

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de clormetina (Ledaga[®]) en el tratamiento tópico del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoide

IPT, 53/2019. V1

Fecha de publicación: 25 de octubre de 2019[†]

El linfoma cutáneo primario es un subtipo de linfoma no-Hodgkin que se origina en la piel siendo muy poco frecuente la afectación extracutánea en el momento del diagnóstico (1,2). La mayoría de los linfomas cutáneos primarios (75%) derivan de los linfocitos T (linfomas cutáneos primarios de células T [LCCT]) y entre un 20-25% se originan a partir de las células B (linfomas cutáneos primarios de células B [LCCB]). El tipo más frecuente de LCCT es la micosis fungoide (MF) (50-60%) y sus variantes histológicas, que suponen el 3% de todos los linfomas no-Hodgkin. La enfermedad es más frecuente en hombres de raza negra. En España, la incidencia del LCCT se estima entre 0,4 y 1 caso por cada 100.000 habitantes (3) y aumenta significativamente con la edad, siendo la edad media al diagnóstico los 50 años y es 4 veces más frecuente en mayores de 70 años.

La etiología de la MF es desconocida, tiene un curso clínico indolente con una progresión lenta y suele empezar por una fase eritematosa para después continuar con una fase de placas infiltradas y finalizar con una fase de lesiones tumorales. El pronóstico depende del estadio según el sistema ISCL/EORTC (International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer); este sistema incluye el estadije según TNMB (*tumor-node-metastasis-blood*) donde T se divide en varios estadios según el tipo de lesión (parche, placa, tumor) y la extensión de la piel afecta (p.e., <10%, eritrodermia). La N indica si hay afectación nodal y el grado, la M si hay afectación visceral, y la B, si hay células tumorales circulantes.

En general, los pacientes con MF presentan tasas de supervivencia acumulada a los 5 años significativamente inferiores a la población de control emparejada por edad y sexo (74,5% vs 92%; $p < 0,01$) (4). Sin embargo, en los estadios iniciales, los pacientes presentan tasas de supervivencia global similares a la población sana emparejada por edad (5). En pacientes tratados, se han descrito medianas de supervivencia de 35,5, 21,5 y 15,8 años para los estadios IA, IB y IIA, respectivamente (4). Sin embargo, la mediana de supervivencia en estadio IIB-III es solo de 4-6 años e inferior a los 4 años para el estadio IV (1).

El LCCT es una enfermedad infrecuente para la que no existe ningún tratamiento que pueda considerarse estándar (1). En el caso de la MF, el objetivo del tratamiento en estadios tempranos de la enfermedad (IA, IB y IIA) es alcanzar la remisión, aliviar los síntomas y mejorar la apariencia con un perfil adecuado de seguridad. Los tratamientos actuales implican una pauta terapéutica gradual, que se inicia con tratamientos conservadores. Las estrategias terapéuticas se dividen en dos categorías: tratamientos con un efecto cutáneo directo y

tratamientos sistémicos. Los tratamientos con un efecto cutáneo directo son de primera elección en lesiones maculares, placas y en lesiones nodulares aisladas (T1). Su eficacia clínica disminuye en las formas extensas (T2). En los pacientes con estadios avanzados suele ser necesario prescribir tratamientos sistémicos.

El tratamiento de primera línea del LCCT-MF en las fases iniciales de la enfermedad (estadio I a IIA) son: los corticosteroides tópicos, psoraleno, quimioterapia tópica (clormetina o carmustina), bexaroteno gel, fototerapia (psoralenos más radiación ultravioleta A (PUVA)), radiación ultravioleta B (UVB), radioterapia cutánea local con haz de electrones (TSEB: Total Skin Electron Beam Therapy) y radioterapia convencional para lesiones cutáneas sintomáticas (2,6). En los estadios avanzados las terapias con efecto en la piel acompañan a las terapias sistémicas más agresivas como las quimioterapias y el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.

CLORMETINA (LEDAGA[®])

El clorhidrato de clormetina está indicado para el tratamiento tópico del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoide (LCCT-MF) en pacientes adultos. El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia y formación adecuada en linfomas.

Se presenta en forma de gel, para la aplicación tópica cutánea en las zonas de piel afectadas, una vez al día. El tratamiento se debe interrumpir en caso de aparición de úlceras o ampollas de cualquier grado, o de dermatitis moderadamente intensa o dermatitis intensa (p. ej., enrojecimiento notable con edema). Tras la mejoría, se puede reiniciar el tratamiento una vez cada 3 días y si se tolera la reintroducción, incrementar la frecuencia paulatinamente (7).

El medicamento se debe conservar y transportar congelado y tras descongelar para su uso, es estable 60 días en nevera.

No se dispone de datos en niños ni en mujeres embarazadas ni lactantes y no se recomienda en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

La clormetina ha sido designada medicamento huérfano para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T.

Farmacología

La clormetina (o mecloretamina) es un agente antineoplásico alquilante, análogo de la mostaza nitrogenada. Es un agente alquilante bifuncional que inhibe las células que proliferan rápidamente (7).

No se ha documentado exposición sistémica tras la administración tópica de clormetina en gel (7).

Eficacia (7,8)

La eficacia de clormetina en el tratamiento de la micosis fungoide (MF) se ha evaluado en un ensayo clínico fase II, multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad, con control activo, de 12 meses de duración 2005NMMF-201-US (estudio 201), y en el estudio de soporte 2007NMMF-202-US (estudio 202).

Ensayo pivotal 2005NMMF-201-US (Estudio 201)

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del gel de clorhidrato de clormetina al 0,02% en propilenglicol (PG) en pacientes con LCCT-MF en estadio I o IIA, comparándola con una pomada de clormetina al 0,02% a base de derivados de petróleo (pomada Aquaphor[®], AP).

En el estudio se incluyeron 260 pacientes adultos con LCCT-MF, 141 en estadio IA, 115 en estadio IB y 4 pacientes en estadio IIA, que habían recibido al menos un tratamiento cutáneo para la enfermedad. Las mujeres en edad fértil debían estar utilizando un método anticonceptivo eficaz y debían tener una prueba de embarazo negativa durante el estudio.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 25 de septiembre de 2018.

Se estratificó a los pacientes conforme al estadio (IA frente a IB y IIA) y, después fueron aleatorizados para recibir PG (N = 130) o AP (N = 130). Un total de 255 pacientes (98,1%) recibieron al menos una dosis. El 62% (81/130) de los pacientes del brazo PG y el 66% (86/130) del brazo AP completaron el estudio de 12 meses. El 33,8% (88 pacientes) se retiraron antes de completar los 12 meses de tratamiento (47 en el brazo PG y 41 en el brazo AP), siendo la razón principal la toxicidad del fármaco.

Las características basales fueron, en términos generales, similares para ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes tenían entre 18 y 64 años, enfermedad en estadio IA o IB, y habían recibido tratamiento previo. Cabe destacar que el número de pacientes en estadio IA fue mayor en el grupo de tratamiento con PG (58,5% PG vs. 50% AP) y menor en estadio IB (40% PG vs. 48,5% AP), y en estadio IIA sólo hubo dos pacientes en cada brazo, aunque estas diferencias no tienen impacto sobre los resultados. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes por ITT incluyendo los pacientes del centro #7.

	Clormentina gel 0,02% (N= 130)	Aquaphor (N=130)
Sexo		
Hombre	59,2%	59,2%
Mujer	40,8%	40,8%
Raza		
Caucásica	74,6%	73,8%
Afroamericanos	12,3%	14,6%
Otras	13,1%	11,5%
Edad		
≤18 años	0,0%	0,8%
18-64 años	71,5%	66,2%
≥ 65 años	28,5%	33,1%
Tiempo desde el diagnóstico		
< 6 meses	36,2%	34,6%
6 meses-2 años	24,6%	26,9%
≥ 2 años	39,2%	38,5%
Tratamiento previo*		
Corticosteroides	86,1%	86,9%
Fototerapia	38,5%	40,8%
MN tópica	12,3%	10,0%
Bexaroteno	17,7%	17,7%
Interferones	2,3%	3,8%
Metotrexato	2,3%	2,3%
Radiación	2,3%	1,5%
Otros**	10,8%	26,2%
Estadio		
IA	58,5%	50%
IB	40%	48,5%
IIA	1,5%	1,5%
Mediana puntuación CAILS basal (DE)	34 (2,79)	34 (6,87)
Mediana puntuación SWAT basal (DE)	9 (1,10)	11 (1,10)
Mediana %BSA basal (DE)	8 (1,61)	10 (1,90)

* Los pacientes podían haber recibido más de un tratamiento previo.

** Incluye principalmente emolientes, antibacterianos, antifúngicos y retinoides.

CAILS= Composite Assessment of Index Lesion Severity (evaluación compuesta de la gravedad de las lesiones iniciales); DE=desviación estándar; SWAT= Severity Weighted Assessment Tool (instrumento de evaluación ponderada por gravedad); %BSA= Respuesta porcentual de superficie corporal afectada.

Los tratamientos previos permitidos fueron corticosteroides tópicos, fototerapia, bexaroteno tópico y mostaza nitrogenada (MN) tópica, y se excluyeron aquellos que habían recibido MN tópica

durante los dos últimos años o carmustina tópica o tratamiento sistémico o tópico incluyendo corticosteroides para la MF, al menos 4 semanas antes de iniciar el estudio. No se exigió que los pacientes fueran resistentes o intolerantes a los tratamientos previos. Tampoco participaron en el estudio pacientes con MF en estadio IIB-IV o > NIT2, o que hubieren recibido radioterapia en el año previo.

El medicamento de estudio se aplicó por vía tópica una vez al día durante 12 meses. En caso de reacciones cutáneas, la administración se suspendió definitivamente o continuó a una menor frecuencia. El uso diario promedio de clormentina gel fue de 2,81 g (8). El uso diario máximo individual en el ensayo fue de 10,5 g de gel (es decir, 2,1 mg de clormentina gel) (8).

Se produjo una infracción mayor del código de aleatorización del ensayo en 18 pacientes del centro #7, (6,9% de los pacientes del estudio), lo cual se tuvo en cuenta en el análisis final de las variables primaria y secundarias. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados incluyendo o no el centro #7 en el análisis.

La variable principal de eficacia fue la tasa global de respuesta (TGR) en la puntuación de la evaluación compuesta del índice de gravedad de las lesiones (CAILS, Composite Assessment of Index Lesion Severity) (9). Las lesiones que se evaluaron fueron el eritema, la descamación, elevación de placas y el área de superficie afectada. La respuesta se definió como una mejora del 50% como mínimo en la puntuación CAILS basal, confirmada al menos 4 semanas después.

Se consideró que la no inferioridad de PG respecto a AP quedaba demostrada si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC95%) en torno al cociente de las tasas de respuesta (PG/AP) era superior o igual a 0,75. El margen de no inferioridad elegido de 0,75 se seleccionó para garantizar que la eficacia del gel de clormentina fuera mayor que la tasa de respuesta histórica a placebo.

La variable secundaria más importante fue la evaluación de todas las lesiones mediante el instrumento de evaluación ponderada por gravedad (SWAT, Severity Weighted Assessment Tool) (9). Los criterios de respuesta fueron los mismos que para CAILS, esto es, una mejora ≥ 50% en la puntuación SWAT inicial en dos o más observaciones consecutivas durante al menos 4 semanas. Las otras variables secundarias fueron la respuesta porcentual de superficie corporal afectada (%BSA), tiempo hasta la primera respuesta confirmada por CAILS, duración de la primera respuesta confirmada por CAILS y tiempo hasta la progresión de la enfermedad. Los resultados en estas variables evaluados por CAILS y SWAT fueron coincidentes.

La eficacia se evaluó en la población evaluable a efectos de la eficacia (EE), definida como pacientes que recibieron al menos 6 meses de tratamiento y que no presentaron ninguna desviación importante del protocolo (por tanto se excluyeron los pacientes del centro #7). La eficacia también se evaluó en la población por intención de tratar (ITT) y en la población ITT excluyendo los 18 pacientes del centro #7 (18#7). La población EE incluyó 185 pacientes (90 en el brazo PG y 95 en el brazo AP), la población ITT incluyó los 260 pacientes aleatorizados (130 en el brazo PG y 130 en el brazo AP) y la población ITT 18#7 los mismos, excluyendo los 18 pacientes que violaron el protocolo en el centro #7 (119 brazo PG y 123 brazo AP).

Los resultados de eficacia de la variable primaria se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de la variable principal de eficacia del estudio 201 (Tasas global de respuestas confirmadas por CAILS).

Variable primaria	CAILS Tasas de respuesta (%)			
	PG (N = 90)	AP (N = 95)	Cociente PG/AP	IC 95 %
Población EE				
RG (RC + RP)	76,7%	58,9%	1,301	1,065-1,609
CAILS				
- RC	18,9%	14,7%		
- RP	57,8%	44,2%		
No respuesta	23,3%	41,1%		
SD	21,1%	41,1%		
PD	2,2%	0%		
Población ITT				
PG (N = 130)				
AP (N = 130)				
Cociente PG/AP				
IC 95 %				
RG (RC + RP)	58,5%	47,7%	1,226	0,974-1,552
CAILS				
- RC	13,8%	11,5%		
- RP	44,6%	36,2%		
No respuesta	41,5%	52,3%		
SD	32,3%	46,9%		
PD	3,8%	2,3%		
No evaluable*	5,4%	3,1%		
Población ITT excluyendo 18#7				
PG (N = 119)				
AP (N = 123)				
Cociente PG/AP				
IC 95 %				
RG (RC + RP)	59,7%	48,0%	1,244	0,983-1,582
CAILS				
- RC	14,3%	11,4%		
- RP	45,4%	36,6%		
No respuesta	40,3%	52,0%		
SD	30,3%	48%		
PD	4,2%	0,8%		
No evaluable	5,9%	3,3%		

PG = Clormentina gel 0,02% en propilenglicol; AP = Clormentina pomada 0,02% en base Aquaphor; CAILS = Composite Assessment of Index Lesion Severity (evaluación compuesta de la gravedad de las lesiones iniciales); EE = población evaluable a efectos de la eficacia; ITT = población con intención de tratar; IC = intervalo de confianza; RG = respuesta global; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; PD = Progresión de la enfermedad; SD = enfermedad estable; No evaluable = incluye 5 pacientes que no recibieron el tratamiento del estudio y 6 pacientes que abandonaron el tratamiento principalmente por toxicidad para los que no se llevó a cabo una evaluación posterior.

En la población EE, el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta confirmada por CAILS fue similar en los estadios IA (79,6%) y IB-IIA (73,2%).

Se observaron reducciones en las puntuaciones medias de CAILS desde las 4 semanas, y se siguieron observando reducciones adicionales al continuar con el tratamiento.

Los resultados de eficacia de las variables secundarias se muestran en las tablas 3 y 4.

El resultado de la respuesta porcentual de superficie corporal (%BSA) obtenido con la puntuación SWAT se utilizó como medida de la extensión general de la enfermedad cutánea y fue consistente con el resultado de la variable principal.

Tabla 3. Resultados de la variable secundaria principal de eficacia del estudio 201 (Tasas de respuestas confirmadas por SWAT)

Variable secundaria principal	SWAT Tasas de respuesta (%)			
	PG (N = 90)	AP (N = 95)	Cociente PG/AP	IC 95 %
Población EE				
RG (RC + RP)	63,3%	55,8%	1,135	0,893-1,448
SWAT				
- RC	8,9%	4,2%		
- RP	54,4%	51,6%		
No respuesta	36,7%	44,2%		
Población ITT				
PG (N = 130)				
AP (N = 130)				
Cociente PG/AP				
IC 95 %				
RG (RC + RP)	46,9%	46,2%	1,017	0,783-1,321
SWAT				
- RC	6,9%	3,1%		
- RP	40,0%	43,1%		
No respuesta	53,1%	53,8%		
Población ITT excluyendo 18#7				
PG (N = 119)				
AP (N = 123)				
Cociente PG/AP				
IC 95 %				
RG (RC + RP)	46,9%	46,3%	1,070	0,882-1,394
SWAT				
- RC	6,7%	3,3%		
- RP	42,9%	43,1%		
No respuesta	50,4%	53,7%		

PG = Clormentina gel 0,02% en propilenglicol; AP = Clormentina pomada 0,02% en base Aquaphor; SWAT = Severity Weighted Assessment Tool (instrumento de evaluación ponderada por gravedad); EE = población evaluable a efectos de la eficacia; ITT = población con intención de tratar; IC = intervalo de confianza; RG = tasa respuesta global; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

Tabla 4. Resultados de la variable secundaria respuesta porcentual de superficie corporal afectada (%BSA) del estudio 201.

Variable secundaria	Respuesta %BSA			
	PG n(%)	AP n(%)	Cociente PG/AP	IC 95 %
Población EE				
Respondedores	54 (60,0)	50 (52,6)	1,140	0,883-1,478
No respondedores	36 (40,0)	45 (47,4)		
Población ITT				
PG n(%)				
AP n(%)				
Cociente PG/AP				
IC 95 %				
Respondedores	58 (44,6)	56 (43,1)	1,036	0,786-1,366
No respondedores	72 (55,4)	74 (56,9)		
Población ITT excluyendo 18#7				
PG n(%)				
AP n(%)				
Cociente PG/AP				
IC 95 %				
Respondedores	56 (47,1)	53 (43,1)	1,092	0,826-1,446
No respondedores	63 (52,9)	70 (56,9)		

PG = Clormentina gel 0,02% en propilenglicol; AP = Clormentina pomada 0,02% en base Aquaphor; EE = población evaluable a efectos de la eficacia; ITT = población con intención de tratar; IC = intervalo de confianza; %BSA=Respuesta porcentual de superficie corporal afectada.

Los resultados en las variables secundarias, tiempo hasta la primera respuesta confirmada, duración de la primera respuesta confirmada y tiempo hasta la progresión de la enfermedad coincidieron con los observados con la evaluación mediante CAILS y SWAT.

En la tabla 5 se muestran los resultados de las respuestas CAILS por edad, sexo, raza y estadio LCCT-MF en la población EE del estudio 201 y en la tabla 6 los resultados de las respuestas SWAT por estadio de la enfermedad.

Tabla 5. Resultado de las respuestas confirmadas por CAILS según edad, sexo, raza y estadio de la LCCT-MF (población EE) del Estudio 201.

Respuesta CAILS	PG N = 90	AP N = 95	Cociente PG/AP	IC 95 %
Grupos por edad				
<18 años	0,0%	0,0%	NC	NC
18-64 años	78,3%	58,0%	1,350	1,072 - 1,738
≥65 años	71,4%	64,0%	1,116	0,724 - 1,711
Sexo				
Hombre	77,6%	58,5%	1,326	1,012 - 1,775
Mujer	75,6%	59,5%	1,270	0,938 - 1,764
Raza				
Caucásica	79,7%	61,2%	1,302	1,041 - 1,661
Afroamericanos	71,4%	43,8%	1,633	0,857 - 3,311
Otras	66,7%	66,7%	1,000	0,532 - 1,881
Estadio LCCT-MF				
IA	79,6%	56,1%	1,419	1,063 - 1,989
IB, IIA	73,2%	61,1%	1,197	0,892 - 1,604

CAILS= Composite Assessment of Index Lesion Severity (evaluación compuesta de la gravedad de las lesiones iniciales); EE = población evaluable a efectos de la eficacia; PG = Clormetina gel 0,02% en propilenglicol; AP = clormetina pomada 0,02% en base Aquaphor; IC = intervalo de confianza; NC = no calculado; LCCT-MF = linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoide.

Tabla 6. Resultado de las respuestas confirmadas por SWAT según estadio de la LCCT-MF del Estudio 201.

Estadio	Análisis	PG	AP	Cociente e PG/AP	IC 95 % ^a
IA	EE	57,1%	44,8%	1,171	0,793 - 1,776
	IIT	40,8%	36,9%	1,105	0,731 - 1,690
	ITT excluyendo 18#7	44,6%	37,5%	1,190	0,786 - 1,816
					0,854 - 1,559
IB, IIA	EE	70,7%	61,1%	1,157	0,718 - 1,386
	IIT	55,6%	55,4%	1,003	0,708 - 1,385
	ITT excluyendo 18#7	55,6%	55,9%	0,993	

^a Derivado post-hoc utilizando los mismos métodos que en el análisis primario de la respuesta global SWAT.

SWAT = Severity Weighted Assessment Tool (instrumento de evaluación ponderada por gravedad); LCCT-MF = linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoide; PG = Clormetina gel 0,02% en propilenglicol; AP = clormetina pomada 0,02% en base Aquaphor; IC = intervalo de confianza; EE = población evaluable a efectos de la eficacia; IIT = población con intención de tratar.

Los datos de eficacia derivados del estudio 201 muestran que la formulación de clormetina en gel no es inferior al comparador (clormetina en base de petróleo) para las poblaciones de IIT y EE para la respuesta de CAILS (variable principal) y para la respuesta de SWAT (variable secundaria).

Los resultados de las respuestas CAILS (variable principal) confirmadas en los pacientes en estadio IA en el brazo PG parecen ser mejores que aquellos con una enfermedad más avanzada. El tiempo hasta la primera respuesta confirmada basada en la puntuación CAILS (variable secundaria) mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor del gel de clormetina. La diferencia solo es significativa en el análisis de EE, pero no en los análisis de IIT. Los resultados de las respuestas SWAT en los

pacientes en estadio IB-IIA en el brazo PG parecen ser mejores que aquellos en estadio IA.

Los pacientes que recibieron PG en el estudio 201 no presentaron concentraciones medibles de clormetina en sangre obtenida 1, 3 y 6 horas después de la aplicación el día 1 y en la visita del primer mes.

Las diferencias encontradas entre PG y AP no se consideran clínicamente relevantes y pueden considerarse equivalentes.

Estudio 2007NMMF-202-US (Estudio 202)

El estudio 202, es un estudio de extensión, no controlado, multicéntrico y abierto de un único brazo, cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad y eficacia de un gel de clorhidrato de clormetina al 0,04% en pacientes que completaron 12 meses de tratamiento con gel de clorhidrato de clormetina al 0,02% en el estudio 201, sin haber logrado una respuesta completa. En este estudio de 7 meses de duración, se incluyeron 98 pacientes, de los que 40 (40,8%) procedían del brazo de gel de clorhidrato de clormetina 0,02%PG y 58 (59,2%) del brazo de AP del estudio 201.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con respuesta ($\geq 50\%$ de reducción en la puntuación CAILS inicial del estudio 202), confirmada por dos o más observaciones consecutivas durante al menos 4 semanas. Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron una mejora $\geq 50\%$ en la puntuación SWAT inicial, porcentaje del área de superficie afectada desde el inicio (%BSA) y el tiempo hasta la respuesta de CAILS. Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados de la variable principal de eficacia del estudio 202: Respuesta global evaluada por CAILS.

Evaluación resultados CAILS	Clormetina gel 0,04% N = 98
Respuestas CAILS respecto a la situación basal del estudio 202	
RG confirmada (RC + RP)	23,5%
CAILS	IC95%: (15,9-32,5)
- RC	10,2%
- RP	13,3%
SD	50,0%
PD	10,2%
No evaluable	3,1%

RG=Respuesta global; RC=Respuesta completa; RP=Respuesta parcial; IC=Intervalo de confianza; CAILS= Composite Assessment of Index Lesion Severity (evaluación compuesta de la gravedad de las lesiones iniciales); SD=Enfermedad estable; PD= Progresión de la enfermedad.

Los resultados de la variable secundaria de eficacia del estudio de extensión se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Resultado de la variable secundaria de eficacia del estudio 202: respuesta global evaluada por SWAT.

Evaluación resultados SWAT	Clormetina gel 0,04% N = 98
Puntuación SWAT en relación a la situación basal del estudio 202	
RG confirmada (RC + RP)	20,4%
SWAT	IC95%: (13,4-29,2)
- RC	3,1%
- RP	17,3%
SD	61,2%
PD	17,3%
No evaluable	1,0%

RG= Respuesta global; RC= Respuesta completa; RP= Respuesta parcial; SD= Enfermedad estable; PD= Progresión de la enfermedad; IC= Intervalo de confianza; SWAT= Severity Weighted Assessment Tool (instrumento de evaluación ponderada por gravedad).

Los resultados del estudio de extensión 202, muestran que al aumentar la dosis y extender el período de tratamiento se aumentan las posibilidades de RC o RP. Sin embargo, las posibilidades de RP disminuyen sustancialmente, cuando se compara con la lesión índice al inicio del estudio 202.

Los pacientes que recibieron el gel de clorhidrato de clorometina al 0,04% no presentaron concentraciones medibles de clorometina ni de su producto de degradación [2- (2-cloroetil sulfanil)etanol] en sangre obtenida 1 hora después de la aplicación el día 1 ni tras 2, 4 y 6 meses de tratamiento (7).

Seguridad (7,8)

La evaluación de la seguridad de clorhidrato de clorometina se basa principalmente en los resultados de los estudios 201 y 202, y en los datos de seguridad recogidos en la literatura del medicamento de referencia, autorizado por primera vez para el tratamiento del LCCT-MF en 1949.

El estudio 201, incluyó 255 pacientes, de los cuales 128 recibieron la formulación en gel y 127 la formulación AP. Aproximadamente el 65% de los pacientes recibió la medicación en estudio durante más de 48 semanas (63,3% PG vs. 66,1% AP). La mediana de la duración de tratamiento con PG fue de 51,7 semanas y 52 semanas con AP. El 84,4% de los pacientes tratados con PG y el 90,6% con AP experimentaron al menos un acontecimiento adverso (AA). Las reacciones adversas más frecuentes con PG fueron reacciones cutáneas: dermatitis (54,7% PG, 57,5% AP; p. ej., irritación, eritema, exantema, urticaria, quemazón y dolor), prurito (20,3% PG, 16,5% AP), infecciones (11,7% PG, 11,0% AP), formación de úlceras y ampollas (6,3% PG, 3,9% AP) e hiperpigmentación de la piel (5,5% PG, 7,1% AP). Se notificaron reacciones de hipersensibilidad cutánea en el 2,3% de los pacientes tratados con PG y en el 1,6% de los pacientes tratados con AP.

El 10,9% de los pacientes del brazo PG vs. 8,7% del brazo AP del estudio 201 experimentaron AA graves: celulitis, trastornos cardíacos (0,8% PG vs. 3,1% AP), trastornos respiratorios (2,3% PG vs. 0,8% AP) y neoplasias malignas (0,8% en cada brazo). Los AA grado 4 fueron 3,9% con PG y 7,1% con AP, siendo principalmente trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. En un 16,4% de los pacientes del brazo PG vs. 9,4% brazo AP se redujo la frecuencia de administración, y a un 34,4% de los pacientes con PG vs. 19,7% brazo AP se les suspendió temporalmente el tratamiento, y 20,3% vs. 17,3% suspendieron el tratamiento por AA con PG y AP respectivamente. Los AA que se consideraron relacionados con el fármaco del estudio fueron informados por el 62% de los pacientes en el brazo de PG y por el 50% en el brazo AP.

En el estudio 201 la causa principal de abandonos se relacionó con la toxicidad de los tratamientos. Se retiraron del estudio por toxicidad 21 pacientes tratados con PG (16,2%) y 16 pacientes tratados con AP (12,3%).

Un número reducido de pacientes tratados con PG utilizó corticosteroides tópicos (6,3%, 8/128). Por tanto, no se ha establecido la seguridad del uso concomitante de PG con corticosteroides tópicos.

En el estudio 202 los pacientes fueron tratados durante un tiempo medio de 28,8 semanas, 89 pacientes (90,8%) recibieron más de 24 semanas de tratamiento, en el 8,2% de los pacientes se redujo la frecuencia de administración, en 5,1% se suspendió temporalmente la medicación y en 5,1% se suspendió el tratamiento por AA. El 72,4% de los pacientes tuvo algún AA. Los AA más frecuentes con clorometina gel 0,04% fueron dermatitis (48%), prurito (8,2%) e infecciones de la piel (7,1%). El 6,1% de los pacientes con clorometina gel 0,04% tuvieron AA graves: trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo (2%), trastornos cardíacos (2%),

cáncer de pulmón metastásico (1%), y prostatitis (1%). Ninguno de los AAs graves notificados en el estudio 202 se consideraron relacionados con el tratamiento de estudio. En este estudio un 3,1% de los pacientes abandonaron el tratamiento por falta de eficacia y un 2% por toxicidad.

El perfil de seguridad observado en los pacientes de edad avanzada coincidió con el observado en la población total de pacientes.

En la experiencia postcomercialización, los AA más comunes informados son los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (45,5%): prurito (8,4%), eritema (6,3%), sarpullido (3,4%), ampollas (3,1%), irritación de la piel (2,9%) y sensación de ardor (2,2%); trastornos generales y condiciones del sitio de administración (20,3%) y complicaciones relacionadas con la administración (9,6%).

Los AA de especial interés identificados, para la clorometina son el cáncer de piel tipo no melanoma, hipersensibilidad cutánea y AA que podrían indicar efectos sistémicos tras la administración tópica de clorometina. No se informó ningún caso de hipersensibilidad cutánea en el estudio.

Debido a que la clorometina es un fármaco citotóxico que actúa alquilando el DNA, se evaluó si la aplicación tópica aumenta el riesgo de otras formas de cáncer de piel, especialmente los carcinomas de células escamosas y de células basales. En el estudio 201 se comunicaron neoplasias benignas en el 4,7% de los pacientes en el brazo PG y 6,3% en el brazo AP y neoplasias malignas en el 2,3% y 5,5% respectivamente (carcinoma de células basales 1,6% PG vs. 3,1% AP) mientras que en el estudio 202, en un 2,5% de los pacientes (1/40) en el brazo PG y 0% en el brazo AP.

En total 10 pacientes (3 en el brazo PG vs. 7 en el brazo AP) desarrollaron cánceres de piel tipo no melanoma durante el estudio o durante el período de 12 meses de seguimiento, y la mayoría ocurrieron en áreas no tratadas. El carcinoma de células escamosas se dio en 5 pacientes, 2 en el brazo PG (1 en un área no tratada) y 3 en el brazo AP (2 en un área no tratada), si bien un paciente del brazo PG tenía antecedentes de carcinoma y terapias previas y en un paciente del brazo AP no se pudo confirmar que se administrara AP en la zona afectada. El carcinoma de células basales se detectó en 6 pacientes, 2 en el brazo de PG y 4 en el brazo AP. Además, se informó un caso en cada brazo de los dos carcinomas de piel y en un paciente del brazo AP un carcinoma de células de Merkel. Ninguno de dichos AAs se consideraron relacionados con el tratamiento basado en clorometina.

En el estudio 201, el 2,3% PG vs. 1,6% AP de los pacientes tuvieron alguna reacción de hipersensibilidad cutánea, y en el estudio 202 no se comunicaron casos de hipersensibilidad.

El perfil de seguridad de PG en los ensayos clínicos es consistente con el del medicamento de referencia (Caryolysine®) y con los previamente conocidos para clorometina. No se han identificado hasta la fecha nuevas señales de alerta de seguridad. Si bien se debe tener en cuenta que los tratamientos cutáneos para el LCCT-MF se han asociado a neoplasias cutáneas secundarias, como carcinomas de células escamosas y de células basales, especialmente en pacientes que han recibido múltiples terapias tópicas secuenciales (10-12), aunque no se ha establecido la contribución específica de clorometina. Se debe vigilar a los pacientes para detectar una posible aparición de otros tipos de cáncer de piel durante el tratamiento con clorometina y tras su interrupción.

Toda persona a excepción del paciente debe evitar el contacto de la piel con clorometina. Los riesgos de una exposición secundaria son, entre otros, reacciones cutáneas, lesiones en la mucosa y cáncer de piel.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la MF depende de las características clínicas del paciente y estadio de la enfermedad. Los distintos abordajes terapéuticos disponibles consiguen una mejoría sintomática y clínica (remisión completa o parcial). Las remisiones completas son frecuentes, especialmente en estadios precoces, sin embargo, no existe tratamiento definitivo o curativo. En general, se consideran estadios precoces con claro mejor pronóstico, los estadios IA, IB y IIA.

Para las fases iniciales de la enfermedad existen diversos tratamientos eficaces que directamente actúan sobre la superficie cutánea, con respuestas en un alto porcentaje de pacientes, aunque también con frecuentes recurrencias. Los pacientes en estadio IA habitualmente presentan una esperanza de vida equivalente a la de la población general, por lo que en estos estadios hay que evitar terapias agresivas que conlleven importantes efectos secundarios. En este estadio el uso de corticoides tópicos de potencia media-alta puede utilizarse en primera línea. En casos más resistentes o en pacientes que no toleran los corticoides o son refractarios, una opción adecuada es la clorometina tópica, carmustina tópica y fototerapia o radioterapia superficial cuando las lesiones se encuentran más infiltradas (13).

La clorometina tópica está incluida en las guías EORTC (2017) (Organization for Research and Treatment of Cancer) (6), ESMO (2013) (European Society for Medical Oncology) (14) y NCCN (2018) (National Comprehensive Cancer Network) (15) como tratamiento de primera línea para LCCT de tipo MF en estadios tempranos, como tratamiento para las lesiones cutáneas en LCCT de tipo MF en estadios tardíos y como tratamiento de mantenimiento tras lograr la remisión. Las guías además recomiendan que la terapia con clorometina tópica continúe después del aclaramiento de las lesiones cutáneas mientras se obtenga una relación beneficio/riesgo favorable (6).

El tratamiento tópico con clorometina se viene utilizando desde hace décadas con buenos resultados, sin embargo, es el estudio pivotal 2005NMMF-201-US (8), fase II de no inferioridad, el ensayo clínico controlado de mayores dimensiones realizado hasta la fecha. En este estudio se incluyeron 260 pacientes con LCCT-MF en estadio I y IIA. Los resultados del estudio muestran que no hay diferencias relevantes entre las formulaciones en gel de clorometina 0,02% y en pomada de clorometina 0,02% y pueden considerarse equivalentes. La respuesta global (RG=RC+RP) confirmada por CAILS en el total de la población EE (variable primaria) fue del 76,7%, del 79,6% en los pacientes en estadio IA y 73,2% en los pacientes en estadio IB-IIA. En cuanto a los resultados en las variables secundarias, la RG confirmada por SWAT en la población EE fue del 63,3% y el % BSA fue del 60%. Estos resultados se ven apoyados por los obtenidos en el estudio de extensión en el que se administró el gel de clorometina al 0,04% a 98 pacientes, y aunque los resultados del estudio de extensión 202 muestran una mejora con la prolongación del tratamiento y de la concentración (10,2% respuesta completa y 13,3% respuesta parcial, confirmadas por CAILS), esta mejoría resulta superior cuando se compara con la lesión de referencia al inicio del estudio 201. El perfil de seguridad de clorometina gel 0,04% (estudio 202) es similar al de clorometina gel 0,02% (estudio 201). Los resultados obtenidos además están en línea con los del medicamento de referencia en relación a todas las variables de resultado de interés y con los de otras formulaciones de clorometina publicados, en los que se han comunicado tasas de respuesta entre el 50-75% en pacientes en estadio T1 y del 25-50% para T2, con un tiempo medio para el aclaramiento de la piel de 6 a 8 meses (9,10,16). Aunque cuando se interrumpe el tratamiento, un porcentaje elevado de pacientes recae, la mayoría responde a un segundo curso de tratamiento y aproximadamente el 20-25% de los

pacientes tratados con clorometina tópica tendrán una RC duradera (más de 10 años) (10).

La seguridad y tolerabilidad de la clorometina tópica se considera bien establecida y no se han identificado nuevos EA con la nueva formulación en gel, si bien el tratamiento prolongado, como ya se había puesto de manifiesto en estudios previos, aumenta el riesgo de cáncer de piel y causa dermatitis de contacto en la mayoría de los pacientes e hipersensibilidad retardada (10-12), lo que puede limitar su utilización.

Los cánceres secundarios de piel tipo no melanoma han sido informados en la literatura como una toxicidad potencial asociada con clorometina y otras terapias dirigidas a la piel tales como PUVA y radiación de haz de electrones. En un estudio que incluyó una revisión de los registros de 331 pacientes tratados con clorometina tópica (10), se informó un riesgo relativo estimado de 7,8 para el carcinoma de células escamosas y de 1,8 para el carcinoma de células basales, aunque en este estudio se evaluaron pacientes con LCCT, no específicamente diagnosticados de MF, y casi el 40% tenían enfermedad en estadios avanzados, recibiendo además durante el período de seguimiento de forma concurrente otros tratamientos (p. ej.: radioterapia local, terapia total con haz de electrones, fototerapia ultravioleta o tratamientos sistémicos como metotrexato o agentes alquilantes) que pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de piel. El estudio no evaluó de forma individual el riesgo de desarrollo de cáncer secundario de piel en pacientes tratados con clorometina en monoterapia (10). En otro estudio en el que se administró clorometina tópica en monoterapia (11), se informaron resultados similares, se produjeron cánceres de piel tipo no melanoma en 8 de 203 pacientes; sin embargo, 6 de estos 8 pacientes habían recibido terapias posteriores tales como PUVA o terapia total con haz de electrones antes de la detección secundaria de cáncer de piel. Diversos estudios concluyen que el potencial desarrollo de cáncer secundario de piel aumenta entre los pacientes con antecedentes de múltiples terapias tópicas secuenciales lesivas para la piel y clorometina, pero no en pacientes tratados con clorometina en monoterapia (10-12).

Dado que los tratamientos cutáneos para el LCCT-MF se han asociado a neoplasias cutáneas secundarias, se debe vigilar a los pacientes para detectar una posible aparición de otros tipos de cáncer de piel durante el tratamiento con clorometina y tras su interrupción, si bien no se ha establecido la contribución específica de clorometina en la aparición de los mismos.

También se han publicado en la literatura médica casos de reacciones de hipersensibilidad, incluidos casos aislados de anafilaxia, tras el uso de formulaciones tópicas de clorometina (7).

En fases iniciales de MF, los corticosteroides tópicos se utilizan como tratamiento de primera línea, cuando todavía no hay diagnóstico de la dermatosis. Están disponibles en ungüentos, cremas, soluciones, espumas, y geles. El mayor beneficio de los corticoides tópicos se obtiene en lesiones localizadas y escasamente infiltradas (13). Los corticoides tópicos de potencia elevada o en oclusión tienen resultados comparables en T1 (90% RP; 60% RC), pero su eficacia se reduce considerablemente cuando existen lesiones extensas (25% RC en T2) (17). Se han comunicado casos de supresión suprarrenal clínicamente evidente y síndrome de Cushing en pacientes bajo tratamiento con corticoides tópicos.

No se ha establecido la seguridad del uso concomitante de clorometina con corticoesteroides tópicos (7).

La carmustina (BCNU) tópica como formulación magistral en solución alcohólica en agua (solución con 10 mg de BCNU en 60 ml de alcohol diluido (95%), 2 mg/ml) o con vaselina (20-40% de pomada BCNU), aplicada una vez al día por toda la superficie cutánea (respetando cara, manos, genitales y pliegues) o sólo en las

áreas afectas, también se utiliza en el tratamiento de la MF y se han descrito RC del 76-80% en estadio IA, del 35-68% en estadio IB y del 55% en pacientes en estadio II (16) con un tiempo medio para obtener RC de 11,5 semanas (13). La duración del tratamiento varía entre 8-20 semanas y las respuestas suelen ser duraderas (aproximadamente tres años en el 90% de los pacientes en estadio T1). Generalmente no se recomienda en pacientes con más del 3% de afectación cutánea porque la absorción sistémica puede dar lugar a toxicidad hematológica. La mayoría de los pacientes experimentan algún grado de eritema que, a veces, es seguido de telangiectasias como EA más importante. Las reacciones de hipersensibilidad con carmustina tópica ocurren con menos frecuencia (5-10%) que con la clorometina, sin embargo puede producir dermatitis irritativa y depresión de la médula ósea hasta un 10% de los pacientes, por lo que se debe aplicar de manera intermitente, y por un periodo limitado dependiendo de la extensión del área tratada (2-4 semanas para áreas extensas), para evitar la mielosupresión, la terapia de mantenimiento está contraindicada. No existen datos sobre aparición de malignidad cutánea secundaria (13). En un estudio publicado en 143 pacientes con MF que fueron tratados con carmustina tópica (18) se obtuvo con la solución un 86% de RC en estadio IA; 47% en IB; 55% en IIA; 17% en IIB; 21% en el III y 0% en el IV. La pomada parece ser mejor tolerada que la solución de alcohol (16).

No se disponen de comparaciones directas en estudios controlados adecuados con clorometina y carmustina tópicos, y las diferencias entre los diseños y la metodología de los estudios dificulta la posibilidad de realizar comparaciones indirectas ajustadas.

El bexaroteno tópico al 1% (no aprobado en España) aplicado la primera semana una vez al día y a partir de la segunda semana 2 veces al día durante 12-16 semanas, muestra una eficacia más limitada en T1-T2 que los anteriores tratamientos, pero podría plantearse su empleo en formas refractarias o persistentes después de otras terapias o que no las han tolerado y especialmente las formas poiquilodérmicas de MF que aparecen en áreas flexurales como parte de un régimen de combinación o como terapia adyuvante. Su uso generalmente se limita a pacientes con afectación de menos del 15% de la superficie corporal. Los efectos adversos más comunes son una dermatitis irritante de leve a moderada (70%), prurito, dolor ardiente en el sitio de aplicación e inflamación de la piel (11,19). Se han obtenido RG de 45-65% en estadio IA y IIA (20% de RC) (19,20), con una mediana de duración de la respuesta (en terapia continua o de mantenimiento) de 2 años desde el inicio de la terapia (20).

Otros tratamientos incluyen imiquimod tópico, como tratamiento alternativo en MF en estadio temprano en placas refractaria a otros tratamientos, con el que se han obtenido respuestas del 50-80% y la posibilidad de respuestas completas duraderas (21-23).

La fototerapia, en cualquiera de sus modalidades, es uno de los tratamientos más efectivos para la MF localizada y se considera primera línea de tratamiento en estadios precoces del LCCT. La radiación ultravioleta (PUVA, UVB y UVB de banda estrecha) actúa induciendo la apoptosis de células T, es una modalidad efectiva y bien tolerada en estadios precoces, ya sea en monoterapia o combinada con otros tratamientos (13), si bien se debe considerar el riesgo de cánceres de piel secundarios que puede limitar la duración del tratamiento (6,14,15). Los beneficios y riesgos de la fototerapia basada en PUVA deben considerarse al iniciar la terapia (24).

Las terapias combinadas e incluso la irradiación corporal total con electrones (electron beam) se considera una opción también válida en casos resistentes, si bien las toxicidades a corto y largo plazo limitan su uso (la toxicidad depende de la dosis de radiación utilizada y la ubicación del tumor). La terapia con haz de electrones (EBT) debe reservarse para pacientes con enfermedad cutánea

progresiva y extensa, la terapia fotodinámica (TFD) se utiliza en lesiones únicas o escasas que afectan a una zona refractaria obteniendo RG que se acercan al 100% (RC oscilan entre 40 y 98%, dependiendo de la extensión) (6). Hasta la mitad de los pacientes con enfermedad limitada y una cuarta parte de los que tienen la enfermedad extensa permanecerá libre de enfermedad a los cinco años.

Se han realizado estudios que comparan diferentes tratamientos utilizados en estadios iniciales de la LCCT-MF, sin embargo, estas comparaciones tienen un valor limitado dadas las diferencias en el diseño y metodología de los estudios, lo que no permite extraer conclusiones respecto a la eficacia comparada de los distintos tratamientos utilizados en el manejo de los pacientes con LCCT-MF en estadios iniciales (25,26).

Ningún estudio ha demostrado la superioridad de un tratamiento cutáneo de acción directa concreto, y la decisión de escoger un tratamiento determinado va a depender del estadio de la enfermedad, el criterio médico, las características del paciente, el perfil de efectos adversos y de las preferencias del paciente.

CONCLUSIÓN

Clorometina gel 0,02% para uso cutáneo está aprobado para el tratamiento tópico del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoide (LCCT-MF) en pacientes adultos. Se ha establecido la no inferioridad entre ambas formas farmacéuticas de clorometina (gel en propilenglicol y pomada a base de derivados de petróleo) partir de los resultados del estudio pivotal. En el citado estudio se observaron tasas de respuestas confirmadas por los instrumentos CAILS y SWAT a los 12 meses en la población evaluable a efectos de la eficacia (EE) del 76,7% y 63,3% respectivamente con el gel de clorhidrato de clorometina en propilenglicol (PG), frente al 58,9% y 55,8% respectivamente, con la formulación en forma de pomada de clorometina al 0,02% a base de derivados de petróleo (AP), autorizada en otros países de nuestro entorno. También se observaron reducciones en las puntuaciones medias de CAILS ya a las 4 semanas, y se siguieron observando reducciones adicionales al continuar con el tratamiento. En la población EE, el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta confirmada por CAILS fue similar en los estadios IA (79,6%) y IB-IIA (73,2%). Hasta el momento, la clorometina es el único medicamento que dispone de un ensayo clínico fase II para estudiar la seguridad y eficacia en estadios tempranos de LCCT-MF.

No se han observado diferencias de seguridad de clorometina en gel respecto a la pomada. Los EA con clorometina están relacionados principalmente con trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. El tratamiento se debe interrumpir en caso de aparición de úlceras o ampollas de cualquier grado, o de dermatitis intensa. Tras la mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con una frecuencia de aplicación menor.

No hay datos que comparen clorometina gel con otros tratamientos tópicos utilizados en MF, como corticoides y carmustina tópica. Con la evidencia disponible, la aplicación tópica de clorometina podría considerarse una opción terapéutica más en el tratamiento de estadios precoces de la LCCT-MF (I-IIA). La elección del tratamiento dependerá del estadio, de la extensión y gravedad de la enfermedad, perfil de seguridad de las alternativas así como de las características y preferencias del paciente.

No se ha establecido la seguridad del uso concomitante de clorometina con corticoides tópicos.

Si no se obtienen respuestas adecuadas o respuestas completas con un tratamiento tópico o se tolera mal, antes de iniciar tratamiento sistémico se recomienda iniciar tratamiento con otro tratamiento tópico. En general, los pacientes con estadio IA tendrán

múltiples cursos de terapias dirigidas a la piel a lo largo de su vida antes de recibir un tratamiento sistémico.

Dado que los tratamientos cutáneos para el LCCT-MF se han asociado a neoplasias cutáneas secundarias, se debe vigilar a los pacientes para detectar una posible aparición de otros tipos de cáncer de piel durante el tratamiento con clormetina y tras su interrupción, si bien no se ha establecido la contribución específica de clormetina.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Ledaga® (clormetina).

REFERENCIAS

1. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92:1085-1102.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105:3768-85.
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Adcetris® (Brentuximab Vedotina) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma T cutáneo CD30+ que requiere tratamiento sistémico. Disponible en: Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2002; 346:92-98.
4. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-9.
5. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92:1085-1102., citando a Agar NS, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-9.
6. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017 May;77:57-74.
7. Ficha técnica de Ledaga® (Clormetina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161171001/FT_1161171001.pdf. (Acceso febrero 2018).
8. European Public Assessment Report de Ledaga® (Clormetina). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public_assessment_report/human/002826/WC500223800.pdf. (Acceso febrero 2018).
9. Olsen EA, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *J Clin Oncol.* 2011 Jun 20;29(18):2598-607.
10. Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, et al. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:416-28.
11. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol* 2003;139:165-73
12. Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol* 1987;5:1796-803.
13. Moreno-Ramírez D, Herrera Saval A, Camacho Martínez F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31(2): 75-100.
14. Willemze R et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Suppl. 6): vi149–vi154. doi:10.1093/annonc/mdt242.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 4.2018. Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome. Disponible en : <https://www.nccn.org/about/nhl.pdf>.
16. Kim YH. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):288-98.
17. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998; 134:949-54.
18. Zackheim HS, et al. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T-cell lymphomas: A 15 year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(5):802-10.
19. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:801.
20. Breneman D, Duvic M, Kuzel TM, et al. Phase I and II trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:325-32.
21. Suchin KR, Junkins-Hopkins JM, Rook AH. Treatment of stage IA cutaneous T-Cell lymphoma with topical application of the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol* 2002;138:1137-9.
22. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP y col. Treatment of parich and plague stage Mycosis fungoides With imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005;52 (2):275-280.
23. Shipman AR, Scarisbrick J. New Treatment Options for Mycosis Fungoides. *Indian Journal of Dermatology.* 2016;61(1):119. doi:10.4103/0019-5154.174085.
24. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:27–58.
25. Trautinger et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42:1014-1030.
26. Izu-Belloso RM, García-Ruiz JC. Actualización terapéutica en linfomas cutáneos. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103(8):694-707.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Oncología Médica 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.