



RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE BRENTUXIMAB VEDOTIN

Guía de Revisión Rápida

BRENTUXIMAB VEDOTIN

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El Linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente el 30% de todos los linfomas. Es altamente curable con una supervivencia a los 5 años por encima del 85%, que es incluso mayor en los pacientes en etapa temprana de la enfermedad. A pesar de una buena respuesta inicial al tratamiento, aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes recaerán y requerirán terapia de rescate. La terapia de los pacientes con recaída o refractarios al tratamiento con buena performance consiste en una terapia de dosis alta de quimioterapia de rescate y trasplante autólogo de células madre de (TACM). A pesar de que el TACM puede ser curativo, será ineficaz hasta en un 50% de los pacientes. Para los pacientes con peor performance el TACM no es una opción terapéutica. Para estos pacientes o los que recaen después de un trasplante de células madre se necesitan nuevas terapias efectivas.

En esta etapa tardía de la enfermedad, la expectativa de vida es corta, y las pocas opciones de tratamiento se asocian con una alta morbilidad. Brentuximab Vedotin representa la primera terapia aprobada dirigida contra el antígeno expresado en la superficie celular CD30 en las células de LH y en otros tumores hematológicos como linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LCGAs).

CONTEXTO

No se encuentra aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), pero está en su lista de medicamentos compasivos.

En los Estados Unidos, Brentuximab vedotin (SGN-35) recibió la aprobación acelerada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)¹ para:

- El tratamiento de los pacientes con LH tras el fracaso de TACM o después del fracaso de al menos 2 regímenes anteriores de quimioterapia multiagente en los pacientes que no son candidatos a trasplante.

- El tratamiento de pacientes con LCGAs después del fracaso de al menos un régimen múltiple de quimioterapia.

En Julio de 2012, the European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ha recomendado la concesión de una autorización condicional de comercialización del medicamento Brentuximab Vedotin (Adcetris), 50 mg polvo concentrado para solución para perfusión, destinado al tratamiento de pacientes adultos con LH en recaída o refractaria CD30+ en dos condiciones: (1) después de un trasplante autólogo de células madre (TACM) o (2) después de al menos dos terapias anteriores cuando TACM o quimioterapia multiagente no es una opción de tratamiento, así como para el tratamiento de pacientes adultos con LCGAs en recaída o refractario.

MECANISMO DE ACCIÓN

El Brentuximab Vedotin identifica el receptor del factor de necrosis tumoral CD30, que se expresa en la superficie de las células del LCGAs y del LH. El Brentuximab Vedotin está compuesto del anticuerpo monoclonal específico de CD30 cAC10 y del fármaco antitubulina monometil auristatin E, que son ligados por un conector hendible a la proteasa.

El fármaco con anticuerpos conjugados se une a CD30 en la superficie de las células del linfoma y se internaliza rápidamente. Dentro de la célula, el conector es hendido de manera selectiva y el monometil auristatin E se une a la tubulina y así provoca la interrupción del ciclo celular y la apoptosis.

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos con los resultados de las búsquedas expuestos en la tabla a continuación.

Términos MESH brentuximab [All Fields] AND ("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR ("hodgkin disease"[All Fields])

Tabla 1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA			
Sitios de Búsquedas	Trabajos Encontrados	Trabajos Considerados	Trabajos Incluidos
COCHRANE	0	0	0
LILLACS	0	0	0
PUBMED Revisiones	22	0	0
PUBMED RCT (Fase II)	5	3	3
Búsqueda Manual			
Up to Date	1	1	1
NCCN	1	1	1
AHRQ NCH	1	1	1
ASCO	34	5	2
ESMO Guidelines	1	1	1
ASH	1	1	1
HTAi	1	0	0
IECS	1	0	0

Tabla 2. ENSAYOS RANDOMIZADOS CONTROLADOS					
Título	N/ Población/ Diseño	Objetivo	Período	Ramas	Resultados
Younes A² y col. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010 Nov 4 ;363(19): 1812-21.	45 pacientes con LH y LCGAs que han revisado terapias intensivas previas, RCT fase I.	Prim: Seguridad y dosis máxima tolerada. Actividad clínica en pacientes en recaída o refractario con enfermedades oncológicas CD 30 +Secundario. Farmacocinética y respuesta de tumor.	11 2006 a 07 del 2009		La dosis máxima tolerada es 1.8 mg/kg en infusión iv cada 3 semanas. La mayoría de los eventos fueron manejados con soporte, fueron típicos de grado 1 o 2. Los eventos adversos más significativos relacionados a las dosis fueron acumulativos grado 1 o 2 de neuropatía periférica y eventos adversos asociados a la neuropatía. La regresión del tumor fue de 86% de los pacientes. Los síntomas relacionados al tumor fueron aliviados en el 81%.
Younes A³ y col. Results of a pivotal phase II study of Brentuximab Vedotin for patients with relapsed or	Abierto de fase II de 25 centros. 102 pacientes	Punto final primario: tasa de respuesta global	Febrero 2009 a Agosto 2009		Usando un análisis de sobrevida, HR fue de 0.41, indicando que SLP fue ES más prolongada con BV que con la terapia sistémica anterior.(P 0.001) o es equivalente a un descenso de 60% in the hazard de progresión

refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2183-9.					de enfermedad o muerte en los pacientes que han iniciado tratamiento con BV. La tasa de respuesta global fue de 75% con completa remisión (CR) in en 34 % of pacientes. La mediana de SLP fue de 5.6 meses. Y el promedio de duración de la CR fue de 20.5 meses. Después de una mediana de 1,5 años de observación 31 pacientes estaban vivos y libres de progresión de la enfermedad documentada. EL evento adverso más frecuente fue la neuropatía sensorial periférica, nauseas, fatiga, neutropenia y diarrea.
Chen R et al⁴. ASH 2012, (Abstr. 3689) SGo35-0003: Long-term survival analysis of an ongoing Phase 2 study of Brentuximab vedotin in pts with rel/ref HL - Update (ASH2012)	Randomizado fase II 102 pacientes con Largo plazo del Younes 3 ·L H en recaída o refractario CD30+ HL c luego de trasplante	Puntos finales <u>Primario:</u> Tasa de respuesta global o <u>Secundario:</u> Tasa de remisión completa, duración de la respuesta SLP, seguridad y tolerabilidad.	De Feb 2009 hasta 2,5 años en promedio de seguimiento.		SVG a 12 meses: 89% SVG a 24 meses: 65% La SVG más prolongada se observe en pacientes con intervalos libres de progresión largos o cortos después de TACM. Pacientes quien llegan a remisión complete con BV experimentan sobrevida global más larga que los pacientes que no han logrado remisión completa.
AETHERA Trial⁵ A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant NCT01100502	RCT Fase III Población con LH luego de TACL.	Puntos finales <u>Primario:</u> SLP <u>Secundario:</u> 1. SVG 2. Incidencia eventos adversos. 3. Incidencia Ac anti terapéutico (ATA) contra SGN-35	Marzo 2010 a Marzo 2016 En marcha actualmente	Rama1: Brentuximab Rama 2: Placebo	Se esperan resultados
Pro y col⁶ Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with	RCT Fase II Población 58 pacientes con LCGAs y enfermedad recurrente luego de al menos una terapia anterior	Puntos finales <u>Primario:</u> Tasa de respuesta global	Junio 2009 a mayo 2010		50/58 (86%) presentaron respuesta objetiva, 33 (57%) remisión completa(RC), y 17 (29%) remisión parcial

relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30(18):2190–2196	con Bv 1.8 mg/kg iv cada 3 semanas				La duración promedio de la respuesta global y RC fue de 12.6 y 13.2 meses respectivamente. Eventos adversos grados 3 y 4 en 10% : neutropenia(21%), trombocitopenia (14%) y Neuropatía sensorial periférica (12%).
---	------------------------------------	--	--	--	--

Tabla 3. OTRO TIPO DE ESTUDIO			
	Objetivo / Punto Final	Metodología / Población	Resultado / Recomendaciones
<i>Zinzani PL y col</i> ⁷ Brentuximab Vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. <i>Haematologica.</i> 2013 Aug;98(8):1232-6.	Analizar resultado y datos de toxicidad tratados fuera del ensayo.	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico. De Diciembre 2010 a Agosto 2011, 9 centros Italianos NPP in 65 pacientes con LH refractario o en recaída.	Respuesta global: 70.7% de los pacientes con 21.5% logrando remisión completa. LA tasa de SLP fue a 20 meses de 24.2% y la tasa de SVG fue 73.8%. El principal resultado de estudio marco que la mejor respuesta fue observada luego de 3 o 4 ciclos. En conclusión, representa el reporte más grande con BV como agente simple en el tratamiento de LH recaída o refractario se necesitan más investigaciones con una población más grande y un mayor seguimiento para medir sobrevida a largo plazo y buscar efectos adversos no conocidos.
<i>Gopal y col</i> ⁸ Blood. 2012 Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. <i>Blood.</i> 2012 Jul 19;120(3):560-8. doi: 10.1182/blood-2011-12-397893.		Un estudio de Cohorte de 25 pacientes con HL recaída por trasplante. Se les dio BV por 3 semanas.	Los pacientes llevaban > 100 días después de trasplante, sin signos de rechazo, y habían recibido una mediana de 9 regímenes previos (rango 5-19). 19 (76%) tenían enfermedad refractaria antes de enrolarse. Recibieron 1.2 o 1.8 mg/kg of BV cada 3 semanas. La tasa de respuesta global y completa fue de 50% y 38%, respectivamente. Entre los 24 pacientes evaluables la mediana de tiempo de la respuesta fue de 8,1 semanas la mediana de SLP fue de 7.8 m y la mediana de SVG no se alcanzó. EA frecuentes fueron tos, fatiga y pirexia, nausea u neuropatía periférica (48%) y disnea. Las EA > grado 3 fueron neutropenia (24%), anemia (20%), y trombocitopenia e hiperglucemia Estos resultado apoyan la potencial utilidad de uso de BV para pacientes con LH en recaída después de trasplante.

Tabla 4. GUÍAS DE RECOMENDACIONES ASOCIACIONES INTERNACIONALES		
Organización	Año	Recomendación
National Institute for Health Research (NIHR). Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma ⁹	2013 Briefing paper	Se basa en los randomizados que describimos anteriormente. Se esperan resultados de fase III.
ESMO ¹⁰	2011	En el subgrupo paliativo, esquemas de quimioterapia basados en gemcitabine y/o radioterapia regional aportan una aceptable tasa de remisión, calidad de vida y sobrevida global. Los esquemas clásicos están puestos a prueba por nuevos agentes como pequeñas moléculas, anticuerpos (Brentuximab) o inmunotoxinas. Estos nuevos agentes están aún en experimentación como monoterapia o en combinación con agentes tradicionales. Pacientes que pueden beneficiarse con estos nuevos agentes o estrategias de tratamiento, deberían derivarse a centros para participar en ensayos clínicos.
NCCN ¹¹	2012	En la actualización de NCCN Guidelines, Brentuximab Vedotin se incluye como una opción para los pacientes con enfermedad progresiva o recidivante. El consenso del panel fue que los pacientes refractarios a la quimioterapia de segunda línea no deben proceder a HDT / ASCR, y aquellos con enfermedad progresiva o recidivante que no son sensible a la quimioterapia después de 2 regímenes de quimioterapia de segunda línea se debe dar una prueba de Brentuximab Vedotin antes HDT / ASCR, a pesar de que pueden ser candidatos para trasplante. Se incluye Brentuximab Vedotin como opción para pacientes con enfermedad en progresión luego de HDT/ASCR o al menos 2 regímenes de QMT sin importar si fueron elegidos para HDT/ASCR.

CONCLUSIONES

No es una droga comercializada en Argentina.

Los estudios disponibles son aún preliminares (de fase II promisorios, se aguardan resultados de estudios de fase III que se encuentran en marcha). No obstante ello, el rol posible de este nuevo agente es sin criterio curativo, es decir en pacientes refractarios a esquemas activos como tratamiento paliativo.

Las indicaciones evaluadas incluyen los siguientes escenarios: pacientes adultos con LH o LGGAs con CD30+ en recaída o refractaria al tratamiento luego de TACM o después del fracaso de al menos 2 regímenes anteriores de quimioterapia multiagente en los pacientes que no son candidatos a trasplante.

Se debe tener en cuenta que en todos los estudios se han reportado eventos adversos grados 1 y 2 y los más comunes fueron neuropatía sensitiva periférica, alopecia, dolor articular e irritación en el sitio de inyección¹².

Recomendación final:

No existe evidencia que fundamente su empleo más allá de estudios de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ de Claro RA, McGinn K, Kwitkowski V, Bullock J, Khandelwal A, Habtemariam B, Ouyang Y, Saber H, Lee K, Koti K, Rothmann M, Shapiro M, Borrego F, Clouse K, Chen XH, Brown J, Akinsanya L, Kane R, Kaminskas E, Farrell A, Pazdur R. U.S. Food and Drug Administration approval summary: brentuximab vedotin for the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma or relapsed systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Nov 1;18(21):5845-9.
- ² Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1812-21. doi: 10.1056/NEJMoa1002965. PMID: 21047225 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- ³ Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, Bartlett NL, Cheson BD, de Vos S, Forero-Torres A, Moskowitz CH, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Kennedy DA, Sievers EL, Chen R. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2183-9. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22454421 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- ⁴ Chen R, et al. ASH 2012, (Abstr. 3689) SG035-0003: Long-term survival analysis of an ongoing Phase 2 study of brentuximab vedotin in pts with rel/ref HL - Update (ASH2012)
- ⁵ A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial) NCT01100502
- ⁶ Pro B, Advani R, Brice P. 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;30(18):2190-2196
- ⁷ Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, Vitolo U, Luminari S, Zaja F, Corradini P, Spina M, Brusamolino E, Gianni AM, Santoro A, Botto B, Derenzini E, Pellegrini C, Argnani L. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica*. 2013 Aug;98(8):1232-6.
- ⁸ Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, Smith SE, Cooper M, Rothe A, Matous JV, Grove LE, Zain J. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012 Jul 19;120(3):560-8. doi: 10.1182/blood-2011-12-397893. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22510871 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- ⁹ NHS. Brentuximab vedotin (Adcetris) for Hodgkin lymphoma, 2013
- ¹⁰ D. A. Eichenauer¹, A. Engert¹ & M. Dreyling² On behalf of the ESMO Guidelines Working Group ¹First Department of Internal Medicine, University Hospital Cologne, Cologne, Germany and German Hodgkin Study Group (GHSG); ²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2011) 22 (suppl 6): vi55-vi58. doi: 10.1093/annonc/mdr378
- ¹¹ NCCN Guidelines Insights, Hodgkin Lymphoma, Version 2.2012 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:589-597. Disponible en <http://www.jnccn.org/content/10/5/589.full>
- ¹² DRUGS, [No authors listed] Brentuximab vedotin. *Drugs R D*. 2011;11(1):85-95. doi: 10.2165/11591070-00000000-00000. Review. PMID: 21410298 [PubMed - indexed for MEDLINE]