

OBINUTUZUMAB

Miroli M. Augusto ¹

1-Hospital Churruca

augustomiroli@hotmail.com



**NUEVAS
DROGAS**

*Fecha de recepción: 24/03/2015
Fecha de aprobación: 30/03/2015*

HEMATOLOGÍA
Volumen 19 n° 1: 66-69
Enero-Abril 2015

Resumen

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo II anti-CD20 modificado en su porción FC por glicoingeniería con aumento de la Citotoxicidad Celular dependiente de Ac. y Muerte Celular Directa comparado con Rituximab. Recientemente fue aprobado por FDA para su uso en pacientes con LLC con comorbilidades en primera línea combinado con clorambucilo. Su toxicidad más frecuente son las Reacciones relacionadas a la Infusión y Neutropenia.

Palabras Claves: Obinutuzumab, Leucemia Linfática Crónica, Anticuerpos Monoclonales anti CD20.

Abstract

Obinutuzumab is a type II anti-CD20 humanized monoclonal antibody with modified FC fragment with increase antibody-dependent cellular cytotoxicity and direct cell death in comparison with Rituximab. It was recently FDA approved for its use in treatment-naive unfit CLL patients in combination with Clorambucil. Infusion related reactions and neutropenia are the most common adverse events.

Keywords: Obinutuzumab, CLL, Anti CD20 Monoclonal antibody.

Introducción

La proteína de membrana CD20 es un tetrámero que expresa dos porciones extracelulares por monómero. Su función no es conocida del todo pero se sabe que es un canal transportador de calcio, que intervendría en la señalización intracelular durante la activación del receptor del linfocito B (BCR). Constituye un óptimo target terapéutico para los síndromes linfoproliferativos B, ya que su expresión es exclusiva de los linfocitos B normales y patológicos, está presente en casi toda su ontogenia (excepto estadio pro-B y plasmocito), no se encuentra la molécula en estado soluble circulante y tiene una lenta velocidad de internalización^(1,2,3,4).

Rituximab, el primer anticuerpo monoclonal (ACM) quimérico anti-CD20 aprobado para las neoplasias B demostró, en combinación con quimioterapia, un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en Linfoma Folicular y Leucemia Linfática Crónica (LLC) y mayor tasa de curación en Linfoma Difuso a Grandes Células B (LDGCB)^(5,6,7,8). El mecanismo de acción por el que se produciría la actividad antilinfocitaria incluye: Citotoxicidad Celular dependiente de Anticuerpo (CCDA), Fagocitosis Celular dependiente de Anticuerpo (FCDA), Citotoxicidad dependiente de Complemento (CDC) y Muerte Celular Programada (MCP), que en el caso del Rituximab es apoptótica, dependiente de caspasas^(1,9).

Cragg M y colaboradores descubrieron distintas formas de unión de los ACM al antígeno CD20. Según esta forma de unión los dividieron en: *ACM tipo I* (ej: Rituximab y Ofatumumab) se unen fijando la molécula CD20 en balsas lipídicas de la membrana celular (microdominios ricos en fosfolípidos, colesterol y proteínas, de menor fluidez que su entorno que funcionarían de anclaje para la señalización intracelular) generando mayor unión de C1q y por lo tanto CDC y *ACM Tipo II* (ej: Tositumumab) que no fija CD20 en balsas lipídicas, con menor CDC y mayor MCP⁽¹⁰⁾. Obinutuzumab es el primer ACM humanizado de tipo II (no conjugado) en estudios de fase III, su porción FC fue modificada por glicoingeniería aumentando la CCDA en estudios preclínicos⁽¹¹⁾.

Farmacología

Obinutuzumab es un ACM IgG1k humanizado que deriva del ACM murino B-Ly1. Se une al antígeno

no CD20 en un sitio de unión similar al Rituximab (porción extracelular grande) levemente hacia la porción N terminal. Por su forma de unión es un ACM Tipo II, con menor CDC y mayor MCP en los modelos preclínicos. Su porción FC tendría dos atributos que le darían mayor citotoxicidad: por un lado su modificación por glicoingeniería, donde se eliminan residuos de fucosa dándole mayor afinidad al FCgR-IIIa (CD16) de las células efectoras (Linfocitos NK- Macrófagos) aumentando la CCDA; y una angulación en la zona visagra entre la porción variable y el primer dominio de la porción constante de aproximadamente 30° respecto a Rituximab lo que aumentaría la MCP^(4,11,12,13). La MCP que genera Obinutuzumab no es apoptótica ni autofágica, no depende de caspasas ni de BCL-2. Si bien todavía no es del todo comprendida se sabe que se genera polimerización de actina, con reclutamiento mitocondrial en zonas de contactos celulares (Linfocito B- Células Efectoras), aumento de permeabilidad lisosomal con liberación de catepsina y formación de radicales libres de oxígeno^(14,15).

En cuanto a la farmacocinética la eliminación se produce de una forma lineal y otra no lineal tiempo-dependiente con una vida media de 28 días. La velocidad de eliminación dependería de la carga tumoral siendo mayor en Linfoma del Manto y LLC que en Linfomas indolentes y LDGCB. La tasa de eliminación no se modificaría de forma relevante por la edad, sexo, superficie corporal, función renal ni hepática. La concentración sérica no estaría asociada a la seguridad, siendo aún desconocido si podría incidir en la eficacia clínica^(13,16).

Estudios preclínicos

In vitro Obinutuzumab demostró mayor muerte celular directa en distintas líneas celulares de Linfoma No Hodgkin (LNH) comparado con Rituximab. In vivo, en injertos xenogénicos murinos con células de LNH humano SUHDL-4 (modelo de LDGCB) demostró mayor reducción del volumen tumoral tanto en primera como en segunda línea (previamente tratados con Rituximab). La eficacia fue dosis dependiente. En primates la eliminación linfocitaria B fue mayor en bazo y ganglios linfáticos. En humanos voluntarios sanos y en muestras de pacientes con LLC la depleción B fue superior comparada con Rituximab^(11,13).

Estudios clínicos

Obinutuzumab en LLC

En un subanálisis del estudio GAUGUIN (fase 1/2) para pacientes con LLC recaídos/refractarios (rec/ref), se utilizó Obinutuzumab monodroga en dosis escaladas 400/1200 mg (n:13) y luego dosis fija de 1000 mg (n:20) en 8 ciclos cada 21 días, con RG alcanzada en 62% (fase 1) y 30% (fase 2), SLP de 10,7 meses (m) sin toxicidad limitante de dosis⁽¹⁷⁾.

La combinación con quimioterapia fue evaluada en un estudio de fase 1b en pacientes en primera línea con Fludarabina-Ciclofosfamida (n:21) y Bendamustina (n:20) con RG 62% vs 90% y RC en 2 vs 4 pacientes en ambos casos sin toxicidad limitante⁽¹⁸⁾.

Recientemente se publicaron los resultados del estudio CLL 11 (fase 3) del Grupo Alemán (GCSG) para pacientes en primera línea con comorbilidades (característica más parecida a la población con LLC diagnosticada en la práctica diaria). Estudio randomizado de dos etapas que enroló 781 pacientes con comorbilidades (CIRS mayor a 6 o clearance de creatinina menor de 70 ml/min). Los pacientes se dividieron en tres ramas: Clorambucilo (CLO) monodroga, Rituximab más CLO y Obinutuzumab más CLO. Dosis: CLO 0,5 mg/k D 1 y 15, Obinutuzumab 1000 mg EV D1-8-15 del ciclo 1 y D1 de ciclo 2.-6, Rituximab dosis usuales. Cada ciclo de 28 días. La mediana de edad fue de 73 años, mediana de CIRS 8. La SLP para Obinutuzumab más CLO vs CLO fue 26,7 meses vs 11,1 meses, Hazard Ratio (HR) 0,18 (P<0,001). Comparando Obinutuzumab más CLO vs Rituximab más CLO: SLP 26,7 m vs 15,2 m HR 0,39 (P<0,001), RG 78% vs 59% (P<0,001); RC 21% vs 7%; Enfermedad Mínima Residual: médula ósea 19,5% vs 2,6% y sangre periférica 37,7% vs 3,3% (ambos P<0,001). La mejor respuesta con Obinutuzumab más CLO se observó en todos los grupos de riesgo excepto en pacientes con del 17p¹⁹. Estos resultados llevaron a su aprobación por la FDA en Noviembre del 2013.

Obinutuzumab en LNH

En pacientes con LNH indolente rec/ref, Obinutuzumab en un esquema de monodroga en dosis ascendente (n:21) 50/100-1200/2000 mg por 8 ciclos cada 21 días obtuvo RG de 43%, con 5 pacientes en RC con buena tolerancia²⁰. Otro estudio (n:22; 7 ptes con LLC) con dosis ascendente en población similar por 4 dosis semanales y mantenimiento trimestral

por 2 años, no mostró toxicidad relevante limitante de dosis con eficacia satisfactoria⁽²¹⁾. La combinación con quimioterapia fue evaluada en 56 pacientes rec/ref con Linfoma Folicular combinando Obinutuzumab con CHOP ó FC, demostrando una RG mayor al 90% con RC de 40% y 50% respectivamente sin encontrar toxicidad inesperada⁽²²⁾. Estos resultados alentaron el desarrollo de estudios en fase 3. Actualmente se esperan los resultados del estudio GOYA en pacientes con LDGCB en primera línea comparando Obinutuzumab-CHOP con R-CHOP y del estudio GALLIUM en pacientes con LNH indolentes en primera línea comparativo con Rituximab más quimioterapia.

Toxicidad

los eventos adversos (EA) más frecuentes consisten en Reacciones Relacionadas a la Infusión (RRI), presentándose en la mayoría de los pacientes. La misma se presenta durante la primera infusión, no observándose en los estudios más representativos RRI de grado mayor o igual a 3 luego de la misma. En la publicación del estudio CLL 11 referido previamente se describen las reacciones adversas mayor o igual a grado 3 más frecuentes; para Obinutuzumab más CLO vs Rituximab más CLO vs CLO: RRI 21% vs 4%, Neutropenia 33% vs 28% vs 16%, Trombocitopenia 10% vs 4% vs 4%, Infecciones 12% vs 14% vs 14%, Mortalidad relacionada a EA: 4% vs 6% vs 9%, Mortalidad general 9% vs 15% vs 20. No hubo diferencias respecto al desarrollo de neoplasias luego de 6 meses de iniciado el tratamiento ni toxicidad inesperable. Sin embargo es necesario un seguimiento más prolongado para evaluar la posibilidad de EA raros tardíos^(13,19).

Conclusión

os resultados publicados hasta el momento muestran una eficacia promisorio con un perfil de toxicidad aceptable. Actualmente demostró beneficios en LLC en pacientes frágiles como primera línea. Se aguardan los resultados del resto de los estudios de fase 3 para poder establecer el lugar que este fármaco ocupará en la práctica oncohematológica.

Conflicto de Interés: he recibido honorarios por charla educativa de laboratorios Roche.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara haber recibido honorario por actividades académicas.

Bibliografía

1. Alduaij W, Illidge T. The future of anti-CD20 monoclonal antibodies: are we making progress?. *Blood*. 2011;117(11):2993-3001.
2. Pescovitz M. Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 859–866.
3. Leandro M. B-cell subpopulations in humans and their differential susceptibility to depletion with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15(Suppl1):S3
4. Klein C, Lammens A, Schafer W y col. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *mAbs* 2013, 5:1, 22–33.
5. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M y col. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005; 106:3725–3732.
6. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, y col. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 2008; 9:435–444.
7. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, y col. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1164–74.
8. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E y col. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116:2040–2045.
9. Maloney D. Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* 2012;366:2008-16.
10. Cragg M, Glennie M. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood*. 2004;103:2738-2743.
11. Mössner E, Brünker P, Moser S y col. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct. *Blood*. 2010;115(22): 4393-4402.
12. Niederfellner G, Lammens A, Mundigl O y col. Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies. *Blood* 2011; 118:358-67.
13. Cerquozzi S, Owen C. Clinical role of obinutuzumab in the treatment of naive patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biologics: Targets and Therapy* 2015;9 13–22.
14. Ivanov A, Beers S, Walshe C y col. Monoclonal antibodies directed to CD20 and HLA-DR can elicit homotypic adhesion followed by lysosome-mediated cell death in human lymphoma and leukemia cells. *J. Clin. Invest.* 2009, 119:2143–2159.
15. Honeychurch J, Alduaij W, Azizyan M y col. Antibody-induced nonapoptotic cell death in human lymphoma and leukemia cells is mediated through a novel reactive oxygen species-dependent pathway. *Blood*. 2012;119(15):3523-33.
16. Gibiansky E, Gibiansky L, Carlile DJ y col. Population Pharmacokinetics of Obinutuzumab (GA101) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-Hodgkin's Lymphoma and Exposure–Response in CLL. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* (2014) 3, e144
17. Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS y col. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood*. 2014;124(14):2196–2202.
18. Brown JR, O'Brien S, Kingsley CD y col. Safety and efficacy obinutuzumab (GA101) with fludarabine/cyclophosphamide (G-FC) or bendamustine (G-B) in the initial therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the phase 1b Galton trial (GA04779g). *Blood*. 2013;122(21):523.
19. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370(12):1101–1110.
20. Salles G, Morschhauser F, Lamy T y col. Phase 1 study results of the type II glycoengineered humanized anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab (GA101) in B-cell lymphoma patients. *Blood*. 2012;119(22):5126-5132.
21. Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA y col. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. *Blood*. 2012; 119(22):5118–5125.
22. John Radford, Andrew Davies, Guillaume Cartron, y col. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood*. 2013;122(7):1137-1143.