CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GAZYVA®. (Obinutuzumab).
Forma farmacéutica:	Concentrado para solución para infusión IV.
Fortaleza:	1000 mg/40 mL.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 40 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
Fabricante(s) del producto,ciudad(es), país(es):	1. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Penzberg, Alemania. 2. Fujifilm Diosynth Biotechnologies Denmark ApS, Hillerød, Dinamarca Ingrediente farmacéutico activo. 3. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Mannheim, Alemania. Producto terminado 4. F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD, Kaiseraugst, Suiza. Acondicionamiento secundario.
Número de registro sanitario:	B-15-098-L01-C
Fecha de inscripción:	12 de agosto del 2015.
Composición:	Cada bulbo (40 mL) contiene: Obinutuzumab 1000 mg L-Histidina L-Histidina clorhidrato monohidrato Dihidrato de trehalosa Poloxámero 188 Agua para inyección
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. No agitar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:
Leucemia linfocítica crónica:
GAZYVA® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Linfoma folicular:
GAZYVA® en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA®, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no hayan sido tratados previamente.

GAZYVA® en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA®, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que no hayan respondido o hayan presentado progresión de la enfermedad durante el tratamiento con rituximab o con un esquema que contuviera rituximab, o después del mismo.

Pretratamiento para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas (SLC) inducido por el glofitamab:
GAZYVA® está indicado como pretratamiento para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas (SLC) inducido por el glofitamab.

Nefritis lúpica:
GAZYVA® está indicado en pacientes adultos con nefritis lúpica (NL) activa que estén recibiendo el tratamiento habitual.

Lupus eritematoso sistémico:
GAZYVA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo que estén recibiendo el tratamiento habitual.

Contraindicaciones:
GAZYVA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al obinutuzumab o a alguno de los excipientes.

Precauciones:
Debe registrarse el nombre y el número de lote del producto administrado con objeto de mejorar la trazabilidad de las biomedicamentos.
Advertencias especiales y precauciones de uso:

Leucemia linfocítica crónica (LLC), Linfoma folicular (LF) y pretratamiento antes del glofitamab

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) observadas con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con GAZYVA® fueron reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que se produjeron fundamentalmente durante la infusión de los 1000 mg iniciales.

En los pacientes con LLC en los que se aplicaron las medidas combinadas para la prevención de las RRI (corticosteroide adecuado, analgésico/antihistamínico por vía oral, omisión de la

medicación antihipertensiva) se observó una incidencia reducida de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grado 3 - 4 (que se basaron en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación. Se deben adoptar medidas de mitigación para reducir las RRI (ver *Posología y modo de administración*). La incidencia y la intensidad de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente después de infundir los 1000 mg iniciales; la mayoría de los pacientes no presentaron RRI durante las administraciones posteriores de GAZYVA® (ver *Efectos indeseables*).

En la mayoría de los pacientes, independientemente de la indicación, las RRI fueron de grado leve o moderado y se pudieron controlar reduciendo la velocidad o suspendiendo transitoriamente la primera infusión, pero también se han notificado RRI graves y potencialmente mortales que obligaron a instaurar tratamiento sintomático. Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones alérgicas mediadas por la IgE (p. ej., la anafilaxia). Los pacientes con una carga tumoral elevada y/o con una cifra alta de linfocitos circulantes en la LLC (>25 x 10^9/L) pueden tener un riesgo elevado de sufrir RRI graves. Ver la información sobre la profilaxis en el apartado *Posología y modo de administración*, en la tabla 9 (Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión para las indicaciones de LLC, LF y las indicaciones del pretratamiento antes del glofitamab) se indica cómo tratar las RRI según el grado de la reacción.

Los pacientes no deberán recibir más infusiones de GAZYVA® si presentan:

- síntomas respiratorios agudos potencialmente mortales;
- una RRI de grado 4 (es decir, potencialmente mortal), o
- un segundo episodio de una RRI de grado 3 (prolongada/recurrente) (tras reanudar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos o pulmonares preexistentes durante toda la infusión y el periodo posterior a ella. Puede aparecer hipotensión durante las infusiones intravenosas de GAZYVA®, por lo que debe estudiarse la conveniencia de suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de comenzar cada infusión de GAZYVA® y no volver a administrarlos hasta una hora después de terminarla. Si el paciente presenta un riesgo agudo de crisis hipertensiva, deberán sopesarse los beneficios y los riesgos de suspender temporalmente la medicación antihipertensiva.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han identificado reacciones de hipersensibilidad de inicio inmediato (p. ej., anafilaxia) y de inicio tardío (p. ej., enfermedad del suero) en pacientes tratados con GAZYVA®. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante o después de una infusión (p. ej., los síntomas suelen aparecer en pacientes expuestos anteriormente y muy raras veces con la primera infusión), se debe dejar de administrar la infusión y suspender el tratamiento definitivamente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a GAZYVA® no deben recibir tratamiento con este medicamento (ver *Contraindicaciones*). Clínicamente la hipersensibilidad puede ser difícil de diferenciar de las reacciones relacionadas con la infusión.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han descrito casos de SLT durante el tratamiento con GAZYVA®. Los pacientes considerados

en riesgo de sufrir un SLT [p. ej., los que presenten una gran carga tumoral o altas cifras de linfocitos circulantes (> 25 x 10^9/L) o insuficiencia renal (ClCr <70 mL/min) o cualquier combinación de estas condiciones], deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y la administración de uricostáticos (p. ej., alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (p. ej., rasburicasa), antes de comenzar la infusión de GAZYVA® como se describe en el apartado *Posología y modo de administración*. Durante los primeros días del tratamiento se vigilará estrechamente a todos los pacientes a los que se considere en riesgo, centrándose especialmente en la función renal y en los valores de potasio y de ácido úrico. Se debe seguir cualquier guía adicional conforme a las prácticas habituales. Para tratar el SLT se deberá corregir las alteraciones hidroelectrolíticas, vigilar la función renal y el equilibrio hidroelectrolítico, y administrar tratamiento sintomático, incluida la diálisis, si está indicado.

Neutropenia
Se han descrito casos de neutropenia grave y potencialmente mortal, incluida la neutropenia febril, durante el tratamiento con GAZYVA®. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que sufran neutropenia, realizando análisis de laboratorio regularmente hasta que se resuelva. Si fuera necesario administrar tratamiento, se hará de acuerdo con las pautas locales, y se planteará la conveniencia de administrar factores estimulantes de las colonias de granulocitos (FECG). Si hay signos de infección concomitante, se instaurará el tratamiento que proceda. También pueden darse casos de neutropenia de inicio tardío (que aparecieron 28 días después de finalizar el tratamiento) o neutropenia prolongada (que persistieron más de 28 días después de haber finalizado o suspendido el tratamiento).

Trombocitopenia

Durante el tratamiento con GAZYVA® se han observado casos de trombocitopenia grave y potencialmente mortal, incluida la trombocitopenia aguda (que aparecieron en un plazo de 24 horas después de la infusión). También se han descrito eventos hemorrágicos mortales en el ciclo 1 en pacientes tratados con GAZYVA®. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los eventos hemorrágicos.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar la trombocitopenia, especialmente durante el primer ciclo; se realizarán regularmente análisis de laboratorio hasta que el acontecimiento se resuelva, y se planteará la conveniencia de retrasar la administración de la dosis en caso de trombocitopenia grave o potencialmente mortal. Se deja a discreción del médico responsable la decisión de transfundir hemoderivados (es decir, plaquetas) de conformidad con las prácticas del centro. También se debe tener en cuenta, sobre todo durante el primer ciclo, con el uso de cualquier medicamento administrado concomitantemente que pueda empeorar los eventos relacionados con la trombocitopenia, como los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes.

Alteraciones de la coagulación, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID)
Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes que recibieron obinutuzumab para el tratamiento del linfoma folicular y de la leucemia linfocítica crónica. En la mayoría de los casos, los eventos consistieron en alteraciones subclínicas (asintomáticas) de las plaquetas y de parámetros analíticos de la coagulación tras la primera infusión, con resolución espontánea por lo general para el día 8. En algunos casos, los eventos se asociaron a RRI o SLT. No se han encontrado factores de riesgo iniciales de CID específicos (ver *Efectos indeseables*).

Empeoramiento de trastornos cardíacos preexistentes

Se han observado arritmias (como fibrilación auricular y taquiarritmia), angina de pecho, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca en pacientes con cardiopatías de fondo que estaban recibiendo GAZYVA® (ver *Efectos indeseables*). Estos eventos pueden aparecer en el contexto de una RRI y a veces son mortales, por lo que es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Además, se debe hidratar con cuidado a estos pacientes para evitar una posible hipervolemia.

Infecciones

No debe administrarse GAZYVA® en presencia de una infección activa y se procederá con cautela al estudiar la posibilidad de usarlo en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recidivantes. Pueden producirse infecciones graves bacterianas, fúngicas o víricas (en este último caso, de nueva aparición o reactivaciones) durante el tratamiento con GAZYVA® o después de él. Se han notificado casos de infecciones mortales.

En los estudios en pacientes con LF, se observó una incidencia elevada de infecciones en todas las fases de dichos estudios, incluido el seguimiento; la mayor incidencia se observó durante el mantenimiento. En la fase de seguimiento, las infecciones de grado 3 - 5 se observaron más en los pacientes que recibieron GAZYVA® más bendamustina en la fase de inducción.

Reactivación de la hepatitis B

En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, incluido GAZYVA®, puede producirse la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en ocasiones da lugar a una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte (ver *Efectos indeseables*).

Antes de iniciar el tratamiento con GAZYVA® se deben realizar pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes. Como mínimo debe incluir el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo del núcleo del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con GAZYVA® a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y se les vigilará y tratará según las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con GAZYVA® (ver *Efectos indeseables*). Se planteará el diagnóstico de LMP en cualquier paciente que presente nuevas manifestaciones neurológicas o cambios de las manifestaciones neurológicas preexistentes. Los síntomas de la LMP son inespecíficos y pueden variar según la región del encéfalo afectada. Son frecuentes los síntomas motores propios de lesiones de las vías corticoespinales (p. ej., debilidad muscular, parálisis y trastornos sensitivos), las anomalías sensitivas, los síntomas cerebelosos y los defectos del campo visual. Pueden aparecer algunos signos o síntomas considerados «corticales» (como afasia y desorientación visual y espacial). La evaluación de la LMP comprende, entre otras medidas, la consulta con un neurólogo, una exploración mediante resonancia magnética nuclear (RMN) encefálica y una punción lumbar (para determinar si el líquido cefalorraquídeo contiene ADN del virus de JC). Se debe dejar de administrar el tratamiento con GAZYVA® mientras se esté investigando una posible LMP y suspenderlo

definitivamente si ésta se confirma. Si el paciente está recibiendo también quimioterapia o un tratamiento inmunodepresor, se debe estudiar la posibilidad de suspenderlos o reducir la dosis. Se remitirá al paciente a un neurólogo para que éste evalúe y trate la LMP.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos o atenuados tras el tratamiento con GAZYVA®, por lo que no se recomienda administrar vacunas de virus vivos durante el tratamiento y mientras las cifras de linfocitos B no se hayan normalizado.

Exposición intrauterina a GAZYVA® y vacunación de los lactantes con vacunas elaboradas con virus vivos:
Dada la posibilidad de depleción de los linfocitos B en lactantes cuyas madres han estado expuestas a GAZYVA® durante el embarazo, se debe consultar con el médico del niño respecto a la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos y el momento de aplicarlas. Se debe plantear la posibilidad de retrasar la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos de los lactantes cuyas madres hayan estado expuestas a GAZYVA® durante el embarazo hasta que la cifra de linfocitos B de los lactantes se encuentre dentro del intervalo normal (ver *Embarazo*).

Nefritis lúpica y lupus eritematoso sistémico

Infecciones
GAZYVA® no debe administrarse si existe una infección activa, y se procederá con cautela al plantear la posibilidad de usarlo en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas. Pueden producirse graves infecciones bacterianas, fúngicas o víricas (en este último caso, de nueva aparición o reactivaciones) durante el tratamiento con GAZYVA® y después de concluirlo. Se han notificado infecciones mortales en pacientes que recibieron GAZYVA® para el tratamiento de la NL y el LES.

Antes de iniciar el tratamiento con GAZYVA®, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo, se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con GAZYVA® a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben ser objeto de vigilancia y recibir tratamiento de acuerdo con las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis.

Neutropenia
Se han descrito casos de neutropenia grave y potencialmente mortal, incluida neutropenia febril, en pacientes que recibieron GAZYVA®. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que presenten neutropenia, realizando análisis periódicamente hasta que se resuelva. Si fuera necesario administrar tratamiento, se hará de acuerdo con las pautas locales, y se planteará la conveniencia de administrar factores estimulantes de las colonias de granulocitos. Si hay signos de infección concomitante, se instaurará el tratamiento que proceda.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)
En pacientes con NL y LES, las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) ocurrieron predominantemente durante la primera infusión de 1000 mg. Las RRI fueron generalmente de

leves (grado 1) a moderadas (grado 2) y se pudieron controlar ralentizando o deteniendo temporalmente la infusión (ver la tabla 10). Sin embargo, en pacientes con NL y LES también se notificaron RRI intensas (grado 3) y potencialmente mortales (grado 4) que requirieron tratamiento sintomático. Ver *Posología y modo de administración* para obtener información sobre la profilaxis.

Los pacientes no deben recibir más infusiones de GAZYVA® si presentan:
- síntomas respiratorios agudos potencialmente mortales,
- RRI de grado 4 (es decir, potencialmente mortales), o
- un segundo episodio de una RRI de grado 3 (prolongada o recidivante) (tras reanudar la primera infusión o durante una infusión posterior).

Durante toda la infusión y el periodo posterior a ella, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con afecciones cardiacas o pulmonares preexistentes. Durante las infusiones I.V. de GAZYVA®, los pacientes pueden presentar hipotensión arterial. Se debe considerar la interrupción de los tratamientos antihipertensivos desde 12 horas antes, durante cada infusión de GAZYVA® y hasta una hora después de la administración. Los pacientes con riesgo agudo de crisis hipertensiva deben ser evaluados para determinar los beneficios y riesgos de la interrupción de la medicación antihipertensiva.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
Se ha notificado LMP en pacientes que recibieron GAZYVA® para el tratamiento de la LLC y el LF (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso, LLC y LF y Efectos indeseables*), pero no en pacientes tratados con GAZYVA® en los estudios agrupados de la NL y el LES. Se debe suspender la administración de GAZYVA® durante la investigación de una posible LMP e interrumpirla permanentemente en caso de confirmarse la LMP. Se debe considerar también la interrupción o reducción del tratamiento inmunodepresor concomitante. Se deberá remitir al paciente a un neurólogo para que éste evalúe y trate la LMP.

Inmunización
No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos o atenuados después del tratamiento con GAZYVA®. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento y hasta la recuperación de los linfocitos B.

Exposición intrauterina a GAZYVA® y vacunación de los lactantes con vacunas de virus vivos:
Dada la posibilidad de disminución del número de linfocitos B en lactantes cuyas madres hayan estado expuestas a GAZYVA® durante el embarazo, se debe consultar con el médico del niño respecto a la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos y el momento de aplicarlas. Se debe plantear la posibilidad de retrasar la inmunización con vacunas de microorganismos vivos en lactantes cuyas madres hayan estado expuestas a GAZYVA® durante el embarazo hasta que la cifra de linfocitos B de los lactantes se encuentre dentro del intervalo normal (ver *Uso en embarazo y lactancia*).

Efectos indeseables:

Ensayos clínicos

<u>Leucemia linfocítica crónica (LLC) y Linfoma folicular (LF)</u>
Se llevaron a cabo ensayos clínicos en pacientes con diversas neoplasias hemáticas (p. ej., LLC

y LNH de baja malignidad) y a los que se había tratado con GAZYVA®, predominantemente en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP, clorambucilo o bendamustina). En este apartado, se presenta el perfil de seguridad observado en la población de los ensayos clínicos de aproximadamente 4900 pacientes (ver Ensayos clínicos/Eficacia).

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Reacciones relacionadas con la infusión, que son más frecuentes en los pacientes con LLC (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).
- Síndrome de lisis tumoral, que es más frecuente en los pacientes con una masa tumoral elevada, una cifra de linfocitos circulantes alta o insuficiencia renal (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).
- Trombocitopenia, que puede ser mortal en el ciclo 1 (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los diversos ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con GAZYVA® fueron las RRI, neutropenia, diarrea, estreñimiento y tos.

En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas asociadas al uso de GAZYVA® en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia en múltiples indicaciones. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla se encuentran en las siguientes categorías: muy frecuentes (≥10 %), frecuentes (≥1 % - <10 %) e infrecuentes (≥0,1 % - <1 %). Las reacciones adversas se agregan a la categoría apropiada de la tabla siguiente según la incidencia máxima (diferencia de ≥2 % en comparación con el correspondiente grupo comparativo) observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de categorías MedDRA (clase de órgano o sistema afectado).

Tabla 1. Reacciones adversas en LLC y LNH

Reacciones adversas (MedDRA) Clase de órgano o sistema	**Grados 3-5 %**	**Todos los grados %**	**Categoría de frecuencia (todos los grados)**
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacciones relacionadas con la infusión‡	21,2	71,6	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	46,8	50,7	Muy frecuente
Trombocitopenia	11,2	15,4	Muy frecuente
Anemia	6,9	12,4	Muy frecuente
Leucopenia	8,7	12,5	Muy frecuente
Neutropenia febril	6,6	7,0	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias altas	2,0	22,1	Muy frecuente
Sinusitis	1,0	12,3	Muy frecuente
Herpes zóster	1,6	11,0	Muy frecuente
Neumonía	5,4	10,9	Muy frecuente

Infección urinaria	2,9	11,8	Muy frecuente
Rinitis	<1	8,3	Frecuente
Rinofaringitis	<1	10,8	Muy frecuente
Faringitis	0	4,3	Frecuente
Herpes bucal	<1	6,3	Frecuente
Gripe	<1	5,2	Frecuente
Infección pulmonar	2,5	4,4	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	2,4	20,3	Muy frecuente
Astenia	1,0	11,8	Muy frecuente
Dolor torácico	<1	5,4	Frecuente
Fatiga	2,5	34,0	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	<1	30,8	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	<1	9,6	Frecuente
Congestión nasal	0	7,4	Frecuente
Rinorrea	0	3,9	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	1,0	7,4	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	1,8	4,2	Frecuente
Hiperuricemia	<1	3,7	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	<1	15,9	Muy frecuente
Dolor de espalda	<1	13,5	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	1,0	10,3	Muy frecuente
Dolor óseo	<1	5,3	Frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	<1	2,5	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	<1	14,3	Muy frecuente
Ansiedad	<1	6,2	Frecuente
Depresión	<1	4,7	Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Disuria	<1	2,7	Frecuente
Incontinencia urinaria	<1	2,9	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hipertensión	1,7	6,2	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Cifra disminuida de neutrófilos	2,1	2,1	Frecuente
Peso aumentado	0	2,1	Frecuente
Cifra disminuida de leucocitos	2,1	2,1	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Fibrilación auricular	1,1	2,6	Frecuente

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	1,2	2,1	Frecuente
Carcinoma basocelular	1,0	2,9	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	<1	32,4	Muy frecuente
Diarrea	2,5	28,4	Muy frecuente
Dispepsia	0	8,6	Frecuente
Hemorroides	<1	2,5	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	0	12,6	Muy frecuente
Prurito	<1	10,6	Muy frecuente
Eccema	0	2,9	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	<1	16,8	Muy frecuente

‡ Definido como cualquier evento adverso que se produjera durante la infusión o en las 24 horas siguientes.

Descripción de determinadas reacciones adversas:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Los síntomas asociados a RRI que se notificaron con mayor frecuencia (≥ 5 %) fueron: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, fatiga, escalofríos, pirexia, hipotensión arterial, rubefacción, hipertensión arterial, taquicardia, disnea y malestar torácico. También se han notificado casos de síntomas respiratorios, como broncoespasmo, irritación de laringe y garganta, sibilancias, edema laríngeo y de síntomas cardíacos, como la fibrilación auricular (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de RRI fue del 65 % en la infusión de los 1000 mg iniciales de GAZYVA® (20 % de los pacientes que sufrieron RRI de grados 3-4). En general, 7 % de los pacientes sufrieron una RRI que implicó la suspensión del tratamiento con GAZYVA®. La incidencia de RRI con las infusiones posteriores fue del 3 % con la segunda dosis de 1000 mg y del 1 % posteriormente. No se notificaron RRI de grados 3-5 después de las infusiones de los 1000 mg iniciales del ciclo 1.

En los pacientes en los que se aplicaron las medidas recomendadas para la prevención de RRI tal como se describe en el apartado *Posología y modo de administración*, se observó una disminución de la incidencia de RRI de todos los grados. Las tasas de RRI de grados 3-4 (basadas en un número relativamente pequeño de pacientes) fueron similares antes y después de aplicar las medidas de mitigación.

Linfoma no hodgkiniano

En el ciclo 1, la incidencia global de RRI fue mayor en los pacientes que recibieron GAZYVA® más quimioterapia que en los pacientes del grupo comparación. En los pacientes que recibieron GAZYVA® más quimioterapia, la mayor incidencia de RRI se registró el día 1, y disminuyó gradualmente en las infusiones posteriores. Esta tendencia decreciente se mantuvo durante el tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® solo.

En total, el 4 % de los pacientes sufrieron una reacción relacionada con la infusión que implicó la suspensión del tratamiento con GAZYVA®.

En el estudio MO40597, diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de infusiones breves (aproximadamente 90 minutos) de GAZYVA® después del ciclo 1 en pacientes con LF sin tratamiento previo, la incidencia, la gravedad y los tipos de síntomas de las RRI fueron similares a los observados en pacientes que recibieron infusiones administradas a la velocidad de infusión habitual.

Neutropenia e infecciones:
Leucemia linfocítica crónica
La incidencia de neutropenia fue mayor en el grupo tratado con GAZYVA® más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo; la neutropenia se resolvió espontáneamente o con el uso de factores estimulantes de las colonias de granulocitos. La incidencia de infección fue del 38 % en el grupo de GAZYVA® más clorambucilo y del 37 % en el grupo de rituximab más clorambucilo (se notificaron eventos de grados 3-5 en el 12 % y el 14 %, respectivamente; se notificaron eventos mortales en <1 % de los pacientes en ambos grupos de tratamiento). También se notificaron casos de neutropenia prolongada (2 % en el grupo de GAZYVA® más clorambucilo y 4 % en el grupo de rituximab más clorambucilo) y de neutropenia de inicio tardío (16 % en el grupo de GAZYVA® más clorambucilo y 12 % en el grupo de rituximab más clorambucilo) (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Linfoma no hodgkiniano
En el grupo de GAZYVA® más quimioterapia, la incidencia de neutropenia fue mayor que en el grupo de comparación con un riesgo elevado durante el periodo de inducción. La incidencia de neutropenia prolongada y de neutropenia de inicio tardío en el grupo de GAZYVA® más quimioterapia fue del 3 % y del 7 %, respectivamente. La incidencia de infección fue del 78 % en el grupo de GAZYVA® más quimioterapia (los eventos de grados 3-5 se registraron en el 22 % y los eventos mortales en el 3 % de los pacientes). En los pacientes que recibieron profilaxis con factores estimulantes de las colonias de granulocitos la incidencia de infecciones de grados 3-5 fue menor (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Trombocitopenia y eventos hemorrágicos:
Leucemia linfocítica crónica
La incidencia de trombocitopenia fue mayor en el grupo tratado con GAZYVA® más clorambucilo que en el grupo de rituximab más clorambucilo; especialmente durante el primer ciclo. El 4 % de los pacientes tratados con GAZYVA® más clorambucilo sufrieron una trombocitopenia aguda (que tuvo lugar en las 24 horas siguientes a la infusión de GAZYVA®) (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso).*
La incidencia total de eventos hemorrágicos fue similar en el grupo tratado con GAZYVA® y en el grupo que recibió rituximab. El número de eventos hemorrágicos mortales estaba equilibrado entre los grupos de tratamiento; sin embargo, todos los eventos en pacientes tratados con GAZYVA® se notificaron en el ciclo 1. No se ha establecido una relación clara entre la trombocitopenia y los eventos hemorrágicos.

Linfoma no hodgkiniano
La trombocitopenia fue más frecuente durante el ciclo 1 en el grupo que recibió GAZYVA® más quimioterapia. La trombocitopenia que tuvo lugar durante la infusión o en un plazo de hasta 24 horas después de que ésta concluyera (trombocitopenia aguda) se observó más frecuentemente

en pacientes tratados con GAZYVA® más quimioterapia que en el grupo de comparación pertinente. La incidencia de eventos hemorrágicos fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los eventos hemorrágicos y los eventos hemorrágicos de grados 3-5 se registraron en el 12 % y el 4 % de los pacientes, respectivamente. Aunque los eventos hemorrágicos mortales afectaron a menos del 1 % de los pacientes, ninguno de estos eventos adversos mortales tuvo lugar en el ciclo 1.

Alteraciones de la coagulación, incluida la coagulación intravascular diseminada (CID)
Se ha notificado casos de CID en pacientes que recibieron obinutuzumab para el tratamiento del linfoma folicular y de la leucemia linfocítica crónica. En algunos casos, los eventos se asociaron a RRI o SLT. No se han identificado factores de riesgo iniciales de CID específicos. Se notificaron dos casos de CID (uno grave y otro no grave) en 2 pacientes de un total de 1135 pacientes tratados con obinutuzumab en los tres mayores ensayos comparativos patrocinados por la empresa y realizados en pacientes con LF y con LLC (CLL11/BO21004, GALLIUM/BO21223 y GADOLIN/GO01297/GAO4753g). Todos los eventos tuvieron lugar en los grupos de tratamiento con obinutuzumab; no se notificó ningún caso en los grupos comparativos. Todos los eventos se produjeron en el plazo de 1-2 días después de la primera infusión. Todos los pacientes prosiguieron el tratamiento (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con GAZYVA® (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Reactivación de la hepatitis B: Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con GAZYVA® (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Empeoramiento de afecciones cardíacas preexistentes: Se han notificado eventos cardíacos mortales en pacientes tratados con GAZYVA® (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Perforación gastrointestinal: Se ha referido casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con GAZYVA®, principalmente en el LNH.

Tratamiento de mantenimiento de los pacientes con LNH de baja malignidad
En el estudio GAO4753g, los pacientes del grupo de la bendamustina recibieron únicamente 6 meses de tratamiento de inducción, mientras que los pacientes del grupo de GAZYVA® más bendamustina siguieron bajo tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® después del período de inducción. Durante el período de mantenimiento con GAZYVA®, las reacciones adversas más frecuentes fueron las siguientes: tos (20,3 %), neutropenia (12,7 %), infecciones de las vías respiratorias altas (12,0 %), diarrea (10,1 %), bronquitis (9,5 %), sinusitis (9,5 %), náuseas (8,9 %), fatiga (8,9 %), reacciones relacionadas con la infusión (8,2 %), infecciones urinarias (7,0 %), rinofaringitis (7,0 %), pirexia (7,0 %) , artralgia (6,3 %), vómitos (5,7 %), exantema (5,7 %), neumonía (5,1 %), disnea (5,1 %) y dolor en extremidad (5,1 %). Las reacciones adversas de grado 3-5 más frecuentes fueron las siguientes: neutropenia (10,8 %), neutropenia febril (1,9 %) y anemia, trombocitopenia, neumonía, sepsis, infección de las vías respiratorias altas e infección urinaria (todas ellas con una frecuencia del 1,3 %).

Alteraciones analíticas
Poco después de la primera infusión de GAZYVA® se ha observado una elevación transitoria de las enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina).

Para obtener más información, veáse el apartado sobre *Efectos indeseables, Neutropenia y Trombocitopenia*.

Nefritis lúpica (NL) y lupus eritematoso sistémico (LES)

Resumen del perfil de seguridad

NL

La seguridad y la eficacia de GAZYVA® en pacientes con nefritis lúpica de clase III o IV de ISN/RPS de 2003, con o sin nefritis lúpica de clase V concomitante, se han evaluado en el estudio REGENCY, con el respaldo de los datos clínicos del estudio NOBILITY, hasta la semana 76.

REGENCY (CA41705) es un estudio de fase III en el que participaron 136 pacientes tratados con GAZYVA® más un tratamiento de referencia consistente en micofenolato mofetilo (MMF) y corticoesteroides (ver *Ensayos clínicos/Eficacia*).

NOBILITY (WA29748) es un estudio de fase II que incluyó a 64 pacientes tratados con GAZYVA® más un tratamiento de referencia consistente en MMF/ácido micofenólico (MPA) y corticosteroides.

Las reacciones adversas a la medicación observadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos de pacientes que recibieron GAZYVA® para la nefritis lúpica fueron infección de las vías respiratorias altas, Covid-19 e infección urinaria.

LES

ALLEGORY (CA42750) fue un estudio de fase III en el que se evaluaron la seguridad y la eficacia en 151 pacientes con LES tratados con GAZYVA® más un tratamiento habitual consistente en un antipalúdico (hidroxicloroquina, cloroquina o quinacrina), un inmunodepresor convencional (azatioprina, metotrexato o micofenolato) y/o corticoesteroides orales (CO) (ver *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Las reacciones adversas a la medicación observadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con GAZYVA® para el LES fueron infección respiratoria de vías altas, infección urinaria y reacciones relacionadas con la infusión.

Tabla 2. Reacciones adversas en la NL y el LES

Reacción adversa (MedDRA) Categoría SOC	**NL n = 200**		**LES n = 151**	
	Incidencia (%)	**Frecuencia (cualquier grado)**	**Incidencia (%)**	**Frecuencia (cualquier grado)**
Infecciones e infestaciones				
Infección de vías	29,0	Muy frecuente	35,8	Muy frecuente

respiratorias altas				
Covid-19	22,5	Muy frecuente	6,0	Frecuente
Infección urinaria	21,0	Muy frecuente	19,2	Muy frecuente
Bronquitis	14,0	Muy frecuente	-[a]	-
Neumonía	9,5	Frecuente	3,3	Frecuente
Herpes simple	2,5	Frecuente	-	-
Tuberculosis pulmonar	-	-	2,0	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción relacionada con la infusión	13,5	Muy frecuente	11,3	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	14,0	Muy frecuente	6,6	Frecuente

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (ver la tabla 2) en pacientes con NL y LES se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se asigna según la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000) o de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Descripción de determinadas reacciones adversas

NL

Infecciones
Se notificaron infecciones en el 72,0 % de los pacientes del grupo de GAZYVA®, frente al 61,7 % de los pacientes del grupo de placebo. Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron las de vías respiratorias altas y bajas. Se notificaron eventos de infecciones de grado 3-5 en el 11,5 % de los pacientes del grupo de GAZYVA®, frente al 9,8 % de los pacientes del grupo de placebo. Se notificaron eventos mortales de infección en el 1 % de los pacientes del grupo de GAZYVA®, frente al 0,5 % de los pacientes del grupo de placebo (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).
Neutropenia

Se notificaron neutropenia y eventos relacionados en el 14,0 % de los pacientes del grupo de GAZYVA®, frente al 6,2 % de los pacientes del grupo de placebo. Se notificó neutropenia de grado 3-4 en el 7 % de los pacientes tratados con GAZYVA®, frente al 0,5 % de los pacientes del grupo de placebo. La mayoría de los eventos de neutropenia y eventos relacionados se resolvieron/mejoraron espontáneamente o con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Reacciones relacionadas con la infusión

Se notificaron RRI en el 13,5 % de los pacientes del grupo de GAZYVA®, frente al 10,4 % de los pacientes del grupo de placebo. Las RRI en ambos grupos fueron predominantemente de grado 1-2 y ocurrieron durante o después de la primera infusión. Se notificaron RRI de grado 3-4 en el 1,5 % de los pacientes del grupo de GAZYVA®, frente al 0,5 % de los pacientes del grupo de placebo. Todos los eventos de grado 3-4 ocurrieron durante o después de la primera o la segunda infusión. La incidencia y la intensidad de las RRI disminuyeron con las infusiones posteriores. No se notificaron RRI de grado 5 (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

En el estudio REGENCY, los signos/síntomas de RRI más frecuentes fueron cefalea, náuseas y vómitos. En el estudio NOBILITY, los síntomas de RRI más frecuentes fueron pirexia y taquicardia.

LES

Infecciones

Se notificaron infecciones en el 68,2 % de los pacientes del grupo de GAZYVA® frente al 54,3 % de los del grupo de placebo. Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron infección respiratoria de vías altas e infección urinaria. Se notificaron eventos de infección de grado 3-5 en el 6,6 % de los pacientes del grupo de GAZYVA® frente al 4,6 % de los pacientes del grupo de placebo. Se notificaron eventos de infección mortales en el 0,7 % de los pacientes del grupo de GAZYVA® frente al 0,7 % de los pacientes del grupo de placebo (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Neutropenia

Se notificaron neutropenia y eventos relacionados en el 6,6 % de los pacientes del grupo de GAZYVA® frente al 4,0 % de los pacientes del grupo de placebo. Se notificó neutropenia de grado 3-4 en el 2,0 % de los pacientes tratados con GAZYVA® frente al 1,4 % de los pacientes del grupo de placebo. La mayoría de los eventos de neutropenia y eventos relacionados se resolvieron/mejoraron espontáneamente o con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).

Reacciones relacionadas con la infusión

Se notificaron RRI en el 11,9 % de los pacientes del grupo de GAZYVA® frente al 3,3 % de los pacientes del grupo de placebo. Las RRI en ambos grupos fueron predominantemente de grado 1-2 y ocurrieron durante o después de la primera infusión. Se notificaron RRI de grado 3-4 en el 2,6 % de los pacientes del grupo de GAZYVA® frente al 0,7 % de los pacientes del grupo de placebo. Todas las RRI de grado 3-4 en el grupo de GAZYVA® se produjeron durante/después de la primera infusión. La incidencia y la intensidad de las RRI disminuyeron con las infusiones posteriores. No se notificaron RRI de grado 5 (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*). Los signos o síntomas de RRI más comunes fueron disnea, dolor de cabeza y escalofríos.

Posología y modo de administración:
General

La sustitución de GAZYVA® por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

GAZYVA® debe administrarse en infusión intravenosa (I.V.) a través de una vía exclusiva, en un entorno donde se cuente con un equipo completo de reanimación y esté disponible de forma inmediata y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado. Las infusiones de GAZYVA® no deben administrarse en infusión rápida o en bolo intravenoso. Como vehículo de la infusión debe utilizarse una solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9 % *(*ver *Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto).*

Profilaxis y premedicación del síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se considera que los pacientes con una gran carga tumoral y/o una cifra de linfocitos circulantes alta (> 25 x 10^9/L) y/o insuficiencia renal (ClCr <70 mL/min), corren el riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral (SLT) y deben recibir tratamiento profiláctico. La profilaxis debe consistir en la hidratación adecuada y en la administración de uricostáticos (p. ej., alopurinol) o alguna alternativa apropiada, como una urato-oxidasa (p. ej., rasburicasa) antes de comenzar la infusión de GAZYVA® según la práctica habitual *(ver Advertencias especiales y precauciones de uso).* Si se considera pertinente, los pacientes seguirán recibiendo profilaxis repetida antes de cada infusión posterior.

Profilaxis y premedicación para prevenir las reacciones relacionadas con la infusión (RRI)
En la tabla 3 se detalla la premedicación para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión *(ver Advertencias especiales y precauciones de uso).* La premedicación con corticoesteroides es recomendable en los pacientes con LF. La premedicación con corticoesteroides es obligatoria en los pacientes con LLC durante la primera infusión, en los pacientes con NL y LES y en los pacientes que reciban GAZYVA® como pretratamiento antes de administrarles el glofitamab.
En la tabla 3 se describe la premedicación que debe administrarse en las siguientes infusiones y otro tipo de premedicación.
Al administrar las infusiones intravenosas de GAZYVA® puede producirse hipotensión arterial como síntoma de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). En consecuencia, se planteará no administrar la medicación antihipertensiva en las 12 horas anteriores a la infusión, durante cada infusión de GAZYVA® y en la primera hora después de la administración *(ver Advertencias especiales y precauciones de uso).*

Tabla 3. Premedicación que debe administrarse antes de la infusión de GAZYVA® para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión

Indicación/Día del ciclo de tratamiento	Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Forma de administración
Ciclo 1: LLC Día 1 Día 2 LF Día 1	Todos los pacientes	Corticosteroide I.V.[1,2]	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA®.
		Analgésico/antipirético por vía oral [3]	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA®.
		Antihistamínico[4]	
Todas las infusiones posteriores: LLC y LF	Pacientes sin RRI durante la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral[3]	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA®.
	Pacientes con una RRI (grado 1 o 2) con la infusión anterior	Analgésico/antipirético por vía oral[3]	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA®.
		Antihistamínico[4]	
	Pacientes con una RRI de grado 3 con la infusión anterior O Pacientes con una cifra de linfocitos >25 x 10^9/L antes del siguiente tratamiento	Corticosteroide I.V.[1]	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA®.
		Analgésico/antipirético por vía oral[3]	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA®.
		Antihistamínico[4]	
Pretratamiento con GAZYVA® para reducir el riesgo de SLC inducido por el glofitamab	Todos los pacientes	Corticosteroide I.V.[1]	Ha de concluir al menos 1 hora antes de la infusión de GAZYVA®.
		Analgésico/antipirético por vía oral[3]	Al menos 30 minutos antes de la infusión de GAZYVA®.
		Antihistamínico[4]	
NL y LES	Todos los pacientes	Corticoesteroide I.V.[5]	Completado entre 30 y 60 minutos antes de la infusión de GAZYVA®. *A partir de la dosis 6, solo se debe administrar un corticoesteroide por vía intravenosa a pacientes que hayan experimentado una RRI en la infusión anterior.*
		Analgésico/antipirético oral[6]	
		Antihistamínico[4]	

[1]100 mg de prednisona / prednisolona I.V. o 20 mg de dexametasona I.V. u 80 mg de metilprednisolona I.V. No debe utilizarse hidrocortisona porque no se ha demostrado que reduzca

las tasas de RRI.

[2] *Si se administra un esquema de quimioterapia que contenga un corticosteroide el mismo día que GAZYVA®, el corticosteroide puede administrarse por vía oral si se hace al menos 60 min antes de la infusión de GAZYVA®, en cuyo caso no es necesaria la administración de un corticosteroide I.V. adicional como premedicación.*

[3] *Por ejemplo, 1000 mg de acetaminofén/paracetamol.*

[4] *Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.*

[5] *80 mg de metilprednisolona I.V.*

[6] *650-1000 mg de paracetamol*

Dosis habitual

Leucemia Linfocítica Crónica (en combinación con clorambucilo[1])

Ciclo 1

La dosis recomendada de GAZYVA® es de 1000 mg administrados durante el día 1 y el día 2, así como el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento de 28 días tal como se muestra en la tabla 4.

Deben prepararse dos bolsas de infusión para la primera dosis: 100 mg para la primera infusión y 900 mg para la segunda infusión. Si la administración de la dosis de 100 mg se concluye sin que sea preciso modificar la velocidad de infusión o sin interrupciones, la dosis de 900 mg puede administrarse el mismo día (sin retrasar la dosis), siempre que durante toda la infusión se cuente con el tiempo, las condiciones y la supervisión médica pertinentes. Si al administrar los 100 mg iniciales fuera necesario modificar la velocidad de infusión o interrumpir la administración, la infusión de la dosis de 900 mg se administrará al día siguiente (ver la tabla 4).

Ciclos 2-6

La dosis recomendada de GAZYVA® es de 1000 mg, administrados el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 28 días, tal como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA® en los pacientes con LLC

<table>
<tr><th colspan="2">Día del ciclo de tratamiento</th><th>Dosis de GAZYVA®</th><th>Velocidad de infusión
Consúltese en la tabla 9 el tratamiento de las RRI que se producen durante la infusión.</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Ciclo 1</td><td>Día 1</td><td>100 mg</td><td>Administre la infusión a razón de 25 mg/h durante 4 horas. No aumente la velocidad de infusión.</td></tr>
<tr><td>Día 2 o día 1 (continuación)</td><td>900 mg</td><td>Si no se produce ninguna RRI durante la infusión previa, se debe administrar a una velocidad de 50 mg/h.
Se puede aumentar escalonadamente la velocidad de la infusión por tramos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Si el paciente sufre una RRI durante la infusión previa, se comenzará la administración a una velocidad de 25 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Día 8</td><td>1000 mg</td><td rowspan="3">Si no se produce ninguna RRI durante la infusión previa administrada a una velocidad de infusión final ≥100 mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h para luego aumentar ésta por tramos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta alcanzar una velocidad máxima de 400 mg/h.
Si el paciente sufre una RRI durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Día 15</td><td>1000 mg</td></tr>
<tr><td>Ciclos 2– 6</td><td>Día 1</td><td>1000 mg</td></tr>
</table>

[1] Ver *Ensayos clínicos/Eficacia* para más información sobre la dosis de clorambucilo.

Dosis retrasadas u omitidas (LLC)

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA®, debe administrarse lo antes posible, sin esperar a la siguiente dosis prevista. Entre una dosis de GAZYVA® y la siguiente debe mantenerse el intervalo previsto.

Linfoma folicular

La dosis recomendada de GAZYVA® es de 1000 mg, administrados por vía I.V. tal como se indica en la tabla 5.

Linfoma folicular sin tratamiento previo

En los pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo, GAZYVA® debe administrarse con

quimioterapia del siguiente modo:

- Seis ciclos de 28 días en combinación con bendamustina[2] o,
- Seis ciclos de 21 días en combinación con CHOP, seguidos por 2 ciclos adicionales de GAZYVA® solo o,
- Ocho ciclos de 21 días en combinación con CVP.

Los pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento y que presenten una respuesta completa o parcial al tratamiento con GAZYVA® más quimioterapia seguirán recibiendo GAZYVA® (1000 mg) solo, como tratamiento de mantenimiento, cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

En los pacientes con linfoma folicular que han presentado una recidiva después del tratamiento con rituximab o con un esquema terapéutico que contenga rituximab, o aquellos que no responden a este tratamiento, GAZYVA® debe administrarse en 6 ciclos de 28 días en combinación con bendamustina[2].

Los pacientes con linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento que presenten una respuesta completa o parcial o tengan una enfermedad estable deben seguir recibiendo GAZYVA® solo, en dosis de 1000 mg, como tratamiento de mantenimiento una vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo de hasta 2 años.

GAZYVA® debe administrarse en el ciclo 1 a la velocidad de infusión habitual. (ver la tabla 5). Si el paciente no presenta RRI de grado ≥3 durante el ciclo 1, se puede administrar GAZYVA® en una infusión breve (aproximadamente 90 minutos) desde el ciclo 2 en adelante (ver la tabla 6).

Tabla 5. Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA® en los pacientes con LF

<table>
<tr><th colspan="2">Día del ciclo de tratamiento</th><th>Dosis de GAZYVA®</th><th>Velocidad de infusión
Consúltese en la tabla 9 el tratamiento de las RRI que se producen durante la infusión.</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Ciclo 1</td><td>Día 1</td><td>1000 mg</td><td>Se administra a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de hasta 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.</td></tr>
<tr><td>Día 8</td><td>1000 mg</td><td rowspan="3">Si no se produce ninguna RRI o se produce una RRI de grado 1 durante la infusión previa administrada a una velocidad de infusión final ≥100 mg/h, las infusiones pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 min hasta alcanzar una velocidad máxima de 400</td></tr>
<tr><td>Día 15</td><td>1000 mg</td></tr>
<tr><td>Ciclos 2-6 o 2-8</td><td>Día 1</td><td>1000 mg</td></tr>
</table>

Mantenimiento	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta 2 años	1000 mg	mg/h. Si el paciente sufre una RRI de grado 2 o superior durante la infusión previa, se administrará a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

[2]Ver *Ensayos clínicos/Eficacia* para más información sobre la dosis de bendamustina.

Tabla 6. Infusión breve. Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA® en los pacientes con LF

Día del ciclo de tratamiento		**Dosis de GAZYVA®**	**Velocidad de infusión** Consúltese en la tabla 9 el tratamiento de las RRI que tienen lugar durante la infusión.
Ciclos 2-6 o 2-8	Día 1	1000 mg	Si no se ha producido ninguna RRI de grado ≥3 durante el ciclo 1: 100 mg/h durante 30 minutos y después 900 mg/h durante aproximadamente 60 minutos. Si durante la infusión breve previa se ha producido una RRI de grado 1 o 2 con síntomas en curso o una RRI de grado 3, se administrará el obinutuzumab a la velocidad de infusión habitual (ver la tabla 5).
Mantenimiento	Cada 2 meses hasta la progresión o hasta 2 años	1000 mg	

Dosis diferidas u omitidas (LF)

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA®, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se omitirá ni se esperará hasta la siguiente dosis prevista.
Si antes del día 8 del ciclo 1 o del día 15 del ciclo 1 se producen reacciones adversas que exijan retrasar el tratamiento, dichas dosis deben administrarse tras la resolución de las reacciones adversas. En tales casos, todas las visitas posteriores y el inicio del ciclo 2 se moverán para adaptarse al retraso del ciclo 1.
Durante el mantenimiento, se debe mantener el esquema posológico original en las dosis subsiguientes.

Pretratamiento con GAZYVA® para reducir el riesgo de SLC inducido por el glofitamab
La dosis recomendada para el pretratamiento es una dosis única de 1000 mg de GAZYVA® administrada por vía I.V. 7 días antes de iniciar el tratamiento con glofitamab. Para obtener más

información, consúltese la ficha técnica del glofitamab.
Administrar GAZYVA® a una velocidad de 50 mg/h. Se puede aumentar la velocidad de infusión a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

Nefritis lúpica y lupus eritematoso sistémico
La dosis recomendada de GAZYVA® es de 1000 mg, administrados por vía I.V., tal como se indica en la tabla 7.

Tabla 7. Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA® en pacientes con nefritis lúpica y lupus eritematoso sistémico

Número de dosis	***Momento del tratamiento***	***Dosis***	***Velocidad de infusión***
1	Infusión inicial	1000 mg	Administrar a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión se puede aumentar de forma escalonada en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Para el manejo de las RRI que se produzcan durante la infusión, ver la tabla 10.
2	Semana 2 (dos semanas después de la dosis 1)	1000 mg	Administrar a una velocidad de 100 mg/h. La velocidad de infusión se puede aumentar de forma escalonada en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.
3	Semana 24	1000 mg	
4	Semana 26 (dos semanas después de la dosis 3)	1000 mg	
5* y posteriores	Cada 6 meses	1000 mg	

*La dosis 5 debe administrarse seis meses después de la dosis 4.

Los pacientes que no experimenten reacciones relacionadas con la infusión de grado ≥3 durante la infusión anterior pueden recibir GAZYVA® como una infusión breve (aproximadamente 90 minutos) desde la dosis 2 en adelante (ver la tabla 8), con premedicación continua.

Tabla 8. 1Infusión breve. Dosis y velocidad de infusión de GAZYVA® en pacientes con nefritis lúpica y lupus eritematoso sistémico

Número de dosis	*Velocidad de infusión*
1	Ver la tabla 7.
2 y posteriores (si no hubo RRI de grado 3 o superior durante la infusión anterior)	100 mg/h durante 30 minutos y, seguidamente, 900 mg/h durante aproximadamente 60 minutos. Si se produjo una RRI de grado 1-2 con síntomas persistentes o una RRI de grado 3 o superior durante la infusión breve anterior, administrar GAZYVA® a la velocidad de infusión normal (ver la tabla 7).

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de GAZYVA®, se deberá administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta la siguiente dosis prevista. El esquema de administración se adaptará para mantener el intervalo adecuado entre dosis.

Ajustes posológicos durante el tratamiento (todas las indicaciones)

No se recomienda reducir la dosis de GAZYVA®.
El tratamiento de las reacciones adversas sintomáticas (entre ellas, las RRI) se indica en la tabla 9 y 10y en el apartado *Advertencias especiales y precauciones de uso.*

Tabla 9. Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión para las indicaciones de LLC, **LF y las indicaciones del pretratamiento antes del glofitamab**

Grado 4 (potencialmente mortales)	Se debe detener la infusión y suspender permanentemente el tratamiento.
Grado 3 (graves)	• Se debe interrumpir temporalmente la infusión y tratar los síntomas. o En los pacientes que presenten RRI de grado 3 durante una infusión convencional, cuando hayan remitido los síntomas, se reanudará la infusión a una velocidad que sea como máximo la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estuviera utilizando en el momento en que se produjo la RRI). Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (ver tablas 4 para LLC y tabla 5 para el LF). En los pacientes que reciben GAZYVA® como pretratamiento antes de iniciar el tratamiento con glofitamab, el aumento escalonado se puede reanudar a razón de 50mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

	o En los pacientes con LF que presenten RRI de grado 3 durante una infusión breve, tras la resolución de los síntomas se puede reanudar la infusión a una velocidad que no sea superior a la mitad de la velocidad previa (la velocidad que se estuviera usando en el momento en que se produjo la RRI) ni superior a 400 mg/h. Si se puede realizar toda la infusión sin que el paciente presente una RRI de grado 3, la siguiente infusión debe administrarse a la velocidad habitual. o En los pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más. • Se debe interrumpir la infusión y suspender permanentemente el tratamiento si el paciente sufre por segunda vez una RRI de grado 3.
Grado 1-2 (leves y moderadas)	• Se reducirá la velocidad de infusión y se tratarán los síntomas. • Cuando se hayan resuelto los síntomas, se continuará la infusión. • Si el paciente no sufre ningún otro síntoma de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento (ver la tabla 4, 5 y 6) En los pacientes que reciben GAZYVA® como pretratamiento antes de iniciar el tratamiento con glofitamab, el aumento escalonado se puede reanudar a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. • En los pacientes con LLC que reciben la dosis del día 1 del ciclo 1 dividida en 2 días, la velocidad de infusión del día 1 puede aumentarse hasta 25 mg/h al cabo de 1 hora, pero sin aumentarla más.

*(*Ver *Advertencias especiales y precauciones de uso, Reacciones relacionadas con la infusión)*

Tabla 10. Pautas para la modificación de la velocidad de infusión en caso de reacciones relacionadas con la infusión en las indicaciones de NL y LES

Grado 4 (potencialmente mortales)	• Detener la infusión y suspender permanentemente el tratamiento.
Grado 3 (intensas)	• Interrumpir temporalmente la infusión y tratar los síntomas. o En el caso de los pacientes que experimenten RRI de grado 3 tras la resolución de los síntomas, reiniciar la infusión a una velocidad no superior a la mitad de la velocidad anterior (la velocidad utilizada en el momento en que se produjo la RRI). Si el paciente no experimenta más síntomas de RRI, se podrá reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión a los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis de tratamiento.

	o Si el paciente presenta por segunda vez una RRI de grado 3, interrumpir la infusión y suspender permanentemente el tratamiento.
Grado 1-2 (leves y moderadas)	• Reducir la velocidad de infusión a la mitad de la velocidad utilizada en el momento de la reacción y tratar los síntomas. • Una vez resueltos los síntomas, mantener la infusión a la velocidad reducida durante otros 30 minutos. • Si el paciente no presenta ningún otro síntoma de RRI, se podrá reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión según los incrementos e intervalos que sean apropiados para la dosis del tratamiento.

*(*Ver *Advertencias y precauciones generales, Reacciones relacionadas con la infusión)*

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en geriatría

No se necesitan ajustes posológicos en los pacientes con LLC, LF y LES que sean ≥ de 65 años (ver *Pautas posológicas especiales, Uso en geriatría*). No se han establecido la seguridad ni la eficacia de GAZYVA® en pacientes con NL ≥65 años (ver *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de GAZYVA® en pacientes con LLC, LF, NL y LES con insuficiencia renal grave (ver *Pautas posológicas especiales, Insuficiencia renal* y *Farmacocinética en poblaciones especiales).*

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA® en pacientes con insuficiencia hepática.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se ha realizado ningún estudio formal de interacción farmacológica, aunque se han llevado a cabo algunos subestudios de interacciones farmacológicas de GAZYVA® con bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona), FC (fludarabina, ciclofosfamida) y clorambucilo. La administración concomitante de GAZYVA® no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la bendamustina, de FC o de alguno de los componentes del régimen CHOP; por otra parte, no se observaron efectos aparentes de la bendamustina, FC, el clorambucilo o CHOP en la farmacocinética de GAZYVA®. No puede descartarse el riesgo de interacciones con otros medicamentos que el paciente esté recibiendo.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

GAZYVA® no debe administrarse durante el embarazo, salvo que los posibles beneficios para la madre justifiquen el riesgo para el feto. Las mujeres en edad de procrear deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con GAZYVA® y los 18 meses posteriores a éste (ver *Propiedades farmacocinéticas, Eliminación*). Se debe considerar la posibilidad de retrasar la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos en los lactantes cuyas madres hayan estado expuestas a GAZYVA® durante el embarazo, hasta que la cifra de linfocitos B de los lactantes vuelva a estar dentro del intervalo normal.

No se han realizado estudios en embarazadas. Un estudio de la función reproductora llevado a cabo en macacos cangrejeros no puso de manifiesto toxicidad embriofetal ni efectos teratógenos, pero sí determinó una depleción completa de los linfocitos B en las crías. Las cifras de linfocitos B se normalizaron y a los 6 meses de edad la función inmunitaria se había restablecido (ver *Datos no clínicos sobre seguridad y toxicidad para la función reproductora*). Además, la concentración sérica de GAZYVA® en las crías fue similar a la observada en las madres el día 28 después del parto, mientras que la concentración en la leche el mismo día fue muy baja, lo que indica que GAZYVA® atraviesa la barrera placentaria.

Lactancia

Dado que la IgG humana se secreta en la leche materna y se desconoce el potencial de absorción y daño para el lactante, se aconsejará a las mujeres que dejen de amamantar durante el tratamiento con GAZYVA® y los 18 meses posteriores a la última dosis (ver *Propiedades farmacocinéticas, Eliminación*). Estudios llevados a cabo en animales han demostrado que GAZYVA® se secreta en la leche materna (ver *Datos no clínicos sobre seguridad, Toxicidad para la función reproductora*).

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en geriatría

Leucemia linfocítica crónica

En el estudio fundamental en la LLC, el 46 % (156 de 336) de los pacientes tratados con GAZYVA® más clorambucilo eran ≥75 años (mediana de la edad de 74 años). Entre ellos se produjeron más acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos con desenlace mortal que entre los pacientes menores de 75 años. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes ≥75 años y los <75 años en lo que a la eficacia se refiere *(ver Ensayos clínicos/Eficacia).*

Linfoma no hodgkiniano

En los estudios fundamentales en el LNH de baja malignidad, los pacientes de 65 o más años presentaron más eventos adversos graves, y eventos adversos que implicaron la retirada o eventos adversos mortales que los pacientes menores de 65 años. No se observaron diferencias clínicamente importantes en cuanto a la eficacia.

Nefritis lúpica y lupus eritematoso sistémico
Los estudios clínicos en pacientes con NL (n = 1) o LES (n = 10) no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 o más años de edad para determinar si responden de manera diferente a los pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia renal
Leucemia linfocítica crónica
En el estudio fundamental en la LLC, el 27 % (90 de 336) de los pacientes tratados con GAZYVA® más clorambucilo tenían una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] <50 mL/min). Estos pacientes sufrieron más eventos adversos graves y eventos adversos mortales que los asociados a un ClCr ≥50 mL/min (ver *Pautas posológicas especiales* y *Farmacocinética en poblaciones especiales*). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con un ClCr <50 mL/min y los pacientes con un ClCr ≥50 mL/min en lo que a la eficacia se refiere. Se excluyó del estudio a los pacientes con un ClCr <30 mL/min (ver *Ensayos clínicos/Eficacia)*

Linfoma no hodgkiniano
En los estudios fundamentales en el LNH de baja malignidad, el 7,7 % de los pacientes (GAO4753g: 14 de 204) y el 5 % de los pacientes (BO21223: 35 de 698) tenían una insuficiencia renal moderada (ClCr <50 mL/min). Estos pacientes sufrieron más eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 a 5 y eventos adversos que implicaran la retirada del tratamiento (pacientes del estudio BO21223 solamente) que los asociados a un ClCr ≥50 mL/min (ver *Pautas posológicas especiales* y *Farmacocinética en poblaciones especiales*). Se excluyó de los estudios a los pacientes con un ClCr <40 mL/min (ver *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Nefritis lúpica y lupus eritematoso sistémico
No se han establecido la seguridad ni la eficacia de GAZYVA® en pacientes con disfunción renal intensa (ver *Pautas posológicas especiales* y *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Insuficiencia hepática
No se han determinado la seguridad ni la eficacia de GAZYVA® en pacientes con insuficiencia hepática.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:
No se han realizado estudios de los efectos de GAZYVA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes con síntomas relacionados con la infusión se les debe aconsejar que no conduzcan vehículos ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Sobredosis
No hay datos de sobredosis procedentes de ensayos clínicos en el ser humano. En los ensayos clínicos con GAZYVA® se han administrado dosis de entre 50 mg y 2000 mg por infusión. No se observó que la incidencia y la intensidad de las reacciones adversas notificadas en esos estudios dependieran de la dosis.

En los pacientes que reciban una sobredosis se interrumpirá la infusión o se reducirá de inmediato la infusión y se instaurará una estrecha vigilancia. Se tendrá en cuenta que deben realizarse hemogramas periódicos y que el riesgo de infección es mayor mientras haya depleción de linfocitos B.

Propiedades farmacodinámicas
Código ATC: L01FA03.
Grupo farmacoterapéutico:
L - agentes antineoplásicos e inmunomodulantes**,** L01 - agentes antineoplásicos**,** L01F - Anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco**,** L01FA - inhibidores de CD20.

Mecanismo de acción
GAZYVA® es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD20 de tipo II e isotipo IgG1, humanizado y modificado por glicoingeniería. Va dirigido específicamente contra el dominio extracelular del antígeno transmembrana CD20 presente en la superficie de los linfocitos pre-B y de los linfocitos B maduros, tanto malignos como no malignos, pero no así en la de los hemocitoblastos, los linfocitos pro-B, los plasmocitos normales u otros tejidos normales. La modificación del fragmento Fc de GAZYVA® mediante glicoingeniería determina que la afinidad de este anticuerpo por los receptores FcγRIII presentes en células inmunitarias efectoras como las células citolíticas naturales (NK) y los macrófagos y monocitos sea mayor que la de los anticuerpos no sometidos a dicha modificación.

En los estudios preclínicos se observó que GAZYVA® induce la muerte celular directa e interviene en los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y de fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA) por medio del reclutamiento de células efectoras del sistema inmunitario que expresan los receptores FcγRIII. Además, muestra una baja citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En modelos animales, GAZYVA® causa una profunda depleción de linfocitos B y muestra una gran eficacia antineoplásica. Comparado con los anticuerpos anti-CD20 de tipo I, el anticuerpo de tipo II GAZYVA® se caracteriza por inducir una mayor actividad citotóxica directa y una menor CDC. Comparado con los anticuerpos anti-CD20 no modificados por glicoingeniería, GAZYVA® se caracteriza por una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y una mayor fagocitosis dependiente de anticuerpos, consecuencia de la citada modificación por glicoingeniería. Ello se traduce en una mayor depleción de linfocitos B en sangre y órganos linfáticos secundarios, así como una mayor eficacia antineoplásica en varios modelos animales comparados con los anticuerpos anti-CD20 tipo I. Además, en comparación con los anticuerpos anti-CD20 de tipo I, Gazyva redujo de manera más eficaz los linfocitos B CD19+ esplénicos y mejoró parámetros de la enfermedad como la glomerulonefritis en un modelo animal de enfermedad lúpica establecida.

En los estudios clínicos, el tratamiento con GAZYVA® produce una disminución rápida y mantenida de la cifra de linfocitos B CD19+ circulantes y de las subpoblaciones de linfocitos B.

Efectos farmacodinámicos

Leucemia linfocítica crónica
En el ensayo clínico fundamental en pacientes con LLC CLL11/BO21004, el 91% (40 de 44) de los pacientes valorables tratados con GAZYVA® presentaban depleción de linfocitos B (definida como una cifra de linfocitos B CD19+ <0,07 x 10^9/L) al final del periodo de tratamiento, y permanecieron en ese estado durante los primeros 6 meses de seguimiento. En el 35 % (14 de 40) de los pacientes sin enfermedad progresiva y en el 13 % (5 de 40) de los pacientes con enfermedad progresiva, las cifras de linfocitos B se recuperaron al cabo de 12 a 18 meses de seguimiento.

Linfoma no hodgkiniano
En el ensayo clínico fundamental en pacientes con LNH de baja malignidad (G ADOLIN/GAO4753), el 97 % (171 de 176) de los pacientes evaluables tratados con GAZYVA® presentaron una disminución del número de linfocitos B al final del periodo de tratamiento, y en el 97 % (61 de 63) se mantuvo la disminución del número de linfocitos B durante más de 6 meses después de la última dosis. Se observó una recuperación de la cifra de linfocitos B en un plazo de 12-18 meses de seguimiento en el 11 % (5 de 46) de los pacientes evaluables.

Nefritis lúpica
En el ensayo clínico fundamental en pacientes con NL (REGENCY/CA41705), se alcanzaron cifras de linfocitos B CD19+ periféricos totales por debajo del umbral definido de 10 células/µL en el 99,2 % de los pacientes tratados con GAZYVA® en la semana 4 después del inicio del tratamiento y permanecieron por debajo de este umbral en el 95 % de los pacientes en la semana 76.

Se observaron reducciones del número de linfocitos B indiferenciados, linfocitos B de memoria y plasmoblastos/plasmocitos circulantes en la semana 4 y estas cifras bajas se mantuvieron hasta la semana 76 después del inicio del tratamiento.

El tratamiento con GAZYVA® consiguió mejoras en comparación con el placebo en el complemento (C3 y C4) en la semana 4 y en los anticuerpos contra el ADNbc en la semana 12; estos cambios se mantuvieron hasta la semana 76.

En los pacientes con cifras bajas de C3 al inicio, los valores de C3 se habían normalizado en la semana 12 en el 49 % y en la semana 76 en el 62 % de los pacientes que recibieron GAZYVA®, en comparación con el 33 % en la semana 12 y el 29 % en la semana 76 en el grupo de placebo. En los pacientes con cifras bajas de C4 al inicio, los valores de C4 se habían normalizado en la semana 12 en el 75 % y en la semana 76 en el 88 % de los pacientes que recibieron GAZYVA®, en comparación con el 55 % en la semana 12 y el 55 % en la semana 76 en el grupo de placebo. Entre los pacientes con anticuerpos anti-ADNbc al inicio, el 32 % y el 56 % de los pacientes tratados con GAZYVA® presentaron seroconversión en la semana 4 y la semana 76, en comparación con el 16 % y el 16 % de los pacientes que recibieron placebo.

Lupus eritematoso sistémico
En pacientes con LES (estudio ALLEGORY), el tratamiento con GAZYVA® indujo una disminución rápida y mantenida de la cifra de linfocitos B CD19+ periféricos y de las subpoblaciones de linfocitos B (linfocitos B indiferenciadas, linfocitos B de memoria y plasmoblastos/plasmocitos circulantes), así como una disminución de los anticuerpos anti-ADNbc y un aumento de los componentes C3 y C4 del complemento, en línea con lo observado en los pacientes con NL (estudio REGENCY).
El tratamiento con GAZYVA® produjo mayores tasas de retorno a los valores normales en comparación con el placebo hasta la semana 52 en los pacientes con anticuerpos anti-ADNbc, con valores bajos de C3 o con valores bajos de C4 al inicio, con unas tasas en la semana 52 del 36,0 % frente al 11,1 % para la seroconversión de anticuerpos anti ADNbc, del 59,8 % frente al 24,7 % para el retorno a valores normales del C3 y del 70,1 % frente al 22,5 % para el retorno a valores normales del C4, respectivamente.

No se ha establecido la importancia clínica de los biomarcadores farmacodinámicos mencionados anteriormente.

Ensayos clínicos / Eficacia

Leucemia linfocítica crónica

Se llevó a cabo un ensayo clínico internacional y multicéntrico de fase III, aleatorizado y sin enmascaramiento, que se desarrolló en dos etapas y con tres grupos (BO21004/CLL11); en él se compararon la seguridad y la eficacia de GAZYVA® más clorambucilo, de rituximab más clorambucilo y de clorambucilo solo en pacientes aquejados de leucemia linfocítica crónica no tratada anteriormente y de otras afecciones concomitantes.

Se requería que, antes de incorporarse al estudio, los pacientes presentaran una LLC CD20+ documentada y al menos uno de dos indicadores de afecciones concomitantes, a saber: una puntuación de comorbilidad (puntuación total en la Escala de Valoración Acumulativa de Enfermedades [*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS]) superior a 6 o una ClCr <70 mL/min como indicativa de afectación de la función renal. Se excluyó a los pacientes con función hepática inadecuada (grado 3 de los NCI-CTC en las pruebas de la función hepática [AST, ALT más de 5 veces por encima del LSN durante >2 semanas; bilirrubina más de 3 veces por encima del LSN]) y con función renal inadecuada (ClCr <30 mL/min).

Un total de 781 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:2:1, a recibir GAZYVA® más clorambucilo, rituximab más clorambucilo o clorambucilo solo. La etapa 1 comparó GAZYVA® más clorambucilo con el clorambucilo solo en 356 pacientes, y la etapa 2 comparó GAZYVA® más clorambucilo con el rituximab más clorambucilo en 663 pacientes. Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la tabla 11 y en las figuras 1-3.

La mayoría de los pacientes recibieron GAZYVA® por vía I.V. en una dosis inicial de 1000 mg administrada el día 1, el día 8 y el día 15 del primer ciclo de tratamiento. Para reducir la incidencia de RRI en los pacientes, se introdujo una enmienda en virtud de la cual 140 pacientes recibieron la primera dosis de GAZYVA® administrada en 2 días (día 1 [100 mg] y día 2 [900 mg]) (ver *Posología y modo de administración*). En cada ciclo de tratamiento posterior (ciclos 2-6), los pacientes recibieron 1000 mg de GAZYVA® sólo el día 1. El clorambucilo se administró por vía oral en dosis de 0,5 mg/kg el día 1 y el día 15 de todos los ciclos de tratamiento (1-6).

Las características demográficas y las características iniciales estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes reclutados eran de raza blanca (95 %) y de sexo masculino (61 %). La mediana de la edad fue de 73 años; el 44 % de los pacientes tenían 75 años o más. Al inicio del estudio, el 22 % de los pacientes tenían una LLC de estadio A según la clasificación de Binet, el 42 % una LLC de estadio B y el 36 % una LLC de estadio C. La mediana de la puntuación de comorbilidad fue de 8, y el 76 % de los pacientes reclutados tenían una puntuación de comorbilidad superior a 6. La mediana del ClCr calculado fue de 62 mL/min, y el 66 % de los pacientes tenían un ClCr <70 mL/min. El 42 % de los pacientes incluidos en el estudio tenían tanto un ClCr <70 mL/min como una puntuación de comorbilidad >6. El 34 % de los pacientes fueron reclutados basándose solo en la puntuación de la comorbilidad, y el 23 % de los pacientes reclutados sólo tenían una insuficiencia renal.

Las afecciones médicas coexistentes notificadas con mayor frecuencia (utilizando un valor límite ≥30 %), por clases de órganos y sistemas del MedDRA, son: trastornos vasculares, 73 %;

trastornos cardíacos, 46 %; trastornos gastrointestinales, 38 %; trastornos del metabolismo y de la nutrición, 40 %; trastornos renales y urinarios, 38 %; trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, 33 %.

La variable principal de valoración del estudio fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP-INV). Además, un comité de revisión independiente (CRI) valoró la progresión en todos los pacientes, y se evaluó la SLP determinada por el CRI (SLP-CRI).

Las principales variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta al final del tratamiento, la remisión molecular al final del tratamiento (estado de enfermedad residual mínima) y variables basadas en el tiempo transcurrido hasta el evento (supervivencia libre de eventos, nuevo tratamiento de la leucemia). Los datos de la sobrevida global de la etapa 1 se presentan en la figura 2. Se seguirá haciendo el seguimiento de la sobrevida global de la etapa 2, cuyos datos aún no son maduros.

Tabla 11. Resumen de la eficacia en el estudio CLL11

	Etapa 1		Etapa 2	
	Clorambucilo N= 118	**GAZYVA® + clorambucilo N= 238**	**Rituximab + Clorambucilo N= 330**	**GAZYVA® + Clorambucilo N= 333**
	Mediana del periodo de observación de 22,8 meses		**Mediana del periodo de observación de 18,7 meses**	
SLP evaluada por los investigadores (SLP-INV)*				
N.º (%) de pacientes con eventos	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta el evento de (meses)	11,1	26,7	15,2	26,7
HR (IC 95 %)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada†)	<0,0001		<0,0001	
SLP evaluada por el CRI (SLP-CRI)*				
N.º (%) de pacientes con eventos	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta el evento (meses)	11,2	27,2	14,9	26,7
HR (IC 95 %)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada†)	<0,0001		<0,0001	
Tasa de respuesta al final del tratamiento				
N.º de pacientes incluidos en el análisis	118	238	329	333
Pacientes con respuesta (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)
Pacientes sin respuesta (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)
Diferencia entre las tasas de respuesta (IC 95 %)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [6,4; 20,3]	
p (prueba de la χ^2)	<0,0001		0,0001	
Número de pacientes con respuesta completa‡ (%)	0 (0,0 %)	53 (22,3 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)
Remisión molecular al final del tratamiento§				
N.º de pacientes incluidos en el análisis	90	168	244	239
ERM: resultado negativo¶ (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)
ERM: resultado positivo\\ (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)
Diferencia entre las tasas de ERM (IC 95 %)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]	

Supervivencia libre de eventos				
N.º (%) de pacientes con eventos	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	10,8	26,1	14,3	26,1
HR (IC 95 %)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada†)	<0,0001		<0,0001	
Tiempo transcurrido hasta el inicio de un nuevo tratamiento de la leucemia				
N.º (%) de pacientes con eventos	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	14,8	-	30,8	-
HR (IC 95 %)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada†)	<0,0001		0,0018	
Sobrevida global				
N.º (%) de pacientes con eventos	24 (20,3 %)	22 (9,2 %)	41 (12,4 %)	28 (8,4 %)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses)	NA	NA	NA**	NA**
HR (IC 95 %)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,06]**	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada†)	0,0022		0,0849**	

CRI: Comité de revisión independiente; ERM: enfermedad residual mínima; HR: cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); IC: intervalo de confianza; SLP: supervivencia libre de progresión.

* Definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de la progresión, la recidiva o el fallecimiento por cualquier causa según la evaluación de los investigadores.

† Estratificada según el estadio de la clasificación de Binet al inicio del estudio.

‡ Incluye a 11 pacientes del grupo de GClb con una respuesta completa y recuperación incompleta de la médula ósea.

§ Sangre y médula ósea en conjunto.

¶ La negatividad de la ERM se define como un resultado < 0,0001.

\\ Incluye a los pacientes con ERM y a los pacientes que presentaron una progresión de la enfermedad o fallecieron antes de concluir el tratamiento.

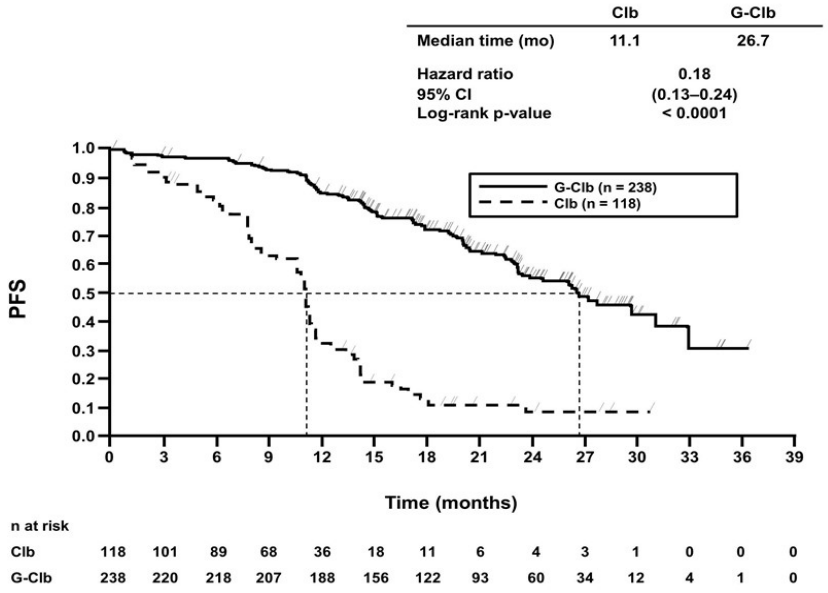
NA = No alcanzada

** Los datos aún no son maduros.

Los resultados del análisis de subgrupos de la SLP (es decir, sexo, edad, estadio de la clasificación de Binet, ClCr, puntuación en la escala CIRS, microglobulina β2, estado del gen

IGVH, anomalías cromosómicas, cifra de linfocitos al inicio del estudio) eran congruentes con los observados en el conjunto de la población por intención de tratar. El riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte fue menor en el grupo de GAZYVA® más clorambucilo (GClb) que en el grupo de rituximab más clorambucilo (RClb) y el grupo de clorambucilo solo (Clb) en todos los subgrupos. El hazard ratio fue de 0,08-0,42 con GClb en comparación con Clb y de 0,28-0,71 con GClb en comparación con RClb.

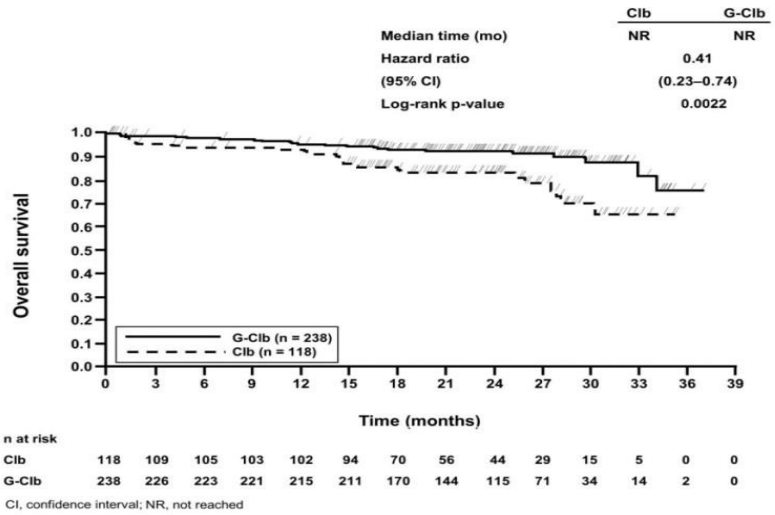
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (etapa 1)



CI, confidence interval; PFS, progression-free survival

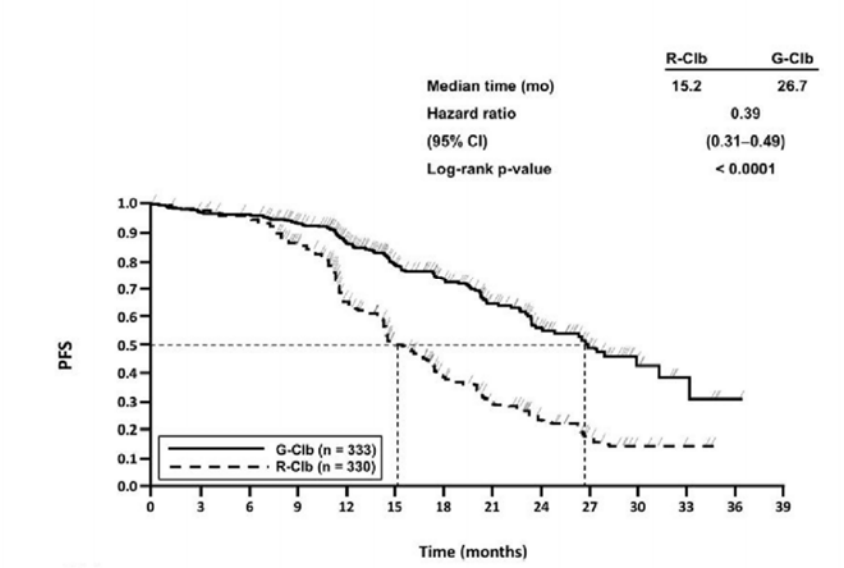
De arriba abajo: Median time (mo) = Mediana del tiempo (meses); Hazard ratio =*Hazard ratio;* 95 % CI = (IC 95 %)*;* Log-rank p-value = *p* (rangos logarítmicos)*;* PFS = SLP*;* Time (months) = Tiempo (meses)*;* n at risk = *n* en riesgo*;* Clb = Clb*;* G-Clb = G-Clb*;* CI, confidence interval = IC: intervalo de confianza; PFS, progression-free survival = SLP: supervivencia libre de progresión.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global (etapa 1)



De arriba abajo: Median time (mo) = Mediana del tiempo (meses); Hazard ratio = *Hazard ratio*; 95 % CI = (IC 95 %); Log-rank p-value = *p* (rangos logarítmicos); Overall survival = Sobrevida global; Time (months) = Tiempo (meses); n at risk = *n* en riesgo; Clb = Clb; G-Clb = G-Clb; CI, confidence interval = IC: intervalo de confianza; NR, not reached = NA: no alcanzado.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (etapa 2)



De arriba abajo: Median time (mo) = Mediana del tiempo (meses); Hazard ratio =*Hazard ratio*; 95 % CI = (IC 95 %); Log-rank p-value = *p* (rangos logarítmicos); PFS = SLP; Time (months) = Tiempo (meses); n at risk = *n* en riesgo; R-Clb = R-Clb; G-Clb = G-Clb; CI, confidence interval = IC: intervalo de confianza; PFS, progression-free survival = SLP: supervivencia libre de progresión.

Resultados percibidos por los pacientes

No se observaron diferencias sustanciales en ninguna de las subescalas de los cuestionarios QLQC30 y QLQ-CLL-16 administrados durante el periodo de tratamiento. Los datos del seguimiento son limitados, en especial los del grupo del clorambucilo solo. Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado diferencias notables de la calidad de vida durante el seguimiento.

Las evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud, específicas de la fatiga durante el periodo de tratamiento, no mostraron diferencias estadísticamente significativas lo que apunta a que la adición de GAZYVA® al tratamiento con clorambucilo no aumenta la sensación de fatiga en los pacientes.

Linfoma no hodgkiniano (linfoma folicular)

Pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo

En un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y sin enmascaramiento (BO21223/GALLIUM), se evaluó a 1202 pacientes con linfoma folicular en estadio II (masa tumoral voluminosa)/III/IV que no habían recibido previamente tratamiento. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir GAZYVA® o rituximab en combinación con quimioterapia (CHOP, CVP o bendamustina), y a continuación tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® o rituximab en los pacientes que habían presentado una respuesta completa o parcial.

Los datos demográficos y las características iniciales de la población de pacientes con linfoma folicular estaban adecuadamente equilibrados (la mediana de la edad fue de 59 años, la mayoría de los pacientes [81 %] eran de raza blanca y de sexo femenino [53 %]). El 79 % tenían una puntuación en el índice FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) ≥2; el 7 % tenían una enfermedad en estadio II (masa tumoral voluminosa), el 35 %, en estadio III y el 57 %, en estadio IV. El 57 % de los pacientes recibieron bendamustina; el 33 %, CHOP; y el 10 %, CVP. El 44 % tenían una masa tumoral voluminosa (>7 cm), el 34 % tenían al menos un síntoma B al inicio del estudio y el 97 % tenían al inicio del estudio un estado general de 0-1 según la escala del ECOG.

GAZYVA® (1000 mg) se administró por vía I.V. (tal como se indica en *Posología y modo de administración*) antes de la quimioterapia. La bendamustina se administró por vía I.V. los días 1 y 2 en todos los ciclos de tratamiento (ciclos 1-6) en una dosis de 90 mg/m^2 al día cuando se administró en combinación con GAZYVA®. Se administró el esquema posológico habitual de CHOP y CVP. Después de los ciclos 6-8, en los que GAZYVA® se administró en combinación con quimioterapia, se administró tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® cada 2 meses durante 2 años en los pacientes con respuesta o hasta la progresión de la enfermedad.

Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la tabla 12. En la figura 4 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de la SLP.

Tabla 12. Resumen de la eficacia en pacientes con LF del estudio BO21223 (GALLIUM)

	Rituximab + quimioterapia y posteriormente mantenimiento con rituximab N = 601	**GAZYVA®+ quimioterapia y posteriormente mantenimiento con GAZYVA® N = 601**
	Mediana del periodo de observación 34 meses	**Mediana del periodo de observación 35 meses**
Variable de valoración principal		
SLP evaluada por el investigador§ (SLP-INV)		
N.º (%) de pacientes con eventos	144 (24,0 %)	101 (16,8 %)
HR [IC 95 %]	0,66 [0,51, 0,85]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	0,0012	
Estimación de la SLP a los 2 años [IC 95 %]	80,9 [77,4, 84,0]	87,7 [84,6, 90,1]
Estimación de la SLP a los 3 años [IC 95 %]	73,3 [68,8, 77,2]	80,0 [75,9, 83,6]
Variables de valoración fundamentales		
SLP evaluada por el CRI§ (SLP-CRI)		
N.º (%) de pacientes con eventos	125 (20, 8 %)	93 (15,5 %)
HR [IC 95 %]	0,71 [0,54, 0,93]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	0,0138	
Estimación de la SLP a los 2 años [IC 95 %]	82,0 [78,5, 85,0]	87,2 [84,1, 89,7]
Estimación de la SLP a los 3 años [IC 95 %]	77,9 [73,8, 81,4]	81,9 [77,9, 85,2]
Tiempo transcurrido hasta la administración del siguiente tratamiento contra el linfoma N.º (%) de pacientes con eventos	111 (18, 5 %)	80 (13,3 %)
HR [IC 95 %]	0,68 [0,51, 0,91]	
p (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	0,0094	
Sobrevida global		
N.º (%) de pacientes con eventos	46 (7, 7 %)	35 (5,8 %)
HR [IC 95 %]	0,75 [0,49, 1,17]¶	

p (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	0,21¶	
Tasa de respuesta global al final de la inducción‡ (evaluada por el INV, TC)**	522 (86, 9 %)	532 (88,5 %)
Pacientes con respuesta (%) (RC, RP)		
Diferencia entre las tasas de respuesta (%) [IC 95 %]	1,7 % [-2,1 %, 5,5 %]	
p (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,33	
Respuesta completa (RC)	143 (23, 8 %)	117 (19, 5 %)
IC 95 % (Clopper-Pearson)	[20,4 %, 27,4 %]	[16,4 %, 22,9 %]
Respuesta parcial (RP)	379 (63, 1 %)	415 (69, 1 %)
IC 95 % (Clopper-Pearson)	[59,1 %, 66,9 %]	[65,2 %, 72,7 %]
Tasa de conversión desde el final de la inducción		
Pacientes con RP al final de la inducción	222	271
Conversión de RP a RC	97 (43,7 %)	134 (49,4 %)
Diferencia entre las tasas (%) [IC 95 %]	5,7 % [-3,1%, 14,6 %]	
Tasa de respuesta global al final del tratamiento de mantenimiento		
Pacientes evaluados al final del mantenimiento	533	525
Pacientes con respuesta (%) (RC, RP)	341 (64,0 %)	371 (70,7 %)
Diferencia entre las tasas de respuesta (%) [IC 95 %]	6,7 % [1,0 %, 12,4 %]	
p (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	0,0197	
Respuesta completa (RC)	195 (36,6 %)	205 (39,0 %)
IC 95 % (Clopper-Pearson)	[32,5 %, 40,8 %]	[34,9 %, 43,4 %]
Respuesta parcial (RP)	146 (27,4 %)	166 (31,6 %)
IC 95 % (Clopper-Pearson)	[23,7 %, 31,4 %]	[27,7 %, 35,8 %]

CRI: Comité de revisión independiente; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; NA = no alcanzada; SLP: supervivencia libre de progresión.

* Los factores de estratificación fueron el esquema de quimioterapia, el grupo de riesgo según el índice FLIPI relativo al linfoma folicular y la región geográfica.

¶ Los datos aún no están maduros. La mediana no se había alcanzado en el momento del análisis.

‡ Final de la inducción = final de la fase de inducción; no incluye el mantenimiento con monoterapia.

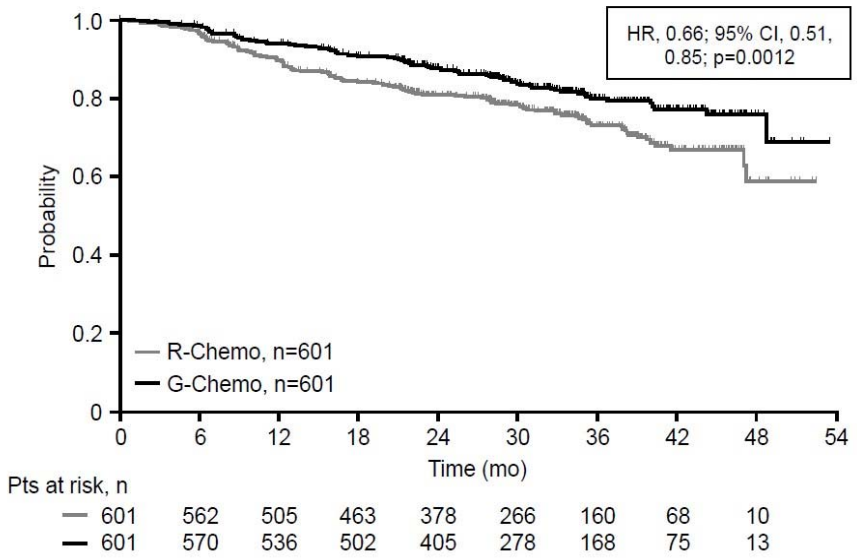
** Evaluada según los criterios de Cheson del 2007 modificados.

§ Nivel de significación en este análisis provisional de la eficacia: 0,012.

Se contó con datos sobre las tasas de respuesta al final de la inducción, evaluadas mediante

tomografía por emisión de positrones, de 297/601 pacientes en el grupo de GAZYVA® más quimioterapia y de 298/601 pacientes en el grupo del rituximab más quimioterapia del estudio. Las tasas de respuesta completa al final de la inducción, evaluadas mediante tomografía por emisión de positrones, fueron del 62,3 % en el grupo de GAZYVA® más quimioterapia y del 56,7 % en el grupo del rituximab más quimioterapia. Las tasas de respuesta global fueron similares en ambos grupos, con una diferencia del 4,3 % a favor del grupo de GAZYVA® más quimioterapia (85,9 % en el grupo de GAZYVA® más quimioterapia frente al 81,5 % en el grupo de rituximab más quimioterapia).

Figura 4. Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con LF evaluada por el investigador



De arriba abajo: HR = HR; 95 % CI = IC 95 %; Probability = Probabilidad; R-Chemo = R-quimio; G-Chemo = G-quimio; Time (months) = Tiempo (meses); Pts at risk, n = Pacientes en riesgo, n.
G-quimio: GAZYVA® más quimioterapia; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; R-quimio: rituximab más quimioterapia

Resultados de los análisis de subgrupo

En general, los resultados de los análisis de subgrupos fueron coherentes con los resultados observados en la población de pacientes con LF, lo que respalda la robustez del resultado global. Los subgrupos evaluados incluyeron el IPI, el FLIPI, el esquema de quimioterapia, la masa tumoral voluminosa, los síntomas B al inicio del estudio, el estadio según la clasificación de Ann Arbor y el estado general según la escala del ECOG al inicio del estudio.

Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

En un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y sin enmascaramiento (GAO4753g/GADOLIN), se evaluó a 396 pacientes con LNH de baja malignidad que no habían respondido o habían presentado una progresión de la enfermedad durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un esquema que contuviera rituximab. Los pacientes

fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir bendamustina (B) sola (n = 202) o GAZYVA® en combinación con bendamustina (G + B) (n = 194) durante 6 ciclos, cada uno de ellos de 28 días de duración. Los pacientes del grupo de G + B que no habían presentado una progresión de la enfermedad (es decir, los pacientes con una respuesta completa [RC], una respuesta parcial [RP] o una enfermedad estable [EE]) al final de la inducción siguieron recibiendo tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® hasta la progresión o hasta completar 2 años (lo que antes ocurriera).

Los datos demográficos y las características iniciales estaban adecuadamente equilibrados (la mediana de la edad fue de 63 años; la mayoría de los pacientes eran de raza blanca [88 %] y varones [58 %]). La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial fue de 3 años, y la mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (intervalo: 1-10); el 44 % de los pacientes habían recibido 1 tratamiento previo y el 34 %, 2 tratamientos previos.

GAZYVA® se administró por vía I.V. en una dosis de 1000 mg los días 1, 8 y 15 del ciclo 1, el día 1 de los ciclos 2-6 y, en pacientes que no presentaban una progresión de la enfermedad, cada 2 meses hasta completar 2 años o hasta la progresión de la enfermedad. La bendamustina se administró por vía I.V. los días 1 y 2 en todos los ciclos de tratamiento (ciclos 1-6) en una dosis de 90 mg/m^2 al día cuando se administró en combinación con GAZYVA® o en una dosis de 120 mg/m^2 al día cuando se administró sola.

El análisis principal demostró una reducción estadística y clínicamente significativa del 45 % del riesgo de progresión de la enfermedad o fallecimiento, según la evaluación del CRI, en pacientes con LNH de baja malignidad que recibieron G + B y a continuación tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® en comparación con la bendamustina sola (valor p de la prueba de rangos logarítmicos estratificada = 0,0001). Las tasas de respuesta según la evaluación del CRI al final del tratamiento de inducción y la mejor respuesta global evaluada por el CRI en un plazo de 12 meses desde el inicio del tratamiento fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

La mayoría (81,1 %) de los pacientes tenían un linfoma folicular (LF). Los resultados sobre la eficacia del análisis principal en la población con linfoma folicular se muestran en la tabla 13 y las figuras 5 y 6. Entre los pacientes con linfoma no folicular, el 11,6 % tenían un linfoma de la zona marginal (LZM) y el 7,1 % tenían un linfoma linfocítico bien diferenciado (linfoma linfocítico de células pequeñas [LLP]). No pueden extraerse conclusiones sobre la eficacia en el LZM y el LLP.

En el análisis final, la mediana de tiempo de observación fue de 45,9 meses (intervalo: 0-100,9 meses) en los pacientes con LF del grupo de B y de 57,3 meses (intervalo: 0,4-97,6 meses) en los pacientes del grupo de G + B, lo cual corresponde a 25,6 meses y 35,2 meses más de mediana de seguimiento en los grupos de B y de G + B, respectivamente, tras el análisis principal. En el análisis final tan solo se presentaron las variables de valoración evaluadas por el investigador (INV) ya que no se continuaron haciendo las evaluaciones del CRI. En general, los resultados de eficacia fueron coherentes con los observados en el análisis principal. La sobrevida global (SG) en pacientes con LF se mantuvo estable con un seguimiento más prolongado (ver la figura 7); la HR para el riesgo de muerte fue de 0,71 (IC 95 %: 0,51, 0,98).

Tabla 13. Resumen del análisis principal de la eficacia en pacientes con LF del estudio GADOLIN

	Bendamustina N = 166	**G + B y a continuación tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® N = 155**
	Mediana del período de observación de 20 meses	**Mediana del período de observación de 22 meses**
Variable de valoración principal en la población con linfoma folicular		
SLP evaluada por el CRI (SLP-CRI) N.º (%) de pacientes con eventos Mediana de la duración de la SLP (meses) HR [IC 95 %] *p* (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	 90 (54,2 %) 13,8 0,48 [0,34, 0,68] <0,0001	 54 (34,8 %) NA
Variables de valoración secundarias		
SLP evaluada por el investigador (SLP-INV) N.º (%) de pacientes con eventos Mediana de la duración de la SLP (meses) HR [IC 95 %] *p* (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	 102 (61,4 %) 13,7 0,48 [0,35, 0,67] <0,0001	 62 (40,0 %) 29,2
Mejor respuesta global (MRG) (evaluada por el CRI)[§] N.º de pacientes incluidos en el análisis Pacientes con respuesta (%) (RC, RP) Diferencia entre las tasas de respuesta (%) [IC 95 %] *p* (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	 161 124 (77,0 %) 2,72 [-6,74, 12,18] 0,6142[¶]	 153 122 (79,7 %)
Duración de la respuesta (evaluada por el CRI) N.º de pacientes incluidos en el análisis N.º (%) de pacientes con eventos Mediana de la duración de la respuesta (meses) HR [IC 95 %]	 127 74 (58,3 %) 11,9 0,36 [0,24, 0,54]	 122 36 (29,5 %) NA
Sobrevida global N.º (%) de pacientes con eventos Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (meses) HR [IC 95 %] *p* (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)	 36 (21,7 %) NA[¶] 0,71 [0,43, 1,19][¶] 0,1976[¶†]	 25 (16,1 %) NA[¶]
Tasa de respuesta global al final de la inducción[‡] (evaluada por el CRI) Pacientes evaluados al final del tratamiento Pacientes con respuesta (%) (RC, RP) Diferencia entre las tasas de respuesta (%) [IC 95 %] *p* (prueba de Cochran-Mantel-Haenszel)	 155 97 (62,6 %) 7,89 [-3,05, 18,83] 0,1713	 149 105 (70,5 %)
Respuesta completa (RC)	21 (13,5 %)	14 (9,4 %)

	Bendamustina N = 166	**G + B y a continuación tratamiento de mantenimiento con GAZYVA® N = 155**
Respuesta parcial (RP)	76 (49,0 %)	91 (61,1 %)
Enfermedad estable (EE)	15 (9,7 %)	12 (8,1 %)
Enfermedad progresiva (EP)	15 (9,7 %)	15 (10,1 %)
No se pudo evaluar	4 (2,6 %)	3 (2,0 %)
No consta (NC):	24 (15,5 %)	14 (9,4 %)

CRI: Comité de revisión independiente; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; NA = no alcanzada; SLP: supervivencia libre de progresión.

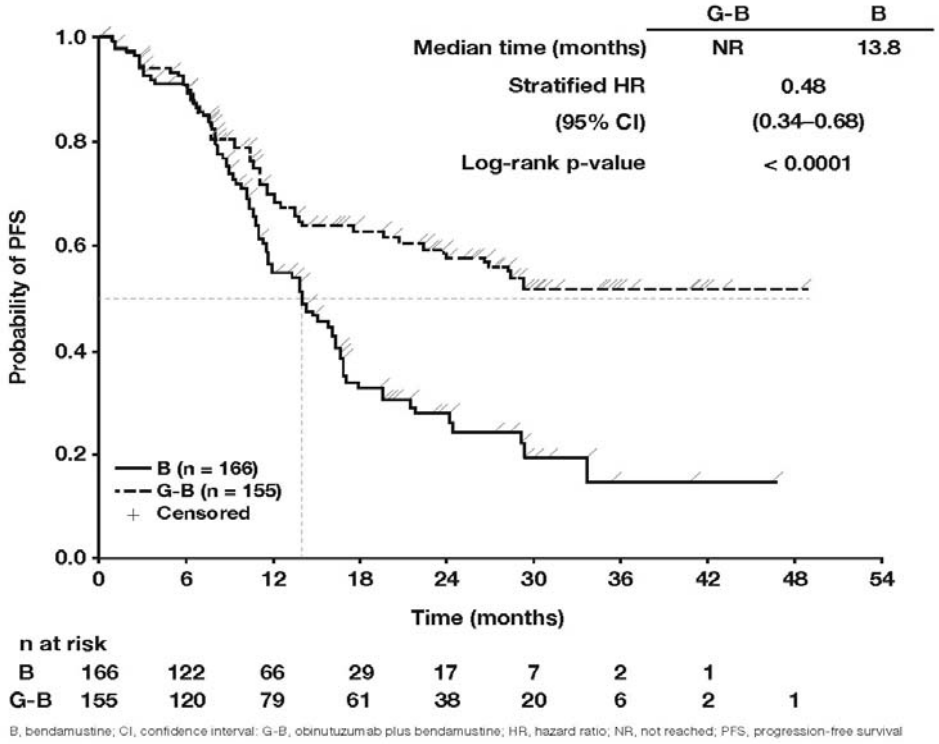
* Los factores de estratificación fueron el subtipo de LNH de baja malignidad (folicular en comparación con el no folicular: no se utilizó en el análisis de los pacientes con linfoma folicular), el tipo resistente al tratamiento (monoterapia con rituximab en comparación con rituximab + quimioterapia) y las terapias previas (≤2 frente a >2).

§ Mejor respuesta en un plazo de 12 meses desde el inicio del tratamiento.

¶ Los datos aún no están maduros.

‡ Final de la inducción: final de la fase de inducción; no incluye el tratamiento de mantenimiento con monoterapia.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el CRI en pacientes con LF

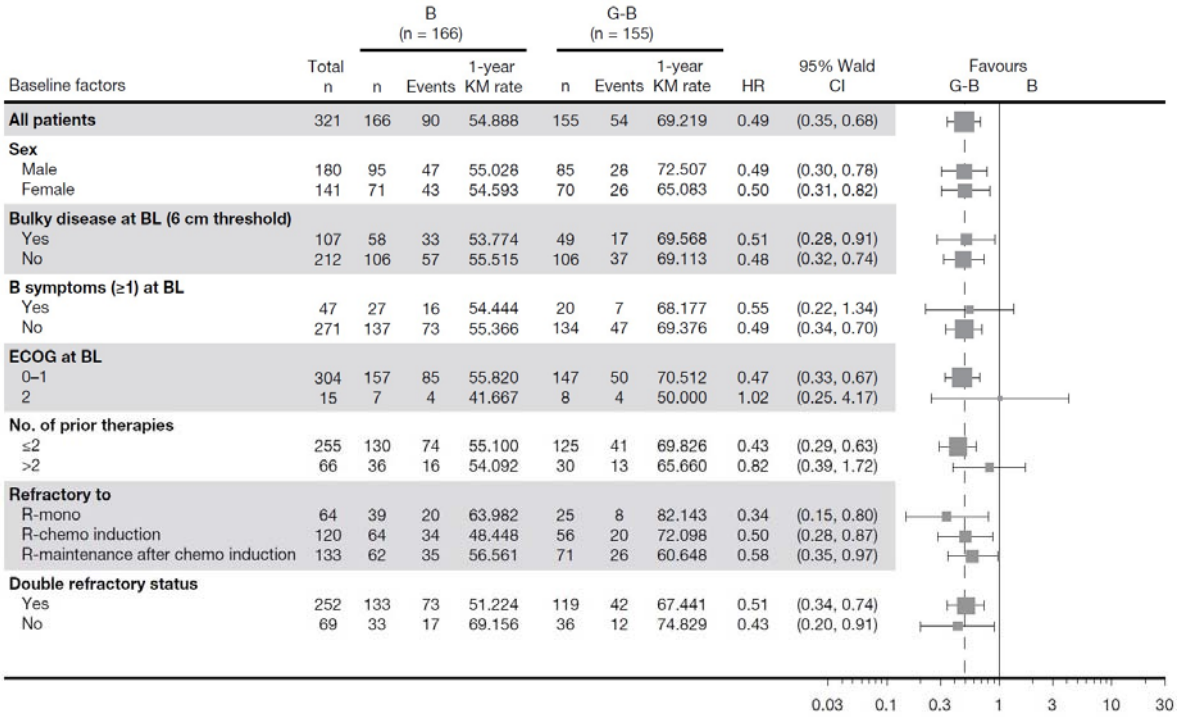


De arriba abajo: G-B = G-B; B = B; Median time (months) = Mediana del tiempo (meses); Stratified HR = HR estratificada; (95 % CI) = (IC 95 %); Long-rank p-value = *p* (rangos logarítmicos); Probability of PFS =
Probabilidad de SLP; Censored = Datos bajo censura estadística; Time (months) = Tiempo (meses); n at risk = *n* en riesgo.
B: bendamustina; G-B: obinutuzumab más bendamustina; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; SLP: supervivencia libre de progresión.

Resultados de los análisis de subgrupos

Los resultados de los análisis de subgrupos estaban en general en consonancia con los observados en la población global de pacientes con linfoma folicular, lo que respalda la robustez del resultado global.

Figura 6. Gráfico de bosque de los análisis de subgrupos en los pacientes con LF



Baseline factors	Total n	B (n = 166) n	B Events	B 1-year KM rate	G-B (n = 155) n	G-B Events	G-B 1-year KM rate	HR	95% Wald CI
All patients	321	166	90	54.888	155	54	69.219	0.49	(0.35, 0.68)
Sex									
Male	180	95	47	55.028	85	28	72.507	0.49	(0.30, 0.78)
Female	141	71	43	54.593	70	26	65.083	0.50	(0.31, 0.82)
Bulky disease at BL (6 cm threshold)									
Yes	107	58	33	53.774	49	17	69.568	0.51	(0.28, 0.91)
No	212	106	57	55.515	106	37	69.113	0.48	(0.32, 0.74)
B symptoms (≥1) at BL									
Yes	47	27	16	54.444	20	7	68.177	0.55	(0.22, 1.34)
No	271	137	73	55.366	134	47	69.376	0.49	(0.34, 0.70)
ECOG at BL									
0–1	304	157	85	55.820	147	50	70.512	0.47	(0.33, 0.67)
2	15	7	4	41.667	8	4	50.000	1.02	(0.25. 4.17)
No. of prior therapies									
≤2	255	130	74	55.100	125	41	69.826	0.43	(0.29, 0.63)
>2	66	36	16	54.092	30	13	65.660	0.82	(0.39, 1.72)
Refractory to									
R-mono	64	39	20	63.982	25	8	82.143	0.34	(0.15, 0.80)
R-chemo induction	120	64	34	48.448	56	20	72.098	0.50	(0.28, 0.87)
R-maintenance after chemo induction	133	62	35	56.561	71	26	60.648	0.58	(0.35, 0.97)
Double refractory status									
Yes	252	133	73	51.224	119	42	67.441	0.51	(0.34, 0.74)
No	69	33	17	69.156	36	12	74.829	0.43	(0.20, 0.91)

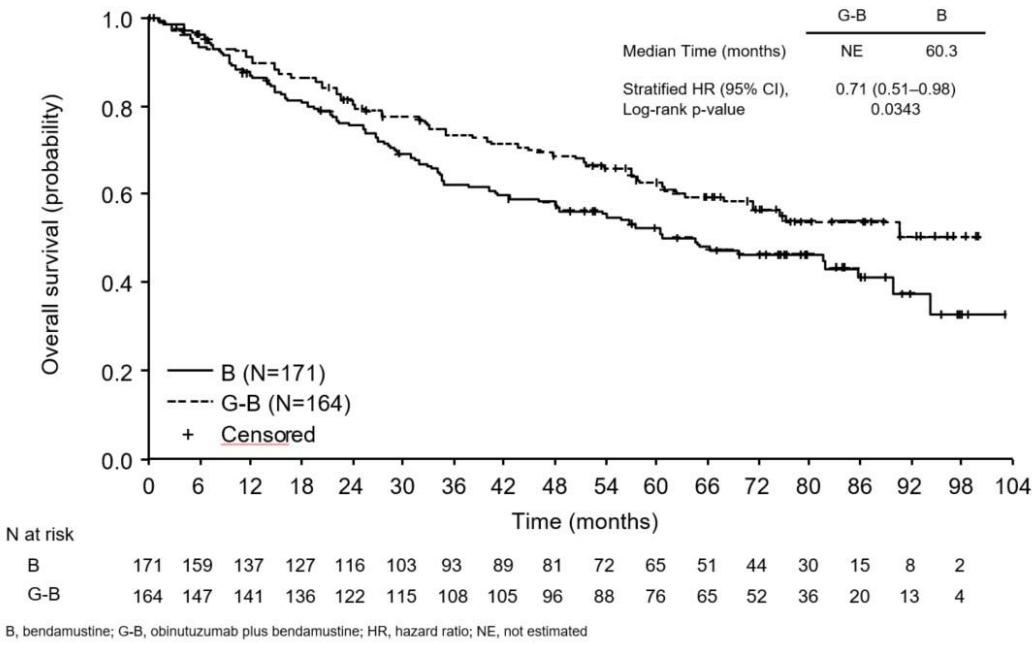
Unstratified HR is displayed. X-axis with logarithmic scale.
B, bendamustine; BL, baseline; chemo, chemotherapy; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; G-B, obinutuzumab plus bendamustine; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier; R-chemo, rituximab plus chemotherapy; R-maintenance, rituximab maintenance; R-mono, rituximab monotherapy

De arriba abajo: G-B = G-B; B = B; Baseline factors = Factores iniciales; Total = Total; Events = Eventos; 1-year KM rate = Tasa KM a 1 año; HR = HR; 95 % Wald CI = IC 95 % de Wald; Favours = A favor de; All patients = Todos los pacientes ; Sex = Sexo; Male = Masculino; Female = Femenino; Bulky disease at BL (6 cm threshold) = Masa voluminosa al IE (valor liminar: 6 cm); Yes = Sí; No = No; B symptoms (≥1) at BL = Síntomas B (≥1) al IE; ECOG at BL = Puntuación en la escala del ECOG al IE; No. of prior therapies = N.º de terapias previas; Refractory to = Resistente a; R-mono = R-mono; R-chemo induction = R-quimio inducción; R-maintenance after chemo = R-mantenimiento tras quimio inducción; Double refractory status = Estado resistente doble.

Se muestra la HR no estratificada. Eje X con escala logarítmica.

B: bendamustina; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este de los EE.UU.); G-B: obinutuzumab más bendamustina; HR: cociente de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; IE: inicio del estudio; KM: Kaplan-Meier; quimio: quimioterapia; R-quimio: rituximab más quimioterapia; R-mantenimiento: mantenimiento con rituximab; R-mono: rituximab en monoterapia.

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global en pacientes con LF en el análisis final



B=bendamustina; G-B = obinutuzumab más bendamustina; HR = cociente de riesgos instantáneos; n. e. = no estimado.
De arriba abajo: Median time (months) = Mediana de tiempo (meses); NE = n.e.; Stratified HR (95 % CI) = HR estratificado (IC 95 %); Log-rank p-value = prueba de rangos logarítmicos, valor de p; Overall survival (probability) = Sobrevida global (probabilidad); Censored = censurados para el análisis estadístico; Time (months) = Tiempo (meses); N at risk = N en riesgo.

Estudio de una infusión breve (MO40597/GAZELLE)

La seguridad de una infusión breve (aproximadamente 90 minutos) de obinutuzumab administrado en combinación con CHOP, CVP o quimioterapia con bendamustina se evaluó en un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en 113 pacientes con linfoma folicular avanzado sin tratamiento previo (estudio MO40597/GAZELLE).

Los pacientes recibieron el primer ciclo de obinutuzumab a la velocidad de infusión habitual en los días 1, 8 y 15 del ciclo 1. Los pacientes que no presentaron ninguna RRI de grado ≥3 durante el primer ciclo recibieron la infusión breve desde el ciclo 2 en adelante.

La variable principal de valoración del estudio fue la proporción de pacientes que presentaron una RRI de grado ≥3 asociada a la infusión breve durante el ciclo 2, entre los pacientes que habían recibido previamente 3 administraciones de obinutuzumab a la velocidad de infusión habitual durante el ciclo 1 sin presentar ninguna RRI de grado ≥3.

No se observó ninguna RRI de grado ≥3 en los pacientes que recibieron una infusión breve en el ciclo 2. Después del ciclo 2, solo 1 paciente presentó una RRI de grado 3 (hipertensión en el ciclo 5).

No se observó ninguna RRI potencialmente mortal, mortal o grave después de las infusiones de 90 minutos.

Resultados referidos por los pacientes

Pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo

Teniendo en cuenta los resultados del cuestionario FACT-Lym obtenidos durante los periodos de tratamiento y de seguimiento, ambos grupos presentaron mejorías clínicamente importantes de los síntomas relacionados con el linfoma, que se definieron como un aumento de ≥3 puntos en la subescala del linfoma respecto al valor inicial, un aumento de ≥6 puntos en el índice de desenlaces del estudio (TOI) de FACT-Lym respecto al valor inicial y un aumento de ≥7 puntos en la puntuación total del cuestionario FACT-Lym respecto al valor inicial. Las puntuaciones de utilidad del cuestionario EQ-5D fueron similares al inicio del estudio, durante el tratamiento y el seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en lo que se refiere a las mediciones de la calidad de vida relacionada con la salud o del estado de salud.

Linfoma folicular recidivante o resistente al tratamiento

Considerando los resultados del cuestionario FACT-Lym y la escala del índice EQ-5D obtenidos durante los periodos de tratamiento y de seguimiento, la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo generalmente en el estudio fundamental sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, la adición de GAZYVA® a la bendamustina retrasó el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la calidad de vida determinado mediante la puntuación en el índice de desenlaces del estudio (TOI) de FACT-Lym (HR = 0,83; IC 95 %: 0,60, 1,13).

Pretratamiento con GAZYVA® para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas (SLC) inducido por el glofitamab

Se utilizó GAZYVA® como pretratamiento para reducir el riesgo de SLC inducido por el glofitamab en el estudio NP30179, un estudio de fase I/II, multicéntrico, sin enmascaramiento, con aumento escalonado de la dosis, diseñado para evaluar la eficacia, la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética del glofitamab en monoterapia tras el pretratamiento con GAZYVA®. Todos los pacientes tratados con glofitamab en monoterapia recibieron GAZYVA® en infusión I.V. en dosis de 1000 mg 7 días antes de la primera dosis de glofitamab. El pretratamiento con obinutuzumab en dosis de 1000 mg se toleró bien en el estudio NP30179. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo. Para obtener más información, consúltese la ficha técnica del glofitamab.

Nefritis lúpica

Se llevó a cabo un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico (REGENCY/CA41705) para comparar la eficacia y la seguridad de GAZYVA® frente a placebo en participantes con nefritis lúpica de clase III o IV de ISN/RPS 2003, con o sin nefritis lúpica (NL) de clase V concomitante, que recibían tratamiento convencional consistente en MMF y corticosteroides.

Los pacientes presentaban NL activa o activa/crónica de clase III o IV de ISN/RPS 2003, con o sin NL proliferativa de clase V concomitante determinada mediante biopsia renal, tenían o habían tenido anteriormente resultados positivos para anticuerpos antinucleares (ANA), tenían un cociente proteinuria-creatininuria (Pr/Cr) ≥1 g/g y habían recibido al menos una dosis alta

intermitente (pulso) de metilprednisolona I.V. (≥250 mg) o un tratamiento equivalente para la NL en los 6 meses previos a la selección o durante la selección.

Se excluyó a los pacientes con FGe <30 mL/min/1,73 m^2 o que necesitaran diálisis o trasplante, con esclerosis en >50 % de los glomérulos en la biopsia renal, presencia de glomerulonefritis rápidamente progresiva o evidencia de infección activa, que hubieran recibido tratamiento anti-CD20 <9 meses antes o durante la selección, o tratamiento con ciclofosfamida, tacrólimus, ciclosporina o voclosporina en los 2 meses previos a la selección o durante la selección.

Se aleatorizó a un total de 271 pacientes en una proporción 1:1 para recibir GAZYVA® 1000 mg o placebo por vía intravenosa, en combinación con micofenolato mofetilo (MMF) 2-2,5 g/día y un ciclo de reducción gradual de la dosis de corticoesteroides, y se les evaluó durante 76 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir GAZYVA® se aleatorizaron además en una proporción de 1:1 para recibir 1000 mg de GAZYVA® I.V. el día 1, las semanas 2, 24, 26, 50 y 52 (grupo 1) o 1000 mg de GAZYVA® I.V. el día 1, las semanas 2, 24, 26 y 52 (grupo 2). La totalidad de los datos de eficacia de GAZYVA® que combinan ambos grupos de tratamiento se muestra en la tabla 14.

Todos los pacientes recibieron prednisona oral 0,5 mg/kg por día (máximo 60 mg/día) y permanecieron con esta dosis hasta la semana 2. A partir del día 15, la prednisona se redujo gradualmente para alcanzar una dosis objetivo de 5 mg/día en la semana 24. La prednisona se mantuvo en una dosis baja (5 mg/día) desde la semana 24 hasta la semana 80.

La mediana de edad de los pacientes fue de 31 años, el 84,5 % eran mujeres, el 57,6 % eran hispanos o latinos, el 47,6 % eran blancos, el 14,8 % eran negros o afroestadounidenses. La distribución por clase de biopsia renal fue: 39,5 % de clase III, 60,5 % de clase IV y 31,4 % de clase V concomitante. La FGe media (DE) al inicio fue de 102,3 (±30,8) mL/min/1,73 m^2. El cociente Pr/Cr (DE) al inicio fue de 3,34 (±2,87) mg/mg, y el 42,2 % de los pacientes presentaron un Pr/Cr ≥3 mg/mg al inicio.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta renal completa (RRC) en la semana 76, definida como el cumplimiento de todos los criterios siguientes: Pr/Cr <0,5 g/g; filtración glomerular estimada (FGe) ≥85 % del valor inicial, calculada mediante la ecuación del grupo de investigación «CKD Epidemiology Collaboration» (CKD-EPI) de 2009 y ausencia de los siguientes eventos intercurrentes: tratamiento de rescate, fracaso del tratamiento, muerte o retirada anticipada del estudio.

Los criterios de valoración secundarios clave fueron los siguientes: proporción de pacientes que lograron una RRC con una reducción gradual exitosa de la dosis de prednisona en la semana 76 (definida como la consecución de una RRC en la semana 76 sin recibir prednisona >7,5 mg/día o equivalente desde la semana 64 hasta la semana 76), proporción de pacientes que lograron una respuesta proteinúrica en la semana 76 (definida como la consecución de un Pr/Cr <0,8 g/g y la ausencia de los siguientes eventos intercurrentes: tratamiento de rescate, fracaso del tratamiento, muerte o retirada anticipada del estudio) y proporción de pacientes que experimentaron muerte o eventos renales hasta la semana 76 (definidos como la aparición de muerte, fracaso del tratamiento, aumento ≥50 % en el Pr/Cr hasta un valor ≥3 y/o disminución ≥30 % en la FGe hasta un valor <60).

La proporción de pacientes que alcanzaron una RRC en la semana 76 fue significativamente mayor (46,4 %) en los pacientes tratados con GAZYVA® en combinación con el tratamiento de referencia que en los pacientes que recibieron placebo más el tratamiento de referencia (33,1 %) (ver la tabla 14).

El 42,7 % de los pacientes tratados con GAZYVA® en combinación con el tratamiento de referencia alcanzaron una RRC en la semana 76 con una reducción gradual de la dosis de prednisona ≤7,5 mg/día o equivalente desde la semana 64 hasta la semana 76, frente al 30,9 % de los pacientes del grupo de placebo (ver la tabla 14).

Tabla 14. Resumen de la eficacia en pacientes adultos con nefritis lúpica del estudio REGENCY

	Placebo + tratamiento de referencia (N = 136)	**GAZYVA® + tratamiento de referencia (N = 135)**
Criterio principal de valoración		
Respuesta renal completa (RRC) en la semana 76 (%)	33,1 (25,18, 41,00)	46,4 (37,95, 54,86)
Diferencia entre tratamientos (IC95 %)	13,40 (1,95, 24,84)	
Valor de p	0,0232	
Componentes de la RRC:		
Pr/Cr <0,5 g/g	49 (36,0 %)	64 (47,4 %)
FGe ≥85 % al inicio	103 (75,7 %)	113 (83,7 %)
Ausencia de eventos intercurrentes	102 (75,0 %)	120 (88,9 %)
Criterios secundarios clave de valoración		
RRC con reducción gradual exitosa de la dosis de prednisona en la semana 76 (%)	30,9 (23,12, 38,65)	42,7 (34,32, 51,09)
Diferencia entre tratamientos (IC95 %)	11,88 (0,57, 23,18)	
Valor de p	0,0421	
Respuesta proteinúrica en la semana 76 (%)	41,9 (33,62, 50,20)	55,5 (47,09, 63,95)
Diferencia entre tratamientos (IC95 %)	13,68 (2,01, 25,36),	
Valor de p	0,0227	

Se observó una reducción de trascendencia clínica, aunque no estadísticamente significativa, de las muertes o los eventos renales en los pacientes tratados con GAZYVA® en combinación con el tratamiento de referencia (18,9 %) en comparación con los que recibieron placebo en combinación con el tratamiento de referencia (35,6 %) (diferencia de -16,83 puntos porcentuales [IC95 %: -27,42; -6,23]).

Análisis por subgrupos

Los análisis preespecificados del criterio de valoración principal mostraron un beneficio constante del tratamiento a favor de GAZYVA® en los diferentes subgrupos de actividad de la enfermedad. El estudio REGENCY no tuvo potencia estadística para evaluar la eficacia en subgrupos individuales.

De los pacientes con un valor inicial de Pr/Cr ≥3 g/g (n = 114), el 36,5 % en el grupo de GAZYVA® logró una RRC, frente al 17,7 % en el grupo de placebo (diferencia de 17,78 puntos porcentuales [IC95 %: 1,63; 33,93]), mientras que en los pacientes con un valor de Pr/Cr <3 g/g (n = 156), el 52,0 % en el grupo de GAZYVA® logró una RRC, frente al 45,9 % en el grupo de placebo (diferencia de 7,77 puntos porcentuales [IC95 %: -7,71; 23,25]).

De los pacientes con NL de clase IV según la biopsia al inicio del estudio (n = 164), el 44,2 % en el grupo de GAZYVA® logró una RRC, frente al 28,2 % en el grupo de placebo (diferencia de 15,17 puntos porcentuales [IC95 %: 0,80; 29,54]), mientras que en los pacientes con NL de clase III según la biopsia (n = 107), el 49,5 % en el grupo de GAZYVA® logró una RRC, frente al 41,2 % en el grupo de placebo (diferencia de 7,05 puntos porcentuales [IC95 %: -11,52; 25,63]).

De los pacientes con NL de clase V concomitante (n = 85), el 49,1 % del grupo de GAZYVA® logró una RRC frente al 23,7 % del grupo de placebo (diferencia de 25,53 puntos porcentuales [IC95 %: 6,33; 44,73]), mientras que en los pacientes sin NL de clase V concomitante (n = 186), el 45,0 % del grupo de GAZYVA® logró una RRC frente al 36,7 % del grupo de placebo (diferencia de 8,82 puntos porcentuales [IC95 %: -5,16; 22,80]).

Lupus eritematoso sistémico

Se realizó un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico (ALLEGORY/CA42750) en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo que estaban recibiendo el tratamiento habitual. Los pacientes recibieron 1000 mg de obinutuzumab o placebo administrados por vía intravenosa el día 1 y en las semanas 2, 24 y 26.

Los pacientes tenían un diagnóstico clínico de LES según los criterios de clasificación de la Liga Europea contra el Reumatismo/American College of Rheumatology de 2019 desde al menos 12 semanas antes de la selección, presentaban positividad para autoanticuerpos (definidos como anticuerpos anti-nucleares (ANA) ≥1:80, o anticuerpos anti-ADNbc y/o anti-Sm por encima del límite superior de la normalidad) y tenían unos valores bajos de complemento en la selección. Los pacientes tenían asimismo una calificación según el Índice de actividad de la enfermedad en el LES (SLEDAI-2K) – 2000 ≥8 puntos, afectación de moderada a intensa de órganos según la evaluación basada en el índice del British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) (≥1 dominio con una intensidad de categoría A o ≥2 dominios con una intensidad de categoría B) y una puntuación ≥1 según la evaluación global por el médico (PGA) , a pesar de estar recibiendo el tratamiento habitual para el LES, consistente en uno o cualquier combinación de corticoesteroides orales (CO), antipalúdicos y/o inmunodepresores al inicio del estudio.

Un total de 303 pacientes fueron aleatorizados para recibir obinutuzumab o placebo en una proporción de 1:1. La aleatorización se estratificó en función de la actividad de la enfermedad en la selección (puntuación SLEDAI-2K ≥12 o <12 obtenida en la selección) y la dosis inicial de CO

(prednisona ≥10 mg/día o <10 mg/día). Los factores de estratificación se seleccionaron teniendo en cuenta las diferencias esperadas en la respuesta según la actividad de la enfermedad y la dosis de CO en el momento de la inclusión en el estudio.

En cada visita previa a la semana 40, se intentó reducir gradualmente la dosis de CO en todos los pacientes que cumplieran los criterios clínicos para ello y que estuvieran recibiendo una dosis de prednisona (o equivalente) >5 mg/día, con el fin de alcanzar una dosis objetivo ≤5 mg/día en la semana 24. Los intentos de reducción gradual de la dosis continuaron hasta la visita de la semana 40 en todos los pacientes que mostraron mejoría clínica o estabilidad en la actividad de la enfermedad. Desde la semana 40 hasta la semana 52, la posología del CO debía permanecer estable. Los pacientes que precisaron un ajuste de la posología del CO entre las semanas 40 y 52 se clasificaron como pacientes sin respuesta a efectos de todos los criterios de valoración de eficacia.

La mediana de edad de los pacientes fue de 41,0 años; el 90,4 % eran mujeres, el 53,1 % eran hispanos o latinos, el 41,6 % eran blancos, el 28,4 % eran indígenas estadounidenses o de Alaska y el 15,5 % eran negros o afroestadounidenses.

El criterio de valoración principal fue el SRI4 (Índice de respuesta del lupus eritematoso sistémico) en la Semana 52, donde el SRI4 se definió como todo lo siguiente:

- Disminución respecto al valor inicial de ≥4 puntos en el SLEDAI-2K.
- Ausencia de afectación de nuevos sistemas u órganos, según lo definido por ≥1 nuevo dominio con una intensidad de categoría A del BILAG o ≥2 nuevos dominios con una intensidad de categoría B del BILAG en comparación con el inicio del estudio.
- Sin empeoramiento con respecto al inicio de ≥0,30 puntos en una escala visual analógica de 3 puntos para la PGA.

Los criterios secundarios de valoración fueron los siguientes: evaluación combinada del lupus basada en el BILAG (BICLA) en la semana 52, control mantenido de corticoesteroides desde la semana 40 hasta la semana 52, respuesta SRI4 mantenida desde la semana 40 hasta la semana 52, respuesta SRI6 en la semana 52 y tiempo hasta la primera exacerbación según el BILAG durante 52 semanas. Otros criterios de valoración de la eficacia de apoyo fueron el estado de baja actividad de la enfermedad en el lupus (LLDAS) y la definición de remisión en el LES (DORIS) en la semana 52.

Resultados

La proporción de pacientes con LES que alcanzaron una respuesta SRI4 en la semana 52 tuvo trascendencia clínica y fue significativamente mayor (76,7 %) en los pacientes tratados con GAZYVA® que en los pacientes que recibieron placebo (53,5 %).

Los criterios secundarios clave de valoración mostraron también una mejoría de trascendencia clínica y significativa con GAZYVA® en comparación con el placebo. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia de apoyo (LLDAS y DORIS) mostraron una mejoría de trascendencia clínica con GAZYVA® en comparación con el placebo.

Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 15. La proporción de pacientes con respuesta SRI4 por visita hasta la semana 52 se muestra en la figura 8. Los resultados de LLDAS y DORIS se resumen en la tabla 16.

Tabla 15. Resumen de la eficacia en pacientes con LES del estudio ALLEGORY

	Placebo + tratamiento habitual (N = 152)	**GAZYVA® + tratamiento habitual (N = 151)**
Criterio principal de valoración		
SRI4 en la semana 52 (%)	53,5	76,7
Componentes del SRI4		
Disminución del SLEDAI-2K ≥4 (%)	75,4	87,0
Ausencia de empeoramiento según el BILAG (%)	90,8	98,1
Ausencia de empeoramiento según la PGA (%)	98,2	99,3
Ausencia de eventos intercurrentes[a](%)	70,4	87,4
Diferencia ajustada entre tratamientos[b] (IC95 %)	23,1 (12,52, 33,63)	
Valor de p (prueba de CMH)[c]	<0,0001	
Criterios secundarios clave de valoración		
BICLA en la semana 52 (%)	40,1	62,0
Diferencia ajustada entre tratamientos[b] (IC95 %)	21,9 (10,81, 32,90)	
Valor de p (prueba de CMH)[c]	0,0002	
Control mantenido de corticoesteroides desde la semana 40 hasta la semana 52[d] (%)	54,1	80,0
Diferencia ajustada entre tratamientos[b] (IC95 %)	30,2 (15,34, 45,10)	
Valor de p (prueba de CMH)[c]	0,0003	
Respuesta SRI4 mantenida desde la semana 40 hasta la semana 52 (%)	46,4	72,0

Diferencia ajustada entre tratamientos[b] (IC95 %)	25,4 (14,56, 36,24)	
Valor de p (prueba de CMH)[c]	<0,0001	
SRI6 en la semana 52 (%)	38,9	68,9
Diferencia ajustada entre tratamientos[b] (IC95 %)	30,0 (19,17, 40,74)	
Valor de p (prueba de CMH)[c]	<0,0001	
Tiempo hasta la primera exacerbación según el BILAG durante 52 semanas (% de pacientes con el evento)	48,7	33,8
Cociente de riesgos instantáneos[b] (IC95 %)	0,58 (0,40, 0,82)	
Valor de p (prueba del orden logarítmico)[c]	0,0023	

[a]Los eventos intercurrentes incluyeron la interrupción temprana del periodo de tratamiento enmascarado debido a muerte, falta de eficacia o EA, incumplimiento importante de un tratamiento concomitante y fracaso del tratamiento con necesidad de medicación de rescate, que se manejaron mediante una estrategia variable compuesta (esto es, se consideraron como pacientes sin respuesta).

[b] El efecto del tratamiento en la diferencia y el cociente de riesgos instantáneos se ajustó para tener en cuenta los factores de estratificación (puntuación SLEDAI-2K en la selección [≥12 o <12] y la dosis inicial de CO [prednisona ≥10 mg/día o <10 mg/día]), excepto para el criterio de valoración de control mantenido de corticoesteroides, en el que la diferencia se ajustó solo para tener en cuenta la puntuación SLEDAI-2K en la selección [≥12 o <12].

[c] La prueba de significación estadística se realizó con un nivel de significación α bilateral = 5 %. El error de tipo I se controló para la multiplicidad usando una prueba de secuencia fija, siguiendo el orden jerárquico de los criterios de valoración enumerados en la tabla.

[d] Se evaluó el control mantenido con CO en pacientes con un CO inicial de prednisona ≥10 mg/d o equivalente (N = 85 para cada grupo).

SRI: Índice de respuesta del lupus eritematoso sistémico

SLEDAI-2K: Índice de actividad de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico - 2000

BILAG: Índice del British Isles Lupus Assessment Group

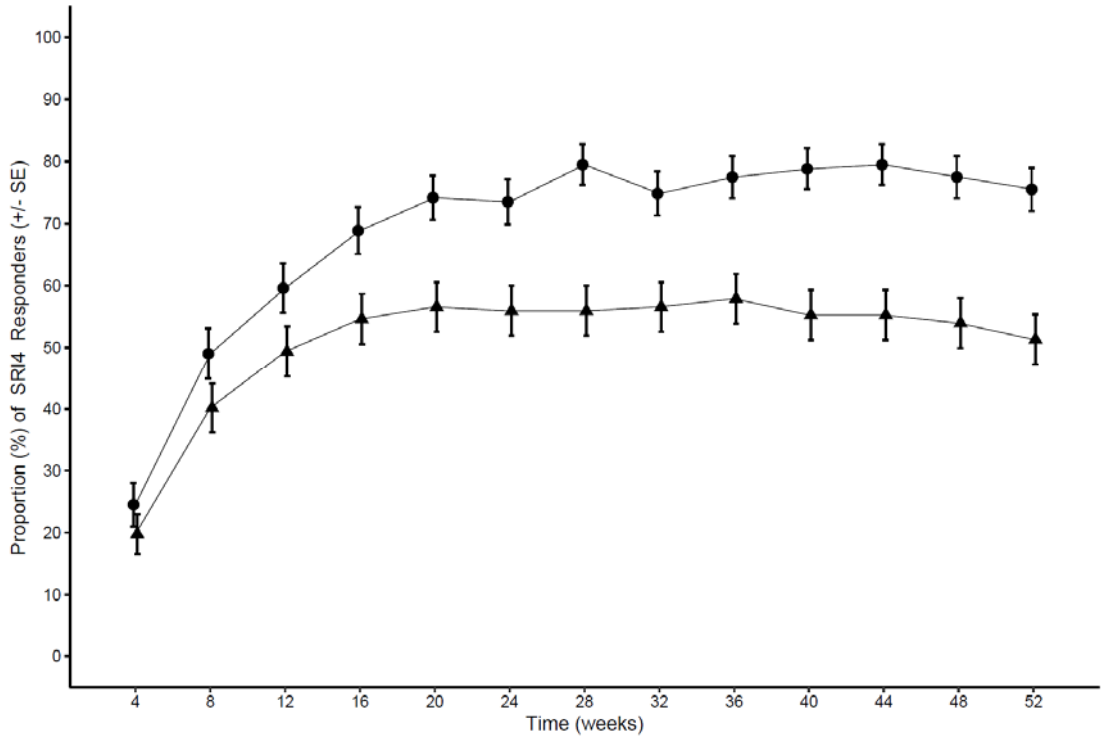
PGA: Evaluación global por el médico

IC: intervalo de confianza

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

BICLA: Evaluación combinada del lupus basada en el British Isles Lupus Assessment Group

Figura 8. Proporción de pacientes con respuesta SRI4 (± error estándar) por visita



De arriba abajo: Proportion (%) of SRI4 Responders (±SE); Time (weeks).

De arriba abajo: Proporción (%) de pacientes con respuesta SRI4 (±EE); Tiempo (semanas).

● GAZYVA® 1000 mg (N = 151)

▲ Placebo (N = 152)

Los pacientes que experimentaron eventos intercurrentes, como incumplimiento importante del tratamiento concomitante, fracaso del tratamiento con necesidad de medicación de rescate o interrupción del periodo doblemente enmascarado debido a muerte, falta de eficacia o EA, se consideraron pacientes sin respuesta.

Los pacientes que suspendieron el tratamiento del estudio sin los eventos mencionados anteriormente se evaluaron utilizando sus datos observados.

Los datos faltantes se imputaron utilizando el método de imputación de la última observación (LOCF) para SLEDAI−2K, BILAG−2004 y PGA, solo si faltaban datos de una única visita. En el caso de que faltaran datos de dos o más visitas consecutivas, se imputó únicamente el primer valor faltante. Para la puntuación SLEDAI−2K se imputó el valor del ítem correspondiente y para la puntuación BILAG−2004 se imputó el valor de cada dominio del sistema. Los pacientes con datos faltantes después de la imputación se consideraron pacientes sin respuesta. La barra de error representa el error estándar en torno a la proporción.

Tabla 16. Criterios de valoración de la eficacia de apoyo, población evaluable en cuanto a la eficacia en el estudio ALLEGORY

	Placebo (N = 152)	GAZYVA® (N = 151)
LLDAS en la semana 52 (%)	25,0	57,6
Diferencias ajustadas entre los tratamientos[a] (IC95 %)	32,61 (22,25, 42,98)	
DORIS en la semana 52 (%)	13,8	35,1
Diferencias ajustadas entre los tratamientos[a] (IC95 %)	21,16 (11,80, 30,53)	

[a] El efecto del tratamiento en la diferencia se ajustó para tener en cuenta los factores de estratificación (puntuación SLEDAI-2K en la selección [≥12 o <12] y la dosis inicial de CO [prednisona ≥10 mg/día o <10 mg/día]).

LLDAS: estado de baja actividad de la enfermedad en el lupus

IC: intervalo de confianza

DORIS: definición de remisión en el lupus eritematoso sistémico

Efecto en el tratamiento concomitante con corticoesteroides

En el estudio ALLEGORY (CA42750), la proporción de pacientes que entraron en el estudio con prednisona (o equivalente) ≥10 mg/día y pudieron reducir su dosis diaria de prednisona en al menos un 25 % a ≤7,5 mg/día durante las semanas 40 a 52 fue significativamente mayor con GAZYVA® que con placebo (80,0 % frente a 54,1 %, respectivamente, valor de p = 0,0003).

Inmunogenicidad

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la robustez del ensayo respecto a las cantidades de GAZYVA®/anticuerpos circulantes, la manipulación de las muestras, el calendario de recogida de éstas, los tratamientos farmacológicos concomitantes y la enfermedad de fondo. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos frente a GAZYVA® con la de anticuerpos frente a otros productos puede ser engañosa.

En varios momentos del ensayo fundamental en la LLC, BO21004/CLL11, se llevaron a cabo determinaciones de anticuerpos contra GAZYVA®. Entre los pacientes que recibieron GAZYVA®, 8 de 140 pacientes de la fase aleatorizada y 2 de 6 pacientes de la fase de preinclusión tenían anticuerpos dirigidos contra el fármaco al cabo de 12 meses de seguimiento. Ninguno de ellos presentó reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad que se consideraran relacionadas con los anticuerpos dirigidos contra el fármaco, y tampoco resultó afectada la respuesta clínica.

Después de la evaluación realizada en la situación inicial, no se observaron HAHA (anticuerpos humanos antihumanos) en los pacientes con LNH de baja malignidad tratados en el estudio GAO4753g/GADOLIN. En el estudio BO21223/GALLIUM, 1/565 paciente (0,2 % de los pacientes en los que se realizó una evaluación posterior a la inicial) desarrolló HAHA al finalizar la inducción. Aunque no se conoce la trascendencia clínica de los HAHA, no puede descartarse

una posible correlación entre los HAHA y el curso clínico.

En total, 12 (6 %) de los 200 pacientes tratados con GAZYVA® en los estudios en la NL presentaron al menos una muestra positiva para anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) en algún momento durante el estudio. Seis (3 %) pacientes tenían muestras positivas para AcAT registradas al inicio. Dos de los 6 pacientes con AcAT al inicio continuaron siendo positivos para AcAT durante los estudios, 1 tuvo una única muestra posterior al inicio que fue positiva para AcAT y en los 3 pacientes restantes todas las muestras posteriores al inicio fueron negativas para AcAT. Seis (3 %) pacientes en los que la muestra inicial fue negativa para AcAT tuvieron un título positivo de AcAT posterior al inicio (AcAT inducido por el tratamiento).

Ninguno de los 12 pacientes con títulos positivos de AcAT en algún momento durante el periodo de tratamiento experimentó una RRI o una reacción anafiláctica o de hipersensibilidad durante el estudio.

La incidencia de AcAT que se presentaron con el tratamiento en el estudio del LES fue baja. En total, 7 de los 151 (4,6 %) pacientes tuvieron al menos una muestra positiva para AcAT en algún momento del estudio. Dos (1,3 %) pacientes tuvieron muestras positivas para AcAT registradas al inicio. Uno de los pacientes tuvo una única muestra posterior al inicio que era positiva para AcAT y en el otro paciente todas las muestras posteriores al inicio fueron negativas para AcAT (tratamiento no afectado). Cinco (3,3 %) pacientes en los que la muestra inicial era negativa para AcAT presentaron un título positivo de AcAT después del inicio (AcAT inducidos por el tratamiento). En pacientes con AcAT inducidos por el tratamiento, no hay evidencia de pérdida de exposición o pérdida del efecto farmacodinámico, ni correlación con los eventos adversos observados. La incidencia total de AcAT que se presentaron con el tratamiento en los estudios de la NL y el LES fue del 3,1 % (11/351 participantes).

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación)
Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional para analizar los datos farmacocinéticos en 469 pacientes con LNH de baja malignidad (en su mayoría LF), 342 con LLC y 130 con linfoma difuso de linfocitos B grandes de estudios de fase I, II y III que recibieron GAZYVA®.

Se desarrolló un modelo de farmacocinética poblacional para analizar los datos de FC en 196 pacientes con NL de estudios de fase II y fase III, y en 151 pacientes con LES de un estudio de fase III, que recibieron GAZYVA®.

Absorción

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma folicular

GAZYVA® se administra por vía intravenosa. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

Según el modelo farmacocinético poblacional, después de la infusión del día 1 del ciclo 6 en pacientes con LLC, la mediana calculada de la $C_{máx}$ era de 465,7 µg/mL y el valor del ABC (τ) fue de 8961 µg•d/mL; en pacientes con LNH de baja malignidad la mediana calculada de la $C_{máx}$ fue de 539,3 µg/mL y el valor del ABC (τ) fue de 10 956 µg•d/mL.

Nefritis lúpica y lupus eritematoso sistémico
Según el modelo farmacocinético poblacional, la $C_{máx}$ y el ABC calculados en estado de equilibrio en pacientes con NL fueron de 468 µg/mL y 8740 µg•d/mL, respectivamente, y en los pacientes con LES fueron de 454 µg/mL y 9320 µg•d/mL, respectivamente.

Distribución

Leucemia linfocítica crónica y linfoma folicular
Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución del compartimento central (2,72 L) se aproxima al volumen sérico, lo que indica que la distribución se limita en su mayor parte al plasma y el líquido intersticial.

Nefritis lúpica y lupus eritematoso sistémico
Tras la administración I.V., el volumen de distribución del compartimento central en pacientes con NL (2,22 L) y en pacientes con LES (2,21 L) se aproxima al volumen sérico, lo que indica que la distribución se limita en su mayor parte al plasma y al líquido intersticial.

Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo de GAZYVA®. El aclaramiento de los anticuerpos se produce principalmente por catabolismo.

Eliminación

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma folicular

El aclaramiento de GAZYVA® fue aproximadamente 0,11 L/día en pacientes con LLC y de 0,08 L/día en pacientes con LNH de baja malignidad; la mediana de la semivida de eliminación ($t_{½}$) fue de 26,4 días en los pacientes con LLC y de 36,8 días en los pacientes con LNH de baja malignidad.

La eliminación de GAZYVA® comprende dos vías paralelas que describen el aclaramiento: una lineal y otra no lineal que varía en función del tiempo. Durante el tratamiento inicial, predomina la vía no lineal cronovariable, principal responsable del aclaramiento. A medida que el tratamiento prosigue, esta vía pierde importancia y pasa a predominar la vía de aclaramiento lineal. Esto es indicativo de la distribución del fármaco en función de la diana (DFFD), donde la abundancia inicial de células B CD20+ causa la eliminación rápida de GAZYVA® de la circulación. No obstante, una vez que la mayoría de las células CD20 se une a GAZYVA®, se reduce el impacto de la DFFD en la farmacocinética.

Nefritis lúpica y lupus eritematoso sistémico
El aclaramiento en estado de equilibrio de GAZYVA® en pacientes con NL y con LES fue de aproximadamente 0,13 y 0,11 L/día, respectivamente, con una mediana de la $t_{1/2}$ de eliminación de 22,4 días y 24,3 días, respectivamente.

La eliminación de GAZYVA® comprende dos vías paralelas que describen el aclaramiento: una vía lineal y otra no lineal que varía en función del tiempo. El aclaramiento cronodependiente disminuye con el tiempo con un coeficiente de disminución exponencial, probablemente relacionado con la reducción de la diana CD20 y la mejora de la proteinuria con el tiempo, y otro independiente del tiempo relacionado con los procesos catabólicos endógenos de la IgG.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Leucemia linfocítica crónica y Linfoma folicular
En el análisis farmacocinético poblacional se observó que el sexo era un factor estadísticamente significativo en la variabilidad interindividual: en los varones, el aclaramiento en el estado de equilibrio (CL_{ee}) era un 18 % más alta y el volumen de distribución (V) era un 19 % mayor. Sin embargo, los resultados del análisis poblacional han demostrado que las diferencias en la exposición no eran significativas (con una mediana estimada del ABC y la $C_{máx}$ en pacientes con LLC de 11 282 µg•d/mL y de 578,9 µg/mL en las mujeres y de 8451 µg•d/mL y 432,5 µg/mL en los varones, respectivamente, en el ciclo 6; ABC y $C_{máx}$ en pacientes con LNH de baja malignidad de 13 172 µg•d/mL y 635,7 µg/mL en las mujeres y de 9769 µg•d/mL y 481,3 µg/mL en los varones, respectivamente), lo que indica que no es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Población geriátrica

Los datos de la población geriátrica mostraron que los parámetros farmacocinéticos de GAZYVA® no se ven significativamente afectados en esta población. No se observaron diferencias significativas de la farmacocinética de GAZYVA® entre los pacientes menores de 65 años (n = 454), los de entre 65 y 75 años (n = 317) y los de más de 75 años (n = 190).

Población pediátrica
No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de GAZYVA® en niños.

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional de GAZYVA® puso de manifiesto que el aclaramiento de creatinina no afecta a la farmacocinética de este medicamento. En los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [ClCr]: 50 - 89 mL/min, n = 464) o moderada (ClCr: 30 - 49 mL/min, n = 106), la farmacocinética de GAZYVA® era similar a la observada en los pacientes con normofunción de riñón (ClCr: ≥90 mL/min, n = 383). Se dispone de pocos datos farmacocinéticos (n = 8) de pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr: 15 - 29 mL/min), por lo que no es posible formular recomendaciones posológicas.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio formal de farmacocinética ni se han obtenido datos de farmacocinética poblacional en pacientes con insuficiencia hepática.

Nefritis lúpica y lupus eritematoso sistémico

Población geriátrica
No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de GAZYVA® en pacientes de 65 años o más.

Población pediátrica
No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de GAZYVA® en los pacientes pediátricos.

Disfunción renal
El análisis farmacocinético poblacional de GAZYVA® mostró que el aclaramiento de creatinina no afecta a la farmacocinética de GAZYVA®. La farmacocinética de GAZYVA® en pacientes con

disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina (CrCl) de 50-89 mL/min, n = 88) o con disfunción renal moderada (CrCl de 30 a 49 mL/min, n = 10) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (CrCl ≥90 mL/min, n = 248). Los datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción renal intensa (CrCl de 15-29 mL/min) son limitados (n = 1). No se han establecido la seguridad ni la eficacia de GAZYVA® en pacientes con disfunción renal intensa.

Disfunción hepática
No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal ni se han obtenido datos de farmacocinética poblacional en pacientes con disfunción hepática. Las moléculas de IgG1, como el obinutuzumab, se catabolizan por la acción de enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas, que no se limitan al tejido hepático y es poco probable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto sobre la eliminación del obinutuzumab.

Datos No clínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad
No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinógeno de GAZYVA®

Genotoxicidad
No se han realizado estudios para evaluar el potencial genotóxico de GAZYVA®.

Trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar los efectos de GAZYVA® en la fertilidad. En estudios de toxicidad de dosis múltiples en el macaco cangrejero no se observó ningún efecto adverso sobre los órganos reproductivos masculinos o femeninos.

Toxicidad para la función reproductora

Se llevó a cabo un estudio mejorado de toxicidad para el desarrollo prenatal y posnatal (ePPND por su sigla en inglés) en hembras de macaco cangrejero preñadas, las cuales recibieron dosis intravenosas semanales de GAZYVA® [la media del $ABC_{0\text{-}168\ h}$ en el estado de equilibrio (139 días después del apareamiento) era 125 000 y 250 000 (µg•h)/mL con 25 y 50 mg/kg, respectivamente. La media de $C_{máx}$ era 1220 y 2470 µg/mL con 25 y 50 mg/kg, respectivamente] durante la gestación (periodo de la organogénesis; desde 20 días después del apareamiento hasta el parto). No se observó ningún efecto teratógeno en la progenie expuesta, pero los linfocitos B habían desaparecido por completo 28 días después del parto. Las exposiciones de las crías 28 días después del parto indican que GAZYVA® puede atravesar la barrera placentaria. Las concentraciones en el suero de las crías 28 días después del parto estaban dentro del intervalo de concentraciones del suero materno, mientras que las concentraciones en la leche materna del mismo día eran muy bajas (inferiores al 0,5 % de las concentraciones séricas maternas correspondientes), lo que indica que la exposición de las crías tuvo que ser prenatal. Las cifras de linfocitos B se normalizaron, y 6 meses después del parto la función inmunitaria se había restablecido.

Otros efectos

En un estudio de 26 semanas en macacos cangrejero se registraron reacciones de hipersensibilidad y se atribuyeron al reconocimiento del anticuerpo humanizado como extraño [con la administración semanal de 5, 25 y 50 mg/kg, en el estado de equilibrio (día 176), la $C_{máx}$ era 377, 1530 y 2920 µg/mL, respectivamente, y el $ABC_{0\text{-}168\ h}$ era 39 800, 183 000 y 344 000

(µg•h)/mL, respectivamente]. Se registraron reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas y una mayor prevalencia de inflamaciones e infiltrados sistémicos atribuibles a reacciones de hipersensibilidad mediadas por inmunocomplejos, como arteritis o periarteritis, glomerulonefritis e inflamaciones de la serosa o la adventicia. Estas reacciones determinaron la retirada no programada del estudio de 6 de los 36 animales tratados con GAZYVA® durante las fases de administración y de recuperación; las alteraciones fueron parcialmente reversibles. En el ser humano no se ha observado ninguna manifestación de nefrotoxicidad relacionada causalmente con GAZYVA®.

Se ha demostrado que el pretratamiento con obinutuzumab atenúa la liberación de citocinas inducida por el glofitamab y los efectos adversos relacionados, al reducir los linfocitos B de la sangre periférica y del tejido linfático. En estudios farmacológicos realizados en ratones humanizados portadores de tumores se evidenció una reducción notable de la liberación de citocinas, la activación de los linfocitos T y la localización pulmonar perivascular de linfocitos T relacionada con la liberación de citocinas cuando el obinutuzumab se administró como pretratamiento antes de iniciar el tratamiento con glofitamab. En un estudio realizado en macacos cangrejeros, los animales que presentaron un SLC intenso después de recibir una dosis única (0,1 mg/kg) de glofitamab sin pretratamiento con obinutuzumab presentaron erosiones en el tubo digestivo e infiltrados de células inflamatorias en el bazo, en los sinusoides hepáticos y esporádicamente en otros órganos. Es probable que los infiltrados de células inflamatorias fueran secundarios a la activación de células inmunitarias inducida por citocinas. El pretratamiento con obinutuzumab atenuó la liberación de citocinas, lo que permitió administrar dosis de glofitamab al menos 10 veces mayores (1 mg/kg) en los *monos cynomolgus*.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

La preparación de GAZYVA® debe realizarla asépticamente un profesional sanitario. Para preparar GAZYVA® se debe utilizar una aguja y una jeringa estériles.

Instrucciones para dilución para pacientes con LLC, LF, pretratamiento antes del glofitamab, NL y LES

Para la LLC (ciclos 2-6), el LF (todos los ciclos) y como pretratamiento para reducir el riesgo de SLC inducido por el glofitamab, y durante todo el tratamiento para la NL y el LES.

Se extraen 40 mL del concentrado líquido del vial de GAZYVA® y se diluyen en una bolsa de infusión de PVC o poliolefina sin PVC que contiene solución salina isotónica (0,9 %) estéril y apirógena.

Preparación de las bolsas de infusión para la dosis del día 1 del ciclo 1 administrada en 2 días sólo en la LLC

Para garantizar la distinción de las dos bolsas de infusión para la dosis inicial de 1000 mg, se recomienda utilizar bolsas de diferentes tamaños para diferenciar la dosis de 100 mg del día 1 del ciclo 1 y la dosis de 900 mg del día 1 (continuación) o el día 2 del ciclo 1. Para preparar las 2 bolsas de infusión, se extraen 40 mL de concentrado líquido de GAZYVA® del vial y se diluyen 4 mL en una bolsa de infusión de 100 mL y los 36 mL restantes en una bolsa de infusión de 250 mL de PVC o de poliolefina sin PVC que contenga solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %

estéril y apirógena. Se debe rotular claramente cada bolsa de infusión.

Dosis de GAZYVA® que debe administrarse	Cantidad necesaria de concentrado líquido de GAZYVA®	Tamaño de la bolsa de infusión de PVC o de poliolefina sin PVC
100 mg	4 mL	100 mL
900 mg	36 mL	250 mL
1000 mg	40 mL	250 mL

No deben utilizarse otros diluyentes, como soluciones glucosadas al 5% (ver *Incompatibilidades*).

Inviértase la bolsa suavemente para mezclar la solución sin que se produzca demasiada espuma.

Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas o cambios de color.

Periodo de validez de la solución para infusión con el producto
Se ha comprobado que la solución preparada para su uso mantiene la estabilidad física y química durante 24 horas a 2-8 °C, seguidas de otras 24 horas a temperatura ambiente (≤30 °C) y de una infusión que no dure más de 24 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para infusión preparada debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación de la solución preparada para su uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y en general no deberían sobrepasar las 24 horas a 2-8 °C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

GAZYVA® no contiene conservantes antimicrobianos, por lo que deben tomarse precauciones para que no se produzca una contaminación microbiológica de la infusión durante la preparación.

Incompatibilidades

No se observaron incompatibilidades entre GAZYVA® y las bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno o poliolefina, los equipos de infusión de cloruro de polivinilo, poliuretano o polietileno, los filtros facultativos para vía intravenosa con superficies de contacto con el producto de polietersulfona, las llaves de tres vías para infusión fabricadas con policarbonato o los catéteres de poliuretano, cuando se utilizaron concentraciones de entre 0,4 mg/mL y 20,0 mg/mL tras diluir GAZYVA® con solución salina isotónica al 0,9 %. El producto diluido no se debe agitar ni congelar.

No deben usarse otros diluyentes, ya que no se ha estudiado su uso.

Eliminación de medicamentos no utilizados / caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura doméstica. Utilice los sistemas de recogida disponibles localmente.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2026-11-2.