

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de mogamulizumab (Poteligeo®) en el tratamiento de micosis fungoide y síndrome de Sézary

IPT, 38/2021. V2

Fecha de publicación: 11 de octubre de 2021¹

El linfoma cutáneo primario (LCP) es un subtipo de linfoma no-Hodgkin (LNH) que se origina en la piel sin que haya afectación extracutánea en el momento del diagnóstico (1, 2). La mayoría de los LCP (75%) derivan de los linfocitos T (LCCT) y entre un 20-25% se originan a partir de las células B (LCCB). El tipo más frecuente de LCCT (50-60%) es la micosis fungoide (MF) y sus variantes histológicas, que suponen el 3% de todos los LNH. La MF clásica representa alrededor del 80-90% de todos los casos de MF. Entre el resto de LCCT destaca el síndrome de Sézary (SS, 3-5% de los LCCT) (3), que es una variante eritrodérmica y leucémica del LCCT.

El LCCT es más frecuente en hombres (relación hombre/mujer 2,2: 1) y raza negra. En España, la incidencia del LCCT se estima entre 0,4 y un caso por cada 100.000 habitantes y aumenta significativamente con la edad, siendo la edad media al diagnóstico los 50 años y es 4 veces más frecuente en mayores de 70 años (4). La etiología de los LCCT sigue siendo desconocida. No se ha demostrado predisposición genética alguna. La MF y SS son enfermedades huérfanas.

La MF y el SS se clasifican utilizando los cuatro compartimentos anatómicos potencialmente afectados por la enfermedad (es decir, la piel, los ganglios linfáticos, las vísceras y la sangre), ya que cada uno de los compartimentos tiene importancia pronóstica. El pronóstico depende del estadio según el sistema ISCL/EORTC (International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer); este sistema incluye el estadiaje según TNMB (tumor-node-metastasis-blood).

La MF tiene un curso clínico indolente con una progresión lenta (puede evolucionar durante 10-30 años después de su presentación inicial) y suele empezar por una fase de manchas o máculas eritematosas para después continuar con una fase de placas infiltradas y finalizar con una fase de lesiones tumorales. La afectación extracutánea más frecuente se da en los ganglios linfáticos. El diagnóstico se basa en la combinación de los datos clínicos, histológicos, inmunofenotípicos y genéticos (5).

Utilizando el sistema de estadificación TNMB, el SS se clasifica en los estadios IVA1, IVA2 o IVB, dependiendo de la presencia de compromiso nodal o visceral. En los estadios IVA2 y IVB, los pacientes presentan eritrodermia extensa e infiltrativa y corresponde a la expresión leucémica de los LCCT caracterizada por numerosas células de Sézary en piel, sangre y otros tejidos, con evidencia de clonalidad T.

En general, los pacientes con MF presentan tasas de supervivencia acumulada a los 5 años significativamente inferiores a la población de control emparejada por edad y sexo (74,5% vs. 92%;

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

En el LCCT no hay un tratamiento que pueda considerarse estándar (1). En la actualidad se utiliza la terapia fotodinámica, radioterapia, quimioterapia, otras terapias farmacológicas y la terapia biológica y hay ensayos clínicos en marcha con terapia dirigida, quimioterapia a altas dosis y radioterapia con trasplante de células madre. En el caso de la MF, el objetivo del tratamiento en estadios tempranos de la enfermedad (IA, IB y IIA) es alcanzar la remisión, aliviar los síntomas y mejorar la apariencia de las lesiones con un perfil adecuado de seguridad. Los tratamientos actuales implican una pauta terapéutica gradual, que se inicia con tratamientos conservadores. La enfermedad avanzada puede tratarse con quimioterapia sistémica, fotoféresis extracorpórea ya sea sola o en combinación con interferón alfa, o dosis bajas de metotrexato, bexaroteno o retinoides y/o radioterapia (incluida la irradiación de cuerpo entero por haz de electrones). En casos avanzados o sin respuesta, se han propuesto otras opciones de tratamiento, si bien sólo han sido puestas en práctica en un número limitado de pacientes y fuera de indicación de ficha técnica en uso compasivo, como quimioterapia con doxorubicina liposomal, gemcitabina o alemtuzumab y en casos de recaída, el tratamiento puede incluir radioterapia total en la piel con haz de electrones y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El SS requiere tratamiento sistémico desde el inicio (7).

Los agentes sistémicos autorizados actualmente en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de LCCT incluyen bexaroteno, bleomicina, dexametasona, interferón alfa, brentuximab vedotina y ahora mogamulizumab, este último es el único aprobado específicamente para la MF y SS. Las guías de la ESMO (5), EORTC (8) y NCCN (9) establecen pautas de tratamiento para los LCP, y recomendaciones para MF y SS, en particular para tratamientos refractarios o de segunda línea (bexaroteno, interferon-alfa, brentuximab vedotina, metotrexato a dosis bajas), aunque algunos como gemcitabina, doxorubicina liposomal, fludarabina y alemtuzumab (este último para SS) o vorinostat, denileukina difitox, cladribina o pentostatina, no están autorizados en la UE.

La elección del tratamiento deberá basarse primordialmente en el estadio. Además, deberán considerarse otros factores tales como el compromiso foliculotrópico, la posibilidad de transformación a células grandes, la severidad de los síntomas asociados (prurito, ulceración del tumor, etc.), el tiempo y duración de la respuesta terapéutica, las comorbilidades del paciente, la toxicidad vinculable al tratamiento, la accesibilidad y el costo-beneficio de las diversas alternativas terapéuticas.

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes. Es frecuente, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (10).

MOGAMULIZUMAB (POTELIGEO®)

Mogamulizumab (Poteligeo®) está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con micosis fungoide o síndrome de Sézary que han recibido como mínimo un tratamiento sistémico previo (11).

Se presenta en viales de 20 mg de mogamulizumab en 5 ml, correspondiente a 4 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de septiembre de 2019.

La dosis recomendada es 1 mg/kg de mogamulizumab, administrado en forma de perfusión intravenosa durante un mínimo de 60 minutos. La administración es semanal, los días 1, 8, 15 y 22 del primer ciclo de 28 días, seguido por perfusiones cada dos semanas los días 1 y 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se recomienda la administración previa de medicación antipirética y antihistamínica para la primera perfusión. Si se produce una reacción a la perfusión, administrar premedicación para las perfusiones posteriores.

Mogamulizumab (Poteligeo®) recibió la designación de huérfano para LCCT en octubre de 2016 (EMA/OD/091/16).

Farmacología

El mogamulizumab es un anticuerpo monoclonal anti-CCR4 (inmunoglobulina IgG1 kappa humanizada, defucosilada), que se une selectivamente al receptor CCR4, un receptor acoplado a proteína G para quimiocinas CC que participa en la circulación de linfocitos a diversos órganos, incluida la piel, lo que provoca la depleción de las células diana. El receptor CCR4 se expresa en la superficie de ciertas células cancerosas, entre las que se incluyen las neoplasias malignas de linfocitos T, como la MF y el SS, en los cuales la expresión de CCR4 es inherente (11).

Mogamulizumab es el primer agente biológico dirigido a CCR4 aprobado en Europa.

Eficacia (3, 12)

La eficacia de mogamulizumab en el tratamiento de pacientes con MF o SS fue evaluada en un estudio de fase 3 (estudio 0761-010, MAVORIC), abierto, multicéntrico, aleatorizado, frente a vorinostat, en pacientes adultos con MF o SS que habían fracasado al menos a un tratamiento sistémico previo.

Se incluyeron pacientes con independencia de su nivel inicial de expresión de CCR4 en la biopsia de piel. Los pacientes debían tener MF o SS en estadio IB, II-A, II-B, III y IV, documentado histológicamente y con un estado funcional según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1 , con adecuada función hematológica, hepática y renal y con fracaso al menos a un tratamiento sistémico previo. Se excluyeron los pacientes con enfermedades autoinmunes activas, pacientes que al inicio de estudio presentaban una transformación a células grandes, metástasis en sistema nervioso central, patologías que requiriesen corticosteroides sistémicos u otros medicamentos inmunosupresores, o una infección activa que requiriese tratamiento, incluyendo VIH o hepatitis B o C. También se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento para la enfermedad en las 4 semanas previas y pacientes sometidos previamente a TAPH. Los pacientes tratados previamente con anticuerpo anti-CD4 o alemtuzumab podían ser incluidos siempre que sus recuentos de células CD4+ fueran $> 200/\text{mm}^3$ y los pacientes con tratamiento previo con vorinostat podían incluirse siempre y cuando el tratamiento hubiese sido por un corto periodo de tiempo, no progresaran durante el tratamiento y no tuvieran una toxicidad intolerable.

Se estratificó a los pacientes conforme al tipo de enfermedad (MF o SS) y por el estadio de la enfermedad (IB/II o III/IV, Olsen 2011).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

Se aleatorizaron 372 pacientes en una proporción 1:1 a recibir mogamulizumab (n=186) o vorinostat (n=186). La perfusión de mogamulizumab se administró en una dosis de 1 mg/kg en perfusión intravenosa de al menos 60 minutos una vez a la semana, en los días

1, 8, 15 y 22 del primer ciclo de 28 días y en los días 1 y 15 de los ciclos de 28 días subsiguientes. Vorinostat se administró en una dosis de inicio de 400 mg por vía oral una vez al día a partir del día 1, en ciclos de 28 días. Para ambos tratamientos, cada ciclo de tratamiento fue de 28 días. A los pacientes del grupo de vorinostat con progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable que habían recibido al menos 2 ciclos completos de tratamiento, se le permitió el cruce al brazo de mogamulizumab. Los pacientes cruzados recibieron hasta 46 meses de tratamiento con mogamulizumab, a la fecha del corte de datos en diciembre de 2016. El tratamiento con mogamulizumab continuó hasta la progresión de la enfermedad, intolerancia o toxicidad inaceptable.

Las características basales fueron, en términos generales, similares para ambos grupos de tratamiento: mediana de edad de 64 años (intervalo 25 a 101 años), el 49,5% de los pacientes tenían 65 años o más, y un 58,1% eran hombres, un 69,9% de raza blanca, el 54% eran europeos, un 56,5% tenían ECOG de 0 y un 43% ECOG de 1. En la población por ITT, un 54,8% tenían MF y un 45,2% SS. Un 37,6% estaban en estadio IB o II y un 62,4% en estadio III o IV (10% en estadio III y 52% en estadio IV). El tiempo promedio desde el diagnóstico inicial fue de 3,1 años. La expresión de CCR4 fue $\geq 10\%$ en el 75,3% de los pacientes y en el 22% de los pacientes no se conocía.

En cuanto al tratamiento previo recibido para el LCCT, a excepción de un paciente, todos habían recibido al menos un tratamiento sistémico previo y la gran mayoría ($> 80\%$) había recibido más de uno. Los pacientes en estadio IB/II fueron los que más tratamientos previos habían recibido. En la población ITT los principales tratamientos previos recibidos fueron: 58,3% bezaroteno, 47% interferón- α , 38,2% metotrexato, 36,6% fotoféresis extracorpórea (FEC), 20,7% romidepsina, 18,3% mostaza nitrogenada y un 11,3% doxorubicina liposomal. La mediana de ciclos recibidos fue de 3. Un 71,2% de los pacientes no había recibido radioterapia previa.

La mediana de duración de la exposición a mogamulizumab fue 5,6 meses (intervalo: < 1 a 45,3 meses). El 56% de los pacientes recibieron mogamulizumab por un mínimo de 6 ciclos, y el 25% por un mínimo de 12 ciclos.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre progresión (SLP) en ambos grupos de tratamiento, evaluada por el investigador (INV), utilizando un criterio global de respuesta compuesta que tenía en cuenta todos los compartimentos de la enfermedad potencialmente afectados (piel, sangre, ganglios linfáticos y vísceras) en pacientes con LCCT en recaída o refractario. Las principales variables secundarias fueron la tasa de respuesta general (TRG, medida como la tasa de respuesta completa [RC] o parcial [RP]), TRG tras el cruce de grupo, duración de la respuesta (DR), tiempo hasta la respuesta (TTR), la inmunogenicidad y cambios con respecto al inicio de las Escalas de Síntomas y Funcional Skindex-29, y el cuestionario Evaluación Funcional para el tratamiento del cáncer - General (Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G), dimensiones Bienestar Funcional y Físico y la calidad de vida medida a través de EuroQol EQ-5D-3L. Las variables exploratorias fueron la supervivencia global (SG) y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF).

La respuesta en piel y sangre se evaluó cada 4 semanas. La respuesta en ganglios linfáticos y vísceras se evaluó a las 4 semanas, luego cada 8 semanas en el primer año, y posteriormente cada 16 semanas.

De los pacientes aleatorizados para recibir vorinostat, 136 pacientes (73,1%) cruzaron a mogamulizumab durante el estudio. Los motivos para el cruce fueron progresión de la enfermedad (109 pacientes) o intolerancia al tratamiento (27 pacientes). El número de

infusiones de mogamulizumab administradas a los pacientes que cambiaron de grupo fue de 1 a 94 (hasta 46 meses de tratamiento).

A los 6, 12, 18 y 24 meses tras el inicio del tratamiento aleatorizado, el porcentaje de sujetos vivos sin progresión de la enfermedad fue mayor en el brazo de mogamulizumab (55,3%, 38,3%, 28,0% y 14,1%, respectivamente) en comparación con el brazo de vorinostat (28,8%, 15,3%, 7,2% y 7,2%, respectivamente).

En el momento del corte de datos (31-Dic-2016), se habían observado un total de 241 eventos de SLP según la evaluación del investigador, 110 (59,1% de los pacientes) en el grupo de mogamulizumab y 131 (70,4%) en el grupo de vorinostat. La mediana de la SLP para el grupo de mogamulizumab fue de 7,70 meses (IC 95%: 5,67, 10,33) y 3,10 meses (IC 95%: 2,87, 4,07) para el grupo de vorinostat (HR: 0,53 (IC 95%: 0,41, 0,69), $p < 0,0001$). La mediana de supervivencia sin progresión para los sujetos en estadio IB/II fue de 4,7 meses con mogamulizumab frente a 3,9 meses con vorinostat y en estadio III/IV fue de 10,9 meses vs. 3 meses respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

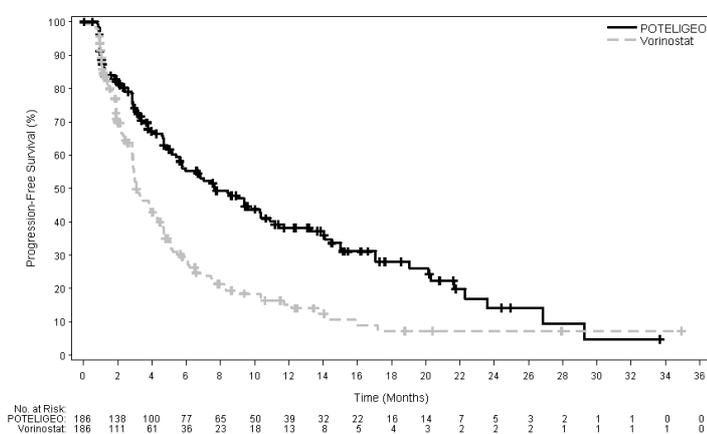
Tabla 1: Supervivencia libre de progresión (SLP) por grupo de tratamiento y estadio de la enfermedad (Periodo de tratamiento aleatorizado) por evaluación del investigador

Supervivencia libre de progresión (meses).	Mogamulizumab	Vorinostat
Población ITT	7,70 (5,67, 10,33)	3,10 (2,87, 4,07)
	HR: 0,53 (0,41-0,69) Valor p < 0,0001	
Población estadio IB/II	4,7 (2,9-7,47)	3,9 (2,87-4,73)
	HR: 0,88 IC95% (0,58-1,35) Valor p < 0,7166	
Población estadio III/IV	10,9 (7,03-15,03)	3,0 (2,83-3,87)
	HR: 0,36 IC 95% (0,26-0,51) Valor p < 0,0001	

ITT=por intención de tratar; HR=Hazard ratio, cociente de riesgo

La curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la Figura 1.

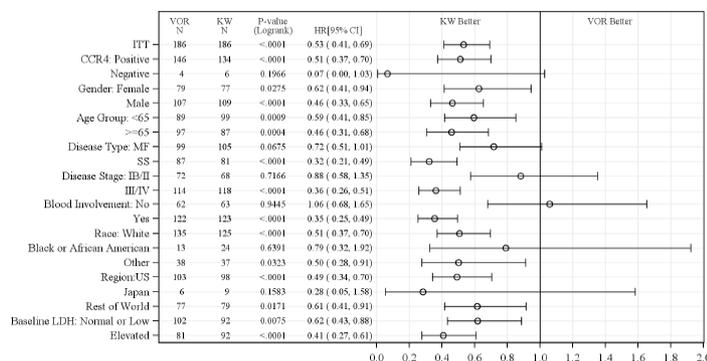
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión según evaluación del investigador de la población por intención de tratar (ITT)



Se llevaron a cabo cuatro análisis de sensibilidad preespecificados en el protocolo del estudio según la evaluación del investigador y en la población ITT. En todos los análisis, los resultados favorecieron a mogamulizumab con un HR entre 0,52-0,7.

Los resultados de SLP en los subgrupos predefinidos se muestran en la Figura 2.

Figura 2. Diagrama de Forest Plot para la SLP evaluada por el investigador en subgrupos predefinidos (Población ITT).



Note: CCR4 positive indicates >10% CCR4 expressing malignant lymphocytes and CCR4 negative indicates <10% CCR4 expressing malignant lymphocytes. KW=KW-0761 (mogamulizumab); VOR=vorinostat; ITT=intent-to-treat set; CCR4=CC chemokine receptor 4; MF=mycosis fungoides; SS=Sezary syndrome; LDH=lactate dehydrogenase; US=United States

El análisis de subgrupos indica que el tamaño del efecto en la SLP depende del estadio de la enfermedad. Los datos disponibles demuestran una ventaja en SLP que podría ser relevante para la práctica clínica con mogamulizumab en comparación con vorinostat en sujetos con SS (mediana de SLP 13,3 vs. 3,13 meses, respectivamente, HR 0,32 IC 95% (0,26-0,51), $p < 0,0001$) y con enfermedad avanzada (estadio III/IV, mediana de SLP de 10,9 vs. 3,0 meses, HR 0,36, $p < 0,0001$). En los pacientes en estadios menos avanzados, se observó sólo una mejora de 0,8 meses en la SLP con mogamulizumab frente a vorinostat (mediana de SLP de 4,7 frente a 3,9 meses, HR 0,88, $p = 0,7166$). También hubo diferencias en el subgrupo de pacientes con y sin compromiso sanguíneo como se muestra en la Tabla 2.

Los resultados de las variables secundarias TRG y la DR, y la respuesta por compartimento se resumen en la Tabla 2. El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en TRG y respuesta por compartimento en sangre, piel y ganglios linfáticos en comparación con vorinostat. Ningún paciente con afectación visceral respondió al tratamiento en ninguna de las ramas, si bien sólo 10 pacientes presentaban compromiso visceral; en la actualidad no está determinado el beneficio-riesgo del mogamulizumab en sujetos con compromiso visceral en razón de la falta de datos.

La TRG fue de 28% en el brazo de mogamulizumab frente a 4,8% en el brazo de vorinostat (diferencia de riesgo = 23,1; IC del 95%: 12,8, 33,1; $p < 0,0001$) en la población ITT. En los pacientes con MF fue del 21% vs. 7,1%, respectivamente (diferencia de riesgo 13,9; $p = 0,0042$) y en los pacientes con SS fue del 37% vs. 2,3% (diferencia de riesgo 34,7; $p < 0,0001$).

El tratamiento con mogamulizumab dio lugar a 8 respuestas completas confirmadas (eliminación completa en todos los compartimentos afectados), frente a 0 en los pacientes tratados con vorinostat; 4 de estos 8 pacientes habían sido aleatorizados inicialmente para recibir mogamulizumab y 4 habían cruzado a mogamulizumab durante el estudio. Cuarenta y uno de los 136 pacientes cruzados (30,1%) tuvieron respuesta parcial o completa con mogamulizumab.

En línea con el análisis de subgrupos de SLP, la TRG fue menor en los pacientes con MF que en los pacientes con SS. También en pacientes con enfermedad menos avanzada (estadio IB/II), la TRG fue menor (diferencia de riesgo 9,3, $p = 0,0896$) que en la población ITT. Aún así, la TRG en pacientes en estadio IB/II que recibieron tratamiento con mogamulizumab (17,6%, 12/68) fue mayor que en

los que recibieron vorinostat (8,3%, 6/72) y con tasas de respuesta a nivel de compartimentos (sangre, piel, ganglios linfáticos) más elevadas que las correspondientes a los pacientes con vorinostat (Tabla 3). El análisis de respuesta por compartimento mostró que la mayor tasa de respuestas se observó en particular en el compartimento de la sangre, es decir, en pacientes con compromiso sanguíneo.

La duración de la respuesta fue de 14,07 meses (IC 95%: 9,43, 19,17) en el brazo de mogamulizumab y de 9,13 meses (IC 95%: 4,67, -) en el brazo de vorinostat.

Tabla 2: Respuesta durante el periodo de tratamiento aleatorizado en el estudio 0761-010 (intención de tratar)

	Mogamulizumab N=186	Vorinostat N=186
Tasa de respuesta general (RC + RP confirmada, %)	28,0	4,8
IC 95%	(21,6, 35,0)	(2,2, 9,0)
Valor de p ^a	<0,0001	
Duración de la respuesta (meses)		
Mediana (IC 95%)	14,1 (9,4, 19,2)	9,13 (4,7,-)
Respuesta por compartimento		
Sangre	n=124	n=125
Tasa de respuesta (RC+RP confirmada, %)	66,9	18,4
IC 95%	(57,9, 75,1)	(12,0, 26,3)
Valor de p ^a	<0,0001	
Piel	n=186	n=186
Tasa de respuesta general (RC+RP confirmada, %)	41,9	15,6
IC 95%	(34,8, 49,4)	(10,7, 21,6)
Valor de p ^a	<0,0001	
Ganglios linfáticos	n=136	n=133
Tasa de respuesta general (RC+RP confirmada, %)	15,4	3,8
IC 95%	(9,8, 2,6)	(1,2, 8,6)
Valor de p ^a	0,0008	
Visceras	n=6	n=4
Tasa de respuesta general (RC+RP confirmada, %)	0	0
IC 95%	(0,0, 5,9)	(0,0, 60,2)

Nota: La tasa de respuesta general se basa en la puntuación para Respuesta Compuesta Global

^a: El valor de p se obtuvo a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustando por tipo de enfermedad, estadio de la enfermedad y región.

IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; RP=respuesta parcial

Tabla 3: Tasa de respuesta global y compartimental en estadios tempranos de la enfermedad (IB/II)

	Mogamulizumab N=68	Vorinostat N=72	Dif. riesgo (M frente a V)
Estadio de la enfermedad IB/II			
Tasa de respuesta global (TRG), n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	9,3
Compartimento			
Sangre (n)	17	23	
Tasa de respuesta, n (%)	8 (47,1)	4 (17,4)	29,7
IC 95% ^a	(23,0, 72,2)	(5,0, 38,8)	(-2,2, 57,1)
Piel (n)	68	72	
Tasa de respuesta, n (%)	19 (27,9)	14 (19,4)	8,5
IC 95% ^a	(17,7, 40,1)	(11,1, 38,8)	(-8,3, 24,9)
Ganglionar (n)	41	40	
Tasa de respuesta, n (%)	4 (9,8)	1 (2,5)	7,3
IC 95% ^a	(2,7, 23,1)	(0,1, 13,2)	(-14,3, 28,6)

M = mogamulizumab. V= vorinostat

En pacientes con enfermedad en estadio IB/II, dado el escaso número de sujetos con respuesta (TRG del 17,6% (12/68 pacientes) para mogamulizumab) y la inmadurez de los datos, no puede obtenerse ninguna conclusión sobre la duración de la respuesta. El tiempo hasta la respuesta a nivel de compartimento en los pacientes en estadio IB/II fue de aproximadamente 3 meses, lo que es coherente con el tiempo hasta la respuesta para la población ITT global (3,3 meses IQR 2,0 – 6,4). Si no se observa respuesta a nivel de compartimento o respuesta general después de 3 meses de tratamiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

En cuanto a los resultados de las variables exploratorias, el 23,4% (87/372) de los sujetos asignados al azar habían muerto [47, vorinostat (25,3%); 40, mogamulizumab (21,5%)], siendo los datos de SG inmaduros, lo cual era esperable dado que los pacientes con MF a menudo tienen un curso de enfermedad crónico.

La mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF) fue significativamente mayor para mogamulizumab (5,80 meses) que para vorinostat (2,87 meses) (p <0,0001), lo que muestra una ventaja de 3 meses con mogamulizumab (HR 0,58); que es consistente con el análisis de la SLP.

La interpretación de la diferencia en el tiempo para la terapia de la siguiente línea (11 meses mogamulizumab vs. 3,5 meses vorinostat) se complica por el diseño cruzado, ya que los pacientes del grupo de control suelen ser más propensos a comenzar la terapia sistémica de la siguiente línea que los pacientes tratados con mogamulizumab. Si bien esta variable no se definió en el plan de análisis estadístico y, por lo tanto, se refiere a un análisis *post-hoc*.

El diseño abierto del estudio dificulta la interpretación de los datos de calidad de vida comunicados por los pacientes, algunos de los parámetros mostraron una mejora en la calidad de vida. Además, como los pacientes con MF y SS pueden sufrir los síntomas agresivos relacionados con su enfermedad (por ejemplo, dolor, prurito, fatiga, trastornos del sueño) y el estigma social de tener lesiones cutáneas antiestéticas evidentes, tener una respuesta duradera también podría interpretarse como beneficioso para el paciente. En este contexto, una tasa de respuesta del 28% con una DR mediana de 14 meses, se pueden considerar relevantes para la práctica clínica.

Son escasos los datos de eficacia en pacientes con baja (<10%) expresión de CCR4 en la piel. En el estudio 0761-010 hubo 10/290 pacientes evaluables con expresión de CCR4 <10% de los cuales 6 fueron aleatorizados para recibir mogamulizumab y 4 para recibir vorinostat, que posteriormente cruzaron a mogamulizumab. No se observó ninguna respuesta confirmada en estos 10 sujetos con baja expresión de CCR4 (<10%). Se observaron respuestas compartimentales en 3 de los 10 sujetos evaluables tratados con mogamulizumab en la fase de tratamiento aleatorizado o cruzado.

Los resultados en la escala de síntomas de Skindex para los síntomas específicos de la enfermedad mostraron diferencias entre los grupos, estadísticamente significativas en los ciclos 3, 5, 7 y 9 a favor de mogamulizumab ($p < 0,05$); y la mediana del tiempo hasta el deterioro clínicamente significativo de 27 meses frente a 7 meses, aunque no fue significativa, favoreció a mogamulizumab. Los síntomas específicos de la enfermedad mejoraron en 47,8% (ciclo 1) 61,1% (ciclo 3), 64,5% (ciclo 5), 67,1% (ciclo 7), 67,7% (ciclo 9), y 84,1% (ciclo 11) en los pacientes tratados con mogamulizumab.

El cuestionario de Bienestar Funcional FACT-G mostró diferencias a favor del mogamulizumab en los ciclos 3, 7 y 9 ($p < 0,05$), la mediana del tiempo hasta el deterioro clínicamente significativo de 8 frente a 4 meses, favoreció a mogamulizumab ($p < 0,05$) y mejoró un 31,5% (ciclo 1), 39,2% (ciclo 3), 39,4% (ciclo 5), 45,8% (ciclo 7), 46,3% (ciclo 9) y 41,7% (ciclo 11) en los pacientes tratados con mogamulizumab.

El estudio de búsqueda de dosis (0761-001) también mostró una tasa de respuesta más baja (28,6%) en pacientes con MF que en pacientes con SS (47,1%) (3).

Seguridad (3)

Los principales datos de seguridad de mogamulizumab en pacientes con MF y SS proceden del ensayo clínico pivotal 0761-010, que representa el 79% de la población total con LCCT expuesta a mogamulizumab en los datos agrupados de seguridad (siete estudios en pacientes con linfoma de células T).

Un 48,9% de los pacientes recibieron tratamiento durante ≥ 6 meses y un 23,3% durante > 12 meses y los pacientes del brazo de mogamulizumab, lo recibieron a más largo plazo que en el brazo de vorinostat. Un 35,5% de los pacientes en el brazo mogamulizumab tuvieron al menos un retraso en la administración de la dosis y en un 38% de los pacientes hubo reducción de dosis. Las razones para retrasar una dosis (erupción medicamentosa, trombocitopenia, neutropenia, reacción relacionada con la infusión) se encuentran entre las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con mogamulizumab. Las discontinuaciones del tratamiento en la población con enfermedad menos avanzada se dieron principalmente por progresión de la enfermedad y en los pacientes con enfermedad avanzada por efectos adversos (EA).

Un 97,3% vs. 99,5% de los pacientes en el brazo de mogamulizumab y vorinostat respectivamente, tuvieron al menos un efecto adverso (EA), mientras que los acontecimientos adversos (AA) relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 84,4% vs. 95,7%, respectivamente. La incidencia de AA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento fueron menores con mogamulizumab (25,5% vs. 34,9%). En cuanto a los AA graves (AAG) relacionados con el tratamiento, se observó una mayor incidencia en el brazo de mogamulizumab, (19,6% vs. 16,1% con vorinostat), sin embargo, los AA fatales relacionados con el tratamiento que llevaron a la muerte fueron del 1,6% (3 pacientes) en el grupo de mogamulizumab y del 4,8% (9 pacientes) en el grupo de vorinostat. Los AA relacionados con el tratamiento que llevaron a la suspensión del tratamiento también fueron menores con mogamulizumab (21,5% vorinostat vs.

13,6% mogamulizumab). Después del cruce, 4 (2,9%) pacientes experimentaron AAG que ocasionaron la muerte.

Los AA relacionados con el tratamiento informados con mayor frecuencia en el grupo de mogamulizumab (con una incidencia $\geq 15\%$ mayor en comparación con vorinostat) fueron reacciones relacionadas con la infusión (33,2% vs. 0,5%) y la erupción medicamentosa o exantema (22,8% vs. 0,5%). Los AA de grado 3 relacionados con mogamulizumab más frecuentes ($> 1\%$) fueron erupción medicamentosa (4,3%), hipertensión (2,7%), reacción relacionada con la infusión y neumonía (1,6% cada uno), y fatiga, aumento de AST y celulitis (1,1% cada uno); el único AA de grado 4 relacionado con el tratamiento informado en más de un paciente fue la insuficiencia respiratoria (2 [1,1%] pacientes). En el grupo de vorinostat, los AA relacionados con el tratamiento informados con mayor frecuencia (con una incidencia $\geq 15\%$ mayor en comparación con mogamulizumab) fueron diarrea (10,3% mogamulizumab vs. 55,4% vorinostat), náuseas (9,2% vs. 38,2%), fatiga (8,5% vs. 33,3%), disgeusia (3,3% vs. 28,0%), aumento de creatinina en sangre (0,5% vs. 24,2%), trombocitopenia (7,6% vs. 30,1%) y disminución del apetito (2,7% vs. 21,5%).

En el grupo de mogamulizumab, los AAG informados con mayor frecuencia fueron pirexia (4,3% frente a 0,5% en el grupo de vorinostat), celulitis (2,7% vs. 3,2%), neumonía (2,2% vs. 1,1%) y progresión de la enfermedad (2,2% vs. 0,5%). En el grupo de vorinostat, los AAG informados con mayor frecuencia fueron celulitis, embolia pulmonar (0% mogamulizumab vs. 3,2% vorinostat) y sepsis (1,6% vs. 2,7%).

En cuanto a los efectos adversos de especial interés, el más frecuente relacionado con mogamulizumab fue la reacción relacionada con la infusión (AA todos los grados: 33,2%, grado ≥ 3 : 1,6%, AAG: 1,6%), siendo más alta después de la primera infusión (28,8%), disminuyendo en los tratamientos posteriores ($\leq 3,8\%$ después de 2 o más infusiones), y ninguna llevó a la interrupción del tratamiento y la mayoría fueron de intensidad leve o moderada. También las infecciones se informaron con mayor frecuencia en el grupo de mogamulizumab (todos los grados: 64,1%, grado ≥ 3 : 17,4%, AAG: 24,7%) en comparación con el grupo de vorinostat (todos los grados: 50%, grado ≥ 3 : 10,2%, AAG: 10,8%). Las infecciones que se informaron con mayor frecuencia fueron las del tracto respiratorio superior y fueron de grado ≥ 3 : la neumonía, sepsis, bacteriemia, herpes simple y osteomielitis. La erupción medicamentosa fue el AA más frecuente (23,9% todos los grados, grado ≥ 3 : 4,3% y AAG: 1,1%) que llevó a la interrupción del tratamiento en el mogamulizumab en 13 pacientes (7,1%). El síndrome de lisis tumoral (SLT) ocurrió en 2 pacientes del brazo de mogamulizumab (1,1%). Se informaron trastornos cardíacos (cardiomiopatía por estrés, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo) durante el tratamiento con mogamulizumab. La neutropenia y la disminución en el recuento de neutrófilos (2,7% y 1,6%, respectivamente) estuvieron relacionados con el tratamiento.

Se observaron algunas diferencias en el perfil de seguridad entre las subpoblaciones de pacientes con estadio I/II, estadio III/IV MF y SS, en particular, un aumento en la incidencia de algunas infecciones (principalmente celulitis y neumonía), trombocitopenia relacionada con el fármaco y un aumento de ALT y AST en pacientes con SS en comparación con los subtipos de MF. La exposición más prolongada al tratamiento en las poblaciones de SS/estadio III-IV, así como la mayor proporción de pacientes mayores y enfermedades más graves en la subpoblación de SS podría haber influido en estos resultados. Sin embargo, las frecuencias ajustadas a la exposición mostraron diferencias menores para la mayoría de los AA entre las subcategorías de la enfermedad.

En los pacientes <65 años del brazo de mogamulizumab las infecciones fueron más frecuentes que en los pacientes ≥ 65 años

(37% vs. 27,2%) y la erupción medicamentosa (9,8% y 14,1%, respectivamente).

Un 57,2% de los pacientes con MF frente al 46,8% con SS del brazo de mogamulizumab, abandonaron el tratamiento por progresión de la enfermedad, y un 12,4% vs. 18,5% respectivamente lo abandonaron por AA. Un 58,9% de los pacientes en estadio IB/II en comparación con un 49,2% en estadio III/IV abandonaron el tratamiento por progresión de la enfermedad, mientras que un 11,8% vs. 16,9% respectivamente, fue por AA. En el grupo de mogamulizumab, la erupción medicamentosa fue el AA más frecuente que condujo a la interrupción del tratamiento (7,1%), mientras que en el grupo de vorinostat fueron: fatiga (4,3%), diarrea (2,7%) y trombocitopenia (2,7%).

Varios estudios retrospectivos han mostrado un mayor riesgo de mortalidad y complicaciones del trasplante alogénico, sobre todo enfermedad injerto contra receptor (EICR), si se administra mogamulizumab dentro de un período de tiempo corto (aproximadamente 50 días) antes del mismo, debido posiblemente a la depleción de linfocitos T reguladores que provoca mogamulizumab (13, 14).

Las mujeres en edad fértil y los hombres con potencial reproductivo deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con mogamulizumab y durante al menos 6 meses después del mismo.

DISCUSIÓN

Los objetivos del tratamiento de la MF y el SS son alcanzar y mantener la remisión, reducir la morbilidad y prevenir la progresión, así como el control de síntomas. Sin embargo, dada la naturaleza recurrente de la enfermedad, las respuestas suelen ser de corta duración, con recaídas frecuentes (15). Los distintos abordajes terapéuticos disponibles consiguen una mejoría sintomática y clínica (remisión completa o parcial). La remisión completa (RC) hace referencia a la desaparición total de las lesiones clínicas, las remisiones parciales (RP) a las remisiones mayores del 50%, y la respuesta global (RG) a la suma de RC y RP. El tratamiento se define teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad y la condición clínica del paciente.

Los pacientes suelen responder bien a las terapias con efecto cutáneo directo en los estadios iniciales y con claro mejor pronóstico (estadios IA, IB y IIA) (16); sin embargo, los pacientes con enfermedad avanzada (estadios IIB, III, IV y SS) requieren terapias sistémicas y terapias combinadas (9, 17) y el TAPH podría considerarse en pacientes seleccionados con enfermedad avanzada, resistente al tratamiento y/o agresiva (18), pero no hay un estándar de tratamiento definido en estos pacientes (19). Los datos de eficacia de la mayoría de los fármacos utilizados en segunda línea en LCCT proceden en gran medida de estudios de cohortes (retrospectivos), informes de casos y opiniones de expertos (20).

En el tratamiento de segunda línea en estadios iniciales se utilizan los retinoides como bexaroteno, interferon- α , metotrexato oral a dosis bajas, inhibidores de histona desacetilasa (HDACi) como vorinostat o denileukin difitox, que pueden ser altamente efectivos en pacientes refractarios a tratamientos tópicos (21). La radioterapia es altamente efectiva en MF/SS y se puede usar en estadios iniciales y avanzados de la enfermedad, tanto en primera línea como en recaída o progresión de la enfermedad (21).

La fotoféresis extracorpórea (FEC) o fotoquimioterapia extracorpórea es una terapia inmunomoduladora que combina la leucoféresis con la fototerapia tradicional (22). El tratamiento se realiza con un equipo que realiza un proceso en tres etapas: leucoféresis, fotoactivación con 8-MOP (8-methoxypsoralen) y reinfusión. El mecanismo de acción de la FEC en LCCT no está

totalmente claro. En un metaanálisis de 19 estudios y más de 400 pacientes en todos los estadios eritrodérmicos, la respuesta global fue del 58% y la RC, del 15%. En el SS la respuesta global fue del 43% y la RC del 10% (23). La radioterapia con baño de electrones reduce la carga tumoral cutánea y se puede combinar con la fotoaféresis extracorpórea para el mantenimiento (23), y consiste en irradiar toda la superficie cutánea del paciente con una penetración de la dosis a unos pocos milímetros contemplando la irradiación de la epidermis y la dermis, con dosis uniforme, suele ser bien tolerado, con escasos efectos sintomáticos, náuseas o astenia (23).

La eficacia de bexaroteno se ha evaluado en ensayos clínicos de fase 2/3 observándose una tasa de respuesta total en piel en LCCT del 51% (31/61) según la evaluación global del clínico, y una tasa de respuesta clínica total del 3%. También se determinaron las respuestas según una puntuación compuesta de cinco signos clínicos (área de superficie, eritema, elevación de placa, descamación e hipo/hiperpigmentación) resultando en una tasa de RG 31% (19/61) con una tasa de RC del 7% (4/61) (24, 25). En el SS se han obtenido tasas de RG de hasta el 24% (25). Los pacientes en estadio IIB tratados con bexaroteno en monoterapia logran RG de hasta el 57% (25); estas tasas de RG descienden al 32% si consideramos pacientes en el mismo estadio tratados con denileukin difitox (26), no autorizado en la UE. En pacientes con MF estadio III, el bexaroteno en segunda línea ha obtenido RG en 29 pacientes de 32-40% (25). Con denileukin difitox administrado a dosis de 9-18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ diarios, en un estudio de fase 3 (26), se obtuvieron RG del 44% con RC del 10% en pacientes con MF/SS en estadios IA-III resistentes al tratamiento, esta TRG asciende al 70% si se asocia con bexaroteno. También se han utilizado metotrexato a dosis bajas, esquemas de 25 mg hasta 75 mg por semana, con los que se han obtenido RC 12%, RP 22% y 9% fallo en el tratamiento por efectos adversos principalmente citopenias y toxicidad hepática (21, 27).

Con interferón- α como segunda línea en LCCT se ha descrito una RG al tratamiento del 58% (20% RC, 38% RP), observándose respuestas en cualquier estadio de la enfermedad. La duración media de la RC desde el comienzo del tratamiento fue de 22 meses, manteniendo la remisión el 94% de las RC a los 9 meses. La tasa de RC es baja, entre el 16-18%. Se debe tener en cuenta que en los estudios hay considerables variaciones en las dosis y esquemas de tratamiento. En algunos casos se ha empleado de forma intralesional, logrando RC en un porcentaje alto de las lesiones. También se ha utilizado combinado a otros agentes, principalmente PUVA, donde se han obtenido RC incluso en pacientes que no respondieron inicialmente a PUVA solo (18).

El interferon- γ recombinante por vía subcutánea o intralesional se puede utilizar en casos de SS refractarios a interferon- α , o se puede añadir a otros tratamientos como bexaroteno o FEC, ya que tiene escasa eficacia en monoterapia, es mejor tolerado que el IFN- α , sobre todo en ancianos, pero no tiene la indicación autorizada. La respuesta con interferon- γ recombinante fue similar a la observada en los pacientes tratados con monoterapia con interferon- α (21), si bien debería reservarse para casos refractarios (28).

Brentuximab vedotina (BV) tiene una autorización condicional por parte de la EMA, para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico (29) en base a los resultados del estudio pivotal de fase 3 abierto ALCANZA (estudio C25001), en el que se aleatorizaron (1:1) 128 pacientes con LCCT CD30+ positivo a recibir BV (n= 64) o bien metotrexato o bexaroteno (M/B), según lo que eligiera el investigador (n= 64). Se incluyeron pacientes con MF que habían recibido al menos una terapia sistémica previa y pacientes con linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPCG) y se excluyeron pacientes con SS. La variable primaria, tasa de respuesta global de al menos 4 meses (TRG4) por

revisión independiente (CRI) fue del 56,3% con BV y del 12,5% con M/B [diferencia porcentual (IC95%): 43,8 (29,1 – 58,4), valor $p < 0,001$], y en el subgrupo de pacientes con MF se obtuvo una TRG4 del 50% en el brazo de BV, frente al 10,2% en el brazo M/B. La SLP por CRI fue de 16,7 meses con BV y de 3,5 meses con M/B [HR 0,270; IC95%: 0,17 – 0,43, valor p ajustado $< 0,001$] (29). En cuanto a la seguridad, BV posee un perfil de efectos adversos, en el que destaca negativamente la neuropatía periférica (66%) (30), aunque los casos graves fueron del 8% en el estudio, y consistente con los ya conocidos para otras indicaciones (4).

También se ha evaluado la eficacia y la seguridad de BV en dos estudios abiertos adicionales con 108 pacientes con LCCT CD30+ en recaída (MF y LCPCG, así como con SS, papulosis linfomatoide e histología LCCT mixta), con independencia del nivel de expresión de CD30. Los resultados de eficacia y seguridad de estos estudios fueron consistentes con los resultados del estudio ALCANZA. Las tasas de respuesta global (TRG) para MF del 54-66% con mediana de tiempo para la respuesta de 12 semanas y mediana de duración de 32 semanas, y TRG en pacientes con SS fueron del 50% (4 pacientes: 1 RC y 3 RP) (29). En estudios de fase 2 se obtuvieron respuestas globales del 54% al 70% en MF y SS respectivamente (30, 31). Aunque se ha detectado actividad de la enfermedad en otros subtipos de LCCT CD30+ que no son MF, como SS, los datos proceden de estudios fase II no controlados, y con escaso tamaño de muestra (los datos del SS provienen de una muestra de 10 pacientes con SS CD30+, donde 2 no fueron evaluables y de los 8 restantes solo uno tuvo una RC y 3 RP) (30), por lo que BV se debe utilizar con precaución en estos pacientes tras hacer una valoración individualizada.

Mogamulizumab es el primer fármaco que recibe la indicación específica para el tratamiento del SS y MF, en base a los resultados del estudio pivotal de fase 3 MAVORIC (3), que fue un estudio abierto, dado que el cegamiento de los grupos de tratamiento no hubiera sido apropiado debido a las diferentes vías de administración (intravenosa versus oral) y al diferente perfil de seguridad del grupo experimental (mogamulizumab) y control (vorinostat). Cabe destacar que se ha conseguido incluir en el estudio un número aceptable de pacientes, si tenemos en cuenta que la MF y el SS son enfermedades huérfanas y que se trata de un ensayo clínico de fase 3; además es el primero que utiliza la SLP como criterio de valoración principal en LCCT. El comparador fue vorinostat (designado medicamento huérfano en junio de 2004), un inhibidor de la deacetilasa de las histonas no autorizado por la EMA y aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2007 para el tratamiento del LCCT refractario, persistente o recurrente a dos tratamientos sistémicos (uno de ellos bexaroteno), que es aceptable, aunque se podría haber utilizado bexaroteno. La indicación aprobada por la FDA fue establecida en base a los resultados de un estudio de fase IIb y un estudio de fase II en 74 pacientes con MF/SS, la mayoría de ellos en estadios avanzados (\geq IIB: 61 pacientes, SS: 30 pacientes y/o con enfermedad tumoral: 22 pacientes). Todos ellos habían sido tratados intensamente (96% bexaroteno, 63% interferón, 61% quimioterapia, 36% fotoféresis y 31% denileukin difitox) (32). En este estudio, mogamulizumab mejora la SLP en 4,6 meses frente a vorinostat, con mediana de SLP de 7,7 meses y de 3,1 meses respectivamente (HR 0,53; $p < 0,0001$), en pacientes con MM y SS que han recibido al menos un tratamiento sistémico previo para la enfermedad. Las tasas de RG fueron bajas, del 28% y 4,8%, para mogamulizumab y vorinostat respectivamente ($p < 0,0001$), aunque la mediana de DR fue aceptable, de 14,1 vs. 9,13 meses respectivamente. No se ha observado beneficio en SG, si bien se produjo cruce de pacientes, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Estos resultados son consistentes con los obtenidos en el subgrupo de pacientes en estadio III/IV (SLP de 10,9 vs. 3 meses

con mogamulizumab y vorinostat respectivamente, HR 0,36; $p < 0,0001$), aunque en el subgrupo de pacientes en estadio IB/II (4,7 vs. 3,9 meses con mogamulizumab y vorinostat respectivamente, HR 0,88; $p < 0,6790$) se obtuvieron peores resultados. Si se tienen en cuenta los compartimentos afectados, mogamulizumab muestra mejores tasas de respuesta en compartimentos que vorinostat, siendo el más favorable el compartimento sanguíneo. Además, el hecho que los pacientes pudieran cruzar del brazo de vorinostat al de mogamulizumab en caso de progresión o intolerancia con vorinostat, complica la interpretación de los resultados. No se ha podido determinar el beneficio-riesgo de mogamulizumab en pacientes con compromiso visceral por la falta de datos. En general, los datos disponibles confirman que los sujetos con enfermedad menos avanzada y sin compromiso sanguíneo parecen experimentar un beneficio clínico reducido con mogamulizumab en comparación con los pacientes en estadios avanzados y/o con compromiso sanguíneo.

Los principales riesgos asociados al tratamiento con mogamulizumab son las reacciones relacionadas con la infusión (33,2%; grado ≥ 3 : 1,6%), las infecciones (23,9%; grado ≥ 3 : 9,2%), la erupción medicamentosa (22,8%, grado ≥ 3 : 4,4%), y y fatiga (18,5%, grado ≥ 3 : 1,1%), que en general son de intensidad leve o moderada. Con vorinostat los AA más frecuentes fueron diarrea (55,4%), náuseas (38,2%), fatiga (33,3%), disgeusia (28,0%), aumento de creatinina en sangre (24,2%), trombocitopenia (30,1%) y disminución del apetito (21,5%) (3). En el estudio MAVORIC (3) se notificó mayor riesgo de complicaciones tras TAPH después de la administración de mogamulizumab y estudios retrospectivos en pacientes con leucemia/LCCT han informado que el tratamiento con mogamulizumab antes del trasplante puede asociarse con un mayor riesgo de enfermedad de injerto contra receptor (EICR) aguda grave refractaria a los esteroides (13). Se ha observado una reducción significativa de las células T reguladoras de la sangre y los tejidos periféricos en pacientes con LCCT tratados con mogamulizumab (13). Se cree que el agotamiento de las células T reguladoras después de mogamulizumab aumenta la respuesta antitumoral, pero también puede potenciar la EICR, por lo que se debe caracterizar mejor la seguridad en pacientes con LCCT que reciben un TAPH tras la administración de mogamulizumab. Se han notificado complicaciones, incluida enfermedad de injerto contra receptor (EICR), en pacientes con linfomas de células T distintos de MF o SS que recibieron un TAPH alogénico después del tratamiento con mogamulizumab.

Entre los tratamientos que se utilizan en segunda línea y fuera de indicación de ficha técnica o como uso compasivo cabe mencionar el anticuerpo monoclonal alemtuzumab, que se ha utilizado en casos refractarios de MF eritrodérmica y SS en estadios avanzado principalmente, (33, 34). Se administra inicialmente a dosis de 3-10 mg en perfusión intravenosa, 3 veces por semana, que se incrementan en la primera semana hasta 30 mg/dosis, el tratamiento se mantiene hasta 12 semanas o hasta alcanzar respuesta clínica. En un estudio con 22 pacientes con MF/SS avanzada se lograron RG del 55%, con RC del 32%. En los pacientes con SS, la leucemización remitió en el 86% y los ganglios linfáticos desaparecieron completamente en el 55% (35). En un estudio de fase 2, en pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado, se incluyeron ocho pacientes con MF y SS; cuatro de éstos respondieron y dos tuvieron RC (36). En otro estudio, 14 pacientes con SS recibieron dosis reducidas de alemtuzumab (3-15 mg) consiguiéndose una tasa de respuestas del 86%, con 21% de RC, una reducción media del 96% de las células de Sezary sanguíneas y mediana de tiempo hasta fracaso del tratamiento de 12 meses. Los AA más importantes son las infecciones oportunistas y la toxicidad hematológica, leucopenia, cardiotoxicidad, fiebre, náusea, hipotensión, exantema y fatiga, reacciones a la infusión e inmunosupresión prolongada (37).

Respecto a la quimioterapia, mencionar que en general, se recomienda la quimioterapia de agente único, salvo en casos con importante afectación ganglionar o visceral o casos muy refractarios, en los que podría estar indicada la poliquimioterapia. En los tratamientos combinados no se ha observado que ningún régimen de poliquimioterapia sea mejor que otro. Con los esquemas que combinan varios fármacos, como EPOCH (38) (etopósido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona), VICOP-B (39) o fludarabina y ciclofosfamida (40), se obtienen resultados dispares (RG del 80%, 0% y 62,5%, respectivamente), y elevada toxicidad y no mejoran la supervivencia de estos pacientes. Gemcitabina y doxorubicina liposomal son efectivas como monoterapia (41-43) con tasas de RG del 65 al 75% con gemcitabina, y del 40-90% con doxorubicina. También se ha utilizado pentostatina (en un ensayo multicéntrico de fase 2 se obtuvo una tasa de respuesta del 33% en SS, 7 de 21 pacientes con SS, una RC), cladribina (TRG del 24%, 12% RC) y fludarabina en MF/SS (tasas de respuesta del 19 al 35%). Los datos sobre la eficacia en pacientes con SS son escasos y casi todos están publicados en estudios anteriores a la definición de SS.

La heterogeneidad de los estudios no permite sacar conclusiones robustas en cuanto a la eficacia y seguridad comparada de las alternativas, más allá del estudio MAVORIC (3), en el que mogamulizumab en pacientes con MF y SS ha demostrado frente a vorinostat un beneficio clínico al aumentar la SLP de forma estadísticamente significativa en 4,6 meses; y el estudio ALCANZA (24) en pacientes con LCCT CD30+ en el que brentuximab vedotina es más eficaz que bexaroteno o metotrexato.

Aún con las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas entre mogamulizumab y BV, los resultados de eficacia parecen favorecer a este último, autorizado en pacientes con LCCT CD30+, al haber demostrado beneficio en la población global de pacientes con LCCT CD30+ (4). Por otro lado, mogamulizumab en pacientes con LCCT independientemente de la expresión de CD30+, ha mostrado beneficio frente a su comparador vorinostat, especialmente en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad y compromiso sanguíneo (3).

El perfil de seguridad parece más favorable para BV que para mogamulizumab. Con BV, el efecto adverso diferencial es la neuropatía periférica, mientras que con mogamulizumab son las reacciones relacionadas con la infusión, la erupción o exantema medicamentoso y se ha observado un mayor riesgo de EICR en pacientes que han recibido mogamulizumab. Se debe tener en cuenta que en el estudio pivotal MAVORIC, 3 pacientes (1,6%) fallecieron en el brazo de mogamulizumab por AA relacionados con el tratamiento y 9 pacientes (4,8%) en el brazo de vorinostat. No se ha estudiado la seguridad del tratamiento con mogamulizumab después de un trasplante alogénico o autólogo de células madre hematopoyéticas y que se debe caracterizar mejor la seguridad en pacientes que reciben un TAPH tras la administración de mogamulizumab. En cualquier caso, se trata de tratamientos que se administran no con intención curativa sino con la intención de lograr que la enfermedad remita (a veces incluso en forma de respuesta completa) o de frenar su progresión.

CONCLUSIÓN

Mogamulizumab está autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con micosis fungoide o síndrome de Sézary que han recibido al menos un tratamiento sistémico previo. Ha demostrado prolongar la SLP de forma estadísticamente significativa en un estudio fase 3 abierto, en comparación con vorinostat, con una mejora de 4,6 meses (7,7 meses mogamulizumab vs. 3,1 meses vorinostat), y cociente de riesgo HR de 0,53, $p < 0,0001$, si bien hubo diferencias en función del estadio de la enfermedad (IB/II vs. III/IV) y en el subgrupo de

pacientes con y sin compromiso sanguíneo. Los datos disponibles no muestran beneficio en SG. En general, los datos disponibles confirman que los sujetos con enfermedad menos avanzada y sin compromiso sanguíneo parecen experimentar un beneficio clínico reducido con mogamulizumab en comparación con los pacientes en estadios avanzados y/o con compromiso sanguíneo. No se ha determinado el balance beneficio-riesgo de mogamulizumab en pacientes con compromiso visceral por falta de datos.

La tasa de respuesta global aunque no es muy elevada, fue más alta con mogamulizumab que con vorinostat (28% vs. 4%, $p < 0,0001$), así como la duración de la respuesta (14,1 vs. 9,13 meses con mogamulizumab y vorinostat respectivamente).

En general, los principales riesgos asociados con el tratamiento con mogamulizumab son las reacciones relacionadas con la infusión, la erupción o exantema medicamentoso y las infecciones, que en general fueron de intensidad leve o moderada. Se debe tener en cuenta que tres pacientes (1,6%) fallecieron en el brazo de mogamulizumab por AA relacionados con el tratamiento y que no se ha estudiado la seguridad del tratamiento con mogamulizumab después de un trasplante alogénico o autólogo de células madre hematopoyéticas y que se debe caracterizar mejor la seguridad en pacientes que reciben un TAPH tras la administración de mogamulizumab. Hasta que se disponga de más datos, el tratamiento con mogamulizumab debería evitarse en pacientes en los que se prevea realizar un trasplante alogénico en los meses siguientes.

A pesar de la complejidad de las comparaciones indirectas no ajustadas, y teniendo en cuenta que las poblaciones de los estudios no son comparables, en pacientes con MF CD30+, se podría valorar utilizar primero brentuximab vedotina. Aunque esto podría extrapolarse a otros subtipos de LCCT CD30+, como SS, debe tenerse en cuenta que los datos en SS proceden de un estudio fase II no controlado. Por lo tanto, en pacientes con SS CD30+ el uso de BV debe valorarse de forma individual.

Frente al resto de alternativas, teniendo en cuenta la práctica clínica, y los resultados de eficacia y seguridad de mogamulizumab en estadios avanzados, sería preferible el uso de las alternativas en estadios iniciales y de mogamulizumab en estadios avanzados. En la elección del tratamiento deberán considerarse otros factores tales la afectación sanguínea, el compromiso foliculotrópico, la posibilidad de transformación a células grandes, la severidad de los síntomas asociados (prurito, ulceración del tumor, etc.), el tiempo y duración de la respuesta terapéutica, las comorbilidades del paciente y la toxicidad asociada al tratamiento de las diversas alternativas terapéuticas. En general, con los datos disponibles, los pacientes que más podrían beneficiarse del tratamiento con mogamulizumab serían pacientes con SS, con enfermedad avanzada (estadio III/IV) y con compromiso sanguíneo.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para POTELIGEO® (mogamulizumab) en el tratamiento de pacientes con síndrome de Sézary no candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y con expresión de CCR4 en la piel mayor o igual del 10%, si está disponible la determinación.

La elección entre POTELIGEO® y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92:1085-1102.

2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
3. European Public Assessment Report (EPAR) de Poteligeo® (mogamulizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/poteligeo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Adcetris® (Brentuximab Vedotina) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma T cutáneo CD30+ que requiere tratamiento sistémico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brentuximab-vedotina-Adcetris-linfoma-T-cutaneo.pdf>
5. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; 29 (Suppl. 4): iv30–iv40. doi:10.1093/annonc/mdy133.
6. Orphanet. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=ES.
7. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-9.
8. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017 May;77:57-74.
9. National comprehensive cancer network (NCCN). Guidelines for Primary Cutaneous Lymphomas. Version 2.2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf.
10. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
11. Ficha técnica de Poteligeo® (mogamulizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_es.pdf. (Acceso enero 2019).
12. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):1192-1204. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30379-6. Epub 2018 Aug 9.
13. Dai J, Almazan T, Hong EK, Khodadoust M, Arai S, Weng W, et al. Potential Association of Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab and Graft-vs-Host Disease in Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2018;154(6):728-730. DOI:10.1001/jamadermatol.2018.0884.
14. Shigeo Fuji, et al. Pretransplantation Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab Against Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Is Associated With Significantly Increased Risks of Severe and Corticosteroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease, Nonrelapse Mortality, and Overall Mortality. *J Clin Oncol* 34:3426-3433. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.8250.
15. Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH. Review of the treatment of mycosis fungoides and sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(4):436-42.
16. Moreno-Ramírez D, Herrera Saval A, Camacho Martínez F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31(2): 75-100.
17. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):223.e1-17.
18. Gómez Díez S; Pérez Oliva N. Micosis fungoide y síndrome de Sézary. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:193-206
19. Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, et al. Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol*. 2011 Feb;64(2):352-404.
20. Virmani P, Hwang SH, Hastings JG, Haverkos BM, Kohnken B, Gru AA, et al. Systemic therapy for cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what, and why? *Expert Rev Hematol*. 2017 Feb;10(2):111-21.
21. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary Syndrome. *Blood*. 2009;114:4337-53.
22. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy; preliminary results. *N Engl J Med*. 1987; 316: 297-303.
23. Acosta AC; Alperovich M; Andrade Miranda A; Arias M; Bertoncini C, Carmona L, y col. Consenso Linfomas Cutáneos Primarios. Actualización 2019 • Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología • Año 1 • Nº 1 • Mayo de 2019. Disponible en: <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/Consenso-Linfoma-abril-2019.pdf>.
24. Ficha técnica de Targretin® (bexaroteno). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/01178001/FT_01178001.pdf. (Acceso enero 2019).
25. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19:2456-71.
26. Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:376-88.
27. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:873-8.
28. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, Roenigk HH Jr, Saks SR, Bunn PA Jr. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:208-12
29. Ficha técnica de Adcetris® (brentuximab vedotina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112794001/FT_112794001.pdf. (Acceso enero 2019).
30. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3750-8
31. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3759- 65.
32. Siegel D, Hussein M, Belani C, Robert F, Galanis E, Richon VM et al. Vorinostat in solid and hematologic malignancies. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 31.

33. Alinari L, Geskin L, Grady T, Baiocchi RA, Bechtel MA, Porcu P. Subcutaneous alemtuzumab for Sezary syndrome in the very elderly. *Leuk Res* 2008;32:1299-303
34. Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Gerami P et al. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1969-76.
35. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2003;71:250-6.
36. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:4267-72.
37. Zinzani PL, Alinari L, Tani M, Fina M, Pileri S, Baccarani M. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005;90:702-3.
38. Akpek G, Koh HK, Bogen S, O'Hara C, Foss FM. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1999;86:1368-76
39. Fierro MT, Doveil GC, Quaglino P, Savoia P, Verrone A, Bernengo MG. Combination of etoposide, idarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone and bleomycin (VICOP-B) in the treatment of advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatology* 1997;194:268-72.
40. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A, et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001;144:1010-5.
41. Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2006;7:51-8.
42. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, Konrad H, Busch JO, Kaatz M et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003;98:993-1001.
43. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, Hasan B, Karrasch M, Whittaker S et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol* 2012;30:4091-7.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Academia Española de Dermatología y Venereología, la Federación Española de Enfermedades Raras, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.