

Brentuximab vedotina

ADCETRIS® (Takeda)

LINFOMA DE HODGKIN

Los linfomas son neoplasias del sistema linfático que forman un grupo diverso de patologías, pero que coinciden en determinados aspectos morfológicos, inmunológicos y genéticos. Tradicionalmente, los linfomas se han clasificado en dos grandes grupos, la enfermedad de Hodgkin, que representa el 15-20% de los casos, y los linfomas de tipo no-Hodgkin. Actualmente, se definen tres categorías de neoplasias linfoides: el linfoma de Hodgkin y, dentro de los linfomas no Hodgkin, los de linfocitos B y T/NK.

El linfoma de Hodgkin es un cáncer infrecuente – de hecho, es considerada como una enfermedad rara – que compromete los ganglios linfáticos y el sistema linfático. Tiene una incidencia de alrededor de 1/40.000 en Norteamérica y Europa; donde el número de casos nuevos diagnosticados cada año (incidencia) de linfoma de Hodgkin en diversos países y regiones de Europa es de 2,4 casos por cada 100.000 habitantes (2,5 en varones y 2,1 en mujeres). Extrapolando estos datos a la población española, esto significa que cada año se producen unos 1.150 casos nuevos. La incidencia del linfoma de Hodgkin ha disminuido ligera pero significativamente a lo largo de los 20 últimos años, con una tasa del 0,9% anual. El linfoma de Hodgkin afecta tanto a niños como a adultos. Es más común entre los 25 y 30 años de edad, y a partir de los 55 años. En los países occidentales sólo el 10% de los casos tiene lugar en personas menores de 15 años o en mayores de 70 años. La enfermedad es algo más frecuente en hombres que en mujeres y no parece existir una clara asociación de factores familiares y socioeconómicos con la aparición de la enfermedad, aunque en el caso de los adolescentes en países occidentales, la enfermedad afecta más frecuentemente a individuos que pertenecen a familias de mayor nivel socioeconómico (Rueda, 2013).

El **linfoma de Hodgkin** es, en realidad, un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides malignas de origen en **linfocitos B** que se caracteriza histológicamente por la presencia de células de Hodgkin y de Reed-Sternberg (HRS) en la gran mayoría de los casos (Connors, 2012). El linfoma se forma a partir de un linfocito B que se encuentra en proceso de maduración/activación en el ganglio linfático; dicho linfocito sufre una mutación en los genes que regulan su capacidad para producir anticuerpos, transformándose en una célula incapaz de llevar a cabo su función fisiológica por lo que habitualmente experimenta un proceso de apop-

tosis (muerte celular programada). Sin embargo, algunas mutaciones determinan la aparición de resistencia frente a los mecanismos apoptóticos naturales, escapar al control de las células encargadas de la vigilancia inmunológica y proliferar de forma incontrolada. Por lo general, el linfoma de Hodgkin comienza a afectar a los ganglios linfáticos del cuello o del mediastino (entre los pulmones y la zona posterior del esternón). También pueden aparecer en los grupos de ganglios linfáticos que están en las axilas, en las ingles, en el abdomen o en la pelvis. En el caso de que se produzca la diseminación de los linfocitos B mutados,

lo más frecuente es que lo hagan al bazo o al hígado, aunque también pueden diseminarse al pulmón, hueso y médula ósea, pero esto es poco frecuente.

El linfoma de Hodgkin se presenta bajo dos formas principales: el **linfoma de Hodgkin clásico** (LHc), que representa el 95% de todos los casos, y el **linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular** (NLPHL). A su vez, la forma clásica se divide en 4 subtipos: de tipo esclerosis nodular (40-70% de los casos), de celularidad mixta (30-50%; posiblemente la forma con peor pronóstico), rico en linfocitos (rara, asociada habitualmente al SIDA) y deplecionado de linfocitos. A diferencia del NLPHL, en el que se pueden observar *células pop-corn* (con núcleo polilobulado que recuerda a las palomitas de maíz), el tipo clásico se caracteriza por la presencia de la célula de Reed-Sternberg, de mayor tamaño que los linfocitos normales, con dos o más núcleos, cada uno con un nucléolo prominente, que expresan la proteína CD30 en su superficie. Por su parte, el NLPHL no expresa CD30 (CD30-negativo) pero sí CD20 y CD45, mientras que la forma clásica (LHc) es negativo para estas últimas en el 60-80% de los casos.

Se desconoce la causa exacta pero se cree que están implicados factores inmunológicos, genéticos y ambientales. No obstante, ciertas peculiaridades epidemiológicas sugieren la posibilidad de que exista algún microorganismo implicado en la etiopatogenia de la enfermedad. Uno de los más frecuentemente asociados es el virus de Epstein-Barr (VEB), dado que presenta una tendencia natural a infectar a los linfocitos B. De hecho, cerca del 90% de la población general adquiere presenta una infección por VEB durante su

infancia o los primeros años de su vida adulta. Es más, haber padecido una *mononucleosis infecciosa* (producida por el VEB) triplica la probabilidad de padecer un linfoma de Hodgkin. Incluso, se ha detectado material genético del VEB en el interior de los linfocitos B malignos del linfoma de Hodgkin; no obstante, esta observación es más común en los países en vías de desarrollo (más del 90% de los casos) que en los países desarrollados (40%). Según los datos actualmente disponibles, el material genético aportado por el VEB podría colaborar en los mecanismos por los que la célula maligna elude los mecanismos fisiológicos apoptóticos antes de desarrollar el linfoma.

Asimismo, hay datos epidemiológicos que sugieren la posibilidad de una cierta predisposición genética para desarrollar un linfoma de Hodgkin. De hecho, los familiares en primer grado de los pacientes presentan un riesgo hasta cinco veces mayor de sufrir el linfoma y los gemelos monocigóticos de pacientes con linfoma de Hodgkin tienen una probabilidad casi 100 veces mayor de padecer la enfermedad en relación a los gemelos dicigóticos. En cualquier caso, la probabilidad de una agregación familiar hereditaria (linfoma de Hodgkin familiar) es inferior al 5% de todos los casos.

Sintomáticamente, lo más frecuente es el crecimiento de los ganglios linfáticos, con tumores o inflamaciones no dolorosas a nivel del cuello, axilas o, menos frecuentemente, ingles. Cuando el crecimiento ganglionar se produce en el tórax o en el abdomen los síntomas dependen de la compresión que los ganglios provocan sobre otras estructuras anatómicas. Así, puede aparecer tos y dificultad respiratoria (en caso de compresión de la tráquea o los bronquios), o dolor abdominal o de espalda (en caso de afectación de los ganglios del abdomen). Un síntoma clásico, pero poco común, es la aparición de dolor en los ganglios linfáticos

después de tomar alcohol (signo de Oster). Alrededor del 25% de los pacientes manifiesta sintomatología general consistente en pérdida de peso importante (mayor del 10% respecto al peso inicial), intensa sudoración nocturna o fiebre persistente. El prurito generalizado es un síntoma infrecuente pero característico del linfoma de Hodgkin y, algunas veces, puede anteceder meses o años al diagnóstico del linfoma.

El sistema de clasificación **del linfoma de Hodgkin de Ann Arbor** establece diferentes estadios dependiendo del grado de afectación.

- **I:** afectación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE).
- **II:** afectación de 2 o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE).
- **III:** afectación de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) que también puede ir acompañada de la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE), de la complicación del bazo (IIIS), o de ambos, (IIIS + E).
- **IV:** afectación diseminada de uno o más sitios extralinfáticos con asociación de ganglio linfático o sin ella, o con afectación aislada de un órgano extralinfático y complicación ganglionar distante (no regional).
- **Síntomas:** A. Asintomáticos. B. Presencia de fiebre mayor de 38 °C por 3 días consecutivos, sudoración nocturna o pérdida de peso no explicada del 10% o más del peso corporal en los 6 meses previos a la admisión

Por su parte, el *índice pronóstico internacional* (IPI; *international*

prognostic score, IPS) utiliza un conjunto de 7 factores de riesgo en el momento del diagnóstico (sexo varón, >45 años de edad, enfermedad en estadio IV, albúmina sérica <4 g/dl, hemoglobina <10,5 g/l, recuento de leucocitos >15.000/mm³, recuento de linfocitos <600/mm³ o menos del 8% del recuento total de leucocitos. Cada factor puntúa 1 y se considera que un IPS>4 es desfavorable. Las tasas actuales de curación son del 90% para los primeros estadios (I/II) y del 70% para los estadios avanzados (III/IV).

El tratamiento con radioterapia fue el primero que consiguió curar a algunos pacientes con estadios iniciales, pero su uso ha ido decayendo a favor de la quimioterapia. De hecho, actualmente la radioterapia se utiliza casi siempre combinada con quimioterapia, empleando la **radioterapia de campo afectado** (se irradian exclusivamente las áreas ganglionares afectadas por la enfermedad). En general, el tratamiento con radioterapia y quimioterapia sistémica es eficaz y conlleva un pronóstico muy bueno., aunque es necesario un seguimiento prolongado con exámenes físicos, test sanguíneos y pruebas de imagen para detectar posibles recaídas y los efectos secundarios a largo plazo de los tratamientos tóxicos utilizados. Los posibles efectos secundarios a largo plazo incluyen cánceres secundarios, infertilidad, inmunidad reducida, problemas de tiroides, enfermedad cardíaca y accidentes cerebrales vasculares.

La quimioterapia más habitualmente utilizada en el linfoma de Hodgkin es el esquema **ABVD** (doxorubicina – *adriamicina* –, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), aunque debe adaptarse inicialmente a la tipología del linfoma, según sea la forma clásica o la de predominio linfocítico nodular (NLPHL).

En la forma clásica los esquemas más utilizados, al menos en España, son el citado ABVD y el **Stanford V** (doxorubicina,

vinblastina, mecloretamina, etopósido, bleomicina, vincristina y prednisona), en casos avanzados. Para pacientes de alto riesgo, algunos centros utilizan el esquema **BEACOPP** escalado (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona).

No existe un esquema quimioterapéutico estándar para las formas refractarias primarias ni para las recaídas (30-40% de los pacientes con estadios avanzados). En esos casos, se suele emplear quimioterapia agresiva y trasplante de médula ósea. Se estima que en aquellos que no respondan a este último tratamiento su supervivencia media es inferior a tres años.

La forma de predominio linfocítico nodular (NLPHL) expresa la proteína CD20 y, a nivel de tratamiento y evolución, también hay algunas diferencias con la forma clásica (LHc). De hecho, hay datos contrastados que indican que algunos pacientes mejoran con tan sólo escisión de la masa tumoral (cuando ello es posible). Además, cuando recaen, las recaídas no suelen ser tan agresivas y las tasas de supervivencia son un poco mayores. El uso inicial de anticuerpos anti-CD20 (rituximab, alemtuzumab, ofatumumab) en linfoma de Hodgkin todavía es controvertido, ya que algunos informes indican que podría desencadenar una enfermedad más agresiva; sin embargo, los pacientes en recaída tras ABVD alcanzan remisiones hasta del 80% al ser tratados con regímenes combinados con anti-CD20. Los regímenes más utilizados son, además de ABVD, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) y EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina), siempre asociados a radioterapia.

En caso de recaída, se utilizan los siguientes esquemas de rescate previo al **trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos**

(TASPE): ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), C-MOPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona), DHAP (dexametasona, cisplatino, dosis altas de citarabina), ESHAP (etopósido, metilprednisolona, cisplatino y dosis altas de citarabina) y MINE (etopósido, ifosfamida, mesna, mitoxantrona). Entre ellos, el más utilizado en nuestro país es el DHAP (Novelli, 2011).

En caso de alcanzar una respuesta completa o parcial, el paciente podrá ser sometido a quimioterapia a altas dosis seguida de un TASPE. De lo contrario, deberá recibir algún otro esquema o podrá ser incluido en algún ensayo clínico. Si tras el TASPE recae, se deberá considerar la opción de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH).

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES

Los **linfomas no Hodgkin** (LNH) son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que se originan en los linfocitos B, T y *natural killer* (NK). Se calcula que la incidencia global en España es de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres, diagnosticándose unos 3.100 casos nuevos al año en hombres y 2.400 en mujeres. En cuanto a la mortalidad, representan un 3% del total de muertes por cáncer (Rueda, 2013). Los linfomas no Hodgkin de células B representan el 80-85%, los T el 15-20% y los NK el resto.

La clasificación de los linfomas no Hodgkin de la Organización Mundial de la Salud (2008) establece dos grandes grupos, según el origen: linfomas de células B (linfoma y leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfocítica de células B, leucemia de células pilosas, plasmocitoma, linfoma de Burkitt, etc.) y linfomas de células T de y células NK (linfoma y leucemia linfoblástica aguda precursora

de células T, micosis fungoide, linfoma extranodal de células T, leucemia agresiva de células NK, linfoma anaplásico de células grandes, etc.).

La etiopatogenia de los LNH varía en los distintos tipos, aunque tienen en común ciertos factores de riesgo, como tener un sistema inmune debilitado (ya sea por una enfermedad hereditaria o tras un trasplante de órganos), edad elevada, antecedentes familiares, exposición a agentes tóxicos (herbicidas) e infecciones por algunos virus (virus linfotrópico de células T del ser humano tipo 1 -HTLV-1-, virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, virus de Epstein-Barr -EBV-) y bacterias (*Helicobacter pylori*).

El **linfoma anaplásico de células grandes** es una variedad de linfoma no Hodgkin que deriva de linfocitos T, y de la que existen dos formas: la **sistémica** y la **cutánea**. Representa entre el 2% y el 8% de todos los linfomas de células T y tiene la peculiaridad de expresar la proteína CD30. Se trata de una forma tumoral muy agresiva. En cualquier caso, la evolución clínica depende en buena medida del estatus *ALK*.

La cinasa del linfoma anaplásico (*Anaplastic Lymphoma Kinase*, *ALK*) es también conocida como receptor de la tirosina cinasa de *ALK* o *CD246*. Se trata de una enzima que en los seres humanos está codificada por el gen *ALK* y que desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro y ejerce sus efectos sobre neuronas específicas. Sin embargo, el gen *ALK* puede actuar como un oncogén de tres maneras diferentes: mediante la formación de un gen de fusión con otros genes, mediante la obtención de copias adicionales de genes o con mutaciones del código de ADN para el propio gen. Un determinado trasvase de material genético o *translocación* entre los cromosomas 2 y 5, denominado **t(2;5)(p23;q35)**, está asociada con aproximadamente el 60 % de los casos de

linfoma anaplásico de células grandes. La translocación crea un gen de fusión de la cinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) y de la nucleofosmina (NPM), de tal manera que la fracción 3D de la *ALK* (proveniente del cromosoma 2 y que codifica para el dominio catalítico), está fusionada a la porción 5' de NPM, proveniente del cromosoma 5. El producto de fusión formado (*NPM/ALK*) se traduce en una proteína quimérica denominada **p80**, que es oncogénica y característica de este tipo tumoral. El gen de fusión de *EML4-ALK* es responsable de aproximadamente el 2-5 % de los casos cáncer de pulmón no microcítico.

Los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes *ALK*-positivos son más jóvenes y tienen mejor pronóstico que los *ALK*-negativos. La quimioterapia con esquemas basados en doxorubicina (particularmente, ABVD) proporciona tasas de respuesta completa del 70%, con una supervivencia a los cinco años del 60% de los pacientes, sin que exista un consenso general sobre cómo tratar a los cuadros resistentes ni a las recidivas, aunque algunos pacientes se benefician con nuevos regímenes quimioterápicos y con TASPE.

ACCIÓN Y MECANISMO

El brentuximab vedotina es un anticuerpo monoclonal conjugado con un agente citotóxico (vedotina) que es capaz de provocar la apoptosis específicamente de células que presenten la proteína CD30 en su superficie. Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin CD30+ en recaída o refractario después de trasplante autólogo de células madre o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica; también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos

con linfoma anaplásico de células grandes sistémico en recaída o refractario.

El anticuerpo se une selectivamente a la parte extracelular del CD30 presente en la superficie de la membrana, formando un complejo que es internalizado mediante endocitosis. Una vez en el interior celular, el fármaco accede al interior de los lisosomas donde sufre un proceso de escisión proteolítica liberando la vedotina (monometil auristatina E). La vedotina es un potente agente citotóxico que actúan interfiriendo con la polimerización de la tubulina; por ello, impide la formación del huso mitótico durante la división celular bloqueando el ciclo celular en fase G2/M, lo que provoca la activación de los mecanismos de apoptosis (muerte celular programada) y, en definitiva, la muerte celular.

La proteína CD30 es expresada por los linfocitos B de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) y en algunas formas de linfoma no Hodgkin, como el linfoma anaplásico de células grandes (LACG); también expresada en algunas células de tumores sólidos, como el cáncer de testículo de tipo germinal. La CD30 forma parte de la superfamilia de receptores de Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y se expresa en linfocitos normales (no malignos) de tipo B,

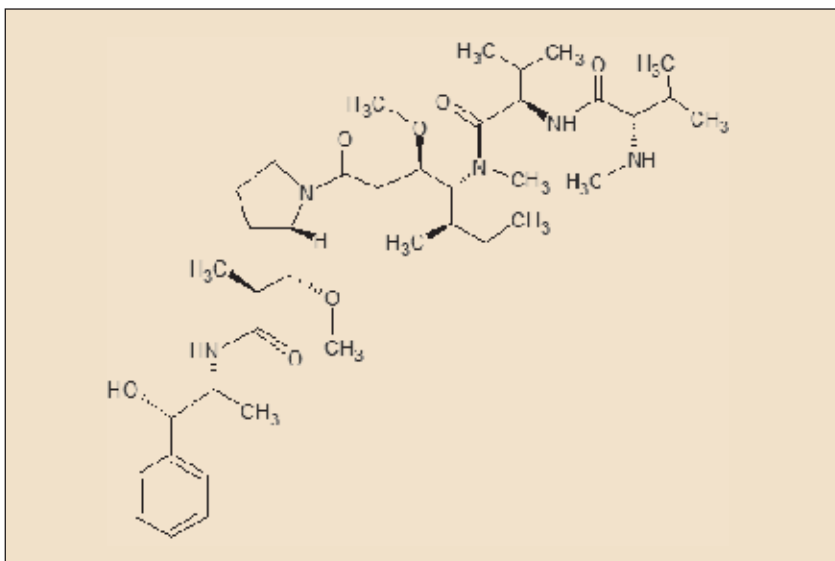
T y NK, pero solo en aquellos que hayan sido previamente activados, no en fase de reposo; también se expresa, aunque débilmente, en monocitos.

ASPECTOS MOLECULARES

El conjugado brentuximab vedotina está formado por tres fracciones peptídicas (anticuerpo, ligando y fracción citotóxica), unidas entre sí por enlaces covalentes.

El **brentuximab** propiamente dicho es un anticuerpo (cAC10) específico para la proteína CD30; se trata de una inmunoglobulina de tipo IgG₁, de tipo quimérico (de origen mixto) y recombinante, cuya estructura es un heterotetrámero formado por dos cadenas peptídicas ligeras de tipo kappa (κ) y dos pesadas gamma (γ), totalizando un peso molecular de 148.081 Da y está glucosilado en un punto (Asn297).

El **ligando** consiste en un tetrapéptido formado por ácido maleimidocaproico, valina, citrulina y alcohol para-aminobencílico (PABC), y su función consiste actuar como zona de escisión proteolítica selectiva (a nivel lisosomal), liberando la fracción citotóxica, a la que está unida mediante un grupo carbamato.



Finalmente, la **fracción citotóxica** corresponde a la **vedotina** o **monometil auristatina E (MMAE)**, un potente agente citotóxico muy activo sobre las estructuras microtubulares de las células. Estructuralmente, constituye un análogo peptídico formado por metilvalina, valina, dolaisoleucina, dolaprolina y norefedrina, cuya denominación química específica corresponde a la *(2S)-N-[(2S)-1-[[[(3R,4S,5S)-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-3-[[[(1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]amino]-1-metoxi-2-metil-3-oxopropil]pirrolidin-1-il]-3-metoxi-5-metil-1-oxoheptan-4-il]-metilamino]-3-metil-1-oxobutan-2-il]-3-metil-2-(metilamino)butanamida*.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del conjugado brentuximab-vedotina han sido estudiadas fundamentalmente mediante dos ensayos clínicos de fase II, abiertos, multicéntricos y de brazo único (no controlados, sin comparador), utilizando al fármaco como monoterapia en pacientes con formas recidivantes o refractarias de linfoma de Hodgkin o de linfoma anaplásico de células grandes.

En el primero de los ensayos clínicos (SG035-003; *Younes, 2012*), se incluyeron a 102 pacientes con **linfoma de Hodgkin** recidivante o refractario que habían sido previamente sometidos a un trasplante autólogo de células madre, con enfermedad histológicamente confirmada y biomarcador CD30+. Los pacientes tenían una mediana de edad de 31 años (15-77), un 48% eran varones y un 89% de raza blanca; el estadio evolutivo de la enfermedad era I en el 4%, II en el 46%, III en el 26% y IV en el 20% (4% desconocido), un 58% eran cuadros recidivantes y un 42% refractarios, la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue de 39 meses, el tiempo transcurrido

desde la última recaída fue de 2,1 meses. Los pacientes recibieron 1,8 mg/kg brentuximab vedotina en infusión IV durante el primer día cada ciclos de 21 días, durante un mínimo de 8 y un máximo de 16, aunque en el caso de manifestaciones tóxicas se redujo la dosis a 1,2 mg/kg.

Como variable primaria de eficacia se determinó la tasa global de respuesta objetiva, a partir de la valoración de un comité independiente del investigador; como variables secundarias se utilizaron la duración mediana de la respuesta, las tasas de respuesta completa y las duraciones medianas de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global.

Los resultados obtenidos hasta 2012 (el seguimiento todavía se mantiene) mostraron una tasa global de respuesta objetiva del 75%, de los un 34% eran respuestas completas, con una duración mediana de la respuesta de 6,7 meses (IC_{95%} 3,6 a 14,8), y un valor mediano de supervivencia libre de progresión de 5,6 meses (IC_{95%} 5,0 a 9,0). Aunque no pudo establecerse un valor mediano para la supervivencia global, el 30% de los pacientes se mantenían vivos sin progresión de la enfermedad 1,5 años después de haber iniciado el tratamiento.

En el segundo ensayos clínicos (SG035-004; *Pro, 2012*), se valoraron a 58 pacientes con **linfoma anaplásico de células grandes** recidivante o refractario que hubiesen recibido quimioterapia previamente, con enfermedad histológicamente confirmada y biomarcadores CD30+. Los pacientes tenían una mediana de edad de 52 años (14-76), un 48% eran varones y un 83% de raza blanca y 12% negros o afroamericanos; un 28% eran ALK+ y el estadio evolutivo de la enfermedad era I en el 19%, II en el 22%, III en el 14% y IV en el 36% (9% desconocido), un 50% eran cuadros recidivantes y el otro 50% refractarios, la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue de

16,8 meses, el tiempo transcurrido desde la última recaída fue de 1,7 meses. La posología y duración del tratamiento, así como la variable primaria y las secundarias fueron idénticas a las del primer estudio.

Los resultados obtenidos (actualizados hasta 2012) arrojaron una tasa global de respuesta objetiva del 86% (IC_{95%} 74,6 a 93,6), de los un 57% eran respuestas completas y un 29% parciales, con una duración mediana estimada de la respuesta de 13,2 meses (IC_{95%} 3,6 a ∞), y un valor mediano estimado de supervivencia libre de progresión de 14,3 meses (IC_{95%} 5,7 a ∞). Aunque no pudo establecerse un valor mediano para la supervivencia global, el 71% (IC_{95%} 59 a 82) de los pacientes se mantenían vivos sin progresión de la enfermedad 12 meses después de haber iniciado el tratamiento.

La administración de brentuximab vedotina da lugar a un perfil toxicológico importante, especialmente a nivel neurológico, digestivo y hematológico. La incidencia global de eventos adversos graves (grado 3 a 5) fue del 57% (55% en los pacientes con linfoma de Hodgkin y 60% en aquellos con linfoma anaplásico), conduciendo a la suspensión del tratamiento en el 19% (20/19); en concreto, se estimó la incidencia de eventos adversos graves relacionados específicamente con el tratamiento en un 15% (14/17).

Los eventos adversos más comunes fueron neuropatía periférica (44%; 47% en linfoma de Hodgkin y 38% en linfoma anaplásico), 42% con fatiga (46/34), 41% con náusea (42/38), 34% con diarrea (36/29), 31% con fiebre (29/33), 28% con infecciones del tracto respiratorio superior (37/12), 21% con neutropenia (22/21), 20% con vómitos (22/17), 19% con tos (21/17), 18% con cefalea (19/16), 17% con estreñimiento (16/19), 17% con prurito (16/19), 16% con mialgia (17/16), etc.

ASPECTOS INNOVADORES

El brentuximab vedotina es un anticuerpo monoclonal conjugado con un agente citotóxico (vedotina), en el que el anticuerpo (brentuximab) actúa como transportador del agente citotóxico (vedotina), seleccionando las células con presencia de la proteína CD30 en su superficie; ésta es expresada por los linfocitos B de la mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) y en algunas formas de linfoma no Hodgkin, como el linfoma anaplásico de células grandes (LACG). El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin CD30+ en recaída o refractario después de trasplante autólogo de células madre o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica; también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico en recaída o refractario.

Los datos procedentes de los estudios clínicos muestran importantes tasas de respuesta objetiva, un 75% (34% completa) en los pacientes con linfoma de Hodgkin y un 86% (59% completa) en aquellos con linfoma anaplásico de células grandes, con medianas de supervivencia libre de progresión de 5,3 y 14,3 meses, respectivamente.

Es importante indicar que la representatividad de estos ensayos clínicos es limitada, tanto por no ser de fase III (confirmatorios de eficacia y seguridad), como por ser de brazo único, es decir, no utilizar ningún comparador. Por otro lado, es preciso tener en cuenta que la condición de **enfermedad rara** que tienen ambas indicaciones, que determinan la característica de **huérfano** para este medicamento, no facilita la realización de amplios estudios clínicos confirmatorios, como sería deseable. Por ello, es

necesario disponer de los nuevos datos que se vayan registrando para completar el seguimiento a fin de determinar la supervivencia global real (más allá de las estimaciones estadísticas) en estos pacientes, lo que, a su vez, determina la condición de **autorización condicional** por la EMA. Por otro lado, el hecho de que la indicación de los pacientes sean CD30+ deriva de la exigencia del protocolo de inclusión de los ensayos clínicos de referencia, aunque no todos los pacientes con linfoma de Hodgkin lo sean (sí lo son aquellos con linfoma anaplásico de células grandes).

Obviamente, la ausencia de comparaciones directas con ninguna otra alternativa obliga de alguna manera a considerar, con toda la prudencia necesaria, los datos de estudios realizados con otros medicamentos para indicaciones iguales o similares, aun reconociendo que el escaso valor de dicha comparación, dada la extrema variabilidad fisiopatológica que se aprecia en los diferentes colectivos de estos pacientes. Algunos datos (EPAR, 2012) indican tasas de respuesta completa con gemcitabina en pacientes con linfoma de Hodgkin previamente sometidos a trasplante autólogo de células madre del 15%, comparativamente inferiores al 34% obtenido con brentuximab vedotina. Pero, insistimos, que tal comparación solo tiene un mero valor orientativo y, en ningún caso, puede considerarse como determinante.

El perfil toxicológico del medicamento es complejo, aunque clínicamente manejable. La neuropatía periférica, el eventos adverso más común, tiene un carácter mayoritariamente sensorial y es típico de los agentes citotóxicos que actúan sobre los microtúbulos, como los taxano o los alcaloides de la vinca; se trata de un efecto acumulativo que, no obstante, responde de forma satisfactoria a una reducción de la dosis (de 1,8 a 1,2 mg/kg). La mielosupresión (neutropenia) es de corta duración y también suele

responder bien a la administración de fármacos estimulantes de colonias (filgrastim, etc.).

La administración de brentuximab vedotina en pacientes con linfoma anaplásico refractario facilita que estos puedan beneficiarse de un ulterior trasplante de médula y, con ello, ofrece la oportunidad de curación del cuadro o, al menos, de una supervivencia prolongada. Por otro lado, atendiendo a sus datos de eficacia clínica – incluso asumiendo la notable incertidumbre derivada de la ausencia de brazo comparador – y no excesiva toxicidad, el tratamiento con brentuximab vedotina puede considerarse como tratamiento de elección en pacientes con linfoma de Hodgkin refractario/recidivante tras un trasplante autólogo de células madre o varios regímenes quimioterápicos (Siddiqi, 2014).

Actualmente, están en curso varios ensayos clínicos para evaluar el papel de este medicamento como tratamiento previo al trasplante autólogo y como mantenimiento tras este último. Asimismo, está siendo ensayado en cuadros de recidivas de diversos tipos de linfomas de células T de tipo periférico, incluyendo variedades angioinmunoblásticas, con tasas de respuesta global del 40-55% (Horwitz, 2014).

Es importante destacar que el conjugado brentuximab-vedotina es el resultado de un diseño teórico muy interesante – aunque no nuevo – en el que se utiliza un agente que transporta el auténtico agente citotóxico (vedotina) y permite su incorporación selectiva a las células diana del tratamiento (Perini, 2013).

En definitiva, se trata de una innovadora vía de actuación farmacológica, con tasas notables de respuesta en cuadros de muy difícil tratamiento, aunque la incertidumbre derivada de la ausencia de brazo comparador en los ensayos clínicos disponibles atempera sustancialmente el grado de interés innovador de este medicamento.

VALORACIÓN

BRENTUXIMAB VEDOTINA

► ADCETRIS® (Takeda)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XC. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Citostáticos: anticuerpos monoclonales.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en recaída o refractario después de trasplante autólogo de células madre o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica; también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario.

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. *Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.*



Novedad clínica: Utilidad en cuadros refractarios a los tratamientos actuales o en pacientes en los que el tratamiento estándar está contraindicado.



Novedad molecular: Mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Rituximab	Mabthera	Roche	1998
Trastuzumab	Herceptin	Roche	2000
Alemtuzumab*	Mabcampath	Sanofi Aventis	2001
Bevacizumab	Avastin	Roche	2005
Panitumumab	Vectibix	Amgen	2007
Cetuximab	Erbix	Merck	2007
Ipilimumab	Yervoy	Bristol Myers Squibb	2011
Pertuzumab	Perjeta	Roche	2014
Ofatumumab	Arzerra	Glaxo SmithKline	2014
Brentuximab vedotina	Adcetris	Takeda	2014

* El medicamento Mabcampath® fue retirado de la Unión Europea en 2012, por motivos comerciales (EMA, 2012).

BIBLIOGRAFIA

- Connors J. Linfoma de Hodgkin. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=13310&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Linfoma-de-Hodgkin&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(s\)/grupo de enfermedades=Linfoma-de-Hodgkin&title=Linfoma-de-Hodgkin&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=13310&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Linfoma-de-Hodgkin&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(s)/grupo de enfermedades=Linfoma-de-Hodgkin&title=Linfoma-de-Hodgkin&search=Disease_Search_Simple) (octubre 2012)
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- European Medicines Agency (EMA). Adcetris®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/495929/2012; EMEA/H/C/002455. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf
- Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, Siddiqi T, Kennedy DA, Oki Y. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 2014; 123(20): 3095-100. doi: 10.1182/blood-2013-12-542142.
- Novelli Canales S, García Cadenas I. Terapéutica farmacológica de los cánceres hematológicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 189-220.
- Perini GF, Pro B. Brentuximab Vedotin in CD30+ Lymphomas. *Biol Ther*. 2013; 3: 15-23.
- Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Yang Y, Sievers EL, Kennedy DA, Shustov A. 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): 2190-6. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0402.
- Rueda A. Linfoma de Hodgkin. <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/linfoma-hodgkin#content> (marzo 2013).
- Siddiqi T, Thomas SH, Chen R. Role of brentuximab vedotin in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Pharmgenomics Pers Med*. 2014; 7: 79-85. doi: 10.2147/PGPM.S57700.
- 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; 30(18): 2183-9. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.