

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de brentuximab (Adcetris®) para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre

IPT, 43/2019. V1

Fecha de publicación: 14 de octubre de 2019†

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) supone el 10% de los linfomas. Su incidencia en EE.UU. es de 2,6 casos por 100.000 habitantes y año (1), con una ligera mayor incidencia en varones (2,9) que en mujeres (2,3), y de 2,44 en Europa con 12.158 casos nuevos por año (2). Su incidencia no ha variado en los últimos 30 años (1). La edad media al diagnóstico es de 39 años, con un patrón bimodal: el mayor pico de incidencia se da en adultos jóvenes (20-34 años) y un segundo pico en mayores de 55 años (1).

Histológicamente los linfomas de Hodgkin se dividen en 2 grupos (3): linfoma Hodgkin clásico (LHc), que supone el 95% de los casos de LH; y el de predominio linfocítico nodular (LHPLN) que supone el 5% de los casos de LH. A su vez dentro del LH clásico se incluyen 4 subtipos: la esclerosis nodular (60-70%), celularidad mixta (20-30%), depleción linfoide (<1%), y rico en linfocitos (5%).

La distinción entre LHc y LHPLN es importante desde varios puntos de vista, entre ellos el terapéutico. El LH clásico, se caracteriza por la presencia de las células de Reed-Sternberg y Hodgkin que son consistentemente positivas para CD30 y CD15, y en <40% de los casos positivas para CD20. En cambio, en el LHPLN no hay células de Reed-Sternberg y Hodgkin, y las células tumorales son CD15 y CD30 negativas en la inmensa mayoría de los casos, y generalmente CD20 positivas. Esto tiene implicaciones de cara a la inmunoterapia a emplear (monoclonales anti-CD30 o anti-CD20). Solo los LH clásicos, y no los LHPLN, son subsidiarios de tratamiento con brentuximab vedotina (BV).

La respuesta al tratamiento en el LH se evalúa según los criterios del IHP (International Harmonization Project) (4) y se clasifican en respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE), enfermedad en recaída, o enfermedad en progresión. Para la valoración del PET-TAC se utiliza la escala de 5 puntos de Deauville (5).

El LH es una enfermedad con altas tasas de curación, en torno al 80% (6). El tratamiento de primera línea para el LH es la quimioterapia asociada en determinados casos a radioterapia, no teniendo indicación la consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en los pacientes en primera remisión completa (7). Los regímenes de tratamiento poliquimioterápico más empleado en primera línea son el ABVD y el BEACOPP escalado.

Un 30-40% de los pacientes con estadios avanzados requerirán ulterior tratamiento al de primera línea, bien por recaída tras la respuesta inicial (20-30%) o refractariedad inicial (10%) (8). De acuerdo con las guías ESMO (9) y del NCCN (6), para la mayoría de los pacientes que presentan refractariedad o recaída de LH el tratamiento de elección consiste en quimioterapia de rescate seguida de un TPH autólogo. Esta recomendación se basa en 2 ensayos randomizados de TPH autólogo frente a quimioterapia convencional (10,11). Los regímenes de rescate más utilizados son el DHAP (dexametasona, altas dosis de citarabina y cisplatino), ESHAP (etopósido, metilprednisolona, altas dosis citarabina y cisplatino), IGEV (ifosfamida, gemcitabina y vinorelbina) e ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), que se emplean para obtener una nueva remisión completa o reducir la carga tumoral y movilizar los progenitores hematopoyéticos para su recogida y posterior trasplante.

El TPH autólogo obtiene una supervivencia libre de progresión del 50-60% en los pacientes con LH quimiosensible y del 40-45% en los primariamente refractarios (12).

Un 50% de los pacientes con LH que reciben un TPH autólogo presentarán recaída. Es importante recalcar que la recaída o progresión del LH tras el TPH autólogo ocurre precozmente: el 22% lo harán en los 3 primeros meses, el 50% en los 6 meses, el 71% en el primer año y el 90% en los dos primeros años tras el trasplante (13,14). Por ello, las medidas encaminadas a disminuir la progresión/recaída tras el TPH autólogo se deben aplicar precozmente tras el trasplante.

Si aparece recaída del LH tras el TPH autólogo, el pronóstico es malo, sin haberse observado mejoría significativa desde 1990: la mediana de supervivencia global es de 12-24 meses (12,14).

Existen diversos factores que se han asociado a mayor riesgo de recaída post-TPH autólogo, aunque no hay un sistema consensuado para su valoración. Factores de riesgo que de forma repetida han mostrado tener impacto pronóstico son:

- historia de LH refractario o recaída en un breve periodo de tiempo (<12 meses desde el tratamiento).
- presencia de enfermedad extranodal pre-trasplante.
- falta de quimiosensibilidad al tratamiento de rescate pre-trasplante.
- presencia de enfermedad residual al momento del trasplante.
- presencia de síntomas B pre-trasplante.
- múltiples recaídas pre-trasplante.
- positividad del PET-TAC pre-trasplante.

De esta forma, la supervivencia libre de progresión a 5 años del TPH autólogo para los pacientes con LH de bajo riesgo es del 65-80%, para los de riesgo intermedio del 25-40% y para los de alto riesgo del 10-20% (12).

Tanto el brentuximab vedotina (BV) como el nivolumab tienen indicación en pacientes adultos en recaída con determinadas características. El BV está indicado en LH CD30+ en recaída o refractario después de trasplante autólogo de células madre o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica. El nivolumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LH clásico en recaída o refractario después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y de tratamiento con BV.

El TPH alogénico acondicionado con regímenes de intensidad reducida (RIC) puede considerarse en los casos de pacientes jóvenes, con enfermedad quimiosensible, en buen estado general, en recaída tras un TPH autólogo (9). No obstante, no se considera al TPH alogénico un tratamiento estándar en el LH (9). El EBMT (European

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

Group for Blood and Marrow Transplantation) considera al TPH alogénico como una opción clínica en caso de recidivas quimiosensibles tras evaluación individualizada de cada caso (7).

BRENTUXIMAB VENDOTINA (ADCETRIS®)

El presente informe de posicionamiento terapéutico (IPT) se refiere a la indicación: tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre. La aprobación del BV para esta indicación se basa en un estudio pivotal fase III, aleatorizado, doble ciego (estudio AETHERA) (15,16).

Otras indicaciones aprobadas de brentuximab vedotina (BV) son:

- el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en recaída o refractario después de trasplante autólogo de células madre o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

- el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario.

- el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

BV se presenta en viales que contienen 50 mg en polvo del medicamento para solución para perfusión. La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

En los pacientes con LH con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre, el tratamiento con brentuximab debe iniciarse tras recuperación del trasplante autólogo de células madre atendiendo al juicio clínico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

Farmacología

Brentuximab vedotina (BV) (Adcetris®) es un anticuerpo conjugado (ACC) formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 quimérico recombinante (inmunoglobulina G1) que se une de forma covalente mediante una molécula puente (SGN-35) al agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE). A cada anticuerpo se le unen 4 moléculas MMAE.

El LH clásico, entre otros linfomas, expresa consistentemente el CD30 como un antígeno de superficie de sus células malignas, independientemente del estadio de la enfermedad, de la línea de tratamiento o de la situación en relación al trasplante. En cambio el CD30 se expresa de forma limitada en células normales, restringiéndose a linfocitos B y T activados y eosinófilos, pero no se expresa en las células de sangre periférica. Esos aspectos hacen que el CD30 sea una diana para la intervención terapéutica tanto en LH refractario como en recidiva.

El BV se une a las células tumorales que expresan CD30 en su superficie. Tras su unión, el complejo se internaliza y la molécula MMAE se libera del anticuerpo monoclonal mediante una degradación proteolítica de su unión por proteasas lisosómicas. Una vez liberado, la molécula MMAE se une a la red de microtúbulos de la célula dando lugar a la detención del ciclo celular y muerte apoptótica de la célula tumoral. Además de este mecanismo de acción, el BV puede también ejercer su efecto antitumoral mediante otros mecanismos (17). Las moléculas MMAE son capaces de cruzar la membrana de la célula y difundirse en su entorno donde ejercen efectos citotóxicos en las células vecinas independientemente de la expresión celular del CD30. Esto contribuiría a explicar su acción en el LH donde existe un infiltrado heterogéneo con escasas células tumorales en relación con la población total de células del tumor.

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal y hepática es limitada. Los datos disponibles indican que la insuficiencia renal

grave, la insuficiencia hepática y las concentraciones séricas bajas de albúmina podrían afectar al aclaramiento de la MMAE. La dosis se debe ajustar a 1,2 mg/kg cada 3 semanas en caso de existir insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave.

Si aparece neutropenia de <1.000 neutrófilos/ mm^3 durante el tratamiento, se debe aplazar la dosis hasta una neutropenia de grado ≤ 2 (neutrófilos ≥ 1.000 - $1.500/\text{mm}^3$) o al estado basal y reanudar luego el tratamiento con la misma dosis y régimen. En los pacientes que desarrollen neutropenia de grado 3 (1.000 - $500/\text{mm}^3$) o 4 ($<500/\text{mm}^3$) considerar el apoyo con factores de crecimiento (G-CSF o GM-CSF) en ciclos posteriores.

Los pacientes en los que aparezca o exista linfopenia, incluso de grado 3 o 4, pueden continuar el tratamiento sin interrupción.

La aparición de neuropatía requiere ajuste de dosis cuando sea de grado 2-3. Si es de grado 4, se debe interrumpir el tratamiento con BV.

En el estudio pivotal AETHERA no se realizaron estudios farmacocinéticos. Ya que el régimen empleado fue idéntico al empleado en los linfomas CD30+, no es de esperar diferencias farmacocinéticas (16).

La farmacocinética de brentuximab vedotina se evaluó en estudios de fase I y en un análisis de datos de farmacocinética poblacional de datos de 314 pacientes. En todos los ensayos clínicos, brentuximab vedotina se administró en perfusión intravenosa. Con las dosis múltiples del régimen cada 3 semanas se observó una acumulación mínima o nula del ACC, compatible con la estimación de la semivida terminal.

La MMAE es el principal metabolito de brentuximab vedotina.

Eficacia

Estudio AETHERA (estudio SGN35-005)

La aprobación del BV para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un TPH autólogo se basa en un estudio pivotal fase III, aleatorizado, doble ciego con placebo (estudio AETHERA) (15,16).

El estudio AETHERA se realizó en 78 centros de EE.UU. y Europa. Se planificó una inclusión de 322 pacientes (161 por rama). Con esta previsión de casos se calculó que el estudio tenía un poder del 73% para detectar un HR de 0,667 (mediana de supervivencia libre de progresión con BV de 18 meses vs. 12 con placebo), con una alfa unilateral de 0,025. La supervivencia libre de progresión (SLP) calculada para el grupo placebo se basó en el resultado a largo plazo de un estudio de TPH autólogo en LH refractario/recidivante (13).

Los pacientes se asignaron de forma aleatoria en relación 1:1 al brazo de tratamiento con BV o al brazo de placebo. La aleatorización se estratificó en base a la respuesta obtenida antes del TPH (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable), y en base al momento de la recidiva pre-trasplante tras el fin del tratamiento quimioterápico (<12 meses vs ≥ 12 meses) o la existencia de refractariedad.

La primera dosis de BV o placebo se debía administrar entre los 30 y 45 días post-trasplante, tras producirse la recuperación de las cifras en sangre periférica demostrativas de injerto (≥ 1.000 neutrófilos/ mm^3 , ≥ 50.000 plaquetas/ mm^3).

Los pacientes recibieron BV a razón de 1,8 mg/kg o el placebo correspondiente por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta un máximo de 16 ciclos, o hasta la aparición de toxicidad inaceptable o hasta la progresión de la enfermedad, lo que primero ocurriese. Se podía reducir la dosis de BV a 1,2 mg/kg en caso de aparecer toxicidad relacionada. Una vez reducida la dosis no se permitía su incremento. El comienzo del siguiente ciclo podría

retrasarse hasta 3 semanas si se requería para la recuperación de la toxicidad.

Los pacientes que presentaron progresión del LH durante el estudio podían recibir tratamiento abierto con BV.

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años), con LH clásico confirmado histológicamente, con ECOG de 0-1, que hubieran recibido TPH autólogo y que estuvieran en riesgo de progresión o recidiva tras el trasplante al presentar al menos uno de los siguientes factores de riesgo: historia de refractariedad; recidiva o progresión en los primeros 12 meses tras la finalización del tratamiento quimioterápico; presencia de enfermedad extranodal al momento de presentar la recidiva pre-trasplante. Los pacientes tenían que alcanzar RC, RP o enfermedad estable tras el tratamiento de rescate pre-trasplante. Se excluyeron los pacientes que hubieran recibido previamente tratamiento con brentuximab, TPH alogénico, o hubieran presentado enfermedad cerebral o meníngea conocida, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LPM), infección activa (grado o mayor) en la semana previa a recibir el tratamiento, en progresión tras el último tratamiento de rescate antes del trasplante, o que recibieran postrasplante cualquier agente antineoplásico sistémico.

La variable principal de evaluación fue la supervivencia libre de progresión (SLP). La SLP se definió como el tiempo desde la aleatorización a la primera documentación de progresión evaluada por el comité de revisión independiente (CRI), o a la muerte, lo que primero ocurriese.

Objetivos secundarios fueron la supervivencia global, la seguridad y tolerabilidad del BV comparada con el placebo, la utilización de recursos médicos, la calidad de vida medida mediante el score EQ-5D, y la incidencia de aparición de anticuerpos anti-brentuximab.

La valoración para el objetivo principal (SLP) y la supervivencia global se hizo en base a intención a tratamiento lo que incluyó a todos los pacientes aleatorizados. Se realizó un análisis interino de futilidad de SLP a los 101 eventos. Se realizó un análisis post hoc de 5 factores de riesgo (ver más adelante) sobre SLP.

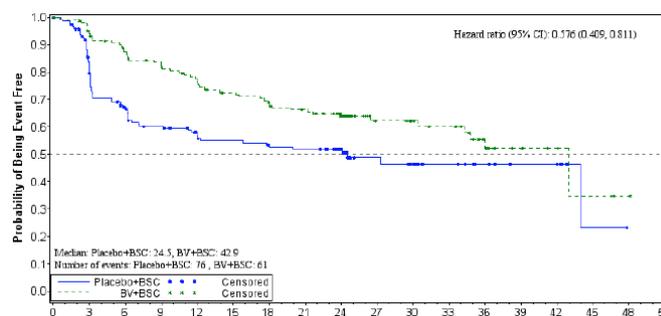
Se realizaron TAC de control en el momento basal y a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses de la primera dosis del estudio. Aunque se podían realizar PET, solo los TAC se emplearon para determinar la progresión radiológica del linfoma. Los pacientes debían recibir profilaxis post-trasplante para herpes simple, varicela-zoster y *Pneumocystis jirovecii* de acuerdo con las guías internacionales (18).

Se incluyeron 329 pacientes (165 en el brazo de tratamiento y 164 pacientes en la rama de placebo), con una mediana de edad de 32 años (18-76). Solo hubo 8 casos con ≥ 65 años. No hubo diferencias significativas en las distintas características de las dos ramas del estudio. El 53% fueron varones con ligero desbalance, estadísticamente no significativo, entre ambas ramas (59% en la rama placebo y 46% en la rama de brentuximab). Los pacientes incluidos fueron heterogéneos en cuanto la mejor respuesta obtenida antes del trasplante, y positividad del PET, entre otros factores, pero no hubo desbalance entre el grupo de tratamiento y el placebo. El 33% tuvieron enfermedad extranodal en la recidiva pre-trasplante. Un 35% tenían PET positivo al trasplante, un 34% negativo y no lo tenían realizado un 31% de los pacientes. La mayoría habían recibido ABVD (75%) o BEACOPP (14%) como tratamientos de primera línea. La mediana de tratamientos de rescate empleados fue de 1 (extremos de 1 a 7). La mejor respuesta obtenida con el último tratamiento de rescate antes del TPH fue: 42% RC, 34% RP y 24% EE. La mediana del tiempo desde el TPH autólogo hasta el inicio del tratamiento (BV o placebo) fue de 41 días (extremos 28-51). La mediana de ciclos administrados en ambas ramas fue 15. La mediana de intensidad de dosis fue del 95% en la rama de brentuximab y del

99,8% en la de placebo, indicando que los pacientes fueron capaces de recibir la dosis planeada en el estudio (15). La mediana de seguimiento tras la aleatorización fue de 22 meses.

La mediana de SLP, variable principal del estudio, mostró ser significativamente superior ($P=0,001$) en la rama de BV (42,9 meses, IC95% 30,4-42,9) que en la rama placebo (24,1 meses, IC95%, 11,5 – no estimable), con una diferencia de 18,8 meses a favor de la rama de brentuximab. La SLP a 24 meses fue del 63% en la rama de BV y del 50% en el placebo con un HR de 0,57 (IC 95% 0,4-0,81, $P=0,001$) (figura 1).

Figura 1. SLP evaluada por comité de revisión independiente (intención a tratamiento)



Los análisis de subgrupos de SLP estratificados por respuesta pre-trasplante, refractariedad, recidiva <12 vs ≥ 12 meses, edad, sexo, ECOG, número de tratamientos pre-trasplante, resultado PET pre-trasplante y existencia de enfermedad extranodal, mostraron una tendencia sólida en beneficio (HR <1) de los pacientes a los que se había administrado BV en comparación con los pacientes a los que se había administrado placebo. La excepción fueron los pacientes > 65 años que presentaron una HR de 2, aunque la diferencia no fue significativa y el número de casos en este subgrupo fue muy bajo (solo 8 pacientes) (15).

Se realizaron análisis post hoc para evaluar el impacto del número de factores de riesgo sobre la SLP. Los 5 factores de riesgo incluidos para estos análisis fueron:

- Recidiva en <12 meses tras el fin de tratamiento o LH refractario al tratamiento de primera línea.
- Mejor respuesta de RP o EE al tratamiento de rescate más reciente determinada por TAC y/o PET.
- Enfermedad extraganglionar en el momento de la recaída previa al TPH autólogo.
- Síntomas B en el momento de la recaída previa al TPH autólogo.
- Dos o más tratamientos de rescate previos.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían ≥ 3 factores de riesgo (84/164 placebo, 51%; 82/165 BV, 50%); un tercio tenían 2 factores (52/164 placebo, 32%; 62/165 BV, 38%) y solo un factor, un 15% de los pacientes (28/164 placebo, 17%; 21/165 BV, 13%). El HR analizado por Kaplan-Meier mostró un HR favorable (<1) para el grupo de BV en los pacientes con ≥ 2 factores, pero no en los que tenían uno solo de estos 5 factores de riesgo, lo que indica que hubo una SLP significativamente mejor en los pacientes con ≥ 2 factores de riesgo de los 5 posibles. Con un solo factor de riesgo no se confirmó el beneficio en SLP, si bien el número de pacientes era escaso (solo un 15% del total), y los márgenes del HR muy amplios. SLP de los pacientes del grupo BV vs. placebo de acuerdo al número de factores de riesgo (de 1 a 5):

- Un factor de riesgo HR 1,65 (IC 95%, 0,60 – 4,55)
- Dos factores de riesgo HR 0,63 (IC 95%, 0,33 – 1,22)

≥2 factores de riesgo HR 0,49 (IC 95%, 0,34 – 0,71)

≥3 factores de riesgo HR 0,43 (IC 95%, 0,27 – 0,68)

Se realizó un análisis multivariable de la SLP usando un modelo de Cox donde se analizó el papel del tratamiento con BV ajustado para los 5 factores de riesgo anteriormente descritos. El tratamiento con brentuximab tuvo un impacto positivo en la SLP, estadísticamente significativo (HR 0,562, P=0,001). De forma individual cada uno de los 5 factores de riesgo tuvo un impacto negativo en la SLP (HR 1,3 – 2,6), siendo estadísticamente significativo en dos de ellos: en el caso de recidiva en <12 meses / LH refractario vs. recidiva >12 meses (HR 2,56), y en la mejor respuesta RP o EE vs. RC (HR 1,58).

El análisis del impacto del PET en la SLP se vio limitado en parte debido a que un 31% no lo tenían realizado. El 99% de los pacientes con PET positivo tenían ≥2 factores de riesgo, porcentaje que bajaba al 60% en los pacientes PET negativos. Analizados conjuntamente, en los pacientes PET negativos el BV no mostró beneficio (HR 1,2, IC 95% 0,604-2,384). En cambio, si hubo una tendencia, no significativa, a mejor SLP en los tratados con BV en los PET negativos con ≥2 factores de riesgo (HR 0,60, IC 95% 0,236-1,52). Por tanto, la existencia de ≥2 factores de riesgo, parece seleccionar mejor los pacientes que se benefician del BV que el PET.

El análisis de supervivencia global se considera inmaduro. No hubo diferencias en la supervivencia global entre ambas ramas (HR 1,15, IC95% 0,67-1,97) (P=0,62). En el momento del análisis no se alcanzó la mediana de supervivencia en ninguna de las ramas. La supervivencia global estimada a 24 meses fue de 88% en la rama de BV vs 89% en la rama placebo.

Se analizó el impacto en la supervivencia global de los 5 factores de riesgo, descritos en el apartado de SLP análisis post hoc, agrupados en tres grupos. El análisis por Kaplan-Meier mostró que no existían diferencias en supervivencia global en los pacientes con 2 y con ≥3 factores de riesgo (HR 0,82 y 0,92, respectivamente). Sin embargo, para los pacientes con un solo factor de riesgo, el estudio por KM mostró un efecto perjudicial del BV en la supervivencia global, aunque no estadísticamente significativo (HR 7,94, IC 95%, 0,93-68,06), si bien el número de pacientes (21 en grupo BV y 28 en grupo placebo) y sobre todo de eventos (5 en la rama de brentuximab, uno en la rama placebo) fueron muy bajos.

En cuanto a la necesidad de tratamiento posterior, más pacientes en la rama placebo (52%) recibieron algún tratamiento antitumoral post-trasplante comparado con la rama de BV (31%). De los 85 pacientes de la rama de placebo que recibieron tratamiento antitumoral, en 72 casos (85%) fue BV. En el análisis de Kaplan-Meier, el HR a cualquier tratamiento antitumoral fue de 0,45 (IC 95%, 0,32-0,64) a favor de la rama de BV. El doble de pacientes en la rama placebo recibieron un TPH alógeno comparados con el grupo de BV (23 vs. 12 pacientes).

No hubo diferencias significativas en la calidad de vida entre los brazos de tratamiento y placebo determinado según los scores obtenidos con el cuestionario EQ-5D.

Los análisis de recursos médicos mostraron una tendencia a que las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias, así como los días laborables/otras actividades perdidos por los pacientes y cuidadores fueron menores con brentuximab vedotina en comparación con placebo.

Seguridad

En el ensayo AETHERA (15,16), el análisis de seguridad se realizó en base a 167 pacientes incluidos en la rama de BV y 160 pacientes en la de placebo. En este ensayo el perfil de seguridad fue consistente con lo previamente conocido.

En el ensayo AETHERA presentaron: al menos un efecto adverso el 98% de los pacientes de la rama BV y el 89% de la rama placebo; al menos un efecto adverso relacionado con el tratamiento en el 88% de los pacientes de la rama BV y 49% en el placebo; y un efecto adverso grave en el 25% en BV vs. 13% en grupo placebo.

Los efectos adversos emergentes relacionados con el tratamiento que ocurrieron con una frecuencia ≥10% y de forma significativamente mayor con BV comparado con placebo (RR>1) fueron: neuropatía periférica sensitiva (54% vs. 14%), neuropatía motora (23% vs. 2%), neutropenia (32% vs. 9%), náuseas (16% vs. 4%), fatiga (13% vs. 9%), vómitos (10% vs. 1%), diarrea (10% vs. 3%), y artralgia (10% vs. 1%) (15).

Los efectos adversos emergentes de grado ≥3 más frecuentes fueron (BV vs. placebo): neutropenia (29% vs. 10%), neuropatía periférica sensitiva (10% vs. 1%), y neuropatía motora (6% vs. 1%).

Los efectos adversos graves considerados relacionados con el tratamiento se presentaron en el 11% de los pacientes con BV y en el 4% del grupo placebo.

Pese a la incidencia apreciable de neutropenia grado ≥3 en la rama de BV solo hubo un caso de neutropenia febril, y ninguno en la rama de placebo. Se emplearon factores estimulantes de colonias en el 25% de los pacientes con BV y en el 11% de los pacientes con placebo. La mediana de duración de las neutropenias de grado ≥3 fue similar en ambas ramas (8 días en BV y 8 días en grupo placebo). La neutropenia fue motivo de retrasos de dosis en el 22% de los pacientes con BV y en el 7% del grupo placebo, pero no motivó reducción de dosis o suspensión del tratamiento.

Otras citopenias fueron pocos frecuentes. Ocurrió trombopenia de grado ≥3 en el 5% de pacientes con BV vs. 3% en placebo; anemia ≥3, en el 4% de la rama de BV vs. 2% en placebo.

El porcentaje de pacientes con infecciones fue del 60% con BV vs. 50% en placebo. De grado ≥ 3, 7% grupo BV vs. 5% en placebo. Se informaron algunos casos más de zoster (7% vs. 3%) y herpes simple (4% vs. 1%) en la rama de BV. Las infecciones más frecuentes fueron las del tracto respiratorio superior (26% en BV vs. 23% en placebo). La neumonía ocurrió en pocos casos con una frecuencia similar en ambas ramas (4% en BV vs. 3% en placebo).

La neuropatía periférica fue el efecto adverso más frecuente. La mayoría de las neuropatías fueron de grado 1-2. No hubo ningún caso de neuropatía grado 4. El 41% de los pacientes de la rama de BV y el 34% en el placebo tenían neuropatía antes de recibir el tratamiento post-TPH, atribuida generalmente a tratamientos quimioterápicos previos. Hubo que modificar la dosis de BV por neuropatía en el 31% de los pacientes tratados. El 25% de los pacientes que modificaron la dosis por neuropatía suspendieron finalmente el tratamiento (23% con BV y 2% con placebo). La mediana del tiempo hasta el inicio de la neuropatía en la rama de BV fue de 13,7 semanas. A último seguimiento, el 85% de los pacientes con neuropatía en la rama de BV experimentaron resolución o mejoría de sus síntomas.

El número y causas de muerte fueron similares en ambos grupos: 28 (17%) en grupo de BV (18 relacionadas con el linfoma) vs. 25 (16%) en grupo de placebo (17 relacionadas con el linfoma).

Ocurrió un efecto adverso que condujo a la discontinuación del tratamiento en el 32% de los pacientes con BV vs. 6 en los que recibieron placebo. La neuropatía periférica sensitiva (14% BV vs. 1% placebo) y la neuropatía motora (7% BV vs. 1% placebo) fueron las causas más frecuentes de discontinuación. Todas las demás causas condujeron a discontinuación en <1% de los pacientes en ambas ramas del estudio.

Un 32% de los pacientes en el grupo de BV redujeron la dosis por efecto adverso vs. 3% en el placebo. Los efectos adversos más

frecuentes implicados fueron neuropatía sensitiva (22% vs. 1% placebo) y neuropatía motora (6% vs. 1% placebo).

La incidencia de efectos adversos fue similar en los pacientes que presentaban 1 solo factor de riesgo vs. ≥ 2 (de los 5 posibles, comentados en la sección de SLP).

Ocurrieron reacciones infusionales en el 15% del grupo BV vs. 2% en placebo. La mayoría tuvieron solo una reacción infusional, más frecuentes en el segundo ciclo y generalmente de grado 1-2. No se premedicaban las infusiones, pero en caso de ocurrir una reacción infusional quedaba al criterio del médico premedicar o no las siguientes infusiones.

De los 157 pacientes en los que se evaluaron Anticuerpos frente a BV en el brazo de tratamiento, 59 (35%) fueron positivos en algún momento tras la evaluación basal, en comparación con 32% en el grupo placebo. La incidencia global de efectos adversos graves no pareció ser superior en los pacientes con Ac persistentes respecto a los pacientes con Ac de forma transitoria o sin Ac.

En el ensayo AETHERA no se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática o renal.

No se ha establecido aún la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

El uso combinado de bleomicina y brentuximab vedotina está contraindicado ya que causa toxicidad pulmonar.

La administración concomitante de brentuximab vedotina con el ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4 y de la P-gp, aumenta la exposición al fármaco antimicrotúbulos MMAE en alrededor del 73% y no altera la exposición plasmática a brentuximab vedotina. En consecuencia, la administración concomitante de brentuximab vedotina con inhibidores potentes de la CYP3A4 y la P-gp puede aumentar la incidencia de neutropenia.

No hay evidencia de que el BV prolongue el intervalo QT a dosis de 1,8 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con procesos malignos que expresan CD30.

DISCUSIÓN

El principal problema del TPH autólogo en el LH es la recidiva que es frecuente, un 50%, y con claro impacto negativo: la mediana de supervivencia global tras la recidiva es de 12-24 meses (12,14). Por ello, la prevención de la recidiva tras TPH autólogo es un objetivo clínicamente relevante. Hasta la aprobación del brentuximab vedotina (BV), no existían tratamientos aprobados en la Unión Europea para la prevención de la recidiva o progresión de pacientes adultos con LH en riesgo incrementado de sufrir estas complicaciones tras el TPH autólogo. El estándar consistía en la observación del paciente tras el TPH autólogo hasta recidiva o progresión.

El tratamiento preventivo de la recidiva post-TPH autólogo es más atractivo desde el punto de vista clínico que el tratamiento de la recidiva/progresión establecida. Esto es debido a varios motivos: al mal curso que tienen una vez que se producen, sin haberse observado mejoría clara de los resultados con el paso de los años (14); y el número limitado de tratamientos de rescate no exentos de toxicidad en particular el TPH alogénico asociado a una importante morbi- y mortalidad.

Hay varias estrategias para mejorar el curso del TPH autólogo en el LH. Lo primero es intentar trasplantar al paciente con la mejor respuesta posible, esto es, obtener una RC o en su defecto una RP. Diversos estudios han mostrado que los pacientes con LH quimiosensible comparados con los quimioresistentes tienen no solo mejor SLP sino también una clara mejor supervivencia global (19,20).

Una vez que el paciente con LH se trasplanta, las estrategias para disminuir la recidiva son el incremento en la intensidad del acondicionamiento, la consolidación con poliquimioterapia post-TPH y el trasplante autólogo en tándem. Ninguna de estas estrategias ha mostrado su beneficio en estudios fase III comparativos. El TPH autólogo en tándem no se menciona en las guías NCCN (6), se recomienda con un nivel III B en las guías ESMO (9), y no se recomiendan en revisión de experto (8).

La consolidación post-TPH autólogo en LH con nuevos fármacos es una de las vías que se está investigando. Un ensayo fase III, aleatorizado frente a placebo con panobinostat (un inhibidor de deactilasa oral) post-TPH autólogo en LH se cerró prematuramente por mal reclutamiento (21).

El estudio AETHERA (15,16), realizado en pacientes adultos con LHc CD30+ que estuvieran en riesgo incrementado de progresión o recidiva, mostró que los pacientes que recibieron BV post-TPH autólogo de forma precoz tuvieron un beneficio estadístico y clínicamente significativo en la SLP frente a placebo. Este efecto se mantuvo (HR <1) en todos los subgrupos analizados a excepción del subgrupo minoritario de pacientes con edad ≥ 65 años, poco valorable por el escaso número de pacientes incluidos (8 en total).

El mayor beneficio en la SLP parece obtenerse en los primeros 6-9 meses post-trasplante de acuerdo con las curvas de Kaplan-Meier. El mayor beneficio en SLP se observó en los pacientes con más riesgo de progresión/recidiva. Se observó que los pacientes con 2 o más factores de riesgo (de 5 factores seleccionados) se beneficiaban del BV y en cambio no se observó beneficio en los que solo tenían uno de estos cinco factores de riesgo. Si bien parece claro que el beneficio en SLP del BV es mayor en aquellos con ≥ 2 factores de los 5 seleccionados, este dato se basa en un análisis post-hoc limitado por los datos que se recogieron.

No hubo diferencias en la supervivencia global entre ambas ramas (HR 1,15, IC95% 0,67-1,97) (P=0,62). El cruce de los pacientes en la rama placebo que progresaron/recidivaron a tratamiento abierto con BV, que suponen el 44% del total de los pacientes de esta rama, distorsiona el análisis de la supervivencia global tanto a medio plazo con los datos actuales como a largo plazo con un mayor seguimiento. Por ello, no es posible saber en el momento presente si el BV administrado precozmente como consolidación en el TPH autólogo se asociará o no con una mejor supervivencia global comparado con su administración una vez se produzca la recidiva.

En cualquier caso no se observa un efecto negativo sobre la supervivencia global al emplear BV, y el hecho de que se reduzca o evite la necesidad de un tratamiento de rescate posterior puede considerarse un beneficio clínico del tratamiento.

El empleo de BV no compromete el curso de un TPH alogénico posterior. De hecho, en un reciente estudio del EBMT el empleo de BV pre-TPH alogénico se asoció en el análisis multivariable con una disminución del riesgo de enfermedad injerto contra huésped crónica (EICH) sin asociarse con ningún efecto deletéreo (22). Esto tiene su interés ya que otras terapias si se han asociado a mayor tasa de complicaciones post-TPH alogénico, como es el caso de los inhibidores de PD-1 (receptor de muerte programada 1) y la aparición de EICH agudo severo (23).

Limitaciones del estudio AETHERA

No se han establecido aún la seguridad y la eficacia del BV en niños menores de 18 años. No se dispone de datos en esta población.

El seguimiento del ensayo no es prolongado, 22 meses de mediana, pero dado que el 90% de las recidivas/progresiones de los LH post-autólogo se producen en los 2 primeros años post-trasplante (13,14), el seguimiento del estudio es razonable para capturar el

efecto sobre la mayor parte de estos eventos. Se espera que los resultados de supervivencia global sean maduros en el 2020.

La experiencia del tratamiento de consolidación con BV post-autólogo en LH en pacientes de ≥ 65 años es muy limitada ya que solo se incluyeron 8 casos en el ensayo AETHERA. Por tanto, la eficacia y seguridad del BV en esta población no se conoce. De todas formas, hay que recordar que, en esta indicación de consolidación post-autólogo, solo la fracción de pacientes no ancianos con LH recibe TPH autólogo por lo que los pacientes incluidos en el estudio AETHERA son representativos de la población diana de este tratamiento. La mediana de edad de los 756 pacientes con LH con recidiva post-autólogo del estudio multicéntrico de recidiva de Arai et al. fue de 31 años (extremos de 2-71 años) (14) muy similar a la de los pacientes incluidos en el estudio AETHERA, 32 años (18-76).

En el ensayo AETHERA se excluyeron los pacientes en situación de refractariedad tras el tratamiento de rescate, por lo que no conocemos qué papel tiene el BV post-TPH autólogo para la prevención de la recidiva/progresión en esta población quimiorrefractaria a los tratamientos de rescate pre-TPH.

También se excluyeron los pacientes que hubieran recibido BV pre-trasplante, lo que en la práctica puede suponer un problema ya que cada vez más pacientes reciben BV en fases más tempranas. Un reciente ensayo randomizado mostró una SLP superior en LH tratado en primera línea con un régimen de poliquimioterapia con BV comparado con el esquema clásico de ABVD (24). No conocemos si en estos pacientes previamente tratados con BV, el uso de BV en el post-TPH sería igualmente eficaz y seguro.

CONCLUSIÓN

El estudio AETHERA (15,16) es el primer estudio randomizado, controlado con placebo, realizado en pacientes con LH con alto riesgo de recidiva/progresión tras el TPH autólogo, que ha demostrado un beneficio en SLP de BV como tratamiento de consolidación. Por ello, el BV supone una nueva aproximación para mejorar el curso clínico de los pacientes con LH que reciben un TPH autólogo y que están en riesgo incrementado de recidiva/progresión.

La mediana de SLP, variable principal del estudio, mostró ser significativamente superior ($P=0,001$) en la rama de BV (42,9 meses, IC95% 30,4-42,9) que en la rama placebo (24,1 meses, IC95%, 11,5 – no estimable), lo que supone una diferencia de 18,8 meses en favor de la rama de BV. La SLP a 24 meses fue del 63% en la rama de BV y del 50% en el placebo con un HR de 0,57 (IC 95% 0,4-0,81, $P=0,001$). Esta diferencia se considera que es clínicamente significativa.

No se objetivó diferencia en supervivencia global, si bien el cruce de casi la mitad de los pacientes (44%) de la rama control a tratamiento abierto con BV una vez producida la recidiva/progresión distorsiona este análisis.

El BV en los pacientes con 2 o más de los factores de riesgo analizados se asoció con un significativa mejor SLP. En cambio, dicho beneficio no se objetivó en aquellos pacientes con un solo factor (de los 5 listados), si bien este resultado se basó en un análisis post-hoc. En concreto, el valor del PET pre-trasplante no pudo ser analizado con confianza al no estar realizado en un tercio de los pacientes.

La incidencia de efectos adversos fue similar en los pacientes que presentaban 1 solo factor de riesgo vs ≥ 2 (de los 5 posibles, comentados en la sección de SLP), por lo que los pacientes con 1 factor de riesgo están igual de expuestos a la toxicidad y en cambio el beneficio en ellos no ha sido demostrado.

En el ensayo AETHERA el perfil de seguridad fue consistente con lo previamente conocido. Algunos efectos adversos fueron más frecuentes (en concreto neuropatía), así como las discontinuaciones debido a efectos adversos y la reducción de dosis, probablemente debidos al empleo de tratamiento más prolongado con BV en este ensayo (mediana de 15 ciclos) comparado con los estudios de fase II (con medianas de 7-9 ciclos). El efecto adverso más frecuente fue la neuropatía que ocasionó la discontinuación del fármaco en un 21% de los pacientes.

Pese a la incidencia apreciable de neutropenia grado ≥ 3 en la rama de BV (29%) solo hubo un caso de neutropenia febril, y ninguno en la rama de placebo. Por tanto, la neutropenia es un efecto secundario frecuente pero manejable con escaso impacto clínico.

Las infecciones fueron algo más frecuentes en la rama de BV que en la rama de placebo. La mayor parte de las infecciones grado ≥ 3 son infecciones por herpes simple y zoster, en principio prevenibles mediante el empleo de quimioprofilaxis con aciclovir/valaciclovir. Sería por tanto recomendable, emplear profilaxis para HS/HZ post-TPH autólogo en todos los pacientes que recibiesen brentuximab como consolidación.

Posicionamiento

Se recomienda el uso de brentuximab vedantina como consolidación en los pacientes adultos con LH clásico CD30+ con mayor riesgo de recidiva o progresión definido como la presencia de ≥ 2 factores de riesgo de los siguientes:

- Recidiva en <12 meses tras el fin de tratamiento o LH refractario al tratamiento de primera línea.
- Mejor respuesta RP o EE al tratamiento de rescate más reciente determinada por TAC y/o PET.
- Enfermedad extraganglionar en el momento de la recaída previa al trasplante autólogo.
- Síntomas B en el momento de la recaída previa al trasplante autólogo.
- Dos o más tratamientos de rescate previos.

Su uso en los pacientes con solo uno de estos factores de riesgo es discutible y en el momento actual no hay evidencia de que sea beneficioso su uso, si bien dadas las limitaciones comentadas del estudio no puede excluirse.

No se indica su uso en pacientes menores de 18 años al no existir experiencia en este subgrupo.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La DGCBSNS ha financiado Adcetris® (brentuximab vedantina) en pacientes mayores de 18 años con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre. El mayor riesgo de recidiva o progresión se define como la presencia de ≥ 2 factores de riesgo de los siguientes:

- Recidiva en <12 meses tras el fin de tratamiento o LH refractario al tratamiento de primera línea.
- Mejor respuesta RP o EE al tratamiento de rescate más reciente determinada por TAC y/o PET.
- Enfermedad extraganglionar en el momento de la recaída previa al trasplante autólogo.
- Síntomas B en el momento de la recaída previa al trasplante autólogo.
- Dos o más tratamientos de rescate previos

REFERENCIAS

1. The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma 2018 [Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>].
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-511.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
4. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
5. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-58.
6. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma. NCCN Version 1.2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2018 Feb 2018. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf.
7. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):219-34.
8. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;117(16):4208-17.
9. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii70-5.
10. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341(8852):1051-4.
11. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-71.
12. Alinari L, Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood*. 2016;127(3):287-95.
13. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(10):1065-72.
14. Arai S, Fanale M, DeVos S, Engert A, Illidge T, Borchmann P, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2531-3.
15. European Medicines Agency. Adcetris-H-C-2455-II/0025-Assessment Report – Variation. 2016.
16. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-62.
17. Scott LJ. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma. *Drugs*. 2017;77(4):435-45.
18. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.
19. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2004;124(5):645-52.
20. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, Murphy F, Arkenau T, Norman A, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(7):1312-9.
21. von Tresckow B, Morschhauser F, Szer J, Eichenauer DA, Abramson JS, Sureda A, et al. Panobinostat consolidation in patients with Hodgkin lymphoma at risk for relapse after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant: final results after early trial discontinuation. *Leukemia & Lymphoma*. 2017;58(1):222-5.
22. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Mohty M, Castagna L, Peggs KS, et al. Brentuximab vedotin prior to allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a report from the EBMT Lymphoma Working Party. *British Journal of Haematology*. 2018;181(1):86-96.
23. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, Carlo-Stella C, Ansell SM, Perales MA, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood*. 2017;129(10):1380-8.



24. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(4):331-44.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Canarias

Rafael de la Cámara. Servicio de Hematología. Hospital de la Princesa, Madrid.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de Pacientes con Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativos, y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.