

Resultados de la experiencia argentina con el uso de brentuximab vedotin: una nueva alternativa terapéutica en pacientes con linfoma de Hodgkin recaído o refractario

Brentuximab vedotin, a new therapeutic alternative in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the Argentine experience

Negri Aranguren F^{1,18}, Prates MV^{2,18}, Burgos R³, Shanley, C⁵, Kusmisnky, G⁵, Fernández I^{1,4,18}, Otero V⁷, Schutz N⁷, Cranco S³, Pavlovsky MA^{1,4,18}, Cerutti I^{8,18}, Huber M⁹, Riveros D⁹, Jarchum G^{10,18}, Remaggi G^{1,4,18}, García JJ^{11,18}, Mariano R^{12,18}, Miodosky M¹³, Zárate T¹⁴, Tamashiro M¹⁵, Tosin MF¹⁶, Zerga M¹⁷, Szelagowski M^{2,18}, Intile D¹, Pavlovsky A^{1,4,18}.

¹FUNDALEU, ²Htal. Italiano La Plata, ³Inst. A. Fleming, ⁴Centro de Hematología Pavlovsky, ⁵Htal. Británico de Buenos Aires, ⁶Htal. Austral, ⁷Htal Italiano BA, ⁸CENHyT, ⁹CEMIC, ¹⁰Sanatorio Allende, ¹¹HP, ¹²Htal San Martín, Paraná. ¹³Htal. Roffo, ¹⁴Htal. Churruca, ¹⁵Sanatorio Sagrado Corazón, ¹⁶Htal. San Juan de Dios, ¹⁷Htal. Alemán, ¹⁸GATLA Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda.

fnaranguren@fundaleu.org.ar

Fecha de recepción: 04/05/2016
Fecha de aprobación: 01/07/2016



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 2: 159 - 164
Mayo - Agosto 2016

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin
Brentuximab vedotin
Agentes antineoplásicos.

Keywords: Hodgkin lymphoma
Brentuximab vedotin
Antineoplastic agents

Resumen

INTRODUCCIÓN: El brentuximab vedotin (BV) es un conjugado, anticuerpo anti CD30 y un agente antitubulínico, monometil auristatina E. Demostró ser eficaz en el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin recaído o refractario (LH R/R) con un adecuado perfil de toxicidad⁽¹⁾.
OBJETIVO: Describir la experiencia argentina, evaluando seguridad y eficacia del tratamiento con BV en pacientes con LH R/R.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo en 17 centros. Se recolectó información de 49 pacientes tratados con BV. Se evaluó la eficacia y seguridad de la droga. Recibieron BV 1,8 mg/kg EV cada 3 semanas, con una media de 7 ciclos (rango 2-18).
RESULTADOS: La tasa de RG (RC+RP) fue de 61% (30 pacientes) con 24% (12 pacientes) en RC. En el subgrupo de pacientes con recaídas posteriores al año, la tasa de RG fue del 90%, comparada con

49% en pacientes refractarios primarios o con recaídas tempranas ($p=0.0015$). La mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 20 meses (rango 9-55) y la mediana de sobrevida global (SG) de 29 meses (rango 2.3-55). En aquellos pacientes que alcanzaron RC, la SLP fue de 55 meses vs 11 meses en quienes no la alcanzaron. Los eventos adversos (EA) más frecuentes fueron náuseas (35%), infec-

ciones (32%) y neuropatía sensitiva (32%). Nueve pacientes (18%) presentaron EA grado 3-4.

CONCLUSIÓN: La tasa de RG fue del 61%, observándose mayor eficacia en pacientes con recaídas tardías. En nuestra experiencia BV se asoció a una toxicidad aceptable, similar a la descrita en trabajos publicados y ofrece una nueva alternativa terapéutica.

Abstract

INTRODUCTION: Brentuximab vedotin (BV) is an antibody-drug conjugate that selectively delivers monomethyl auristatin E, an antimicrotubule agent, into CD30 expressing cells. It proved to be effective in the treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (R/R HL) with a suitable toxicity profile⁽¹⁾.

PATIENTS AND METHODS: Forty nine patients with relapsed refractory HL and treated with BV, from 17 centers in Argentina were evaluated retrospectively. The dose of BV was 1.8 mg/kg intravenously once every 3 weeks, the median number of cycles was 7 (range 2-18).

RESULTS: The OR was 61% (30 patients), 24% (12 patients) achieved CR. The subgroups of patients

which had relapsed after one year had an OR of 90% compared with 49% in primary refractory patients or in those who relapsed within the first year ($p = 0.0015$). The median PFS and median OS for the whole group were 20 and 29 months respectively. In patients who achieved CR the median PFS was 55 months. The most common adverse events (AE) were nausea (35%), infections (32%) and peripheral sensory neuropathy (32%). Nine patients (18%) experienced AE grade 3-4.

CONCLUSION: In our experience BV was associated with manageable toxicity and induced objective responses in 61% of patients with R/R HL: the subgroup of patients with relapses after their first year had better outcome.

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es una enfermedad potencialmente curable, con una sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 5 años entre 70-95%. Sin embargo 12 a 20% de los pacientes aún fallecen por la enfermedad. Una segunda línea de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de células progenitoras (TACP) logra rescatar un 50% de los pacientes^(2,3). En aquellos que recaen luego de un trasplante, la mediana de sobrevida global es de 2.4 años. Los pacientes que recaen antes del año tienen una sobrevida aproximada de un año. El linfoma de Hodgkin recaído/refractario (LH R/R) plantea aún una gran dificultad terapéutica.

El LH ha sido el paradigma en los avances en las terapias oncológicas. El uso de la radioterapia consiguió los primeros casos de curación en estadios localizados y posteriormente, en 1964, la combinación de drogas quimioterápicas MOPP (mostaza

nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona) logró los primeros reportes de curación en estadios avanzados. Durante la década del 70' el esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazona) mostró ser tan efectivo como el esquema MOPP, con menor toxicidad. Años más tarde, los grupos alemanes desarrollaron el BEACOPP como alternativa para pacientes con estadios avanzados^(4,5). Estos esquemas continúan siendo de primera línea hasta el día de hoy. Por primera vez en 2011 se aprueba una droga específica para el tratamiento de LH: el brentuximab vedotin.

El brentuximab vedotin, es un conjugado anticuerpo-droga que combina un anticuerpo monoclonal anti CD30 junto a un agente antitubulínico, el monometilauristatin E (MMAE). El anticuerpo se une a la superficie de la célula tumoral, el complejo es internalizado y se libera el MMAE, que se une a los

microtúbulos llevando a la célula a la apoptosis. El BV combina la selectividad que le otorga el uso de anticuerpos monoclonales específicos con la capacidad de llevar a la célula tumoral un agente quimioterápico altamente efectivo pero muy tóxico para ser utilizado en forma sistémica. La capacidad de difundir fuera de la membrana celular le permite actuar también en el microambiente circundante.

Un estudio fase II que incluyó 102 pacientes recaídos post trasplante autólogo demostró una tasa de respuesta global del 75% con 34% de respuestas completas. La SLP fue de 5.6 meses, en aquellos pacientes que alcanzaron la RC la SG fue de 21.1 meses. Los efectos adversos más frecuentes fueron: neuropatía periférica (42%), náuseas (35%), fatiga (34%), neutropenia (19%) y diarrea (18%). La mayoría de los efectos adversos reportados fueron grado I-II. No hubo muertes relacionadas al tratamiento⁽¹⁾. En el seguimiento a 3 años, el 50% seguían vivos en la última evaluación. De los 34 pacientes que lograron RC el 41% continúa en remisión completa continua⁽⁶⁾.

Objetivo

Describir la experiencia argentina, evaluando seguridad y eficacia del tratamiento con BV en pacientes con LH R/R.

Pacientes y métodos

En un estudio retrospectivo, multicéntrico, se contactaron 17 centros y se utilizó una encuesta como modo de recolección de datos. Fueron analizados 49 pacientes con una mediana de edad de 32 años. Treinta y un pacientes (68.8%) se presentaron con estadio avanzado (IIB-IV) al diagnóstico, 48 de los 49 pacientes recibieron ABVD como tratamiento de primera línea, 32 pacientes (62%) fueron refractarios primarios, 7 presentaron recaída antes del año. Todos tenían enfermedad activa al momento de iniciar BV. La mediana de tratamientos previo al BV fue de 3 (rango, 2-5), el 84% recibió TACP (**Tabla 1**). Los pacientes recibieron BV 1.8 mg/kg EV cada 3 semanas, con una mediana de 7 ciclos (rango 2-18). Siete pacientes recibieron BV combinado con bendamustina y uno asociado a AVD.

Tabla 1.

N (pacientes)	49
EDAD (ragndo)	32(17-52)
LÍNEAS DE TTO PREVIOS	3 (2-5)
RESPUESTAS AL ÚLTIMO TRATAMIENTO	40% RG RC 9 pacientes (18%)
SLP AL ÚLTIMO TTO (MESES)	7,7

Se definió RC como ausencia de signos y síntomas de enfermedad con PET-TC o TAC sin evidencia de enfermedad. Respuesta parcial (RP) como reducción de por lo menos el 50% de la lesión tumoral inicial⁽⁷⁾. Se evaluó sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) desde el inicio de BV, utilizando Kaplan-Meier. Se utilizó Log-rank test para comparar las curvas de supervivencia.

Resultados

Eficacia

La tasa de respuestas globales (RC+RP) fue de 61% (30 pts) con 24% (12 pts) en RC. En pacientes con

recaídas posteriores al año, la tasa de RG fue del 90%, comparada con 53% en pacientes refractarios primarios o con recaídas tempranas (p=0.0015). Dieciséis pacientes recibieron trasplante alogénico posterior al BV.

La mediana de SLP fue de 20 meses (rango intercuartilo 9-55 meses) y la mediana de SG de 29 meses (rango intercuartilo 2.3-55 meses), 32 pacientes (64%) están aún vivos. En aquellos pacientes que alcanzaron RC, la SLP fue de 55 meses vs 11 meses en quienes no la alcanzaron (p=0.002).

Seguridad

Ante la falta de experiencia con el uso de esta droga,

si bien la bibliografía avalaba el uso en forma ambulatoria, los primeros ciclos se realizaron internados y se continuó en forma ambulatoria. Los eventos adversos (EA) más frecuente fueron náuseas (35%), infecciones (32%) y neuropatía sensitiva (32%). Nueve (18%) pacientes presentaron EA grado 3-4.

Dos pacientes murieron por infecciones, uno de ellos en remisión completa (**Tabla 2**). La neuropatía periférica fue el segundo efecto adverso más descrito, 4 de ellos debieron discontinuar el tratamiento, logrado recuperación *ad integrum* luego de la suspensión.

Tabla 2.

Efecto Adverso	Número (%)
SI	27 (55%)
Infecciones	12 (32%)
Leves	4
Moderadas	3
Graves	5 (2 muertes)
Neuropatía periférica	12 (32%)
GI	5
GII	4
Toxicidad gastrointestinal	13 (35%)
GI	12
GII	1
Reacción relacionada a la infusión	1

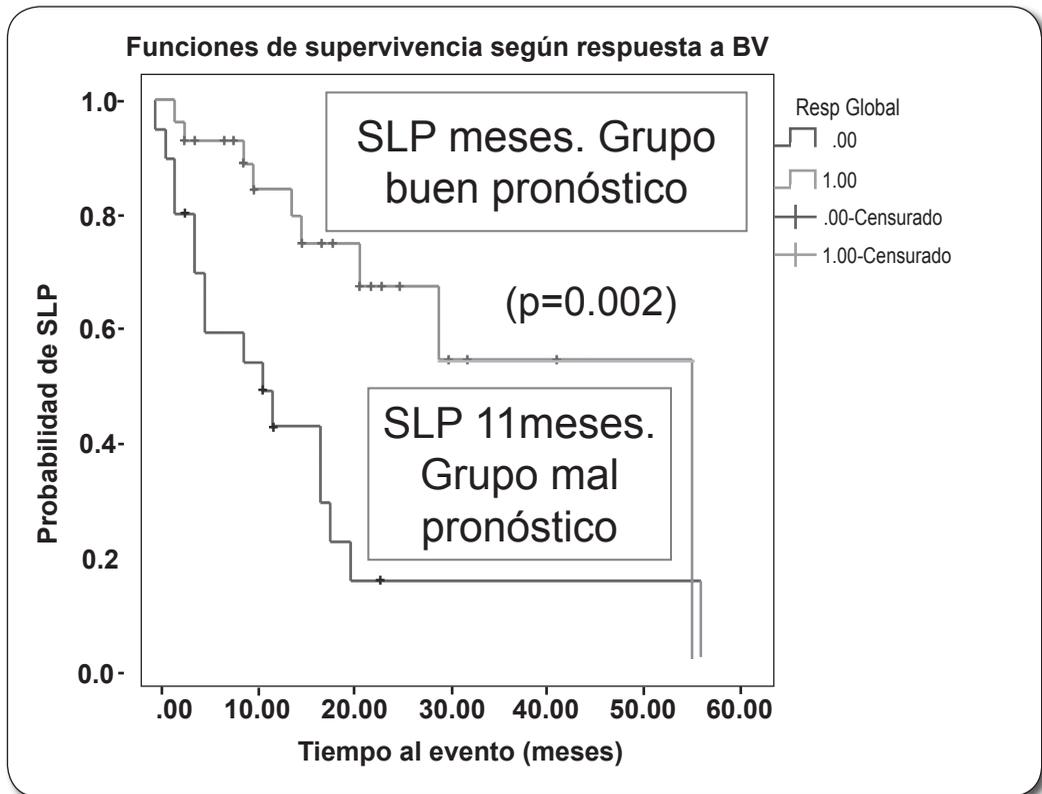
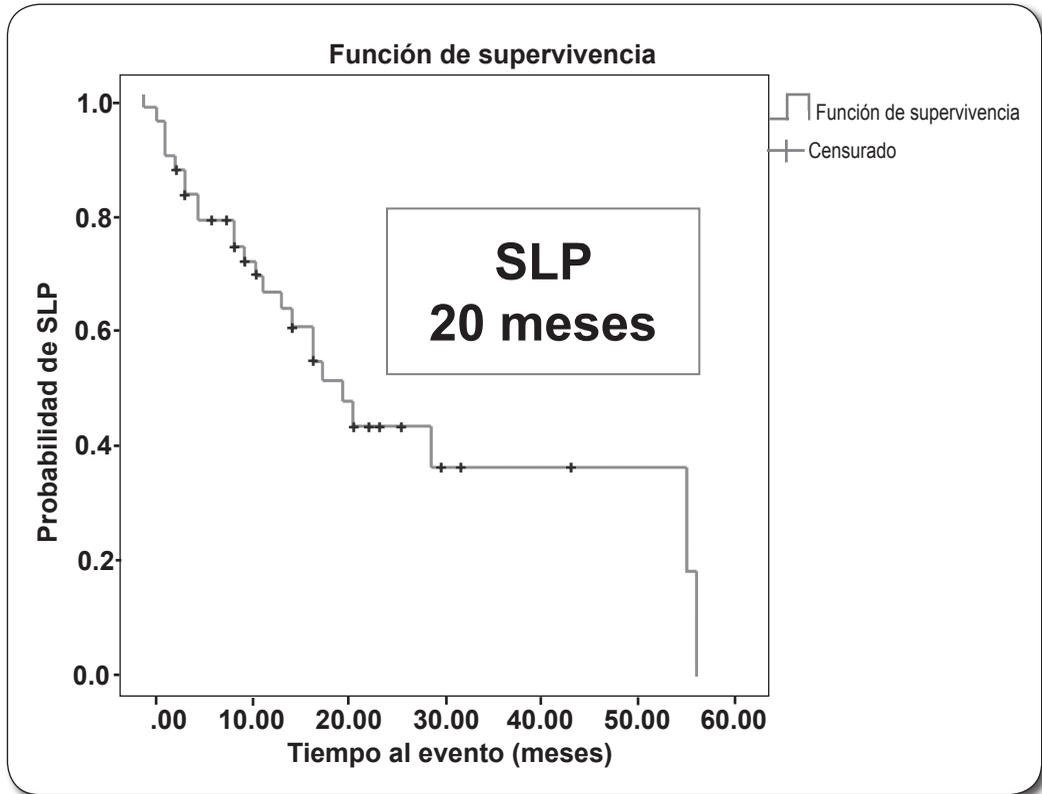
Conclusión

El linfoma de Hodgkin recaído/refractario plantea un desafío terapéutico no resuelto al día de hoy. El manejo estándar incluye quimioterapia de salvataje seguido por consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate con células madre hemopoyéticas periféricas, en aquellos tumores quimiosensibles^(2,3). En 49 pacientes analizados se observó una tasa de respuestas globales de 61%, superando el 40% de respuestas alcanzadas con la línea terapéutica previa al BV. Doce (24%) pacientes lograron RC con una mediana de SLP de 55 meses. Los pacientes que recayeron luego del año de trasplante tuvieron mayor tasa de respuestas (90%). Deberá confirmarse si se

trata de un subgrupo de pacientes con mayor respuesta al tratamiento con BV.

En nuestra experiencia BV fue asociado a una toxicidad aceptable, similar a la descrita en trabajos publicados y ofrece una nueva alternativa terapéutica.

La aparición del brentuximab vedotín abre nuevas estrategias de tratamiento y ha sido aprobado para su uso en pacientes que recaen post trasplante o luego de dos esquemas de quimioterapia. Numerosos trabajos se están llevando a cabo que permitirán determinar cuál es el verdadero lugar de este nuevo agente.



Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés

Bibliografía

1. Younes A, Ajay K, Scott E, Smith. Results of a Pivotal Phase II study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012. Vol 30 (18) 2183-2189.
2. Linch DC, Winfield D, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993 Apr 24;341(8852):1051-4.
3. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al, Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2065-71.
4. 50 Years in Hematology: Research That Revolutionized Patient Care. ASH 2008.
5. Graf S, Gopal A. Treatment of relapsed classical Hodgkin lymphoma in the brentuximab vedotin era. *Hematology* 2014; 151-157.
6. Chen R, Smith SE, Ansel SM, et al. Three year follow up data and characterization of long term remissions from an ongoing phase 2 study of Brentuximab Vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2013; 122:4382.
7. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86.