



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N° 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BRENTUXIMAB VEDOTIN EN EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA ANAPLÁSICO DE  
CÉLULAS T ALK NEGATIVO CON PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD  
A MÁS DE 2 LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



*Enero, 2017*

#### EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD



#### CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



#### FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

#### CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en el tratamiento de pacientes con linfoma anaplásico de células T sistémico ALK negativo con progresión de enfermedad a más de 2 líneas de quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

## LISTA DE ABREVIATURAS

	AHQR	The Agency for Healthcare Research and Quality
	ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
	ALCL	Anaplastic Large Cell Lymphoma
	ALCLs	Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma
	CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
	EA	Eventos adversos
	ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
	FDA	(US) Food and Drug Administration
	GPC	Guías de Práctica Clínica
	NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
	PTCL-NOS	Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified
	DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
	RS	Revisión Sistemática
	SG	Sobrevida Global
	SLP	Sobrevida libre de progresión
	SLP	Sobrevida libre de progresión
	TRO	Tasa de respuesta objetiva
	RC	Respuesta completa
	RP	Respuesta parcial
	CE	Comité Evaluador

## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS.....	9
III. METODOLOGIA.....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	10
IV. RESULTADOS.....	11
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	12
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	12
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	12
ii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	14
iii. RESÚMENES.....	16
V. DISCUSIÓN.....	17
VI. CONCLUSIONES.....	23
VII. RECOMENDACIONES.....	25
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	26



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El linfoma anaplásico de células grandes (ALCL por "anaplastic large cell lymphoma") es un tipo raro, agresivo y heterogéneo de linfoma no Hodgkin (LNH) de células T con expresión CD30 en las células tumorales. El ALCL, primariamente sistémico (ALCLs), se subdivide según la presencia o no de la mutación del gen que codifica el receptor ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase). La presencia de esta mutación determina el pronóstico, con una supervivencia a los 5 años significativamente más larga en los pacientes con tumores ALK positivos (93%) que en los pacientes con tumores ALK negativos (37%).
- Brentuximab vedotin ha sido evaluado en un solo ensayo pequeño, abierto de fase II y sin grupo comparador. El objetivo primario fue determinar la eficacia anti-tumoral del agente brentuximab vedotin en términos de la TRO. Tras una mediana de 6 ciclos administrados, la TRO fue de 86%. La tasa de SG estimada a los 12 meses fue de 71%.
- Este estudio planeó la administración de 16 ciclos, sin embargo, para cuando se realizó el análisis, el 69% de los pacientes ya había discontinuado el tratamiento, principalmente por reacciones adversas, por decisión de los investigadores (no especificadas) y progresión de la enfermedad. Los resultados de tiempo hasta desenlace, como la SG y la SLP no pueden ser adscritos al uso de brentuximab debido al diseño del estudio y al alto número de discontinuación del medicamento, lo que condujo a que los pacientes usen otras alternativas terapéuticas o ninguna; aumentando así el número de variables a considerar en las respuestas observadas.
- El ensayo de fase II en mención, auspiciado por el fabricante del medicamento, presenta problemas inherentes a su diseño, por lo que sus resultados aún son inciertos y carecen de robustez. En este tipo de estudios, el error tipo I es típicamente más grande que el de los estudios de fase III, debido que cuenta con muestras más pequeñas. El número pequeño de pacientes limita la exhaustividad del análisis de la eficacia y la seguridad del medicamento. Además, se trata de un solo brazo, por lo que sus resultados no pueden ser contrastados y no es posible determinar el tamaño de sus potenciales beneficios.
- Los ensayos de fase II requieren progresar a un estudio de fase III para ofrecer evidencia sólida y robusta. Existe literatura que resalta que muchos resultados prometedores de ensayos de fase II no fueron corroborados en ensayos de fase III. Un reciente reporte a cargo de la FDA reveló 22 casos en los que los resultados de estudios de fase II fueron divergentes a los resultados de sus respectivos estudios de fase III.
- Respecto a la seguridad de brentuximab vedotin, aunque la neuropatía periférica fue el EA más común, aún se desconoce el perfil de toxicidad de este producto farmacéutico. La neuropatía periférica afectó a aproximadamente la mitad de los



pacientes, recuperándose solo la mitad de ellos, y un quinto de ellos no se recuperó en absoluto. La neuropatía sensorial irreversible puede ser una condición incapacitante y se ha citado como una razón importante de discontinuación de la administración de brentuximab. Adicionalmente a este daño, la FDA agregó una advertencia de etiqueta negra, diseñada para resaltar el riesgo de sufrir de una afección severa o potencialmente mortal como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección de cerebro que puede ser mortal, debido a dos casos notificados después de la aprobación de su comercialización. Hasta el momento, no se ha identificado alguna publicación respecto al estudio de seguridad que la EMA solicitó al fabricante.

- Basarse únicamente en los resultados preliminares de un estudio de fase II y no requerir de los estudios de fase III, tiene importantes implicancias en la salud pública. Los resultados de fase III brindan evidencia de mayor solidez que ayudan a disminuir el riesgo de exponer a los pacientes a medicamentos que no los van a beneficiar o a toxicidades importantes innecesarias; así como contribuye a no incurrir en gastos innecesarios de los recursos limitados en salud.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, no aprueba el uso de brentuximab vedotin para el tratamiento de pacientes con ALCLs, ALK negativo y con progresión a  $\geq 2$  líneas de quimioterapia.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en el tratamiento de pacientes con linfoma anaplásico de células T sistémico ALK negativo con progresión de enfermedad a más de 2 líneas de quimioterapia. Así, el médico oncólogo Brady Beltrán Garate del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en concordancia con la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

<b>P</b>	Paciente adulto con linfoma anaplásico ALK negativo y falla a 4 tratamientos de quimioterapia (CHOEP, ICE, GDP, EPOCH), ECOG 0-1
<b>I</b>	Brentuximab Vedotin 1.8 mg/K endovenoso cada 21 días
<b>C</b>	Quimioterapia DHAP
<b>O</b>	Tasa de respuesta global Sobrevida libre de progresión Sobrevida global

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

<b>P</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de linfoma anaplásico de células T, ALK negativo, con progresión de enfermedad a más de 2 líneas de quimioterapia, ECOG 0-2
<b>I</b>	Brentuximab vedotin
<b>C</b>	Quimioterapia DHAP
<b>O</b>	Tasa de respuesta Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Calidad de vida

## B. ASPECTOS GENERALES

El linfoma anaplásico de células grandes (ALCL por "anaplastic large cell lymphoma") es un tipo raro, agresivo y heterogéneo de linfoma no Hodgkin (LNH) de células T con expresión CD30 en las células tumorales. El ALCL constituye aproximadamente el 2-3% de todos los LNH y menos del 15% de todos los linfomas periférico de células T (1). Se distinguen cuatro tipos de ALCL en base a sus características clínicas y moleculares:

1. ALCL primariamente sistémico, linfoma quinasa anaplásico positivo (ALCLs, ALK-positivo)
2. ALCL primariamente sistémico, linfoma quinasa anaplásico negativo (ALCLs, ALK-negativo)
3. ALCL asociado con implantes de mama (BI-ALCL)
4. ALCL primariamente cutáneo (PC-ALCL)

El ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), es un receptor tirosina quinasa cuya expresión está restringida al sistema nervioso central (2). La translocación del cromosoma t(2; 5) (p23; q25) resulta en la formación de una fusión genética denominada *nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase* (NPM1-ALK) que define la entidad del linfoma ALCL ALK positivo. La proteína fusionada contiene una ALK quinasa activada que produce proliferación celular o efectos anti-apoptosis (3).

La presencia de translocaciones del gen ALK localizado en el cromosoma 2p23, se ha asociado con mejor pronóstico clínico que los tumores ALK-negativos, aunque esta información proviene principalmente de análisis retrospectivos. Uno de los primeros análisis retrospectivos en 57 pacientes con ALCLs de células T encontró que los pacientes con tumores ALK-positivo tenían tasas de supervivencia a los 5 años significativamente más largas que los pacientes con tumores ALK-negativos (93 % versus 37 %) (4-6).

Se estima que aproximadamente el 60% de los ALCL sistémicos son ALK positivos y tienen una supervivencia significativamente superior a los casos ALK negativo (5), justificando la separación de estas dos categorías. Sin embargo, el ALCL ALK negativo aún tiene un mejor pronóstico que el linfoma de células T periféricas sin otra especificación (PTCL-NOS), con una SG a los 5 años de 49% versus 32% (8).

Los pacientes con ALCLs presentan una clínica similar a otros linfomas agresivos con adenopatías de rápido crecimiento (periféricos y/o retroperitoneal) y síntomas sistémicos como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes se presentan en estadio III o IV de la enfermedad, y compromiso extra-nodal de la piel, hígado y hueso (9). La edad pico de la incidencia está entre los 40 a 65 años sin predominancia del sexo. El ALCL ALK negativo, a diferencia del ALCL ALK positivo, de manera poco común presenta compromiso extra-

nodal. Asimismo, morfológicamente es indistinguible del ALCL ALK positivo pero la expresión EMA (epithelial membrane antigen) es más variable, el 85% tiene el fenotipo de células T, el resto es nulo. No existe consenso respecto al tratamiento de la enfermedad recurrente o refractaria. Algunos pacientes se benefician de altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre.



### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Brentuximab vedotin es un conjugado de anticuerpo-medicamento que consiste en tres componentes: (i) el anticuerpo quimérico IgG1 cAC10 específico para CD30 humano; (ii) el agente bloqueador de microtúbulos MMAE (monomethyl auristatin E); y (iii) un proteasa separable que une covalentemente el MMAE al cAC10 (11). La FDA, en una de sus publicaciones, señala que datos no clínicos sugieren que la actividad antineoplásica de este medicamento se debería a la unión del conjugado a las células que expresan CD30, seguido de la internalización del complejo ADC-CD30, y la liberación del MMAE vía ruptura proteolítica. La unión del MMAE con la tubulina alteraría la red de microtúbulos dentro de la célula, lo cual induciría la interrupción del ciclo celular y posteriormente la muerte celular (11).



Tanto la FDA como la EMA aprobaron en 2011 y 2012 respectivamente, el uso de brentuximab vedotin en pacientes con ALCL sistémico recurrente, en base a un solo ensayo de fase II sin grupo comparador, cuyo objetivo primario fue medir la tasa de respuesta objetiva. La FDA aprobó de manera acelerada a brentuximab vedotin, a pesar de que el comité evaluador reconoció que el ensayo presentado tenía limitaciones inherentes al tamaño pequeño y diseño del estudio sin grupo de comparación. La EMA reconoció las mismas limitaciones del estudio pero consideró que el balance riesgo beneficio estaba a favor de un potencial beneficio, aunque se especificó que el fabricante tenía que realizar un estudio de seguridad post autorización, incluyendo al menos 50 pacientes con ALCLs recurrente (12).



### III. METODOLOGIA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin como tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma anaplásico de células T, ALK negativo, con progresión de enfermedad a más de 2 líneas de quimioterapia. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.



"cAC10-vcMMAE" OR "brentuximab vedotin" OR "lymphoma, large-cell, anaplastic"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large-cell"[All Fields] AND "anaplastic"[All Fields]) OR "anaplastic large-cell lymphoma"[All Fields] OR "anaplastic large cell lymphoma"[All Fields] AND "clinical Trial" (ptyp).

#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de brentuximab vedotin como tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma anaplásico de células T, ALK negativo, con progresión de enfermedad a más de 2 líneas de quimioterapia. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión.

Se incluyeron dos GPC, la guía realizada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicada en el 2015, y la guía del Instituto Nacional para excelencia en el cuidado y salud (NICE). Solo se identificó un ensayo de fase II sin grupo de control y un resumen posterior del mismo.



No se encontraron estudios en progreso o sin publicar que respondan a la pregunta de interés de esta evaluación.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA



**British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma). Updated August 2013 (13).**



De manera general, la guía indica que el manejo del ALCL ALK negativo es el mismo que el de los casos de ALCL ALK positivo; pero debido a que los desenlaces clínicos son peores en los casos de ALK negativo, se recomienda que el manejo estándar debe ser el mismo que los casos de PTCL-NOS. En el caso de una recaída, los pacientes deben recibir quimioterapia en base a platino o un régimen alternativo de rescate como brentuximab vedotin, y los pacientes con enfermedad quimio-sensible deben ser considerados para el trasplante.

A pesar que esta guía señala que aplica la metodología GRADE, las recomendaciones presentadas no están graduadas según el nivel de la evidencia, ni tampoco se establece la fuerza de recomendación. Por lo tanto, si la quimioterapia a base de platino o el brentuximab ofrece algún beneficio clínico potencial, no es posible determinar en qué medida, grado o confianza se observaran tales efectos en los pacientes con ALCL ALK negativo con  $\geq 2$  recidivas o recurrencias.

Para el manejo de los pacientes con PTCL-NOS con enfermedad refractaria o recurrente, pero que respondieron a tratamientos posteriores y con buen estado general, la guía recomienda considerar trasplante. Idealmente, este tratamiento debe administrarse en un contexto de un ensayo clínico, debido al pronóstico de la enfermedad recurrente. La re-inducción y/o el tratamiento de la enfermedad refractaria

se realiza usualmente con quimioterapia combinada, llegando a responder a esta terapia cerca de la mitad de pacientes.

En esta guía se menciona que existen también un número de agentes experimentales que han despertado cierto interés. El lugar de estos nuevos agentes en la terapia de los casos de ALCL ALK negativo y recurrente, aún no está completamente establecido aunque, debido a la pobre respuesta de los casos de PTCL-NOS a la terapia convencional, ellos podrían tener un lugar en terapias futuras. Esta guía recomienda que al igual que los casos de PTCL-NOS, se debe considerar incluir a los pacientes con ALCL ALK negativo en ensayos clínicos apropiados cuando estén disponibles.

#### National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - "NCCN Clinical Practice Guidelines in Non-Hodgkin's Lymphomas", Versión 2014 (14)

Esta guía hace recomendaciones según se trate de pacientes que son recurrentes o refractarios a una primera línea o  $\geq 2$  líneas de quimioterapia.

Cuando el paciente es recurrente o refractario a una primera línea de tratamiento, la guía ofrece recomendaciones según los pacientes sean candidatos o no a recibir un trasplante. En el caso de que lo sean, se recomienda de preferencia que entren en un ensayo clínico, o reciban algunos de los regímenes recomendados de segunda línea. Para aquellos casos que no son candidatos a recibir un trasplante, la guía recomienda, aparte de los dos mencionados, recibir tratamiento con radioterapia a título paliativo.

La lista de terapia de segunda línea para los pacientes con ALCL refractario o recurrente candidatos a trasplante, incluye a belinostat (categoría 2B), brentuximab vedotin, DHAP (dexametasona, cisplatino, citarabina), ESHAP (etoposido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino), EPOCH (etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina), GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplatino), GemOx (gemcitabina, oxaliplatino), ICE (ifosfamida, carboplatino, etoposido), MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrona, etoposido), pralatrexate y romidepsin. De todas estas opciones recomendadas, la mayoría de los siguientes regímenes están disponibles en el petitorio de EsSalud: DHAP, ESHAP, EPOCH, GDP, ICE y MINE.

Para los pacientes que no son candidatos a recibir trasplante, esta guía recomienda la siguiente lista: alemtuzumab, belinostat, bortezomib, brentuximab vedotin, ciclosporina, EPOCH, gemcitabina, pralatrexate, radioterapia y romidepsin. Nuevamente, esta guía incluye en sus recomendaciones medicamentos disponibles el petitorio de EsSalud como ciclosporina, EPOCH, gemcitabina y radioterapia.

En caso de que los pacientes sean recurrentes o refractarios a  $\geq 2$  líneas de quimioterapia (como es el caso de la población de interés de esta evaluación), la guía recomienda que el paciente ingrese en un ensayo clínico o reciba el mejor tratamiento de soporte o radioterapia paliativo.

En vista a una evidencia de bajo nivel, la NCCN ha consensuado recomendar el uso de brentuximab vedotin en casos de primera recaída o recurrencia. Pero cuando el paciente es recurrente o refractario a  $\geq 2$  líneas, esta guía recomienda tratamiento de soporte. Es decir para la población de interés de esta evaluación, la guía de NCCN no ha incluido en su recomendación el uso de brentuximab vedotin.



## ii. ENSAYOS CLÍNICOS

**Pro et al 2012 - "Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study" (15).**



Este es el ensayo realizado por el fabricante de brentuximab vedotin y que fue presentado a las agencias reguladoras de medicamentos para solicitar la autorización de su comercialización. Se trató de un ensayo abierto de fase II sin grupo comparador (n=58 pacientes). El objetivo del estudio fue examinar la actividad en términos de la respuesta objetiva y los eventos adversos de brentuximab vedotin en pacientes con ALCLs recurrente o refractario. De manera secundaria se midió la SLP y la SG.



La medición de la TRO fue realizado por los investigadores y por un centro independiente (CoreLab Partners, Princeton, NJ; conocido como RadPharm) utilizando los criterios para linfoma maligno. Los eventos de daño a los pacientes y la conducción del estudio fueron evaluados por un comité de monitoreo independiente en momentos específicos en el desarrollo del estudio.



Se administró Brentuximab vedotin a la dosis de 1.8 mg/kg vía intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 21 días. En caso de toxicidad, las dosis se postergaban (hasta 3 semanas) y se permitía también una reducción de la dosis a 1.2 mg/kg. Los pacientes que conseguían tener estabilidad de la enfermedad o respuesta parcial o completa, recibían un mínimo de 8 ciclos, pero no más de 16.

Los autores definieron como enfermedad refractaria a la presencia de remisión parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad después de un sólo tratamiento o a la presencia de enfermedad estable o progresión de la enfermedad después del último tratamiento, en los pacientes que recibieron varios tratamientos. En relación a la enfermedad recurrente, los autores consideraron recurrencia en caso el paciente haya conseguido remisión completa después de un solo tratamiento o haya logrado remisión completa o parcial al último tratamiento recibido en caso haya recibido varios tratamientos.

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue 52 años (rango, 14 - 76 años) y el 72% (n=42) tenían enfermedad ALK-negativo. Todos los pacientes excepto uno, tenían ECOG 0-1. Respecto a los tratamientos recibidos anteriormente, los pacientes incluidos recibieron una mediana de 2 regímenes de quimioterapia (rango: 1-6 regímenes), aunque no se describieron cuáles fueron estos. Según las definiciones

utilizadas por los autores, el 50% de los pacientes fueron clasificados con enfermedad recurrente y el otro 50% refractarios



Después de una mediana 20 semanas de tratamiento con brentuximab-vedotin (rango, 3 a 51); y una mediana de 6 ciclos administrados por paciente (rango: 1-16), 50 pacientes obtuvieron respuesta objetiva parcial o completa (86%) (IC 95%: 75%-94%). De los 50 pacientes que obtuvieron algún tipo de respuesta objetiva, el 57% (n=33) logró RC y el 29% (n=17) logró RP. La mediana de duración de la respuesta objetiva (parcial o completa) fue 12.6 meses (IC 95%, 5.7 meses – no estimable). Los investigadores calcularon los desenlaces de tiempo hasta evento, como la SLP y la SG. Al momento del análisis más del 50% de la población estaba viva, lo que significó que no se había alcanzado aún la mediana de la SG. La SG estimada a los 12 meses fue 70%. La mediana de la SLP fue 13.3 meses (IC 95% CI, 6.9 meses – no estimable), que comparada con la mediana de la SLP de 5.9 meses (IC 95% 3.9-8.3 meses) después del más reciente tratamiento, incluyendo el trasplante; resultaba en una SLP significativamente superior a favor de brentuximab respecto al tratamiento más reciente.



En relación al perfil de seguridad, se reportaron en total 18 muertos (31%), de los cuales, 6 ocurrieron dentro de los 30 días de la última administración de brentuximab vedotin. Los autores reportaron a los siguientes como los EA más comunes: neuropatía sensorial periférica (53%), náuseas (42%), fatiga (41%), fiebre (36%), neutropenia (33%), diarrea (32%), rash (24%) y estreñimiento (24%), y treinta y un pacientes (53%) sufrieron eventos de neuropatía de cualquier grado de severidad; dentro de los cuales se incluyeron neuropatía sensorial periférica (41%), parestesia (7%), neuralgia (5%), neuropatía motora periférica (5%), sensación de quemazón (2%), y polineuropatía (2%). El 60% (n=35) de los pacientes sufrieron un EA de grado  $\geq 3$  de severidad. Entre estos eventos de grado  $\geq 3$  de severidad, el más común fue la neutropenia (21%), trombocitopenia (14%), neuropatía sensorial periférica (12%), y anemia (7%).



El EA más común fue la neuropatía periférica en 31 pacientes (53%), de los cuales 7 (24%) fueron de grado 3 de severidad. La mediana de tiempo hasta la aparición de este EA fue 13.3 semanas. Solo 15 (48%) pacientes lograron remisión completa de esta afección, en una mediana de 9.9 semanas (rango, 0.3 - 32.9 semanas). Los autores reportaron que diez pacientes (32%) adicionales lograron alguna mejora de la neuropatía, sin describir el grado de la mejora; mientras que cinco pacientes (20%) no mejoraron en absoluto de la neuropatía. El evento adverso más común con el uso de brentuximab fue la neuropatía periférica, llegando a ser de alta severidad en la cuarta parte de los afectados. Cerca de la mitad de los afectados pudo recuperarse completamente, mientras que un quinto no lo hizo.

En el momento del análisis del estudio, 49 pacientes discontinuaron el tratamiento (84%) y solo 9 pacientes continuaban recibiendo el tratamiento. Las razones de la discontinuación del tratamiento fueron los eventos adversos en 14 pacientes (24%), progresión de la enfermedad en 13 (22%) pacientes, decisión de los investigadores (no se detallan las razones) en 14 (24%) pacientes y por decisión propia de cinco pacientes. Solo 3

pacientes completaron los 16 ciclos (el máximo según protocolo). Después de un tiempo mínimo de 6 meses de seguimiento, la gran mayoría de los pacientes no toleraron la administración de brentuximab vedotin, siendo los eventos adversos la razón de discontinuación en la cuarta parte de los pacientes.



### iii. RESÚMENES

#### Pro et al 2014 - "Four-Year Survival Data from an Ongoing Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma" (16)

Este fue una actualización de los resultados de seguimiento del ensayo de fase II de Pro et al., 2012 presentado en la 56ta reunión anual de la Sociedad Americana de Hematología en diciembre del 2014. El nuevo análisis de los datos se realizó en junio del 2014, acumulando una mediana del tiempo de observación desde la primera dosis de 46.3 meses (rango 0.8 a 57.7 meses). Para entonces, según los autores, el 62% (36 de 58) de los pacientes estaban vivos y todos los pacientes habían discontinuado el tratamiento. La tasa de SG estimada a los 4 años por el análisis de Kaplan-Meier fue 64% (IC 95%: 51% - 76%) y la mediana de SLP fue 20.0 meses (IC 95%: 9.4, - [rango, 0.8 - 55])



Respecto al daño de brentuximab vedotin, los autores se limitaron a presentar los eventos adversos de manera cualitativa, pero no mostraron el número acumulado de pacientes afectados por los efectos adversos. Tal es así, que mencionaron a los siguientes como los eventos adversos con una ocurrencia de  $\geq 20\%$ : neuropatía sensorial periférica, náuseas, fatiga, pirexia, diarrea, rash, estreñimiento y neutropenia. Tampoco describieron cuantitativamente cuantos pacientes sufrieron algún evento adverso de  $\geq$  grado 3 de severidad, mencionando solo que los más frecuentes fueron: neutropenia, trombocitopenia, neuropatía sensorial periférica, anemia, ALCL recurrente, y fatiga.



## V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta diciembre 2016 respecto al uso de brentuximab vedotin para el tratamiento del linfoma anaplásico de células T, ALK negativo, progresivo a más de 2 líneas de quimioterapia. Así, se identificaron dos guías de práctica clínica realizadas por BCSH (2013) y NCCN (2014), un ensayo clínico de fase II de un solo brazo (Pro 2012), y una actualización de sus resultados hasta 2014 (Pro 2014) publicado como un resumen.

No existe consenso en el tratamiento de pacientes con ALCLs, ALK negativo y recurrente o refractario a  $\geq 2$  líneas de quimioterapia. Las recomendaciones de las dos guías de práctica clínica internacionales identificadas no son homogéneas. Así, la GPC de la BCSH recomienda que en caso de recaída (sin especificar el número de recaídas), se use la quimioterapia en base a platino o un régimen alternativo de rescate como brentuximab vedotin, u otro agente en el contexto de un ensayo clínico, pero sin ninguna preferencia entre ellos, y sin graduación de la calidad de la evidencia que sustenta tales recomendaciones. La guía desarrollada por la NCCN, sí hace recomendaciones en función del número de recaídas, recomendando el uso de brentuximab y otros varios agentes después de una primera recaída, y para aquellos casos con dos recaídas, recomienda que el paciente ingrese en un ensayo clínico o reciba el mejor tratamiento de soporte o radioterapia en forma paliativa. El sustento del uso de brentuximab después de la primera recaída fue el único ensayo realizado de Pro et al 2012. Las guías consultadas ofrecen recomendaciones disímiles, generales y sin sustento científico claro y consistente.

Brentuximab vedotin ha sido evaluado en un solo ensayo pequeño, abierto de fase II y sin grupo comparador. El objetivo primario fue determinar la eficacia antineoplásica del agente brentuximab vedotin (1.8 mg/kg administrado vía intravenosa cada 3 semanas) en términos de la tasa de respuesta objetiva. De manera secundaria se midieron también los desenlaces de tiempo hasta eventos como la SLP y la SG. Después de una mediana de 20 semanas de tratamiento y 6 ciclos administrados por paciente, el 86% (n=50) de los pacientes obtuvo alguna respuesta objetiva (el 57% obtuvo RC y el 29% RP). Este resultado fue superior a la hipótesis exploratoria propuesta, de encontrar un TRO mayor igual al 20%. En el momento del primer análisis (enero 2011), 18 pacientes habían fallecido (31%), de los cuales seis (10%) ocurrieron en los 30 primeros días del inicio del tratamiento. Además, aunque el reporte publicado no lo describe, en la evaluación de la EMA se señaló que el 69% de los pacientes discontinuaron el tratamiento (17). Las causas principales de la discontinuación fueron la decisión del investigador, aunque esta no fue especificada, progresión de la enfermedad y eventos adversos. Además, en este mismo documento se especifica que se excluyeron a 20 pacientes del estudio, pero no se aclaran las razones.



En una actualización de los datos de seguimiento del ensayo de fase II del estudio de Pro et al., 2012 y con una mediana de tiempo de observación de 46 meses, se reportó que 22 pacientes habían fallecido. Los autores calcularon en base a esta muestra pequeña un análisis de Kaplan-Meier manifestando que la SG fue 64% (IC 95%: 51% - 76%) y la mediana de SLP fue 20.0 meses (IC 95%: 9.4, - [rango, 0.8 - 55]). No obstante, todos los pacientes habían descontinuado el tratamiento, y debido a que se trata de un resumen, no se han presentado datos importantes como la media de duración del tratamiento, qué otros tratamientos recibieron los pacientes después de abandonar brentuximab, entre otras modificaciones. Estas características son relevantes en los desenlaces observados por lo que es difícil atribuirlos únicamente al tratamiento recibido, que incluso no puede aclararse el número de ciclos recibidos.



Además, se debe tener en cuenta que estos resultados provienen de un ensayo de fase II, abierto, pequeño y sin grupo de comparación, cuyos resultados deben ser considerados preliminares. Sus resultados no han sido corroborados en un ensayo de fase III, que a diferencia de los ensayos de fase II, incluyen desenlaces primarios que representan un beneficio clínico directo al paciente. En un ensayo de fase II, solo se requiere que el desenlace primario represente algún tipo de actividad del medicamento como la disminución del tamaño del tumor o tasa de respuesta objetiva, que fue el caso del estudio de Pro et al.



Para los agentes únicos que se esperan reduzcan el tamaño del tumor, se considera apropiado emplear un diseño de un solo brazo que documente respuesta como una medida de actividad (18), pero mientras no demuestre su eficacia respecto a un tratamiento de referencia, su potencial beneficio será siempre incierto, debido a que cualquier resultado observado puede deberse a múltiples factores no controlados y no necesariamente al medicamento. En el ensayo de Pro et al 2012, se utilizó una cohorte histórica para comparar sus resultados. Sin embargo, no se pueden formular conclusiones definitivas acerca del valor de brentuximab como opción terapéutica en base a comparaciones históricas, ya que estos análisis tienen alto riesgo de introducir sesgos. Las comparaciones con cohortes históricas tienen muchas limitaciones y no puede considerarse pruebas de la efectividad de un tratamiento. Los efectos de la selección de pacientes, los cambios en el tiempo de las tasas de éxito del tratamiento debido a cambios en los factores concomitantes, y las variaciones aleatorias de las muestras pequeñas en las tasas de éxito en controles históricos han sido sugeridos como contribuyentes al problema. Incluso si la población de pacientes en un nuevo ensayo es idéntico al de los estudios previos, en ensayos de fase II sin grupo control, el error tipo I está subestimado por ignorar la variabilidad en las tasas de respuesta histórica y otros desenlaces (19, 20). La comparación histórica del ensayo de Pro et al., 2011 se limitó a un solo estudio que reclutó pacientes generalmente mayores y con peor puntuación de ECOG (17).

Existen otros problemas inherentes en los ensayos de fase II por los que sus resultados aún son inciertos y carecen de robustez. En los diseños de fase II, tanto la hipótesis alternativa del objetivo del estudio y la tasa de error tipo I son típicamente más grandes que aquellas en estudios de diseño de fase III, y que justamente hacen que solo requieran muestras pequeñas (21). Además, aun sabiendo la baja probabilidad de que los estudios con resultados negativos sean publicados, en la literatura científica se han identificado que varios ensayos de fase II de un solo brazo con resultados prometedores, han terminado con resultados negativos o inconsistentes cuando han progresado a ensayos de fase III. (22-25).



Las agencias reguladoras de medicamentos, FDA y EMA autorizaron el uso de brentuximab vedotin para el tratamiento de pacientes con ALCLs recurrente, a pesar de reconocer limitaciones en el único ensayo de Pro et al., 2011 (26, 17). Los revisores de la FDA describieron que la muestra del estudio al ser pequeña impedía obtener el perfil de seguridad de brentuximab, y el diseño de un brazo impedía la medición confiable de desenlaces de tiempo hasta eventos como la SLP y la SG (este último, de alta relevancia clínica). Otros problemas adicionales que notaron los revisores fueron la infraestimación de eventos adversos hematológicos y la definición de enfermedad refractaria usada por los autores, la que difirió de la aceptada por la comunidad oncológica (26).



Los revisores de la FDA reclasificaron a los pacientes según la definición aceptada por los oncólogos (no se describió esta definición). La nueva adjudicación fue la siguiente: 11 refractarios primarios (19%), 2 refractarios al último tratamiento (3%), 15 con enfermedad recurrente (26%) y uno como indeterminado (2%). Con esta nueva clasificación, la población estudiada en el ensayo de Pro et al., tenía mayoritariamente enfermedad recurrente (76% en vez del 50% reportado por el fabricante). Debido a esto, los revisores de la FDA recomendaron que la indicación de brentuximab fuera para pacientes con ALCL sistémico recurrente.



Los revisores de la FDA también resaltaron incongruencias en el número de eventos adversos hematológicos con brentuximab, encontrando tasas de eventos adversos mayores a las presentadas por los fabricantes del medicamento. Se concluyó que el número de estos eventos adversos fueron subestimados por dos razones: 1) los recuentos hematológicos completos se enviaron al BLA (Biologics Licensing Application) solo el día uno de cada ciclo de tratamiento, cuando se sabe que la mielosupresión se manifiesta varios días después de la administración del medicamento, y 2) no se usaron los resultados de laboratorio para contar los eventos de anemia, neutropenia y trombocitopenia como eventos adversos.



Sin embargo, a pesar de reconocer las limitaciones del tamaño y diseño de estudio, el número de eventos adversos hematológicos, así como de la recomendaciones para cambiar la indicación del medicamento para ALCLs recurrente, el comité revisor de la

FDA votó por la aprobación acelerada de brentuximab bajo la justificación que de esa manera estaría disponible para los casos de ALCLs recurrente cuyas opciones terapéuticas son limitadas y son de rara ocurrencia.



De igual manera, la evaluación que hizo EMA a brentuximab resalta las limitaciones del único ensayo presentado y la falta de robustez de sus resultados, pero aprueba su uso en base a un balance riesgo beneficio favorable. No obstante, a pesar de que el fabricante proclama la eficacia del medicamento en términos de la TRO, la mediana de la SLP y la SG, en los casos de ALCLs recurrente con opciones terapéuticas limitadas; los revisores de EMA, resaltan que debido a que no se han realizado estudios comparativos, permanece aún la incertidumbre respecto a la interpretación de los datos de la eficacia reportada y la validez de las comparaciones históricas que hace el ensayo de Pro et al. La EMA consideró que aunque es deseable un ensayo aleatorizado que incluya un brazo con un tratamiento activo, éste no era factible. En vez de ello, consideró necesario realizar solo un ensayo adicional post autorización en al menos 50 pacientes con ALCLs.



Respecto a la seguridad de brentuximab-vedotin, la neuropatía periférica fue el EA más común afectando a un poco más de la mitad de los pacientes (53%) que provocaron que el 12% discontinuaran el tratamiento y el 10% reduzcan la dosis. Un poco menos de la mitad de los pacientes que usaron brentuximab (15 pacientes de 31, 48%) afectados con neuropatía periférica resolvieron completamente la afección en su última visita de seguimiento, y 10 (32%) pacientes mejoraron (aunque no se menciona en qué grado), significando que cerca de la quinta parte (5 pacientes, 20%) no se recuperaron. La neuropatía sensorial irreversible puede ser una condición incapacitante y se ha citado como una razón importante de discontinuación de la administración de brentuximab, indicando el impacto de este EA. Tras una mediana de 6 ciclos por paciente, el 77% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por varias razones incluyendo los eventos adversos y decisiones del investigador no aclaradas. Otras reacciones adversas reportadas en el estudio de Pro fueron la fatiga (41%), la pirexia (36%) y la neutropenia (33%). Se debe destacar que en la evaluación que realizó la FDA se describe que se subestimaron el número de eventos adversos hematológicos y no se puede conocer el perfil de seguridad de un medicamento en una muestra pequeña. En línea con este aspecto inconcluso, la EMA ha solicitado al fabricante la realización de un ensayo de un solo brazo con 50 pacientes adicionales. Hasta el momento de la culminación de esta evaluación no se ha identificado alguna publicación respecto a este ensayo de seguridad solicitado por la EMA.



Existen múltiples ejemplos en los que los estudios de fase III revelaron resultados divergentes a los observados en los estudios de fase II. Mientras los estudios de fase II proclamaban un beneficio, este no se evidenció en los estudios de fase III, inclusive algunas veces se revelaron mayores toxicidades asociadas con el medicamento en evaluación y que no se habían observado en el estudio de fase II. Un documento

publicado por la FDA provee de 22 casos en los que se demostró que los resultados de los estudios de fase 2 no son precisos en predecir la seguridad y efectividad de los medicamentos para un amplio rango de enfermedades (27). En el caso de brentuximab, después de su aprobación por las agencias reguladoras se han reportado casos asociados a importante toxicidad y condiciones que podrían afectar la efectividad de brentuximab. En enero del 2012, la FDA agregó una advertencia de etiqueta negra para resaltar el riesgo con el uso de brentuximab notificando al público dos casos adicionales de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociados con el uso de brentuximab (28). Esta es una infección del cerebro rara pero grave y mortal. En agosto del 2011 cuando se aprobó la comercialización de brentuximab ya se había descrito un caso de PML. Recientemente, Abid et al 2016 (29), reportaron un caso de recurrencia de la enfermedad en el SNC a pesar de mostrar excelente respuesta sistémica a brentuximab. Este caso sugiere que este medicamento no atraviesa la barrera hemato-encefálica y esto limitaría la efectividad de este medicamento en prevenir y tratar recaídas del ALCL en el SNC. Al-Rohil et al., 2016 (30) reportaron un caso de ALCL AKL negativo con pérdida de la expresión de CD30 después del tratamiento con brentuximab. Este paciente recayó dos meses después con enfermedad extensa y falleció. Algunos autores han relacionado la pérdida de expresión con resistencia al medicamento y con una regulación negativa en la expresión, pero aún no se ha establecido su significancia. Todos estos reportes alertan de los riesgos asociados con brentuximab, que no fueron observados en el estudio de fase II, por tratarse de un estudio pequeño cuyo objetivo principal para el que fue diseñado fue examinar si existía alguna actividad como la respuesta objetiva. Tal como ya se ha documentado por parte de la FDA, los resultados de varios estudios de fase II con datos más limitados que parecían mostrar un beneficio, no fueron corroborados en los estudios de fase III más concluyentes; incluso algunos mostraron que en realidad el medicamento en evaluación aumentó la frecuencia del problema que era objeto de prevenir.

Otro aspecto incierto es la duración óptima del tratamiento con brentuximab-vedotin en los pacientes con ALCLs. El único ensayo planeo administrar 16 ciclos de 1.8 mg/kg de brentuximab-vedotin con un intervalo de 3 semanas. Sin embargo, los pacientes recibieron una mediana de 7 ciclos y el número de ciclos que lograron una respuesta completa en los pacientes estuvo ente 2 y 4. La duración óptima del tratamiento con brentuximab-vedotin no ha sido estudiada como tal y no se sabe cuántos ciclos se requieren para obtener una respuesta durable.

Es completamente claro que la evidencia sobre la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en el tratamiento del linfoma anaplásico de células T, ALK negativo, progresivo a más de 2 líneas de quimioterapia, presenta muchas limitaciones que disminuyen la confianza en el probable beneficio que aclama. El único estudio en el que se ha evaluado brentuximab es un ensayo de fase II sin grupo comparador, por lo que no se puede determinar cuál es el beneficio ofrecido por no existir un punto de referencia en



el diseño de este estudio. Basarse únicamente en los resultados preliminares de un estudio de fase II y no requerir de los estudios de fase III, tiene importantes implicancias en la salud pública. Los resultados de fase III brindan evidencia de mayor solidez que ayudan a disminuir el riesgo de exponer a los pacientes a medicamentos que no los van a beneficiar o a toxicidades importantes innecesarios; así como de no incurrir en gastos innecesarios de los recursos limitados en salud.



## VI. CONCLUSIONES



- Brentuximab vedotin ha sido evaluado en un solo ensayo pequeño, abierto de fase II y sin grupo comparador. El objetivo primario fue determinar la eficacia antineoplásica del agente brentuximab vedotin (1.8 mg/kg vía E.V cada 3 semanas) en términos de la tasa de respuesta objetiva (TRO). De manera secundaria se midieron los desenlaces de tiempo hasta a evento como la SG y la SLP.



- Tras una mediana de 6 ciclos administrados de brentuximab vedotin, la TRO fue 86% y la SG estimada a los 12 meses fue 71%. Sin embargo, este estudio no fue diseñado para evaluar estos desenlaces sino examinar si existía una actividad sobre la TRO. Además, se planeó la administración de 16 ciclos, y para cuando se realizó el análisis, el 69% de los pacientes había descontinuado el tratamiento, siendo los motivos reacciones adversas en el 27% de los casos, la decisión no aclarada de los investigadores en el 33%, y la progresión de la enfermedad en el 30% de los casos. Así, estos resultados de tiempo hasta desenlace como la SG y la SLP, no pueden ser adscritos al uso de brentuximab debido al alto número de pacientes que descontinuaron el uso de brentuximab, conduciendo a que se usen otras alternativas terapéuticas; lo que aumenta el número de variables a considerar en las respuestas observadas.



- El ensayo de fase II, auspiciado por el fabricante del medicamento, presenta problemas inherentes a su diseño por lo que sus resultados aún son inciertos y carecen de robustez. El error tipo I es típicamente más grande en este tipo de estudios que en los estudios de fase III, dado que considera muestras más pequeñas. El número pequeño de pacientes limita la exhaustividad del análisis de la eficacia y la seguridad del medicamento. Además, se trata de un solo brazo, con lo que sus resultados no pueden ser contrastados y determinar así el tamaño de sus potenciales beneficios.



- Los ensayos de fase II requieren progresar en un estudio de fase III para ofrecer evidencia sólida y robusta. Los ensayos de fase III requieren de muestras más grandes, incluyen desenlaces de mayor relevancia clínica y son controlados con un tratamiento alternativo. Existe literatura que resalta que muchos resultados prometedores de ensayos de fase II no fueron corroborados en ensayos de fase III. Un reciente reporte a cargo de la FDA reveló 22 casos en los que los resultados de estudios de fase II fueron divergentes a los resultados de sus respectivos estudios de fase III.

- Las agencias reguladoras de medicamentos, la FDA y EMA, han reconocido limitaciones en el único ensayo de brentuximab para ALCL sistémico recurrente. El pequeño tamaño del estudio impedía obtener el perfil de seguridad de



brentuximab, y el diseño de un brazo impedía la medición confiable de desenlaces de tiempo hasta eventos como la SG. Los revisores de la FDA también resaltaron incongruencias en el número de eventos adversos hematológicos con brentuximab, encontrando tasas de eventos adversos mayores a las presentadas por los fabricantes del medicamento. También, se observó discordancia entre las definiciones utilizadas por los autores del estudio y la aceptada por la comunidad oncológica.

- 
- Respecto a la seguridad de brentuximab vedotin, aunque la neuropatía periférica fue el EA más común, aún se desconoce su perfil de toxicidad. La neuropatía afectó aproximadamente a la mitad de los pacientes, recuperándose el 50% de ellos. De la otra mitad afectada, el 30% recuperaron algún grado de funcionamiento, y el 20% no se recuperaron en absoluto. La neuropatía sensorial irreversible puede ser una condición incapacitante y se ha citado como una razón importante de discontinuación de la administración de brentuximab. Adicionalmente a este daño, la FDA agregó una etiqueta negra para resaltar el riesgo de sufrir de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección de cerebro que puede ser mortal. Por último, hasta el momento no se ha identificado el estudio de seguridad post autorización que la EMA solicitó realizar al fabricante, el cual debía incluir al menos 50 pacientes con ALCLs recurrente.
  - Basarse únicamente en los resultados preliminares de un estudio de fase II y no requerir de los estudios de fase III, tiene importantes implicancias en la salud pública. Los resultados de fase III brindan evidencia de mayor solidez que ayudan a disminuir el riesgo de exponer a los pacientes a medicamentos que no los van a beneficiar o a toxicidades importantes innecesarios; así como de no incurrir en gastos innecesarios de los recursos limitados en salud.
  - Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, no aprueba el uso de brentuximab vedotin para el tratamiento de pacientes con ALCLs, ALK negativo y con progresión a  $\geq 2$  líneas de quimioterapia.

## VII. RECOMENDACIONES



Existen disponibles otras opciones terapéuticas para los pacientes con linfoma anaplásico de células T, ALK negativo, progresivo a más de 2 líneas de quimioterapia. En las guías de práctica clínica consultadas se recomiendan varios regímenes de quimioterapia, como DHAP, ESHAP, EPOCH, GDP, GemOx, ICE, MINE, y monoterapia con ciclosporina o gemcitabina. Todos ellos se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA



1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265.

2. Pulford K, Morris SW & Mason DY (2001) Anaplastic lymphoma kinase proteins and malignancy. *Curr Opin Hematol* 8, 231-236.

3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375.



4. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116:3418.

5. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93:3913.



6. Suzuki R, Kagami Y, Takeuchi K, et al. Prognostic significance of CD56 expression for ALK-positive and ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null cell phenotype. *Blood* 2000; 96:2993.

7. Al-Rohil RN, Torres-Cabala CA, Patel A, Tetzlaff MT, Ivan D, Nagarajan P, et al. Loss of CD30 expression after treatment with brentuximab vedotin in a patient with anaplastic large cell lymphoma: a novel finding. *J Cutan Pathol*. 2016 Dec; 43(12):1161-1166.



8. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008; 111:5496.

9. Kadin ME, Carpenter C. Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. *Semin Hematol* 2003; 40:244.

10. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2190-6

11. FDA. Highlights of prescribing information. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125388s080lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125388s080lbl.pdf).

12. European Medicines Agency. Assessment Report. Adcetris. 19 July 2012. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002455/WC500135054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf).

- 
13. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, Devereux S, Cwynarski K, Whittaker S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *Br J Haematol*. 2011 May;153(4):451-85.
  14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). in Non-Hodgkin's Lymphomas Version 4.2014 [Internet]. 2016. Available from: <https://www.nccn.org/about/nhl.pdf>.
  15. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2190-6.
  16. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Four-Year Survival Data from an Ongoing Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Blood* 2014;124:3095.
  17. European Medicines Agency (EMA) Adcetris: EPAR - Public assessment report. November, 2012. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002455/WC500135054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf)
  18. Simon R: Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 10:1-10, 1989.
  19. Thall PF, Simon R: Incorporating historical control data in planning phase II clinical trials. *Stat Med* 9:215-228, 1990.
  20. Williams DA: Extra-binomial variation in logistic linear models. *Appl Statist* 31:144-148, 1982.
  21. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS, Halabi S. Design issues in randomized phase II/III trials. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 20;30(6):667-7.
  22. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 23: 8033-8040, 2005
  23. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3617-22.
- 
- 
- 

24. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al: Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 22:2610-2616, 2004
25. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3605-10.
26. US Food and Drug Administration. Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma - Medical Review(s). (Application number: 125399Orig1s000). 2011 03.04.2012]; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/125399Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125399Orig1s000MedR.pdf).
27. US Food and Drug Administration. 22 case studies where phase 2 and phase 3 trials has divergent results. January 2017. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM535780.pdf>.
28. FDA Drug Safety Communication: New Boxed Warning and Contraindication for Adcetris (brentuximab vedotin). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm287668.htm>.
29. Abid MB, Wang S, Loi HY, Poon LM. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with CNS involvement needs more than just brentuximab vedotin. *Ann Hematol*. 2016 Oct;95(10):1725-6.
30. Al-Rohil RN, Torres-Cabala CA, Patel A, Tetzlaff MT, Ivan D, Nagarajan P, et al. Loss of CD30 expression after treatment with brentuximab vedotin in a patient with anaplastic large cell lymphoma: a novel finding. *J Cutan Pathol*. 2016 Dec;43(12):1161-1166.

