CLL011 muestran una SG próxima al 0,7.
Adicionalmente, se trata del primer estudio en fase III que compara el RClb frente a Clb en primera línea, demostrando ligeras ventajas para el primero en PFS, pero no en SG.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de estudios de equivalencia publicados hasta la fecha con el ofitumumab, otro posible candidato en LLC, parece que con menos efectos adversos.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, metanálisis, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

El metanálisis en red localizado tiene la siguiente estructura de búsqueda:

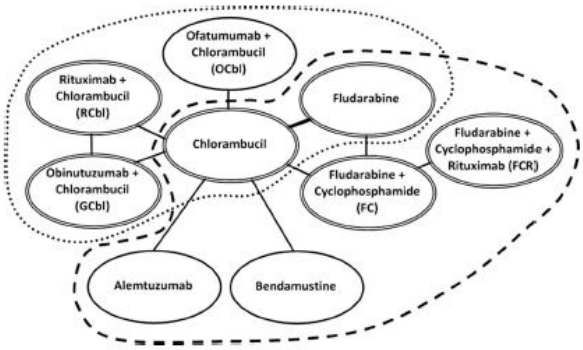


Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup of trials in older/unfit patients is surrounded by the dotted line.

Estudio que comparó la eficacia de diferentes terapias en LLC, en cuanto a SLP y SG, en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y estratificado según fragilidad del paciente.
- En pacientes de más edad y con comorbilidades, los tratamientos que demostraron mayor eficacia fueron diferentes a los pacientes jóvenes.. Se alcanzaron SLP de 16, 17, 24, 30 y 60 meses con clorambucilo, fludarabina, clorambucilo con ofatumumab (OClb) , con rituximab rituximab (RClb) o con obinutuzumab (GClb), respectivamente. Las SG fueron de 44, 58, 59 y 90 meses con fludarabina, RClb, clorambucilo y GClb, respectivamente.

El autor concluye para la indicación que se revisa, que la terapia con GClb proporcionó la mayor SLP en pacientes con comorbilidades y de más edad.
El único ensayo clínico recogido para obinutuzumab fue el CLL011.
Las limitaciones fueron las esperadas para el tipo de ensayos clínicos disponibles: ninguno doble ciego, con población y regímenes de administración de fármacos hetereogéneos.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

Debido a las diferencias en los criterios de inclusión y/o tratamientos realizados con comparadores, aunque se ha publicado alguna comparación, la revisión y consideración de la misma realizada por organismos independientes es que no se trata de estudios con el debido rigor para que sus conclusiones sean tenidas en cuenta[25].

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- La Guía ESMO (2015)[8] en pacientes con comorbilidades relevantes y sin mutación TP53 establece como opciones terapéuticas el clorambucilo asociado a un agente anti-CD20 (Rituximab, Ofatumumab o Obinutuzumab). [I,A].
  En el caso de pacientes con mutación de TP53 recomienda el uso de nuevos agentes como Rituximab, Ibrutinib [V,A]
- La Guía NCCN 2016[26] establecen como tratamientos de primera línea para el paciente frágil o con comorbilidades y en función de las mutaciones:

Sin mutación del(17q)/TP53	
Frail patient, significant comorbidity (not able to tolerate purine analogs) • Obinutuzumab + chlorambucil (category 1) • Ibrutinib[c] (category 1) • Ofatumumab + chlorambucil • Rituximab + chlorambucil • Obinutuzumab (category 2B) • Rituximab (category 2B) • Chlorambucil (category 2B) • Pulse corticosteroids (category 3)	First-line therapy[b] • Age ≥70 y and younger patients with significant comorbidities ‣ Obinutuzumab + chlorambucil (category 1) ‣ Ibrutinib[c] (category 1) ‣ Ofatumumab + chlorambucil ‣ Rituximab + chlorambucil ‣ Bendamustine (70 mg/m² in cycle 1 with escalation to 90 mg/m² if tolerated) ± rituximab[d] ‣ Obinutuzumab (category 2B) ‣ Fludarabine[e,f,g] ± rituximab (category 2B) ‣ Chlorambucil (category 2B) ‣ Rituximab (category 3)
Mutación del (17q)	Mutación TP53
First-line therapy[b] ‣ Age <70 y without significant comorbidities ‣ Chemoimmunotherapy ◊ FCR[d,e,g] ◊ Bendamustine ± rituximab[d] ◊ PCR ◊ Obinutuzumab + chlorambucil	First-line therapy[b] • Ibrutinib[c] • HDMP + rituximab • FCR[e,g] • FR[e,g] • Obinutuzumab + chlorambucil • Alemtuzumab[j] ± rituximab

Las guía española disponible[27] no es aplicable puesto que son anteriores a 2014.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

- A nivel nacional:
  - La IPT realizada por el comité de expertos18 concluye:

" La elección entre obinutuzumab en combinación con clorambucilo y las alternativas debe considerar criterios de eficiencia. Dado que, por el momento, no se ha confirmado la eficacia de obinutuzumab-clorambucilo en el subgrupo de pacientes con presencia de deleción 17p, no se pueden establecer recomendaciones sobre el uso del medicamento en esta población. "

- La Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (MHDA) de Cataluña ha realizado en diciembre de 2015 un informe[28]y emitido un dictamen que recomienda en el ámbito del CatSalut los siguientes criterios clínicos de uso de obinituzumab en combinación con clorambucil en el tratamiento de la LLC (marzo, 2016)[29] :

Pacientes con enfermedad sintomática, que presenten un ECOG 0-1, que no hayan recibido un tratamiento-previo, y que no puedan recibir un tratamiento basado en fludarabina (se deben dar todos los condicionantes). No se considera adecuado el tratamiento con obinutuzumab en pacientes: con cardiopatía isquémica grave o con patología pulmonar grave.
Se recomienda consultar la ficha técnica de obinutuzumab para obtener una información detallada delas precauciones y contraindicaciones de uso del fármaco.
Seguimiento de los pacientes

- Inicio del tratamiento: Anamnesis y exploración física; ECOG; Analítica completa (hemograma, bioquímica); Estadiaje Rai / Bidet; Descartar transformación prolinfocítica o síndrome de Richter; Evaluar la necesidad de tratamiento (IWCLL, 20081)
- Seguimiento: ECOG; Analítica completa (hemograma, bioquímica); Exploración física y síntomas; Registro de efectos adversos; Prueba de imagen con TC al final del tratamiento o antes según criterio clínico; Valoración de la respuesta al tratamiento según criterios IWCLL (2008);
- Criterios de parada de tratamiento: Progresión de la enfermedad según los criterios IWCLL (2008) ; Empeoramiento del ECOG; toxicidad inaceptable

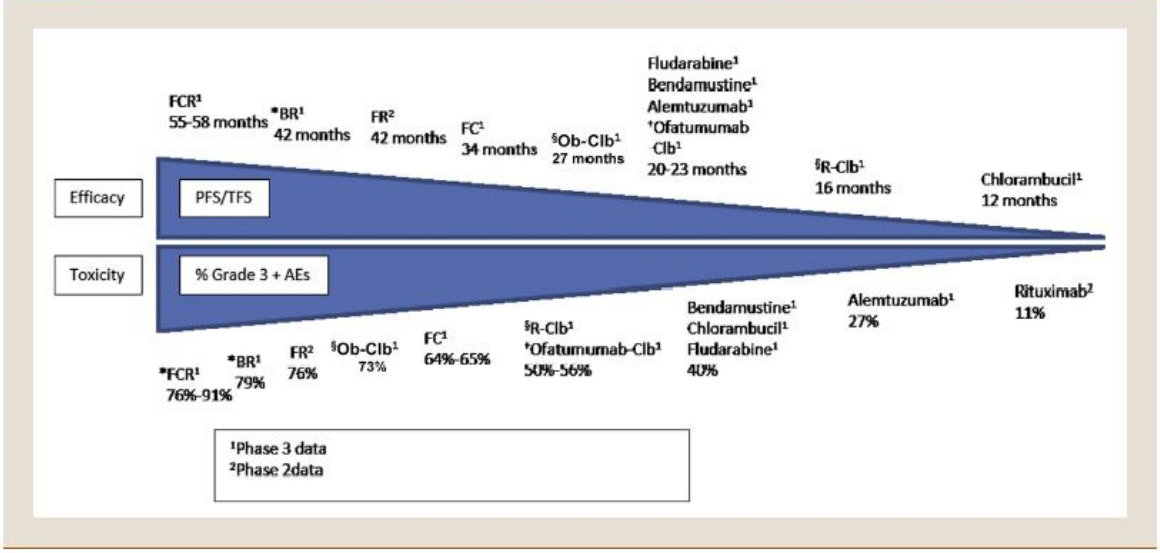
- A nivel internacional:

- Pan-Canadian Oncology Drug Review, enero 2015[25]: considera la combinación GClb bien estudiada y con resultados relevantes para ser considerada alternativa de primera línea en el tratamiento de LLC de la población diana de estudio.

5.4.3 Opiniones de expertos

Una revisión canadiense de gran interés (2015)[30] ha ilustrado perfectamente la perspectiva beneficio- riesgo de las primera línea del tratamiento de la CLL

Figure 1 The Tight Link Between Efficacy and Toxicity With Historical CLL Therapy (Adapted From Shanafelt[18]). This Figure Is a Summary Illustrating the Link Between Efficacy and Toxicity With Historical CLL Treatments.



Abbreviations: AE = Adverse Event; BR = Bendamustine With Rituximab; FC = Fludarabine and Cyclophosphamide; FCR = Fludarabine and Cyclophosphamide With Rituximab; FR = Fludarabine With Rituximab; Ob-Clb = Chlorambucil With Obinutuzumab; PFS = Progression-free Survival; R-Clb = Chlorambucil With Rituximab; TFS = Treatment-free Survival.
* *Updated From Eichhorst et al [44,45]*; † *Updated From Hillmen et al [52]*; § *Updated From Goede et al.[50]*

Opinan que es necesario tener una cierta variedad de terapias dada la edad de desarrollo de la enfermedad y la susceptibilidad y toxicidad que pueden darse. Además que las nuevas moléculas en investigación pueden modificar en cierta manera el panorama actual.

5.5 Resultados de estudios de otros medicamentos con la misma indicación

Tabla 7.- Otros estudios de medicamentos para la misma indicación

Estudio	Tto	Mediana SLP (meses)		Mediana SG (meses)		Mediana SLE (meses)	% respuesta	Mediana TNT (meses) HR (IC95%)	
COMPLEMENT 1[31] (fase III)	Of + Clb (n=221)	22,4 (19,0;25,2)	HR=0,57 (0,45;0,72) P<0,001	ND	HR= 0,91 p<0,666	ND	RG = 82% RC=12%	39,8	HR: 0,49 (0,36-0,67) p<0·0001
	Clb (n=226)	13,1 (10,6;13,8)		ND		ND	RG= 69% RC= 1%	24,7	

OMB115911[3] (fase II)	Of + B (n=44)	-		-		ND	RG= 95% RC=43%		
Fischer et al[32] (fase II)	B+R (n= 117)	-				33,9	RG= 88% RC=23,1%		
KaufWUet al.[33] (fase III)	B (n= 162)	21,2	HR=2,83 (2,16;3,71) P<0,0001	ND	HR= 1,30 p=0,1801	-	RC= 21%	31,7	HR= 1,97 (1,51 – 2,57) *P* < 0·0001
	Clb (n=157)	8,8		78,8			RC= 10,8%	10,7	
MaBle[34] (fase III)	R + B (n=178, 121 1ª linea)	40	HR 0.523 (0.339;0.806) p=0,003	ND	HR 0,975 (0,505; 1,880) p=0,939				
	R + Clb (n=179, 120 2ª línea)	30		44					
CLL10[35] (fase III)	FRC (n=282, >65= 86)	55,2 (no evaluable) > 65: ND	HR: 1,64 (1,31;2,06) P=0,0003	ND (91% vivos tras 3 años)		55,2	RG :95% RC : 40% **>65 :** RG :97% RC :36%		
	R+B (n=279, >65=108)	41,7 (34·9–45·3) >65: 48,5 (34,6;52,0)	>65:HR:1,39 (0,87;2,22) P=0,172	ND (92% vivos tras 3 años)		38,5	RG :96% RC : 31% **>65 :** RG :92% RC :32%		
CAM307[36] (fase III)	Al (n=149)	14,6	HR=0,58 (0,43;0,77) P<0,0001	ND	-	-	RG= 83,2% RC= 24,2%	23,3 (20,7;31,0)	P < 0,0001
	Clb (n=148)	11,7		ND			RG= 55,4% RC= 2%	14,7 (12,6; 16,8)	
RESONATE[37] (fase III)*	Ib (n=195)	ND	HR=0,22 (0,15;0,32) P<0,001	ND	HR= 0,43 p=0,0049	-	RG= 42,6% RC= 0%	-	
	Of (n=196)	8,1		ND			RG=4,1% RC=0%	-	
116[38] (fase III)	Id+R (n=110)	19,4	HR=0,15 (0,08;0,28) P<0,0001	ND	HR= 0,15 P<0,0001	-	RG= 83,6% RC=0%		
	Pl + R (n=110)	5,5		2,8			RG= 14,5% RC= 0%		
FRC dosis bajas[39,40] (fase II)	FCR dosis bajas (n=63)	69,6	-	ND	-	-	RG= 93% RC= 73%		

* datos disponibles sólo para 12 meses de seguimiento

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Se consultó el informe EPAR de la EMA y el informe CDER de la FDA. Además, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, con filtros Clinical Queries (broad) para ensayos clínicos, utilizando como descriptor [Obinutuzumab AND chronic lymphocytic leucemia], obteniéndose 5 resultados en la categoría de estudios clínicos. Sólo una de las referencias correspondió a un ensayo clínico fase III, que coincide con estudio pivotal del informe CDER de la FDA y EPAR de la EMA.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En el estudio CLL11 los efectos adversos (EA) observados con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la perfusión, que se produjeron en la mayoría de pacientes durante el primer ciclo. Estas reacciones se redujeron sustancialmente en las siguientes dosis: del 65% con la primera infusión a menos del 3% en las perfusiones siguientes. En el estudio pivotal se produjeron casos de neutropenia y trombocitopenia en el 41% y el 15% de los pacientes, respectivamente, y la incidencia de infecciones de grado 3-5 fue del 16% en el grupo tratado con obinutuzumab + clorambucil . Otros EA graves notificados durante el desarrollo clínico fueron el síndrome de lisis tumoral, eventos cardíacos, y muy raramente, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

En la tabla siguiente se detallan los efectos adversos descritos en el estudio pivotal[19], que es la fuente primordial de información:

Tabla 8.- Efectos adversos de estudio CLL11[19]

Efectos adversos (%)	Etapa la				Etapa 2			
	G-Clb (n=241)		Clb (n=116)		G-Clb (n=336)		R-Clb (n=321)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Al menos un EA n(%)	94		83		89		94	
Relacionadas con procedimiento								
Reacción infusional	68,9	21,2	0	0	65,8	19,9	37,7	3,7
Del sistema sanguíneo o linfático								
Neutropenia	40,7	34,9	18,1	15,5	38,1	33	32,1	28,3
Trombocitopenia	15,4	11,2	7,8	4,3	14,3	10,4	6,5	3,1
Leucopenia	7,1	0	5,4	0	6,3	4,5	1,9	0,9
Anemia	12,4	4,6	10,3	ND	11	4,2	11	ND
Síntomas generales								
Pirexia	10,4	<1	6,9	ND	9	<1	7	ND
Del sistema respiratorio								
Tos	9,5	0	6,9	ND	7	0	6	ND
Bronquitis	2,1	0	0	ND	ND	0	-	ND
Nasofaringitis	7	<1	7	ND	5,7	<1	3,1	ND
Del sistema musculoesquelético y tejido conectivo								
Dolor de espalda	5	<1	1,7	ND	4,8	<1	2,8	ND
Artralgia	4,6	<1	2,6	ND	4,8	<1	2,5	ND
Dolor de pecho	2,5	<1	0	ND	ND	<1	-	ND
Infecciones e infestaciones								
ITU	6,2	1,7	2,6	ND	5,4	1,5	1,6	ND
Herpes oral	3,7	0	0,9	ND	3	0	2	ND
Metabolismo y nutrición								
Hiperuricemia	3,3	<1	0	ND	2	<1	<1	ND
Síndrome de lisis tumoral	4	1,7	0,9	ND	4,2	1,8	0	ND
Aumento de peso	2,1	0	0	ND	ND	0	ND	ND
Piel y tejido subcutáneo								
Alopecia	2,1	0	0	ND	ND	0	ND	ND
Rash	3,3	<1	2,6		2,4	ND	5,9	ND
Sistema cardiovascular								
Hipertensión	3,7	1,7	1,7	ND	ND	1,2	ND	ND
Fibrilación auricular	2,1	<1	0	ND	ND	<1	ND	ND
Neoplasias								
Carcinoma de células escamosas de piel	2,1	1,2	0	ND	ND	<1	ND	<1
Sistema digestivo								
Diarrea	10	2,5	11	ND	10,1	2,1	7,5	ND
Estreñimiento	7	0	10	ND	8,3	0	5	ND

n.d.: no disponible

Entre estos efectos adversos se presentan diferencias significativas en los siguientes:

Tabla 9.- NNT de efectos adversos con resultados significativos de estudio CLL11[19]

	Etapa 1a		Etapa 2	
	G-Clb vs Clb N=336		G-Clb vs RClb N=336	
	NNT Cualquier grado	NNT Grado ≥ 3	NNT Cualquier grado	NNT Grado ≥ 3
Al menos un EA n(%)	9 (5-25)		8 (6-11)	
Reacción infusional	2(2-2)	9 (7-14)	4 (3-5)	12 (9-20)
Neutropenia	5(4-8)			
Trombocitopenia	14 (7-112)		13 (9-33)	
Leucopenia	15 (10-27)		23(14-72)	
Rash			-29 (-200-(-16))	
ITU			27 (16-101)	
Hiperuricemia	31 (18-91)			
Síndrome de lisis tumoral	31 (16-334)		25 (16-51)	
Carcinoma de células escamosas de piel	49 (26-334)	49 (26-334)		

Murieron un 8% de pacientes del brazo de clorambucil y un 5% en el de obinutuzumab + clorambucil. Un 5% de clorambucil y un 2% de obinutuzumab + clorambucil murieron por un EA. En la etapa 2, la incidencia de muerte fue de un 12% con rituximab + clorambucil vs 8% con obinutuzumab + clorambucil.
Los EA de grado 5 más frecuentes fueron nuevos diagnósticos de neoplasia y desarrollo de eventos cardíacos en el caso del grupo con anticuerpos, e infecciones en el grupo de clorambucil.
Se produjeron EA graves en un 38% de pacientes de clorambucil vs un 41% de obinutuzumab + clorambucil. Estos eran principalmente: infecciones, neutropenia, neutropenia febril y por obinutuzumab, reacciones relacionadas con la infusión y síndrome de lisis tumoral. Un 61% de los pacientes de obinutuzumab + clorambucil tuvieron EA que requerían modificación de dosis vs un 20% del brazo de clorambucil. Estas eran sobre todo producidas por reacciones a la infusión y neutropenia.
Se produjeron EA graves en un 32% de pacientes de rituximab + clorambucil vs un 39% de obinutuzumab + clorambucil. Sobre todo fueron infecciones (13% vs 14%), reacciones relacionadas con la infusión (2% vs 10%).
Los EA aumentaron con la edad y más pacientes de edad avanzada de obinutuzumab + clorambucil experimentaron EA vs clorambucil. No obstante, ambos brazos presentaron la misma proporción de EA graves que supusieron retirada de tratamiento. Los pacientes con Clcr <50 ml / min experimentaron EA con más frecuencia (reacciones infusionales, trombocitopenia y neutropenia).
Los pacientes frágiles (ej. CIRS> 6 y Clcr <70 ml / min), presentaron una mayor incidencia de reacciones infusionales con obinutuzumab + clorambucil que con rituximab + clorambucil (14% vs 2% eran graves). La incidencia y gravedad de las infecciones también fue mayor en el brazo obinutuzumab + clorambucil.
Un 15% de pacientes de clorambucil y un 20% de obinutuzumab + clorambucil experimentaron algún EA que llevó a la suspensión del tratamiento. Estas fueron debidas sobre todo a reacciones infusionales. En la etapa 2, un 14% de obinutuzumab + clorambucil vs un 7% de rituximab + clorambucil detuvieron el tratamiento. Más pacientes de obinutuzumab + clorambucil pararon el tratamiento por reacciones infusionales.

Table S10. Impact of infusion-related reactions on clinical course

	G-Clb, N=336	R-Clb, N=321
	All grades, n (%)	All grades, n (%)
All Grade	221 (66)	121 (38)
Grade 3–4	67 (20)	12 (4)
Leading to		
Hospitalization	26 (8)	5 (2)
Treatment modification*	121 (36)	67 (21)
Treatment discontinuation	25 (7)	3 (<1)

*Interrupted or delayed.

G-Clb, GA101 plus chlorambucil; R-Clb, rituximab plus chlorambucil.

Respecto a la caracterización precoz de las personas con más riesgo de sufrir reacciones infusionales con obinutuzumab, se ha publicado información[41] de análisis al respecto, sin conclusiones definitivas.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Según información incluida en ficha técnica[1], las precauciones en casos especiales sería:

Pacientes de edad avanzada : No se requieren ajustes en la dosis en pacientes de edad avanzada .

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes en las dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] 30-89 ml/min). No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min).

Insuficiencia hepática : no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación posológica específica.

Población pediátrica :no se ha establecido la seguridad eficacia en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad. No se dispone de datos.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Tabla 8.- Comparación de costes del tratamiento del anticuerpo evaluado frente a otra/s alternativa/s (medicamentos individuales)

	Obinutuzumab (Gazyvaro®) Vial 1000 mg	**Rituximab (Mabthera®)***** Vial IV 500 mg / 50mL	**Ofatumumab (Arzerra®)** Vial 100 mg/5 mL Vial 1000 mg/50 mL	**Bendamustina Bendamustina EFG** Vial 2,5 ml/mL, 10 mL, 5 viales y 20 viales	**Ibrutinib (Imbruvica®)***** Cápsulas 140 mg, 90 ó 120 cápsulas
Precio unitario (PVL+IVA) *	3.210,39 €	1.342,06 €	119,72 € 1.078,88€	41,07€	57,54€-57,70€
Posología (ciclos de 28 días)	Ciclo 1: 1000 mg (repartidos en días 1 y 2), día 8 y día 15 Ciclos 2-6: 1000 mg el día 1	Ciclo 1: 375 mg/m^2 Ciclos 2-6: seguido por 500mg/m^2	Ciclo 1: 300 mg día 1 y 1000 mg día 8 Ciclos 2-12: 1000 mg IV (mínimo 3 ciclos)	100 mg/m^2/d días 1 y 2	3 cápsulas/día hasta progresión de enfermedad
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	25.680€	12.707€	6.832 € (6 ciclos)	985,73€	63.003,29-63.177,00 €
Costes directos **	Hospital de día	Hospital de día	Hospital de día	Hospital de día	-

Cálculos para un paciente de 70 kg y superficie corporal = 1,7m^2 y redondeada en número de viales a la dosis más próxima que se pueda administrar

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido…). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.

**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores…), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

*** No se tiene constancia de financiación en la indicación evaluada, aunque sí de estar autorizada

No se incluye idelalisib por las recientes advertencias de vigilancia relativas a su beneficio/riesgo[42], y no tener indicación autorizada.

Tabla 9.- Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s (esquema de tratamiento completo)

	Clorambucilo	Bendamus-tina	Ibrutinib	Rituximab-Bendamustina	Rituximab-Clorambucilo	Ofitumumab-Bendamustina	Ofitumumab-Clorambucilo	Obinutuzumab -Clb
Precio unitario (PVL+IVA) *	0,09 €/comp 2 mg (extranjero) 2- 2,08 € comp 2 mg 1-1,04 € /mg	1,64€/mg	57,54 €/comp. 140 mg	R: 2,68 €/mg B: 1,64€/mg	R: 2,68 €/mg Clb: 0,09 €/comp 2 mg 2- 2,08 € comp 2 mg 1-1,04 € /mg	Of: 1,08€ /mg (vial 1000 mg) - 1,20 €/mg (vial 100 mg) B: 1,64€/mg	Of: 1,08€ /mg (vial 1000 mg) - 1,20 €/mg (vial 100 mg) Clb 0,09€/comp 2 mg 2- 2,08 € comp 2 mg 1-1,04 € /mg	Ob: 3,21 €/mg Clb: 0.09€/comp 2 mg 2- 2,08 € comp 2 mg 1-1,04 € /mg
Posología	10 mg/m^2/d x 7 d c/ 28d ó 0,4-0,8mg/ kg/d c/15 ó c/30 d; ó 0,15 mg/kg/d + Prednisona Clb: 10-12 mg/m^2/d x 7d P: 50 mg/d dias 1-4	100 mg/ m^2/d dias 1 y 2	420 mg/d	**R:** 375 mg/m^2 (1r ciclo), 500 mg/m^2 (ciclos 2-6) c/28 días IV **B:** 70 mg/m^2 /día, días 1 y 2, IV	**R**: 375 mg/m^2 (1r ciclo), 500 mg/m^2 (ciclos 2-6) IV **Clb:** 0,5 mg/kg (dia 1 y 15, 6 ciclos) VO	**Of:** 300 mg día 1 y 1000 mg día 8 (1º ciclo), 1000 mg IV (ciclos 2-12, mínimo 3) **B:** 90mg/ m^2/d días 1 y 2, IV	**Of:** 300 mg día 1 y 1000 mg día 8 (1º ciclo), 1000 mg IV (ciclos 2-12, míni-mo 3) **Clb:** 10 mg/m^2 x 7 días c/28 días	**Ob:** 1000mg días 1, 8 y 15 (1º ciclo) y día 1 (ciclos 2-6) IV **Clb:** 0,5 mg/kg (dias 1 y 15, 6 ciclos) VO
Coste tratamiento completo (1 año –ibrutinib- o 6 ciclos de 28 días resto)	321,3 € 75,60-302,40 € 793,80 € 168-1834,56 €	3.345,6 €	63.003,29 – 63.177,00 €	**R:** 13.098,50€ **B:** 2.341,92€ **Total:** 15.440,42€	**R:** 13.098,50€ **Clb:** 189,00€ (420-436,8€) **Total:** 13.287,50€ (13.518,5-13.535,3€)	**Of:** 6.797,70-6.834,00€ **B:** 3.011,04 € **Total:** 9.808,74-9.845,04€	**Of:** 6.797,70-6.834,00€ **Clb:** 321,30€ (714-742,16€) **Total:** 7.155,30 €-7.199,00 € (7,511,7- 7.576,56 €)	**Ob:** 25.680,00€ **Cl:** 189,00 € (420-436,8€) **Total:** 25.869,00 € (26.100,00-26.116,8€)
Costes asociados **	-	Hospital de día	-	Hospital de día	Hospital de día	Hospital de día	Hospital de día	Hospital de día
Coste incremen-tal (diferencial) respecto a la terapia de refe-rencia	**REFERENCIA**	2.551,80-3.270,00 €	+62.210,10-63,101,40€	+14.646,42€ - 15.364,82 €	+12.493,70 € - 13.211,90 € -	+9.051,24€ - 9.733,14€	+ 6.361,5€ - 7.123,40€	+25.075,20€ - 25.793,40 € vs R-Clb: +11.787,7 €

-Precios según base de datos Integra de junio de 2016, precio sin redondear al vial (se supone aprovechamiento) pero sí los comprimidos. Clorambucilo tiene dos opciones de precios porque actualmente está desabastecido y se importa como extranjero, pero hay ya especialidades autorizadas y con precio (en gris) cuya aplicación si se comercializa se hace constar en la variación de precio corresponidiente. Los precios de ibrutinib figuran en gris porque no se tiene constancia de financiación con el PVP oficial para la indicación estudiada
-Para un paciente de 70 kg y superficie corporal = 1,7m^2 y redondeada a la dosis más próxima que se pueda administrar.
-Se toma como referencia el PVL+IVA sin ninguna reducción en el mismo. Estos medicamentos pueden tener reducción en su coste, pero en ningún caso esta reducción supera el 10%.
-Se establece como duración de tratamiento los ciclos a administrar según guías clínicas y ficha técnica de los medicamentos. En el caso del fármaco en estudio se tiene en cuenta los ciclos administrados en el ensayo clínico, si bien el coste del tratamiento sería superior ya que los pacientes continúan con ibrutinib hasta progresión.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

- Existe un **estudio** realizado específicamente para comparar las alternativas de tratamiento en primera línea de CLL[43], patrocinado por Roche, basándose en los resultados del metanálisis en red publicado23. La longitud de ciclo considerada fue de una semana, y un tratamiento comprendía 4 ciclos.

Los precios especificados para los fármacos en este estudio son muy diferentes a los españoles.
El ICER(coste por QALY ganado) fue más favorable para GClb versus R-Benda (£13.747), OClb (£15.431) y RClb (£22.905).El coste por QALY-ICERs ganados, sin embargo también permanece pro debajo del umbral de £30,000 when GClb se comparaba con monoterapia de Clbmonotherapy(£25,318) y Benda (£28,686).
Con umbral más restritivo de 20.000£, GClb no sería coste efectivo frente RClb, Bemdamustina o RBenda. En el cálculo de Qualy, solo hay ganancias para Clb por ser oral, y GClb sigue siendo coste efectivo con umbral de 30.000 salvo en la comparación frente a Bendamustina.
En la discusión se destaca la falta de madurez del principal EC fuente de datos (CLL011), lo que da incertidumbre al modelo, así como diversas incertidumbres derivadas del uso de un metanálisis en red, no directamente comparadas, y con diversas poblaciones de partida, e incluso esquemas de tratamiento.

- Análisis **NICE**, 2015[44]:

Obinutuzumab, en combinación con clorambucil, se recomienda como una opción para adultos con leucemia linfocítica crónica no tratados que tienen comorbilidades, para los que no se considera pertinente el tratamiento con la dosis completa de fludarabina, sólo si:

- la terapia basada en bendamustina no es adecuada y
- la empresa ofrece obinutuzumab con el descuento acordado para financiación, con objeto de que el ICER no supere las 30.000 £de umbral.

Había incertidumbre en varios de los parámetros del modelo, a saber: el valor de utilidad para el tratamiento obinutuzumab después del primer ciclo de tratamiento, el valor de utilidad para la supervivencia libre de progresión fuera de tratamiento, la dosis media de rituximab y bendamustina en el brazo de bendamustina + rituximab del análisis, la razón de riesgo de la supervivencia libre de progresión para obinutuzumab más clorambucil en comparación con la monoterapia con bendamustina, y la razón de riesgo de la supervivencia libre de progresión para obinutuzumab más clorambucil en comparación con bendamustina más rituximab.
No realizan análisis versus quimioinmunoterapia conteniendo ofatumumab.

- **Scottish Medicines Consortium (SMC***)* (novembre 2014)[45] Obinutuzumab en combinación con clorambucilo, ha sido aceptado en el ámbito de l'NHS escocés, como opción de tratamiento en pacientes adultos con LLC no previamente tratada y que presentan comorbilidades que hacen que no sea adecuado un tratamiento con dosis plenas de fludarabina.

- **Análisis portugués** (póster)[46] El uso de obinutuzumab en asociación con clorambucil para la LLC pacientes no tratados previamente y no candidatos a terapia basada en la dosis completa fludarabina implica añadido costess por año de vida y por AVAC que son generalmente aceptados en Portugal. La relación coste-eficacia que proporciona obinutuzumab en asociación con clorambucil (GCLB) están por debajo 25.000 € si se compara tanto con rituximab en asociación con clorambucil (RClb) y con clorambucilo solo (Clb). Los costes de los fármacos son similares a la de los mismos medicamentos en España y calculan un coste de GClb de 18,112€ per año de vida and 18,948€ per QALY en comparación con RClb, 22,447€ por año dde vida y 24,352€ oer QALY en comparación con Clb.

- **Análisis propios:**

Tabla 10.- Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables continuas

Estudio	Tratamientos	VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia	Coste incre-mental	CEI por mes
CLL11	A: GClb B:Clb (0,5 mg/kg c/2 sem)	Meses **SLP** seguimiento 42,4 meses	31,1	11,1	20	+25.075,20€ - 25.793,40 €	1.253,76-1.298,67 €
	A: RClb B: Clb (0,5 mg/kg c/2 sem)	Meses **SLP** seguimiento 22,8 meses	16,3	11,1	5,2	+ 12.493,70-13.211,90 €	2.402,63-2.540,73€
	A: GClb B: RClb	Meses **SLP** seguimiento 39 meses	28,7	15,7	13	+12.581,5-13,581,57€	967,81-1.044,73€
	A: GClb B:Clb (0,5 mg/kg c/2 sem)	Meses **TNT** seguimiento 42,4 meses	51,1	15,1	36	+25.075,20€ - 25.793,40 €	696,53-716,48€
COMPLEMENT 1	A: OfClb B:Clb (10 mg/m^2 7 días/mes)	Meses **SLP** seguimiento 28,9 meses	22,4	13,1	9,3	+ 6.361,5€ - 7.123,40€	684,03-765,96 €
	A: OfClb B:Clb (10 mg/m^2 7 días/mes)	Meses **TNT** seguimiento 28,9 meses	39,8	24,7	15,1	+ 6.361,5€ - 7.123,40€	+421,29-471,75€
Knauf WU et al.	A: B B:Clb (0,8mgkg c/2 sem)	Meses **SLP** seguimiento 35 meses	21,2	8,8	12,4	+ 2.551,80-3.270,00 €	+205,79-263,71 €
	A: B B:Clb (0,8mgkg c/2 sem)	Meses **TNT** seguimiento 35 meses	31,7	10,7	21	+ 2.551,80-3.270,00 €	+121,51-155,71€

Interpretación:

- Según los datos del estudio CLL y el coste del tratamiento, por cada mes de vida libre de progresión el coste adicional estimado tomando el tratamiento de clorambucilo de referencia es de 1.253,76-1.298,67 € (15.045,12- 15.476,04€/año) para GClb, y 2.402,63-2.348,43€ (28.831,62 – 30.488,82€/año) para RClb. Tomando RClb como referencia, el coste adicional estimado de GClb por cada mes de vida libre de progresión es de 967,81-1.044,73€ (11.613,69- 12.536,84€/año).
- Según los datos del estudio COMPLEMENT 1 y el coste del tratamiento, por cada mes de vida libre de progresión el coste adicional estimado, tomando el tratamiento de clorambucilo, de referencia 684,03-765,96 € (8.208,39 €- 9.191,48€/año) para OfClb.
- Según los datos del estudio de Knauff et al y el coste del tratamiento, por cada mes de vida libre de progresión el coste adicional estimado, tomando el tratamiento de clorambucilo de referencia, es de 205,79-263,71 € (2.469,68-3.164,62€) para bendamustina.

Tabla 11.- Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias

Referencia	Tipo de resul-tado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incre-mental (A-B)	CEI (IC95%)*
CLL11	Principal de GClb	SLP-INV (observación 22,8 meses)	Clb	3 (2;4)	+25.075,20€ - 25.793,40 €	72.225,6€ (50.150,4€;100.300,8€)
		SLP-INV (observación 18,7meses)	RClb	4(3;5)	+12.581,5 €-13,581,57€	50.325,00€ (37.744,5€-62.907,5€)
	Secundario de GClb	RG (obser-vación 22,8 meses)	Clb	2 (2;3)	+25.075,20€ - 25.793,40 €	50.150,4€ (50.150,4€ ; 72.225,6€)
		RG (obser-vación 18,7 meses)	RClb	6 (5;9)	+12.581,5 €-13,581,57€	75.489,00€; € (62.907,50€; 113.233,50€)
CLL11	Principal de RClb	SLP-INV (observación 22,8 meses)	Clb	10(5;56)	+ 12.493,70 €-13.211,90 €	124.937 € (62.468,50€, 699.647,20€)
	Secundario de RClb	RG (obser-vación 18,7 meses)	Clb	4 (3;5)	+ 12.493,70 €-13.211,90 €	49.974,8€ (36.635,46€; 62.468,50€)
COMPLEMENT 1	Secundario de OfClb**	RG	Clb	8 (5;20)	+ 6.361,5€ - 7.123,40€	50.892,00 € (31.807,50€, 127.230,00€)

*Considerando la opción de coste incremental más barata
** Sin información suficiente para conocer el NNT para la variable primaria, SLP

Interpretación:

- Según los datos del estudio CLL y el coste del tratamiento, tomando clorambucilo de referencia, por cada paciente adicional libre de progresión el coste adicional estimado es de 72.225,6€ para GClb y de 124.937 € para RClb, aunque también son compatibles con un CEI entre 50.150,4€ y 100.300,8€ en el primer caso, y entre 62.468,50€ y 699.647,20€ para el segundo.
- Según los datos del estudio CLL y el coste del tratamiento con GClb, tomando RClb de referencia, por cada paciente adicional libre de progresión el coste adicional estimado es de 50.325,00€ aunque también es compatibles con un CEI entre 37.744,5€ y 62.907,5€ .

Utilizando el mismo modelo presentado para el obinutuzumab en NICE, con los cálculos paralelos aplicados únicamente a los costes directos de adquisición de fármaco serían:

Tabla 12.- Ratio de Coste eficacia incremental por QUALY ganado por pares de obinutumab-clorambucilo frente a otras alternativas (extrapolación con datos de coste directo en España de análisis del NICE[44])

	Coste*	Años de vida ajustados por calidad (QUALYs)	Coste incremental	Incremento de QUALYs	Ratio de coste eficacia incremental (ICER)
GClb	25.869,00€	4,03	-	-	-
RB	15.440,42€	3,65	10.428,58€	0,38	27.443,63€
RClb	13.287,50€	3,33	12.581,50 €	0,70	17.973,57€
B	3.345,6 €	3,30	22.523,40€	0,73	30.853,97€
Clb	189,00 €	2,92	25680,00€	1,11	23.135,14€

*Sólo costes directos. Si se aplicaran también costes indirectos iría en contra de la combinación GClb

Interpretación:

- Tomando como umbral de ICER 30.000€, sólo bendamustina supera en coste-eficacia a GClb, lo que da lugar a que esta sea la terapia preferente siempre que sea posible, coincidiendo con las conclusiones del análisis de NICE
- Tomando como umbral de ICER 25.000€, RB y bendamustina sola resultan más coste-eficaces que GClb
- Tomando como umbral de ICER 20.000€, GClb sólo es coste-eficaz frente a RClb, por lo que sólo estaría indicado en caso de contraindicación o descarte absoluto del resto de alternativas.

Según NICE[47], y Scottish Medicines Consortium (SMC)[48] ofatumumab-Clb también es eficiente en relación a clorambucilo, aunque sus respectivos análisis no comparan frente a obinutuzumab u otras alternativas, y no dan detalles suficientes para realizar un análisis paralelo al anterior. De hecho, no hay comparaciones directas, y comparaciones indirectas son difícilmente aplicables si se pretende rigor metodológicos. Se dispone de un estudio de coste eficacia canadiense frente a clorambucilo – vinculado a la compañía comercializadora-, con distinta metodología que la NICE, y que, extrapolado a nuestro medio con datos de coste (sólo directos) sería el siguiente:[49]

Tabla 13.- Ratio de Coste eficacia incremental por QUALY ganado por pares de oftumumab-clorambucilo frente a la alternativa comparada (extrapolación con datos de coste directo en España del análisis de Herring et al.[49])

	Coste*	Años de vida ajustados por calidad (QUALYs)	Coste incremental	Incremento de QUALYs	Ratio de coste eficacia incremental (ICER)
OfClb	6.834,00€	5,17	-	-	-
Clb	321,30€	4,76	6.512,7€	0,41	15.884,63€

*Sólo costes directos. Si se aplicaran también costes indirectos iría en contra de la combinación GClb

OfClb sería coste-eficaz respecto a Clb incluso con un umbral de 20.000€

Respecto a los análisis coste-eficacia estratificados según costes respecto al fármaco de referencia, aplicados a España los análisis presentados al NICE serían(no incluye ofatumumab o combinaciones):

Tabla 14.- Análisis de Ratio de Coste eficacia incremental por QUALY de las distintas alternativas según orden de QUALY

	Coste*	QUALYs	Coste incremental	Incremento de QUALYs	Ratio de coste eficacia incremental (ICER)	Dominado
Clb	189,00 €	2,92	-	-		
B	3.345,6 €	3,30	22.523,40€	0,38	8.306,84€	No
RClb	13.287,50€	3,33	12.581,50 €	0,03	331.396,67€	Dominado
RB	15.440,42€	3,65	10.428,58€	0,32	6.727,88€	No
GClb	25.869€	4,03	25680,00€	0,38	27.443.63€	no

*Sólo costes directos. Si se aplicaran también costes indirectos iría en contra de la combinación GClb

Análisis de sensibilidad propios

1) Por actualización de precios para Clorambucilo según base de datos Integra

Tabla 15.- Ratio de Coste eficacia incremental por QUALY ganado por pares de obinutumab-clorambucilo frente a otras alternativas (extrapolación con datos de coste directo en España de análisis del NICE[44])

	Coste*	Años de vida ajustados por calidad (QUALYs)	Coste incremental	Incremento de QUALYs	Ratio de coste eficacia incremental (ICER)
GClb	26.100,00€	4,03	-	-	-
RB	15.440,42€	3,65	10.659,58€	0,38	28.051,53€
RClb	13.518,50€	3,33	12.581,50 €	0,70	17.973,57€
B	3.345,6 €	3,30	22.523,40€	0,73	31.170,97€
Clb	420,00 €	2,92	25680,00€	1,11	23.135,14€

*Sólo costes directos. Si se aplicaran también costes indirectos iría en contra de la combinación GClb

Tabla 16.- Ratio de Coste eficacia incremental por QUALY ganado por pares de oftumumab-clorambucilo frente a la alternativa comparada (extrapolación con datos de coste directo en España del análisis de Herring et al.[49])

	Coste*	Años de vida ajustados por calidad (QUALYs)	Coste incremental	Incremento de QUALYs	Ratio de coste eficacia incremental (ICER)
OfClb	7.511,70€	5,17	-	-	-
Clb	714,00€	4,76	6.797,7€	0,41	16.579,76€

*Sólo costes directos. Si se aplicaran también costes indirectos iría en contra de la combinación GClb

2) Por comercialización de rituximab biosimilar a precio inferior

Al ser rituximab el fármaco de referencia en las comparaciones entre anticuerpos ANTI –CD20, las modificaciones de precios que sufra pueden ser determinantes en las comparaciones de eficiencia entre fármacos. Existe actualmente la incertidumbre del precio que se adjudicará al rituximab biosimilar recientemente autorizado por la EMA, que suponemos que estará en nuestro mercado en un futuro no muy lejano en condiciones de competitividad comercial. Se realiza la estimación de mantenimiento de las condiciones de coste-eficacia estimadas en este apartado, en función de las diferencias de precio que pudiera sufrir, y el umbral de ICER que se asuma en la comunidad:

Umbral ICER considerado	Precio máximo rituximab para cumplimiento de umbral		Bajada de precio de rituximab biosimilar sobre precio actual	
	Con precio de Clb actual	Con precio de Clb de Ministerio	Con precio de Clb actual	Con precio de Clb de Ministerio
20.000€	11.500 €	11.680€	-12%	-11%
25.000€	8.000€	8.180 €	-39%	-38%
30.000€	4.500 €	4.680 €	-66%	-64%

Interpretación:
En ningún caso se tienen en cuenta los costes indirectos de tratamiento que irían en contra de la consideración positiva para obinutuzumab, por lo que los datos ofertan son los más optimistas posibles.
Es evidente que, si el criterio de elección de la primera línea es la eficiencia, existen importante diferencias en el CEI entre los distintos fármacos, siendo en cualquier caso la **bendamustina** o su combinación con rituximab la que ofrece mayor ventajas por coste, caso de que el paciente fuera un candidato aceptable para su uso, conclusión concordante con los análisis económicos realizados por NICE.
El **ofatumumab** también pudiera ofrecer importantes ventajas económicas respecto al obinutumab, aunque es imposible posicionarlo con rigor en el escalonamiento de coste-eficacia por la ausencia de comparaciones directas. También ofrece la posibilidad de mayor versatilidad de uso, entre ellas la autorización en ficha técnica de tratamiento resistente a otras alternativas, y la asociación con bendamustina tanto en 1ª línea como en una hipotética progresión de la misma.
La realización de uso de distintas dosis en **clorambucilo** como comparador que pudieran condicionar las diferencias de eficacia, y la falta de concreción en la determinación de la posología más correcta, también puede alterar las estimaciones ajustadas de ICER entre las distintas alternativas.
Ni siquiera frente a **rituximab** se deben considerar totalmente rigurosas las diferencias descritas, puesto que está pronta la comercialización de un biosimilar del mismo, se presupone que a menor coste, por lo que las diferencias del CEI frente al mismo se incrementarán aún más y consolidarán la conclusión de alternativa menos eficiente.
Es imposible calcular el CEI de todas las alternativas de tratamiento posibles en el contexto de esta evaluación, ya que existen muchas incertidumbres relativas a la eficacia de algunas posibles alternativas como la combinación RB (estudio MaBLe en marcha), la eficacia comparativa de OfB (sólo un estudio reducido en fase II) y también relativas a los resultados de eficacia del ibrutinib (estudio RESONATE sólo con 12 meses de seguimiento, sin haber alcanzado mediana de SLP).
También hay que tener en cuenta que no se dispone de ningún dato maduro sobre mejoras en la supervivencia global, y que el estudio CLL5 realizado en mayores de 65 años cifra la supervivencia de mayores de 65 años sólo tratados con clorambucilo en más de 5 años10.
Las consideraciones anteriores podrían variar mucho si la opción más aceptable de 2ª línea fuera el ibrutinib, dado que el precio tan elevado del mismo (5.250-5.265 €/mes) pudiera hacer aceptable y costo-eficiente cualquier medicamento que presentara una demora en el tiempo de escalamiento de líneas de tratamiento por encima de los 4-5 meses.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en Asturias

Tabla 16.- Estimación de gasto directo por compra de obinutuzumab en Asturias			
ESTIMACIONES	**Asturias**		
Población de referencia por CCAA (habitantes) **≥ 65 años**			
ESTIMACION DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO 1º año			
Prevalencia CLL ≥ 65 años: 30/100.000			
Candidatos a 1ª línea tratamiento (67%)			
No susceptibles de tratamiento con fludarabina (56%)			
Sin delecciones cromosómicas (5-10%), y posibles candidatos a anti CD20			
	GClb 6 ciclos	**RClb 6 ciclos**	**OfClb 6 ciclos**
Coste de tratamiento medicamento			
Coste diferencial por tratamiento a precio financiado	-		
ESTIMACION DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO 2º año y sucesivos (sólo nuevos tratamientos, no retratamientos)			
Incidencia CLL: 1-4,5/100.000[3]			
Posibles candidatos 1ª línea de tratamiento (67%)			
No susceptibles de tratamiento con fludarabina (56%)			
Sin delecciones cromosómicas (5-10%) y candidatos a tratamiento con anti-CD20			
	GClb 6 ciclos	**RClb 6 ciclos**	**OfClb 6 ciclos**
Coste de tratamiento medicamento			
Coste diferencial por tratamiento a precio financiado			

Interpretación. A partir de los datos de prevalencia (para el primer año) e incidencia de enfermedad (años sucesivos), se estima que en CCAA serán tratados entre X1 y X2 pacientes (primer año) y entre X3 y X4 pacientes (años sucesivos) con el nuevo fármaco.
El primer año, el coste anual adicional para la Comunidad serán de ....€. respecto a ofatumumab como alternativa, y sería de ...€ respecto a rituximab, que será superior en el caso de comercialización de su biosimilar.
En años sucesivos, las diferencias de coste directo (sólo tratamientos nuevos) será de ...€ respecto a ofatumumab y de ...€ respecto a rituximab , que será superior en el caso de comercialización de su biosimilar.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Obinutumab, así como ofatumumab y rituximab deben de administrarse en hospital de día, lo que empaña la comodidad del uso del fármaco asociado vía oral (clorambucilo) y el esquema de tratamiento incluye el uso de premedicación, aunque por un periodo de 6 meses. Bendamustina también debe administrarse en hospital de día.
Ibrutinib requieren administración crónica diaria durante periodos amplios de tiempo.
El hecho de la administración intravenosa puede resultar conveniente puesto que se controla directamente a nivel hospitalario las dosis recibidas y el cumplimiento estricto del tratamiento, que es limitado en el tiempo. La administración crónica diaria de la medicación, aunque sea oral, pue-

de resultar engorroso y complejo a personas de ciertas edades, y además susceptible de generar incertidumbres sobre el correcto cumplimiento

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

Las condiciones de administración de los anti-CD20 y de la bendamustina (intravenoso, en hospital de día) garantizan el conocimiento de un correcto cumplimiento del tratamiento.
Por su condición de medicamento oral de clorambucilo (e ibrutinib) cuya toma queda a cargo del paciente, no se puede garantizar tan estrictamente la correcta adherencia al tratamiento. Esto puede ser importante dadas las edades en las que se da esta y se trata la LLC, en las que los problemas cognitivos, sensoriales y necesidad de apoyo a la dependencia pueden condicionar el seguimiento adecuado de los tratamientos en domicilio y en los diversos tránsitos.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

- Obinutuzumab (Gazyvaro®, lab. Roche) es un anticuerpo monoclonal humano anti-CD20 aprobado en asociación con clorambucilo para uso en primera línea de tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de pacientes adultos cuyas comorbilidades no les permite ser candidatos a tratamientos con dosis completas de fludarabina. Otros medicamentos similares aprobados son el anticuerpo monoclonal humano ofatumumab (Azerra®, lab Novartis Europharm) y el murino rituximab (Mabthera, lab. Roche), con biosimilar ya autorizado por la EMA, pero aún no comercializado en España.

- El ensayo clínico pivotal para la aprobación en dicha indicación (CLL11), aún en curso, tiene dos fases, la primera de comparación frente a clorambucilo sólo, y la segunda frente a rituximab + clorambucilo. En la primer fase, tras un seguimiento de 42,4 meses, la mediana de SLP demuestra un beneficio de supervivencia libre de progresión frente a clorambucilo (31,1 vs 11,1), con datos de supervivencia global inmaduros. En la segunda fase, tras un tiempo de observación de 39,0 meses, también se observan ventajas en la mediana de SLP (28,7 vs 15,7). La principal crítica a este ensayo clínico es la dosis de clorambucilo, inferior a la utilizada en otros estudios, aunque no existe una posología estandarizada para el mismo.

- En el estudio CLL1 no se observan grupos de pacientes con diferencias de eficacia, y los datos para el subgrupo de pacientes con del(17p) no fueron significativos, por lo que no se considera una alternativa adecuada para este grupo de pacientes.

- Los efectos adversos del ensayo clínico CLL11 son significativamente más elevados que frente a clorambucilo y frente a R-Clb. Destaca por frecuencia y gravedad las reacciones infusionales (se pueden minimizar dividiendo la primera dosis en dos), y por frecuencia la neutropenia, trombocitopenia, leucopenia ITU, hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral y con menos frecuencia el carcinoma de células escamosas de piel como secundario.

- No existen comparaciones directas frente a ofatumumab en el mismo tipo de pacientes y las indirectas son muy cuestionables por las diferencias de los estudios que avalan su uso. En principio, la evidencia científica es superior para obinutumab que para ofatumumab, con pequeñas diferencias clínicas de eficacia, y mejor tolerabilidad para ofatumumab.

- Las guías de práctica clínica disponibles y actualizadas, consideran pertinente el tratamiento con anticuerpo anti-CD20 en primera línea de pacientes con comorbilidades y/o edad avanzada, entre otras opciones (bendamustina sóla o asociada, FRC a dosis bajas, idelalisib+ rituximab o ibrutinib).

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario.

- Los informes de posicionamiento terapéutico para obinutuzumab y ofitumumab (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, diciembre 2015) consideran que su elección debe realizarse según criterios de eficacia.

- Existen informes que avalan el coste-eficacia de obinutuzumab de diversos sistemas de salud (NICE, Escocia, Canadá) siempre y cuando se haya agotado la posibilidad de uso de bendamustina. No se realizan análisis frente a ofatumumab por las consideraciones metodológicas citadas.

- Los análisis propios para las variables continuas ofrecen los siguientes resultados:

  - el coste adicional estimado de obinutuzumab es de 15.045,12- 15.476,04€/año SLP, tomando el tratamiento de clorambucilo de referencia y 11.613,69-12.536,84€/año SLP, tomando RClb como referencia (a precio actual).
  - el coste adicional estimado de ofatumumab es de 8.208,39 €- 9.191,48€/año SLP tomando el tratamiento de clorambucilo de referencia (estudio COMPLEMENT 1, dosis superiores de clorambucilo, distintos pacientes)
  - el coste adicional de obinutuzumab frente clorambucilo para cada paciente con respuesta en SLP es de 72.225,6€, y 124.937€ frente a RClb .

- Los análisis propios extrapolando los análisis de los estudios de coste-eficacia más recientes publicados, utilizando los años de vida ajustados por calidad descritos, y únicamente los costes directos del medicamento a precio español notificado son:
  - El ICER de la combinación obinituzumab-Clb es de 27.443,63€ frente a rituximab-bendamustina, 17.973,57€ frente a rituximab-clorambucilo, 30.853,97€ frente bendamustina y 23.135,14 frente a Clb (dosis ensayo CLL). Estos datos pueden sufrir modificaciones por cambios de precio que pueden ser previsibles a corto-medio plazo para rituximab y clorambucilo.

  - El ICER El ICER de la combinación ofatumumab-Clb es de 15.884,63€ frente a clorambucilo (dosis ensayo COMPLEMENT1) es de 15.884,63.

- El coste del tratamiento con obinutuzumab en 1ª línea de CLL previsto para CCAA supondría tratamiento para X1-X2 pacientes el primer año, con un coste mínimo de ...€ y unos ... € como mínimo en los sucesivos, lo que no parece un gasto excesivo dado que la incidencia de pacientes candidatos a tratamiento es baja. No obstante, en comparación con sus alternativas (rituximab, y especialmente ofatumumab) el gasto se puede considerar muy elevado, especialmente si tenemos en cuenta que la tendencia es a un incremento de personas a tratar por la propia evolución demográfica, y la bajada de coste por comercialización de biosimilar de rituximab.

9.2 Decisión

Pendiente de reunión de CURMP

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Pendiente de reunión de CURMP

9.4 Plan de seguimiento

No procede

10. BIBLIOGRAFÍA

[1] Ficha técnica del producto. Gazyvaro. Disponible en [16.6.2016]: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594

[2] Blankart C R, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyögg J et al. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. Orphanet journal of rare diseases. 2013 [accedido 12/7/2016]; *8*(1): 1. Disponible en: https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-8-32

[3] Grupo de expertos para elaboración del informe a cargo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ofatumumab (Arzerra®) en el leucemia linfocítica crónica. Informe De Posicionamiento Terapéutico LLC/V2/18122015. 18 de diciembre de 2015. Accedido el 21 de junio de 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Ofatumumab-(arzerra)-aprobado-GCPT.pdf

[4] Dirección de Salud Pública, Consejería de Sanidad del Principado de Asturias. Registro hospitalario de tumores de Asturias. Memoria 2012 [accedido el 20/6/2016]. Disponible en: http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_SESPA/Memoria%20ReHoTu_2012.pdf

[5] Lee H Z, Miller B W, Kwitkowski V E, Ricci S, DelValle P, Saber H,Grillo J et al. US Food and drug administration approval: obinutuzumab in combination with chlorambucil for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Clinical Cancer Research. 2014*; 20*(15): 3902-3907.

[6] Haro J M, Tyrovolas S, Garin N, Diaz-Torne C, Carmona L, Sanchez-Riera L, et al.. The burden of disease in Spain: results from the global burden of disease study 2010. BMC medicine. 2014;*12*(1): 1.

[7] A. Cabanes B Pérez-Gómez N, Aragonés M, Pollán G, López-Abente. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975_2006_2010.pdf

[8] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015; *26*(suppl 5): v78-v84.

[9] Obinutuzumab en Leucemia Linfocítica crónica. Informe CFTdel Hospital Reina Sofía. 4 de abril de 2016 [accedido 22/6/2016]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_atencion_alprofesional/comision_farmacia/informes/obinutuzumab_hurs.pdf

[10] Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M et al. (2009). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2009; 114(16): 3382-3391.

[11] Vidal L, Gurion R, Ram R, Raanani P, Bairey O, Robak T et al. Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)–a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Leukemia & lymphoma. 2016; 1-11. doi:10.3109/10428194.2016.1154956

[12] Goede V, Hallek M. Towards improved frontline treatment of CLL in the elderly. The Lancet.2015;*385*(9980):1814-1815.
13 Agencia Española de medicamentos y Productos sanitarios. Idelalisib (▼Zydelig®): restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la revaluación europea del balance beneficio-riesgo. 28 de mayo de 2016 (accedido el 17/6/2016). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_05-idelalisib.htm

[14] Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, Skoetz N. Rituximab, ofatumumab y otros anticuerpos monoclonales anti-CD20 para la leucemia linfocítica crónica. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Issue 11. Art. No.: CD008079. DOI: 10.1002/14651858.CD008079

[15] Cramer, P., Isfort, S., Bahlo, J., Stilgenbauer, S., Döhner, H., Bergmann, et al. (2015). Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different firstline-and relapse-therapies: A metaanalysis of five prospective trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*, haematol-2015.

[16] Eichhorst, B., Cramer, P., & Hallek, M. (2016, April). Initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. In *Seminars in oncology* (Vol. 43, No. 2, pp. 241-250). WB Saunders.

[17] Lepretre S, Dartigeas C, Feugier P, Marty M, Salles G. Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies. Leukemia & Lymphoma. 2016;57(4): 852–865. http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2015.1085528

[18] Grupo de expertos para elaboración del informe a cargo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de obinituzumab (Gazyvaro®) en el leucemia linfocítica crónica. Informe De Posicionamiento Terapéutico LLC/V1/18122015. 18 de diciembre de 2015. Accedido el 20 de junio de 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-obinutuzumab-Gazyvaro.pdf

[19] Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20;370(12):1101-10.

[20] Clinicaltrials.gov. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1a) (accedido el 20/6/2016). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01010061?term=NCT01010061&rank=1&sect=X01256#all

[21] A Study of Rituximab With Chlorambucil or Chlorambucil Alone in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1b). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01998880?term=rituximab+and+CLL&rank=36&sect=X01256#all

[22] Goede V, Fischer K, Bosch F, Follows G, Frederiksen H, Cuneo A et al. 1733 Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia [comunicación a congreso ASH]. 57th Annual Meeting ASH. December 5, 2015. Disponible en: https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper80155.html

[23] Ladyzynski P, Molik M, Foltynski P. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer treatment reviews. 2015;, *41*(2): 77-93.

[24] Supplement to: Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370:1101-10. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984.

[25] pCODR Final Clinical Guidance Report – Obinutuzumab (Gazyva) for Chronic Lymphocytic Leukemia pERC Meeting: December 18, 2014; Early Conversion: January 27, 2015

[26] NCCN Clinical Guidelines Practice in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 5.2014 (internet). Non-Hodgkin´s Lymphomas [citado 28.10.2014]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.

[27] Marco J A G, Castellano P G, Jiménez J L, Herranz E R, Moral J L S, Casterá M J T et al. Guía de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Medicina Clínica. 2013; 141(4):175e1- 175 e8.
[28] MHDA CatSalut. Obinutuzumab. Cataluña: Diciembre 2015. http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_mhda/informes/Obinutuzumab/Informe-tecnic-CAMHDA-obinutuzumab.pdf
[29] Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús d'obinutuzumab en combinació amb clorambucil per al tractament de pacients adults amb leucèmia limfocítica crònica, no tractats prèviament i amb comorbiditats que fan que no sigui adequat un tractament basat en una dosi completa de fludarabina. Marzo 2016. http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_mhda/informes/Obinutuzumab/Dictamen-PHMHDA-obinutuzumab.pdf
[30] Owen C, Bence-Bruckler I, Chamakhi I, Toze C, Assaily W, Christofides A et al. A Canadian Perspective on the First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2015;15(6): 303-313.
[31] Hillmen P, Robak, T., Janssens, A., Babu, K. G., Kloczko, J., Grosicki, S et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet. 2015;385(9980):1873-1883.
[32] Fischer K, Cramer, P., Busch, R., Böttcher, S., Bahlo, J., Schubert, J. et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol., 2012; 30(26):3209-3216.
[33] Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati A M, Loscertales J, Herbrecht R et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phaseIII trial. Br J Haematol. 2012;159(1):67-77.
[34] Michallet AS, Aktan M, Schuh A, Widenius T, Johansson P, Raposo J et al. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: primary results from the randomized phase IIIb MaBLe study. Leuk Lymphoma. 2015; 56 (suppl 1)**:** abstract 88.
[35] Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet Oncology.2016; [in press] doi: 10.1016/ S1470-2045(16)30051-1.
[36] Hillmen P, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphoctic leukemia. J Clin Oncol. 2007; 25(35): 5616-5623.
[37] Byrd JC, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati A M, Loscertales J, Herbrecht R et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014; 371: 213-223.
[38] Furman RR, Sharman J P, Coutre S E, Cheson B D, Pagel J M, Hillmen P et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014; 370: 997-1007.
[39] Foon KA, Boyiadzis M, Land S R, Marks S, Raptis A, Pietragallo L et al. Chemoimmunotherapy with low dose fludarabine and cyclophsophamide and high dose rituximab in previously untreted patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2009;27(4):498-503.
[40] Foon KA, Mehta D, Lentzsch S, Kropf P, Marks S, Lenzner D et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2012; 119: 3184-3185.
[41] Freeman C L, Dixon M, Houghton R, Kreuzer K A, Fingerle-Rowson G, Herling M et al. Role of CD20 expression and other pre-treatment risk factors in the development of infusion-related reactions in patients with CLL treated with obinutuzumab. Leukemia. 2016;in press. doi:10.1038/leu.2016.41.
[42] Notas informativas de Medicamentos de uso humano, notas de seguridad. Idelalisib (▼Zydelig®): conclusiones de la revaluación europea de su balance beneficio-riesgo (Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo-PRAC1). Información para profesionales sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [web]. 12 de julio de 2016. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_14-idelalisib.htm
[43] Becker U, Briggs A H, Moreno S G, Ray J A, Ngo P, Samanta K. Cost-Effectiveness Model for Chemoimmunotherapy Options in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. Value in Health. 2016; in press..
[44] NICE. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. 2 June 2015 [accedido 20/5/2016]. Disponible en: http://www.nice.org.uk/guidance/ta343
[45] Scottish Medicines Consortium. Obinutuzumab 1,000mg concentrate for solution for infusion (Gazyvaro®). SMC No. (1008/14). 7 november 2014 [accedido el 28/6/2016]. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/obinutuzumab__Gazyvaro__FINAL_November_2014_for_website.pdf
[46] Paquete A, Miguel LS, Pereira C, Pinto CG. Cost-effectiveness analysis of obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) in Portuguese patients that are unsuitable for full-dose fludarabine based therapy**.** Value in Healt. 2015; 18 : A335 – A766.
[47] NICE. Ofatumumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. 2 June 2015 [accedido 20/5/2016]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta344
[48] Scottish Medicines Consortium. Ofatumumab 100mg and 1,000mg concentrate for solution for infusion (Arzerra®). SMC No. (1037/15). 10 april 2015 [accedido el 28/6/2016]. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ofatumumab_Arzerra_FINAL_April_2015_for_website.pdf
[49] Herring W, Pearson I, Purser M, Nakhaipour H R, Haiderali A, Wolowacz S et al. Cost Effectiveness of Ofatumumab Plus Chlorambucil in First-Line Chronic Lymphocytic Leukaemia in Canada. PharmacoEconomics. 2016; 34(1): 77-90.