

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de brentuximab vedotina (Adcetris®) en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, en linfoma anaplásico de células grandes sistémico en primera línea

IPT, 45/2022. V1

Fecha de publicación: 07 de junio de 2022¹

El linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) es un subtipo agresivo de linfoma de células T periférico (LCTP) que representa entre el 2 y 3% de las neoplasias linfoides (1, 2). La incidencia estimada de LCTP es de <1 caso por cada 100.000 personas. Los LCTP son un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin (LNH) derivados de células T/NK maduras, que representan el 5-10% de los LNH en países occidentales (3, 4).

Los linfomas de células T ganglionares más prevalentes (3) son el linfoma periférico de células T no especificado de otra manera (LCTP-NOS), linfoma de células T con fenotipo folicular helper (TFH) que incluye el linfoma angioinmunoblástico de células T (LTAI) y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs). Los subtipos menos comunes incluyen linfoma extraganglionar de células NK/T tipo nasal (ENKTL), linfoma/leucemia de células T adultas (ATLL), linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía (EATL), linfoma hepatoesplénico de células T (HSTL) y paniculitis subcutánea linfoma de células T (SPTL), entre otros.

La mayoría de los LACG se asocian a la expresión de la proteína quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y al gen de la nucleofosmina (NPM), que resultan de traslocaciones cromosómicas asociadas con t(2;5) (p23;q35) y también en la mayoría de LACGs tienen expresión de células CD30 \geq 75%. De acuerdo con la presentación clínica, los hallazgos morfológicos, fenotípicos, genéticos y moleculares, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce cuatro entidades con presentación clínica y pronóstico diferente: LACGs ALK positivo, LACGs ALK negativo, LACG primario cutáneo (CD30+) y LACG asociado a implantes mamarios (5). El LACG ALK positivo generalmente se observa en niños y adolescentes, mientras que el LACG ALK negativo es más común en pacientes mayores de 55 años. Suelen presentarse en estadios III-IV, con sintomatología sistémica y afectación extraganglionar en el 60% de los casos (6, 7).

La histología y el estadio de la enfermedad influyen significativamente en el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Los pacientes con LACGs primario ALK positivo generalmente responden mejor a la quimioterapia estándar y tienen un mejor pronóstico en comparación con los casos ALK negativo (8, 9, 10, 11, 12), supervivencia a 5 años de aproximadamente 70% y 50% (13), respectivamente. Las recidivas confieren peor pronóstico (14).

Los criterios del índice pronóstico internacional (IPI) son la edad, el estado funcional ECOG, el estadio Ann Arbor, el nivel de LDH y el número de localizaciones extraganglionares (13). Algunos estudios sugieren a la edad, más que el estatus de ALK, como principal factor pronóstico en este tipo de linfomas (15).

En los pacientes con LACGs ALK positivo el tratamiento de primera línea se basa en poliquimioterapia con antraciclinas, siendo el régimen más utilizado CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona) y en los ALK negativos, tras la quimioterapia inicial (CHOP o CHOEP) se realiza trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH). En pacientes menores de 60 años, con LDH normal, la adición de etopósido aumenta la supervivencia libre de evento (SLE) y la supervivencia libre de progresión (SLP), pero no la supervivencia global (SG). La combinación con radioterapia sólo se realiza en los estadios I/II de la enfermedad. Con estos esquemas la respuesta completa se obtiene en el 70-80% de los pacientes ALK positivos. En casos de recidiva o como tratamiento de primera línea en pacientes de mal pronóstico puede administrarse quimioterapia a altas dosis seguida de TACH en pacientes seleccionados. Alrededor del 40 al 65% de los pacientes con LACGs recaen tras la primera línea de tratamiento (16).

La valoración psicológica y la intervención apropiada de los pacientes es una parte esencial de los cuidados de los pacientes con cáncer (17).

BRENTUXIMAB VEDOTINA (ADCETRIS®)

Brentuximab vedotina (BV) es un anticuerpo anti-CD30 conjugado con monometil auristatina E (MMAE) autorizado en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP), en pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) que no han recibido tratamiento previo. Esta indicación es objeto de este informe de posicionamiento.

BV también está autorizado en monoterapia en pacientes con LACGs en recaída o refractario. Otras indicaciones aprobadas en monoterapia son el linfoma Hodgkin CD30+ y linfoma cutáneo de células T CD30+ (18).

La dosis recomendada de BV en combinación con CHP es de 1,8 mg/kg, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas durante 6 a 8 ciclos (18). En casos de insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática se recomienda comenzar por una dosis de 1,2 mg/kg cada 3 semanas.

Se recomienda profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), desde la primera dosis de BV, para todos los pacientes con LACGs sin tratamiento previo que reciben una terapia combinada.

BV se presenta en viales que contienen 50 mg en polvo del medicamento para solución para perfusión.

Farmacología

Brentuximab vedotina es un anticuerpo conjugado (ACC) que libera un fármaco antineoplásico que origina selectivamente la muerte celular apoptótica de las células tumorales que expresan CD-30. Los datos preclínicos indican que la actividad biológica de BV es resultado de un proceso de varias etapas. La unión del ACC a CD30 sobre la superficie celular inicia la incorporación del complejo ACC-CD30, que se desplaza luego al compartimento lisosomal. Dentro de la célula, se libera una sola especie activa definida, la monometil auristatina E (MMAE), mediante escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD-30 (18).

El LACG sistémico expresa CD30 como un antígeno de superficie. Esta expresión es independiente del estadio de la

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020.

enfermedad, de la línea de tratamiento o de la situación con relación al trasplante. Esos aspectos hacen que CD30 sea una diana para la intervención terapéutica.

Eficacia (13, 18, 19)

Los datos de eficacia de brentuximab vedotina (BV) en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP) en pacientes con LCTP CD30+ (incluyendo el subtipo LAGs) sin tratamiento previo, proceden del ensayo clínico pivotal de fase III ECHELON-2 (SGN35-014), aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con doble simulación y control activo, en el que se comparó la combinación de BV con CHP (BV+CHP) frente al tratamiento de quimioterapia CHOP (13).

En el estudio ECHELON-2 se incluyeron pacientes ≥ 18 años con diagnóstico LCTP CD30+ (según la clasificación revisada de la OMS de 2008) y con expresión CD30 $\geq 10\%$ por inmunohistoquímica, enfermedad medible por tomografía computerizada (TC) de al menos 1,5 cm y con lesiones positivas para fluorodeoxiglucosa (FDG) o tomografía de emisión de positrones (PET) positiva evaluado por un radiólogo local. Los pacientes debían tener estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) ≤ 2 , con función hepática y renal normal, sin neutropenia ni trombocitopenia y que pudieran recibir quimioterapia con CHOP. Se incluyeron pacientes con las siguientes histologías de LCTP: LAGs ALK positivo con una puntuación de IPI ≥ 2 , LAGs ALK negativo, LCTP-NOS, LTAI, EATL, HSTL y ATLL, que en la clasificación de la OMS de 2016 (4) son entidades separadas debido a las diferencias en la biología de la enfermedad y las estrategias terapéuticas. Además, se estableció que al menos el $75\% \pm 5\%$ de los pacientes debían presentar LAGs confirmada por un patólogo de forma centralizada. Se excluyeron pacientes con linfoma NK/T (NKTCL) y linfoma de células T tipo panciculitis subcutánea, así como pacientes con antecedentes de otro cáncer invasivo primario, neoplasia hematológica o síndrome mielodisplásico que no hubiera estado en remisión durante al menos 3 años, también se excluyeron del estudio pacientes con trastornos linfoproliferativos de linfocitos T CD30 positivos primarios cutáneos y linfomas, si bien los pacientes con LAG cutáneo con tumor extracutáneo diseminado más allá de los ganglios linfáticos locorreregionales se incluyeron en el estudio. Además, se excluyeron pacientes con micosis fungoides (MF), incluyendo MF transformada, con historia de leucoencefalopatía multifocal progresiva, con enfermedad cerebral/meningea relacionada con neoplasia maligna subyacente, que hubieran recibido tratamiento previo con brentuximab vedotina, con neuropatía periférica basal de grado ≥ 2 y pacientes con la forma desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth. También se excluyeron pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 45% o enfermedad cardíaca sintomática (incluyendo disfunción ventricular sintomática, enfermedad coronaria sintomática y arritmias sintomáticas), o infarto de miocardio dentro de los 6 meses previos a la aleatorización, o tratamiento previo con dosis acumulativas completas de doxorubicina u otras antraciclina, pacientes con cualquier infección activa de grado 3 dentro de las 2 semanas previas a la primera dosis del tratamiento del estudio, pacientes con infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C, pacientes en tratamiento con antineoplásicos, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Las dosis de los fármacos fueron las habituales:

- Brazo BV+CHP: ciclofosfamida 750 mg/m² y doxorubicina 50 mg/m² en el día 1 de cada ciclo por vía intravenosa y prednisona 100 mg una vez al día en los días 1 a 5 de cada ciclo por vía oral, seguido de BV 1,8 mg/kg en dosis única por perfusión intravenosa de 30 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días.
- Brazo CHOP: ciclofosfamida 750 mg/m² y doxorubicina 50 mg/m² en el día 1 de cada ciclo por vía intravenosa, prednisona

100 mg una vez al día en los días 1 a 5 de cada ciclo por vía oral y vincristina 1,4 mg/m² (dosis máxima 2 mg) el día 1 de cada ciclo de 21 días.

Los pacientes recibieron tratamiento de forma continuada hasta progresión o toxicidad inaceptable o un máximo de 8 ciclos (de 6 a 8 ciclos). Tanto en el brazo experimental como en el brazo control se administró placebo por vía intravenosa en el día 1 de cada ciclo.

La estratificación por subtipo histológico se realizó de acuerdo con la evaluación de un patólogo local (LAGs ALK positivo vs. todos los demás subtipos) y por la puntuación del índice pronóstico internacional (IPI) (0-1, 2-3 y 4-5).

La variable principal de eficacia del estudio ECHELON-2 fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por revisión central independiente (RCI) en la población ITT. Las variables secundarias clave fueron la SLP por RCI para los pacientes con subtipo histológico LAGs confirmado de forma centralizada, la tasa de remisiones completas (RC) por RCI tras completar el tratamiento del estudio y tasa de respuesta objetiva (TRO) por RCI (proporción de sujetos con RC o RP) tras completar el tratamiento del estudio, la SG y la seguridad. Las respuestas se determinaron por RCI utilizando los criterios revisados de respuesta de Cheson 2007 (13). Los pacientes con respuesta no evaluable se consideraron no respondedores para calcular la tasa de RC. Otros objetivos secundarios fueron determinar la incidencia de anticuerpos antibrentuximab (AAB), la utilización de recursos médicos y calidad de vida medida por los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-3L. Las variables se probaron jerárquicamente en el siguiente orden: 1) SLP en la población ITT por RCI (variable principal); 2) SLP por RCI en pacientes con LAGs; 3) RC por RCI; 4) SG y 4) TRO por RCI (19).

La medición de la carga de la enfermedad se llevó a cabo al inicio del estudio, en el ciclo 4, al final del último ciclo planeado y al final del tratamiento. En el seguimiento las respuestas se evaluaron mediante TC cada 3 meses entre los 9 y 24 meses después de la primera dosis de los fármacos del estudio y a partir de entonces cada 6 meses.

Se calculó un tamaño muestral de 450 pacientes, para los que eran necesarios aproximadamente 238 eventos (progresión o muerte por cualquier causa) para el análisis final con 80% de potencia y un nivel alfa unilateral de 0,025. Se decidió que la fecha del corte de datos para el primer análisis de eficacia fuera en agosto de 2018 si no se hubiera llegado al número de eventos especificado por el protocolo (238 eventos de SLP y de 164 a 195 eventos de SG).

Se incluyeron 452 pacientes con LCTP CD30+ no tratado previamente (población ITT), 226 en el brazo de tratamiento con BV+CHP y 226 en el brazo control con CHOP. El resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad se muestran en la tabla 1. La mediana del número de semanas de tratamiento por paciente fue 18,1 (rango, 3 a 34) en el brazo BV+CHP y de 18 (rango, 3 a 31) en el brazo CHOP. La mediana de dosis acumulada de BV fue de 762 mg (rango, 94 a 1.431) en el brazo BV+CHP. La mediana de la dosis acumulada de vincristina fue de 12 mg (rango, 2 a 16) en el brazo de control. El 34% de los pacientes del brazo BV+CHP y el 27% del brazo CHOP recibieron G-CSF como profilaxis primaria. Una proporción menor de pacientes en el brazo BV+CHP en comparación con los pacientes del brazo CHOP (29% vs. 42%) recibió tratamiento antitumoral posterior. El tiempo hasta la terapia posterior favoreció al brazo con BV+CHP respecto al brazo con CHOP (HR 0,57; IC 95%: 0,41-0,78), si bien, la mediana de tiempo hasta recibir un tratamiento posterior no se alcanzó en ninguno de los dos brazos de tratamiento. En total, 49 pacientes (22%) en el brazo BV+CHP y 39 pacientes en el brazo CHOP (17%) recibieron tratamiento de consolidación con trasplante autólogo (TAPH) y un paciente del brazo experimental

recibió trasplante alogénico. Recibieron radioterapia de consolidación 14 pacientes (6%) en el brazo BV+CHP y 6 pacientes (3%) en el brazo CHOP. Un total de 72 pacientes (16%) recibieron posteriormente tratamiento con brentuximab vedotina: 23 (10%) pacientes del brazo BV+CHP y 49 (22%) del brazo CHOP. En estos pacientes, se alcanzaron respuestas objetivas en 13/23 (57%) pacientes en el brazo BV+CHP y 24/49 (49%) en el brazo CHOP. En general, no hubo diferencias significativas entre los brazos del estudio.

Un resumen de las características demográficas basales y de la enfermedad en la población ITT y en el subgrupo de pacientes con LACGs, se muestran en la tabla 1 (18).

Tabla 1: Resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el estudio de fase III ECHELON-2 en pacientes con LCTP no tratado previamente (población ITT y LACGs según clasificación de la OMS 2008) (18)

Características de los pacientes	Población de IT		Población de LACGs ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Mediana de edad (intervalo)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Pacientes ≥ 65 años (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Hombres, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Estado en la escala ECOG, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Características de la enfermedad				
Diagnóstico, según evaluación local, n (%) ^a				
LACGs	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positivo	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativo	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Linfoma de células T periférico (LCTP-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Linfoma angioinmunoblástico de células T (LCTA)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Leucemia/linfoma de células T del adulto (LLCTA)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Linfoma de células T asociado a enteropatía (LCTAE)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, meses (intervalo)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Estadio de la enfermedad en el diagnóstico inicial de LCTP, n (%)				
Estadio I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Estadio II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Estadio III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Estadio IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Puntuación IPI				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Afectación extraganglionar en el momento del diagnóstico, n (%)				
≤ 1 foco	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 foco	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Afectación basal de la médula ósea mediante biopsia, n (%)				
Sí	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
No	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

- a De acuerdo con la clasificación de la OMS de 2008.
b Para pacientes con LACGs diagnosticado localmente

Se cumplieron tanto el objetivo principal como los objetivos secundarios clave con control del riesgo α , los cuales se evaluaron jerárquicamente (18). Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad utilizando las reglas de censura de la EMA para SLP.

A partir de la fecha de corte de datos de 15 de agosto de 2018, en 219 pacientes (48%) había ocurrido un evento de SLP; en el 42% de los pacientes en el brazo BV+CHP y en el 55% en el brazo CHOP. La mediana de SLP por RCI en la población ITT fue de 48,2 meses en el brazo BV+CHP y de 20,8 meses en el brazo CHOP (HR estratificada 0,71; IC 95%: 0,54-0,93, p = 0,011), reducción del 29%

en el riesgo de eventos de SLP por RCI para BV+CHP vs. CHOP. Los resultados de SLP por el investigador fueron similares a los de la SLP por RCI (HR 0,70; IC 95%: 0,53-0,92, p = 0,0096). El HR para SLP fue 0,76 (IC 95%: 0,58-0,99), p = 0,0443. Las tasas de SLP a 1 año fue del 74,0% vs. 62,5% en el brazo BV+CHP vs CHOP, respectivamente y a 2 años fueron del 62,3% vs. 50,9%, respectivamente, respaldando los resultados del análisis primario.

En la tabla 2 se muestran los resultados de la variable primaria de eficacia (SLP por RCI) en la población ITT del estudio ECHELON-2 y en la tabla 3 se muestran los resultados del análisis de subgrupos para la SLP por RCI en la población ITT, sin embargo, este análisis por subgrupos no fue diseñado con poder estadístico debido al limitado número de la muestra por lo que es difícil extraer conclusiones. En la figura 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por RCI en la población ITT.

Tabla 2. Resultados de eficacia de la variable principal del estudio ECHELON-2, SLP por RCI en la población ITT (13).

	A+CHP (N=226)	CHOP (N=226)
Number of subjects with a PFS event, n (%)	95 (42)	124 (55)
Disease progression per Cheson	71 (31)	86 (38)
Death	13 (6)	17 (8)
New therapy ^a	11 (5)	21 (9)
Stratified hazard ratio (95% CI) (A+CHP to CHOP)	0.71 (0.54, 0.93)	
Stratified log-rank P value ^b	0.0110	
Median PFS (months) (95% CI) ^c	48.20 (35.15, -)	20.80 (12.68, 47.57)
25 th , 75 th percentile	8.87, -	4.70, -
Observed min, max	0.03+, 60.06+	0.03+, 60.45+
Censored, n (%)	131 (58)	102 (45)
Estimated progression-free rate (95% CI) ^d at:		
6 months	82.1% (76.4%, 86.6%)	70.8% (64.3%, 76.3%)
12 months	71.7% (65.1%, 77.2%)	58.2% (51.4%, 64.3%)
24 months	61.4% (54.4%, 67.6%)	47.4% (40.6%, 53.8%)
36 months	57.1% (49.9%, 63.7%)	44.4% (37.6%, 50.9%)
Median PFS follow-up (months) (95% CI) ^d	35.91 (32.26, 41.46)	41.79 (36.04, 42.12)

- a New anticancer therapy to treat residual or progressive disease initiated prior to IRF-documented progression per Cheson, including palliative radiotherapy. No subjects had an event due to palliative radiotherapy.
b From stratified log-rank test with stratification factors (ALK-positive sALCL: Yes/No and IPI score: 0-1/2-3/4-5) at randomization.
c PFS rate is estimated using Kaplan-Meier methods and 95% CI is calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).
d Median PFS follow-up is calculated from the Kaplan-Meier method switching the PFS event/censored status, i.e. PFS event as censored and censored as PFS event.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión evaluada por RCI en la población ITT del estudio ECHELON-2 (variable principal de eficacia) (13)

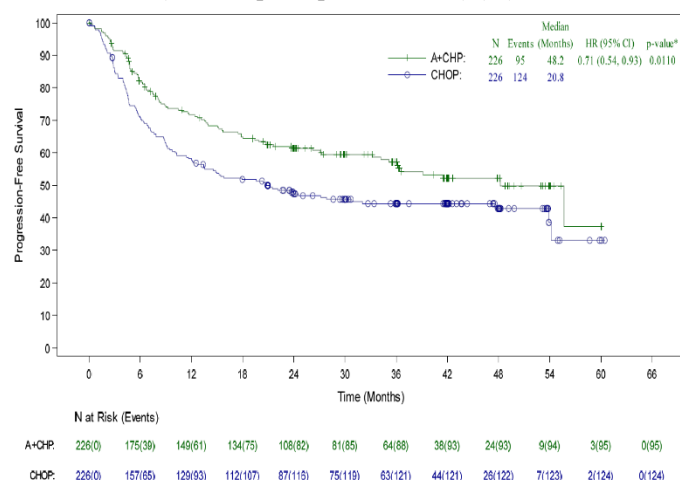
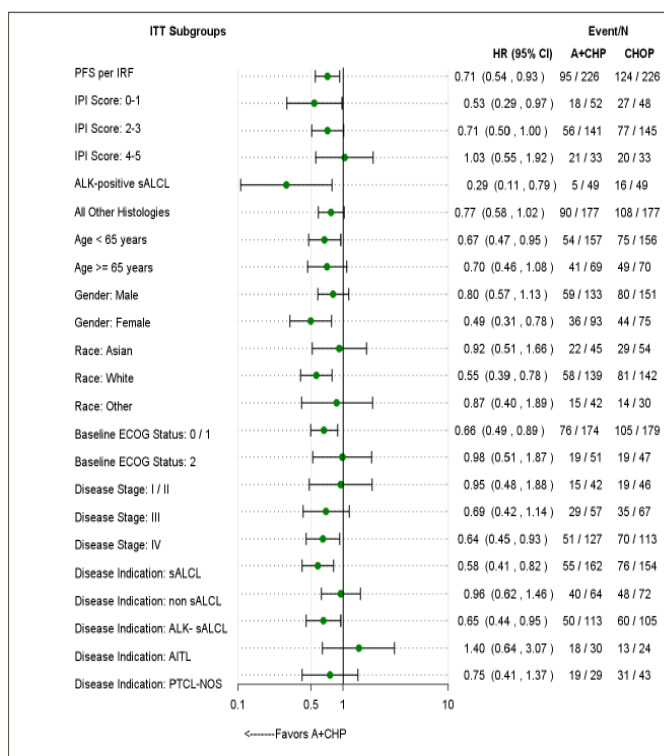


Tabla 3. Análisis de subgrupos para la SLP en la población ITT del estudio ECHELON-2 (13)



HR is calculated from the Cox regression model considering stratification factors at randomization
Source: Figure 14.2.1.23

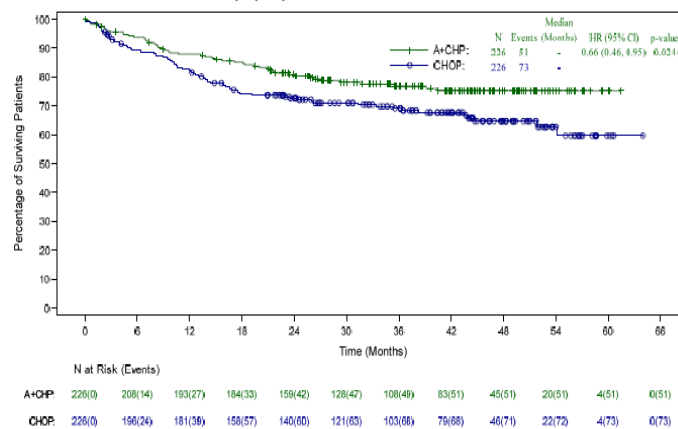
HR is calculated from cox regression model considering stratified factors from randomization.
Stratified HR can not be calculated for race subgroup 'Other' and disease subgroup 'AITL'.
Data snapshot: 20SEP2018
Source: O:\Projects\SGN-35\sg035-0014\CSR_DBL_1374\w\01\outputs\tifs\pgms\F-forest-hr.sas Output: F-forest-pfs-irf-itt.rtf(14OCT18:18:35) Data: adtl, adtte

Los análisis de subgrupos de SLP estratificados por IPI 0-1, edad < 65, sexo femenino, raza blanca, ECOG 0-1, estadio de la enfermedad IV y tipo de LCTP (LACG ALK positivo, LACG ALK negativo) mostraron mejores resultados en los pacientes del brazo BV+CHP en comparación con el brazo CHOP. Los pacientes con LACGs ALK positivo (HR 0,29) serían los que más se beneficiarían.

Al igual que la variable primaria, las variables secundarias clave también beneficiaron al brazo de BV+CHP con respecto al brazo control (régimen de quimioterapia CHOP). A fecha de corte de datos, la mediana de seguimiento para la SG fue de 42,12 meses. No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los brazos de tratamiento (HR estratificada 0,66 (IC 95%: 0,46-0,95), p = 0,0244).

Un total de 72 sujetos (16%) recibieron terapia posterior con BV 10% en el brazo BV+CHP y 22% en el brazo CHOP y las respuestas objetivas fueron alcanzadas por el 57% de los sujetos en el brazo BV+CHP y por el 49% en el brazo CHOP. En la figura 2 se muestra la curva de Kaplan-Meier de SG en la población ITT.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en la población ITT del estudio ECHELON-2 (variable secundaria de eficacia) (13)



Al final del tratamiento, la tasa de RC por evaluación RCI fue del 68% (IC 95%: 61,2-73,7) en los pacientes del brazo BV+CHP en comparación con el 56% (IC 95%: 49,0-62,3) en los pacientes del brazo CHOP (p = 0,0066). La mediana de duración de la RC fue similar en ambos brazos de tratamiento (52,70 meses [rango, 0,03+ a 57,46+] en el brazo de BV+CHP y de 49,94 meses [rango, 0,03+ a 57,43+] en el brazo de CHOP). En el subgrupo de pacientes que presentaban otras histologías diferentes al LACGs no hubo diferencias en la tasa de RC entre el brazo BV+CHP y CHOP (59,4% vs 61,1%).

La TRO por RCI al final del tratamiento fue del 83% (77,7-87,8) en los pacientes en el brazo BV+CHP en comparación con el 72% (65,8-77,9) en el brazo CHOP (p = 0,0032). La duración media de la respuesta objetiva fue similar en ambos brazos de tratamiento (52,70 meses [rango, 0,03 a 57,46+] en el brazo BV+CHP vs. 51,35 meses [rango, 0,03+ a 57,86+] en el brazo CHOP). La TRO en pacientes sin histología de LACGs fue del 71,9% en el brazo BV+CHP frente al 75% en el brazo CHOP.

En cuanto a la incidencia de anticuerpos antibrentuximab (AAB) y su efecto en la SLP (variable secundaria), las muestras para la determinación de AAB estuvieron disponibles para 205 pacientes de los 226 del brazo BV+CHP. La mayoría de los pacientes presentaban AAB negativo al inicio del estudio (81%) y la mayoría seguían siendo negativos en visitas posteriores. El 24% dieron positivo para AAB en cualquier visita posterior al inicio del estudio; 40 sujetos que fueron AAB negativos al inicio del estudio y 9 que fueron AAB positivos al inicio del estudio. De los 49 sujetos con AAB positivo, el 96% fueron transitoriamente positivos para AAB y el 4% fueron persistentemente positivos para AAB. No se observaron diferencias notables entre las curvas de SLP o los resultados de SLP para los pacientes con AAB negativo y transitoriamente AAB positivo. Cinco sujetos en el brazo BV+CHP dieron positivo para anticuerpos neutralizantes (nAAB) contra brentuximab vedotina. Los 5 pacientes tuvieron una respuesta objetiva, aunque 2 progresaron posteriormente.

El 63% de los pacientes en el brazo BV+CHP y el 64% en el brazo CHOP, utilizaron recursos médicos (variable secundaria). La mediana de días hospitalizados por paciente fue 28 y 29 días respectivamente. En el brazo BV+CHP la razón más frecuente de hospitalización se relacionó con un EA del tratamiento.

Los resultados de los cuestionarios de calidad de vida mostraron para EORTC QLQ C-30 puntuaciones numéricamente más bajas en el brazo BV+CHP en comparación con el brazo CHOP, pero no

hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos de tratamiento en la puntuación total. El impacto del tratamiento en la sintomatología no se puede valorar debido a la ausencia de una herramienta validada.

Se analizaron la SLP por RCI, SG, mejor respuesta global y respuesta al final del tratamiento, así como la seguridad, en función de que los pacientes hubieran recibido o no trasplante de células hematopoyéticas (TCH) posterior en la población de ITT, en ambos brazos de tratamiento. Un total de 50 pacientes (22%) en el brazo BV+CHP vs. 39 pacientes (17%) en el brazo CHOP recibieron TCH como tratamiento de consolidación después de la finalización del tratamiento del estudio. La radioterapia como tratamiento de consolidación la recibieron 14 sujetos (6%) en el brazo BV+CHP vs. 6 sujetos (3%) en el brazo CHOP.

De 219 pacientes que experimentaron un evento de SLP, 189 tuvieron un evento de SLP distinto de la muerte. Un 25% de pacientes del grupo BV+CHP recibieron tratamiento anticanceroso sistémico posterior para tratar la enfermedad residual o progresiva frente a un 42% en el brazo con CHOP y brentuximab vedotina fue el tratamiento anticanceroso posterior más utilizado en ambos brazos. A pesar de que BV se administró como terapia posterior en el brazo control, se observó una mejora estadísticamente significativa de la SG en el brazo de tratamiento BV+CHP.

Se realizaron análisis exploratorios de eficacia por expresión de CD30, no observándose diferencias en la SLP. En cuanto a relación de la expresión de CD30 y la respuesta general y la duración de la respuesta en pacientes sin LACGs, en los subtipos AITL y LCTPNOS, se observó RC al final del tratamiento y RC duraderas en pacientes tratados con BV+CHP, incluso en pacientes con baja expresión de CD30. Se observaron resultados similares en los pacientes que recibieron CHOP.

En el análisis según el estadio de la enfermedad, en los pacientes con estadio I y II la mediana de la SLP por RCI en la población ITT fue de 55,66 meses (IC 95%: 23,72-55,66) para el brazo BV+CHP y sin datos (IC 95%: 15,80-sin datos) en el brazo CHOP (HR estratificada 0,95; IC 95%: 0,48-1,88, $p=0,8755$), en los pacientes con estadio III, la mediana de SLP por RCI en la población ITT fue de 36,14 meses en el brazo BV+CHP y de 23,72 meses en el brazo CHOP (HR estratificada 0,69; IC 95%: 0,42-1,14, $p=0,1416$) y en los pacientes en estadio IV, la mediana de SLP por RCI en la población ITT fue de 48,20 meses en el brazo BV+CHP y de 10,25 meses en el brazo CHOP (HR estratificada 0,64; IC 95%: 0,45-0,93, $p=0,173$).

En el ensayo ECHELON-2 se incluyeron pacientes de hasta 85 años. Los resultados de SLP por RCI según los grupos de edad fueron consistentes con los de la población ITT (grupo de edad <65 años: HR 0,67; grupo de edad ≥ 65 años HR 0,70).

Subgrupo de pacientes con LACGs

La mediana de edad de los pacientes con LACGs fue de 54 años (rango, 18 a 83 años), el 23% eran ≥ 65 años, el 71% varones, el 68% presentaban LACGs ALK negativo. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 0,9 meses (rango, 0-10). El 48% de los pacientes se encontraban en estadio IV y el 30% en estadio III, con un IPI de 2 en el 39% de los pacientes.

Los resultados de la variable secundaria SLP por RCI en pacientes con LACGs confirmada centralmente, mostraron una mediana de 55,7 meses (IC 95% 48,2-NE) en el grupo BV+CHP y de 54,2 meses (IC 95%: 13,4-NE) en el grupo CHOP (HR estratificada: 0,59; IC 95%: 0,42-0,84, $p = 0,0031$), reducción estadísticamente significativa del 41% en el riesgo de eventos de SLP para BV+CHP vs. CHOP.

Se realizaron análisis de subgrupos en pacientes con LACGs diagnosticado localmente (18). La mediana de SG en pacientes con LACGs no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento, con el 18% de eventos en el brazo BV+CHP y del 29% en el brazo CHOP. La hazard ratio (HR) estratificada para la SG fue de 0,54 (IC 95%: 0,34-0,87), una reducción del 46% del riesgo de eventos de SG de BV+CHP frente a CHOP. Al final del tratamiento, la tasa de RC según la evaluación del CRI fue de 71,0% en pacientes del grupo BV+CHP en comparación con el 53,2% en pacientes del grupo CHOP, con una diferencia del 17,7% (IC 95%: 7,2%-28,3%). Al final del tratamiento, la TRO según la evaluación del CRI fue de 87,7% en pacientes del grupo BV+CHP en comparación con el 70,8% en pacientes del grupo CHOP, con una diferencia del 16,9% (IC 95%: 8,1%-25,7%). En el subgrupo de pacientes con LACGs ALK positivo y LACGs ALK negativo, la HR estratificada para SLP según el CRI fue de 0,29 (IC 95%: 0,11; 0,79) y 0,65 (IC 95%: 0,44; 0,95), respectivamente (18).

Los resultados de las variables de eficacia en el subgrupo de pacientes con LACGs a fecha de corte de datos de 15-agosto-2018 se muestran en la tabla 4. La SLP por RCI en pacientes con LACGs confirmado centralmente fue una variable secundaria previamente especificada. En la figura 3 se muestra la curva de Kaplan-Meier de SLP evaluada por RCI en el subgrupo de pacientes con LACGs y en la figura 4 la curva de Kaplan-Meier de SG en el subgrupo de pacientes con LACGs.

Tabla 4: Resultados de eficacia en pacientes con LACGs sin tratamiento previo (BV 1,8 mg/kg en el día 1 de un ciclo de 3 semanas) (18)

	ADCETRIS + CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
SLP por CRI		
Número de pacientes con un evento de SLP, n (%)	56 (34)	73 (48)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	55,66 (48,20, NE)	54,18 (13,44 NE)
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,59 (0,42, 0,84)	
Valor de p ^c	0,0031	
SLP estimada (IC 95%)^d en:		
6 meses	88,0% (81,8%, 92,2%)	68,4% (60,3%, 75,2%)
12 meses	78,7% (71,4%, 84,4%)	60,3% (51,9%, 67,6%)
24 meses	68,4% (60,4%, 75,2%)	53,9% (45,5%, 61,5%)
36 meses	65,5% (57,1%, 72,7%)	50,2% (41,6%, 58,1%)
SG^e		
Número de fallecimientos (%)	29 (18)	44 (29)
Mediana de SG, meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,54 (0,34, 0,87)	
Valor de p ^{c,f}	0,0096	
Tasa de RC^g		
% (IC 95%)	71% (63,3%, 77,8%)	53% (45,0%, 61,3%)
Valor de p ^h	0,0004	
TROⁱ		
% (IC 95%)	88% (81,6%, 92,3%)	71% (62,9%, 77,8%)
Valor de p ^h	< 0,0001	

RC = remisión completa; CRI = comité de revisión independiente; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; SLP = supervivencia libre de progresión.

a La SLP según CRI se calcula a través de los pacientes con LACGs confirmado centralmente, con n = 163 pacientes en el grupo A+CHP y n = 151 en el grupo CHOP. La SG, la RC y la TRO se calculan a través de pacientes con LACGs diagnosticado localmente.

b El hazard ratio (A+CHP/CHOP) y los intervalos de confianza del 95% se basan en un modelo de regresión estratificado de riesgos proporcionales de Cox con factores de estratificación (LACGs ALK positivo frente a todos los demás y la puntuación del

índice pronóstico internacional [IPI] en el momento basal). El hazard ratio < 1 favorece al grupo A+CHP.

c El valor de p se calculó usando la prueba de rango logarítmico (long-rank) estratificado.

d La tasa de SLP se calculó mediante los métodos Kaplan-Meier y el IC 95% se calculó mediante el método de transformación log-log complementario.

e La mediana de seguimiento de SG del grupo ADCETRIS+CHP fue de 38,5 meses; en el grupo CHOP fue de 41,0 meses.

f El valor de p no está ajustado a la multiplicidad.

g Respuesta al final del tratamiento según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional de 2007

h El valor de p se calculó mediante la prueba estratificada de Cochran-Mantel- Haenszel

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por RCI en la población con LACGs del estudio ECHELON-2 (BV+CHP vs. CHOP) (18)

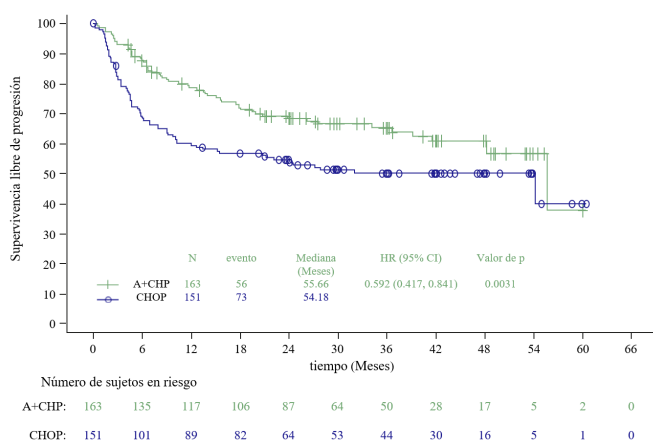
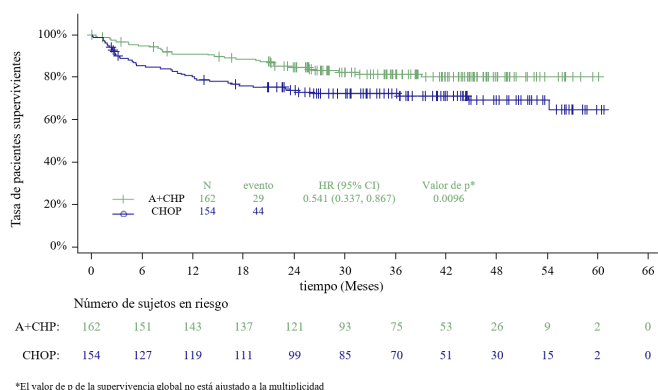


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en la población con LACGs del estudio ECHELON-2 (BV+CHP vs. CHOP) (18)



Los resultados de SLP para los subgrupos LACGs ALK positivo y LACGs ALK negativo, se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con LACGs ALK positivo y ALK negativo sin tratamiento previo (BV 1,8 mg/kg en el día 1 de un ciclo de 3 semanas) (13)

SLP por RCI	BV+CHP	CHOP
LACGs ALK positivo	n=49	n=49
Número de pacientes con un evento de SLP, n (%)	5 (10)	16 (33)
Mediana de seguimiento de SLP, meses (IC 95%)	35,61 (29,50-41,89)	37,49 (30,39-42,09)

Mediana de SLP, meses (IC 95%)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)
Hazard ratio (IC 95%) ^a	0,29 (0,11-0,79)	
Valor de p ^b	0,0100	
SLP estimada en:		
6 meses	93,6%	73,5%
12 meses	89%	69,4%
48 meses	89%	66,9%
LACGs ALK negativo	n=113	n=105
Número de pacientes con un evento de SLP, n (%)	50 (44)	60 (57)
Mediana de seguimiento de SLP, meses (IC 95%)	35,88 (29,83-36,14)	36,04 (29,93-43,07)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	48,20 (23,72-NE)	15,44 (9,03-NE)
Hazard ratio (IC 95%) ^a	0,65 (0,44-0,95)	
Valor de p ^b	0,0235	
SLP estimada en:		
6 meses	85,5%	65,9%
12 meses	74,2%	55,1%
48 meses	50,4%	40,5%

Abreviaturas: BV+CHP: brentuximab vedotina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona; CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); NE: no estimable; SLP: supervivencia libre de progresión; RCI: revisión central independiente; IC: intervalo de confianza

a El hazard ratio (BV+CHP/CHOP) y los IC 95% se basan en un modelo de regresión estratificado de riesgos proporcionales de Cox. El hazard ratio < 1 favorece al grupo BV+CHP.

b El valor de p se calculó usando la prueba de rango logarítmico (long-rank) estratificado.

Los resultados de SLP por RCI por histología se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: Resumen del análisis del modelo jerárquico bayesiano de SLP por RCI por histología del estudio ECHELON-2 (13)

Disease Subtype	Events/N	Naïve Subtype Results		Bayesian Shrinkage Estimates	
		Hazard Ratio	95% CI	Hazard Ratio	95% Credible Interval
ALK+ sALCL	21/98	0.29	(0.11, 0.79)	0.55	(0.21, 0.88)
ALK- sALCL	110/218	0.65	(0.44, 0.95)	0.68	(0.49, 0.92)
PTCL-NOS	50/72	0.75	(0.41, 1.37)	0.71	(0.50, 1.08)
AITL	31/54	1.40	(0.64, 3.07)	0.87	(0.57, 1.92)
ATLL	4/7	0.76	(0.10, 5.51)	0.70	(0.33, 1.49)

AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma; ALK- anaplastic lymphoma kinase-negative; ALK+ anaplastic lymphoma kinase-positive; ATLL adult T-cell leukemia lymphoma; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival; PTCL-NOS: peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; sALCL: systemic anaplastic large-cell lymphoma.

Seguridad (13)

Los datos de seguridad de brentuximab vedotina en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BV+CHP) proceden del estudio pivotal ECHELON-2. La mediana de ciclos recibidos fue de 6 (rango, 1-8 ciclos).

Las modificaciones de dosis permitidas incluyeron retrasos y reducciones de dosis, también se permitieron suspensiones temporales de dosis para ciclofosfamida y doxorubicina y suspensiones permanentes de un componente para el resto del estudio. Los ajustes de dosis no planificados se consideraron interrupciones tempranas del tratamiento o errores de dosis. En el brazo BV+CHP un 26% de los pacientes retrasó la administración del ciclo por efectos adversos (EA) (26% cada uno: BV, ciclofosfamida y doxorubicina), en un 9% se redujo la dosis de BV por EA, un 8% redujo la dosis de ciclofosfamida y un 8% de doxorubicina. En el brazo CHOP los retrasos en la dosis por EA ocurrieron en el 12% de los pacientes (12% cada uno: ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina), y las reducciones de la dosis por EA se informaron en el 11% (11% cada uno:

ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina). Los EA notificados incluidos en el análisis de seguridad ocurrieron durante o después de la primera dosis del régimen farmacológico hasta 30 días después de la última dosis de cualquier componente del régimen farmacológico. La incidencia general y el perfil de EA para los brazos de tratamiento BV+CHP y CHOP fue similar, independientemente del número de ciclos de tratamiento recibidos (≤ 6 versus > 6 ciclos).

En el ensayo ECHELON-2, casi todos los pacientes experimentaron un EA de cualquier grado en ambos brazos de tratamiento (99% BV+CHP vs. 98% CHOP) y EA relacionados con el tratamiento (89% brentuximab vedotina o 91% vincristina). Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes ($\geq 10\%$) en el brazo BV+CHP vs. brazo CHOP fueron: neuropatía sensorial periférica (44% vs. 38%), neutropenia (34% vs. 30%), náuseas (32% vs. 27%), estreñimiento (21% vs. 22%), diarrea (38% vs. 20%), alopecia, pirexia y vómitos.

Se observaron EA gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) en mayor proporción en el brazo BV+CHP que en el brazo con CHOP, y un mayor uso de antieméticos (48% ondansetrón en el brazo BV+CHP vs. 40% en el brazo de CHOP). La diarrea se informó con mayor frecuencia en los pacientes del brazo BV+CHP (38% BV+CHP vs. 20% CHOP, en el 16% de los pacientes estuvo relacionada con BV y en el 7% con vincristina) y diarrea de grado ≥ 3 (6% brazo BV+CHP y 1% brazo CHOP), sin embargo, no condujo a un retraso o reducción de la dosis o a la suspensión del tratamiento.

Los EA de grado ≥ 3 se informaron en el 66% de los pacientes del brazo BV+CHP y en el 65% del brazo CHOP y EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento en el 52% vs. 46%, respectivamente. Los EA de grado ≥ 3 informados para al menos el 5% de los pacientes en el grupo BV+CHP vs. grupo CHOP fueron neutropenia (35% vs. 34%), neutropenia febril (18% vs. 15%), anemia (13% vs. 10%), leucopenia (7% vs. 6%), diarrea (6% vs. 1%), trombocitopenia (6% vs. 4%) y neumonía (5% vs. 2%) y un 5% LACGs en el brazo CHOP por vincristina (13). En ambos brazos del estudio, los EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento informados para $\geq 10\%$ de los sujetos fueron neutropenia (30% con BV y 27% con vincristina) y neutropenia febril (16% con BV y 12% con vincristina). De los 147 sujetos que tenían EA de grado ≥ 3 en el brazo BV+CHP, 62 (42%) tuvieron EA de grado 4 y 8 casos (4%) tuvieron EA de grado 5 (fatales). En el brazo de CHOP, de los 146 sujetos que tenían EA de grado 3 o superior, 63 (43%) tuvieron eventos de grado 4 y 16 casos (7%) tuvieron eventos de grado 5 (fatales). Tanto en el brazo BV+CHP como en el brazo CHOP, el EA de grado 4 más común fue la neutropenia, que ocurrió en 46 sujetos (21%) en el brazo BV+CHP vs. 47 sujetos (21%) en el brazo CHOP.

Los EA graves (EAG) relacionados con el tratamiento se informaron en el 39% del brazo BV+CHP y en el 38% del brazo CHOP, 26% con BV y 20% con vincristina. La neutropenia febril (14% de los pacientes en el brazo BV+CHP y 12% de los pacientes en el brazo CHOP) fue el EAG más comúnmente reportado en los brazos de tratamiento. Los EAG informados con mayor frecuencia en el grupo BV+CHP fueron neutropenia febril (14%), neumonía (5%), pirexia (4%) y neutropenia (4%), los demás EAG se informaron para $\leq 2\%$ de los sujetos en el brazo BV+CHP. Un 20% fueron EAG relacionados con vincristina en el brazo CHOP. Los EAG relacionados con BV que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos del brazo BV+CHP fueron neutropenia febril (11%), neumonía (4%) y neutropenia y sepsis (2% cada uno); todos los otros EAG relacionados con BV ocurrieron en $< 2\%$ de los sujetos. Los EAG relacionados con vincristina que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos en el brazo CHOP y fueron neutropenia febril (10%) y neutropenia

(2%); todos los otros EAG relacionados con vincristina ocurrieron en $< 2\%$ de los sujetos.

Se informó una mayor proporción de EA de grado 5 que ocasionaron la muerte en el brazo CHOP que en el de BV+CHP (4% BV+CHP vs. 7% CHOP). A la fecha de corte de datos del 15 de agosto de 2018, se habían informado 123 muertes; 50 en el brazo BV+CHP (36 se relacionaron con la enfermedad, 10 no estuvieron relacionadas con la enfermedad y en 4 era desconocida) y 73 en el brazo CHOP (58 relacionadas con la enfermedad, 7 no relacionadas con la enfermedad y en 8 era desconocida). Un paciente adicional en el grupo BV+CHP murió después de la aleatorización, pero antes de recibir el tratamiento del estudio. Un total de 21 pacientes (5%) murieron dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier componente del régimen de tratamiento; 8 (4%) en el brazo BV+CHP y 13 (6%) en el brazo CHOP. Además, 3 pacientes en el brazo de CHOP murieron por EA de grado 5 en los 30 días de la última dosis de CHOP. Aproximadamente la mitad de las muertes dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de cualquier componente del régimen de tratamiento estuvieron relacionadas con la enfermedad (21/11; 52%). En ambos brazos de tratamiento, la mayoría de las muertes reportadas ≥ 30 días de la última dosis de cualquier componente del régimen de tratamiento estaban relacionadas con la enfermedad (32/42 (76%) en el brazo BV+CHP y 51/60 (85%) en el brazo CHOP). En los pacientes del brazo BV+CHP, los EA que ocasionaron la muerte fueron insuficiencia renal aguda, paro cardíaco, neumonía por aspiración, cavitación pulmonar, sepsis y fibrilación ventricular. En el brazo CHOP, el linfoma anaplásico de células T grandes fue el EA más frecuente que ocasionó la muerte (8 casos), seguido de sepsis y fallo multiorgánico.

Los efectos adversos de especial interés incluyeron neuropatía periférica, neutropenia febril, neutropenia y otras anomalías hematológicas (anemia, trombocitopenia), hepatotoxicidad, infecciones y neoplasias secundarias.

Un 11% de los pacientes en cada brazo presentaba neuropatía periférica preexistente. Durante el tratamiento se comunicó neuropatía periférica en un 52% de los pacientes del brazo BV+CHP y en el 55% de los pacientes del brazo CHOP, siendo mayoritariamente de grado 1 de gravedad, su instauración y gravedad presentó un patrón de instauración acumulativa o progresiva. Su manejo se realizó mediante el retraso de tratamiento y la reducción de dosis a 1,2 mg/kg. La frecuencia y gravedad de la neuropatía periférica relacionada con el tratamiento fue similar en los brazos de tratamiento (50% brazo BV+CHP y 49% brazo CHOP). En un 15% brazo BV+CHP vs. 12% CHOP los EA de neuropatía periférica fueron de grado ≥ 2 , fueron de grado 3 en el 4% de los pacientes del brazo BV+CHP y en el brazo CHOP y sólo se comunicó un EA de grado 4 en un paciente del brazo BV+CHP. La neuropatía periférica condujo a la interrupción del tratamiento en el 1%, reducciones de dosis en el 7% y retrasos en la dosis en $< 1\%$ de los pacientes. En el momento de la última evaluación, el 64% que experimentó neuropatía periférica tenía resolución o mejoría de los síntomas (54% en el brazo BV+CHP y 65% en el brazo CHOP). La mediana del tiempo desde el inicio hasta la resolución o la mejoría de la neuropatía periférica fueron de 19 semanas (rango de 0 a 205 semanas). La neuropatía periférica (sensorial y motora) resultó en una modificación de la dosis en el 7%, y fue principalmente reducciones de dosis (5% y 2% de los pacientes del brazo BV+CHP y CHOP respectivamente por neuropatía sensorial periférica y en el 2% vs. 4% por neuropatía motora periférica, respectivamente). Dos sujetos en cada brazo interrumpieron el tratamiento debido a neuropatía sensorial periférica. La mediana de tiempo del inicio de la neuropatía periférica fue de 9,1 semanas (rango, 0-21 semanas) para

el brazo BV+CHP y de 6,1 semanas (rango, 0-24 semanas) para el brazo CHOP.

La neutropenia febril se comunicó en el 18% de los pacientes del brazo BV+CHP y en el 15% de los pacientes del brazo CHOP. Se modificó la dosis por neutropenia en el 7% de los pacientes del brazo BV+CHP y en el 5% del brazo CHOP, siendo los retrasos en la dosis en el 5% vs. 4%, respectivamente, pero no fueron motivo de suspender el tratamiento. Esta neutropenia fue típicamente de corta duración y manejable con el retraso de tratamiento y el uso de factores de crecimiento en algunos casos. La neutropenia febril fue de grado 3 en el 88% de los pacientes del brazo BV+CHP y en el 79% del brazo de tratamiento estándar (CHOP), con modificaciones de dosis en el 2-3% de los pacientes, los EA de grado 4 ocurrieron en el 12% del brazo BV+CHP y en el 18% del brazo CHOP. La mediana de tiempo para el inicio de la neutropenia febril fue de 1,9 semanas con BV+CHP vs. 1,6 semanas con CHOP (en el primer ciclo de tratamiento en ambos brazos). A excepción de un paciente en el brazo CHOP en el que la neutropenia febril fue de grado 5, en los demás pacientes la neutropenia febril se resolvió. Según protocolo se permitió la administración profiláctica de factores estimulantes de granulocitos (G-CSF). La profilaxis primaria de G-CSF se administró a 75 pacientes (34%) en el brazo de tratamiento BV+CHP y en 61 (27%) en el brazo de CHOP. Se informó neutropenia febril en cualquier momento durante el tratamiento para el 16% de los pacientes con BV+CHP que recibieron profilaxis primaria con G-CSF en comparación con el 20% de los que no recibieron profilaxis primaria con G-CSF. Se informaron resultados similares para el brazo CHOP (11% vs. 16%). Hubo neutropenia de grado ≥ 3 en el 13% de los pacientes con BV+CHP que recibieron profilaxis primaria de G-CSF vs. el 45% de los pacientes que no recibieron profilaxis primaria de G-CSF. La profilaxis primaria de G-CSF generalmente se asoció con un mejor perfil de seguridad independientemente de la edad.

La anemia y la trombocitopenia en el grupo BV+CHP fueron algo más frecuentes en el brazo BV+CHP que en el de CHOP, en general, comparables entre los brazos de tratamiento. Otros EA de interés fueron la hepatotoxicidad, las infecciones y las neoplasias secundarias. La mayoría de los acontecimientos de hepatotoxicidad fueron elevaciones de las enzimas hepáticas que no ocasionaron la suspensión del fármaco del estudio. Las infecciones relacionadas con el tratamiento ocurrieron en el 18% de los pacientes del brazo BV+CHP y en el 23% del brazo CHOP, siendo graves en el 17% vs. 11% de los pacientes, respectivamente y en 2 pacientes en el brazo BV+CHP y 3 pacientes en el brazo CHOP causaron la muerte. Los tumores malignos secundarios ocurrieron en 9 pacientes tratados con BV+CHP (neoplasia maligna, LCTP-NOS, micosis fungoides, síndrome mielodisplásico, cáncer papilar de tiroides, tumor hemorrágico y metástasis cerebrales) y en 12 pacientes tratados con CHOP (LACT, leucemia aguda, metástasis óseas, linfoma no Hodgkin y micosis fungoide).

Las anomalías hematológicas en pacientes en tratamiento con BV+CHP de grado 3 y 4 ocurrieron respectivamente en el 28% y 2% de los pacientes, y en el brazo CHOP en el 31% y 4%, respectivamente. Los EA de grado 3 en el brazo BV+CHP vs. brazo CHOP fueron linfopenia (22% vs. 25%), neutropenia (6% vs. 7%), leucopenia (5% vs. 9%) y anemia (4% vs. 6%). Los EA de grado 4 en el brazo BV+CHP vs. brazo CHOP fueron linfopenia (1% vs. 2%) y neutropenia (1% vs. 2%). Las alteraciones bioquímicas en pacientes en tratamiento con BV+CHP de grado 3 y 4 ocurrieron respectivamente en el 9% y 3% de los pacientes, y en el brazo CHOP en el 9% y 1%, respectivamente. Los EA de grado 3 en el brazo BV+CHP vs. brazo CHOP fueron hiperglucemia (3% vs. 3%), hiponatremia (2% vs. 3%), hipofosfatemia (2% vs. 1%),

hipopotasemia (1% vs. 1%), elevación de alanino aminotransferasa (1%) e hipoalbuminemia (1% vs. 1%)

Los EA que llevaron a suspender el tratamiento del estudio se informaron en una proporción similar (6% BV+CHP y 7% CHOP), estando relacionados con el tratamiento en el 4% BV+CHP vs. 3% CHOP. Un 2% de pacientes del brazo BV+CHP interrumpieron el tratamiento con BV y un 2% en el brazo CHOP interrumpieron el tratamiento con vincristina por EA. Un 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a neuropatía sensorial periférica, los demás fueron $< 1\%$. A los pacientes que suspendieron BV o vincristina por EA se les permitió continuar recibiendo los otros agentes del esquema de tratamiento. En un 26% de los pacientes del brazo BV+CHP se retrasó el tratamiento con BV por EA, y en un 12% de los pacientes del brazo CHOP, se retrasó la dosis de vincristina. Los motivos más frecuentes para el retraso de la dosis en el brazo BV+CHP fueron: neutropenia (5%), neumonía (3%) y pirexia (2%). Los motivos más frecuentes para el retraso de la dosis de vincristina en el brazo CHOP fueron neutropenia (4%) y leucopenia y pirexia (2% cada una). La reducción de la dosis de BV por EA se informaron en el 9% de los pacientes del brazo BV+CHP y la de vincristina en el 11% de los pacientes del brazo CHOP. Los motivos más frecuentes para la reducción de la dosis de BV en el brazo BV+CHP fueron la neuropatía sensorial periférica (5%) y la neuropatía motora periférica (4%), y en el brazo CHOP fueron la neuropatía sensorial periférica (2%) y la neutropenia febril (1%). En 29 pacientes se suspendió el tratamiento por EA (14 (6%) el brazo BV+CHP y 15 (7%) del brazo CHOP), dos pacientes en cada brazo interrumpieron el tratamiento debido a la neuropatía sensorial periférica.

Inicialmente no se administró premedicación para prevenir las reacciones relacionadas con la infusión, sólo los pacientes con reacciones posteriores recibieron premedicación en los siguientes ciclos de tratamiento. Un 4% de los pacientes en el brazo BV+CHP y un 6% en el brazo CHOP tuvieron reacciones relacionadas con la infusión, siendo principalmente de grado < 3 en severidad (80% y 100% en los pacientes en los brazos BV+CHP y CHOP, respectivamente). Las reacciones a la infusión ocurrieron en el 2% de los pacientes por BV, en el 1% por vincristina, en el 3% por ciclofosfamida y en el 3% por doxorubicina. Ninguno de los pacientes que presentó reacciones a la infusión con BV dio positivo a AAB al inicio del estudio.

No se espera un diferente perfil de seguridad según los subtipos de LCTP del estudio ECHELON-2 (LACGs, PTCL-NOS, AITL y EATL), pero el limitado tamaño de la muestra no permite sacar conclusiones válidas al respecto.

No se observaron diferencias en seguridad entre los pacientes AAB positivos y negativos, si bien el pequeño número de pacientes con persistencia de AAB positivo ($n = 2$) impide la interpretación de los datos.

El perfil de EA en pacientes que recibieron BV+CHP fue comparable al tratamiento con CHOP y es consistente con el perfil de EA conocido para BV en combinación con quimioterapia. No se identificaron nuevas señales de seguridad. No se dispone de información en población pediátrica, mujeres embarazadas o lactantes, ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. En pacientes ≥ 65 años (31% en ambos brazos de tratamiento), la incidencia de EA de grado ≥ 3 , EAG, neutropenia de grado 3, neutropenia febril de grado 3 e infecciones de grado 3 fueron mayores que en pacientes < 65 años, que está en línea con los estudios previos de BV.

DISCUSIÓN

Los LCTP presentan un comportamiento clínico y biológico muy heterogéneo. En la mayoría de los casos la primera línea de

tratamiento es un régimen de poliquimioterapia que incluye antraciclina, siendo el esquema CHOP uno de los más utilizados (20, 21). Sin embargo, a pesar de que se obtiene entre el 70-79% de respuestas globales iniciales, la SG estimada a 5 años es baja (22). Entre los LCTP ganglionares, la distinción entre LACG y otras entidades es necesaria, puesto que conlleva un impacto pronóstico y terapéutico. Además, dentro del LACG es fundamental la distinción entre linfoma anaplásico ALK positivo o negativo. Los casos de LACGs primario ALK positivo suelen responder bien a la quimioterapia y tienen mejor pronóstico que los ALK negativos. La SG estimada a los 5 años está en torno al 70% para el LACG ALK positivo; 49% para el LACG ALK negativo; 32% para el LCTP-NOS y LTAI (23); 42% y 9%, para el linfoma extraganglionar T/NK nasal y extranasal, respectivamente; 64% para el linfoma T subcutáneo paniculítico; 20% para el EATL; 14% para ATLL (24) y, del 7% para el linfoma T hepatoesplénico gamma-delta (3), sin claro beneficio asociado a la administración de antraciclina (23), si bien, regímenes alternativos sin antraciclina no han conseguido mejorar los resultados. Cuando se analiza el impacto del IPI en los distintos subtipos histológicos, la SG para pacientes con LCTP-NOS y LTAI con IPI 0-1 es del 56% y 50%, respectivamente, mientras que aquellos con IPI 4-5 tienen SG del 11% y 25%, respectivamente (25). En el LACG, el IPI también tiene valor pronóstico; así, la SG en los subtipos ALK positivo y ALK negativo es del 90% y 74%, respectivamente, para los pacientes con IPI 0-1, y del 33% y 15%, respectivamente, para aquellos con IPI 4-5 (25).

Los resultados clínicos para los pacientes con LACGs han sido históricamente desfavorables; muchos pacientes no logran la supervivencia o la remisión a largo plazo, y la toxicidad de los regímenes de tratamiento es considerable. Aunque es frecuente una respuesta inicial adecuada al tratamiento, la tasa de recaídas es alta, lo que les confiere un mal pronóstico. Las recaídas son en un alto porcentaje refractarias a poliquimioterapia (26). Con quimioterapia a altas dosis seguida de TACH se pueden obtener tasas de respuesta del 30-40%, pero sólo en pacientes quimiosensibles y candidatos a TACH.

Dado que CD30 se expresa en la membrana de las células en los pacientes con LACG, y que BV promueve la apoptosis de las células con expresión de CD30 (27, 28), se han llevado a cabo ensayos clínicos tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia y tanto en primera línea como en líneas posteriores con BV. En el entorno de primera línea, el ensayo de fase III ECHELON-2 aleatorizado (1:1), doble ciego y con control activo, comparó BV en combinación con CHP con el esquema de quimioterapia CHOP en pacientes con LCTP CD30+ que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad (13). Si bien el diseño del estudio se considera adecuado, al no disponer de estudios aleatorizados que hayan demostrado la superioridad de un esquema de quimioterapia frente a otro y que el régimen de quimioterapia CHOP se puede considerar tratamiento de referencia en primera línea en pacientes con LCTP ganglionar (LCTP-NOS, LTAI y LACG), para la mayoría de los pacientes y en pacientes ≤ 60 años se podría añadir etopósido (CHOEP) ya que diferentes estudios indican un beneficio en SLE de CHOEP sobre CHOP, aunque no en términos de SG (20, 29) (SLE a 3 años del 91,2% con CHOEP frente al 57,15% con CHOP, $p=0,012$) (30). El 70% de los pacientes presentaban LACGs, siendo pequeño el número de pacientes de otros subtipos de LCTP, lo que dificulta la interpretación de los resultados en pacientes que no tienen LACG, y especialmente teniendo en cuenta el beneficio limitado del régimen BV+CHP sobre CHOP en algunos subtipos (13).

La SG a los 5 años en pacientes tratados con CHOP o un esquema similar se sitúa en torno al 37% (31). Diferentes estudios

han intentado mejorar estos resultados con terapias más intensivas o con la introducción de otros fármacos, sin obtener claros beneficios (20, 32, 33, 34). La intensificación del tratamiento no aporta beneficio significativo, por lo que en la actualidad no se recomiendan de forma sistemática.

Las variables primarias y secundarias clave del estudio ECHELON-2 (13) se acordaron en el contexto del asesoramiento científico del CHMP y se consideran apropiadas para evaluar el beneficio de BV+CHP. El régimen de dosificación de brentuximab vedotin (en combinación con CHP) es el mismo que el autorizado en monoterapia (1,8 mg/kg cada 3 semanas) con reducción a 1,2 mg/kg en caso de toxicidad. En la combinación de BV con CHP se omitió vincristina del esquema CHOP para disminuir la toxicidad neurológica (el mecanismo de acción de vincristina y el metabolito MMAE de BV están relacionados).

El estudio ECHELON-2 (13) cumplió con el objetivo primario y todos los objetivos secundarios preespecificados. La SLP (variable primaria) fue superior en el grupo experimental (BV+CHP) que en el grupo control (CHOP) en la población global, según la evaluación realizada por un comité de revisión independiente (mediana de SLP por RCI de 48,2 meses en el brazo BV+CHP y de 20,8 meses en el brazo CHOP; HR estratificada 0,71; IC 95%: 0,54-0,93, $p=0,011$) y se puede considerar clínicamente relevante (diferencia de 27,4 meses). Las tasas de SLP a los 12 meses fueron del 71,7% frente al 58,2% y a los 24 meses del 61,4% frente al 47,4%, respectivamente. En un análisis de sensibilidad de la SLP, el HR fue de 0,76 (IC 95%: 0,58-0,99), $p=0,0443$ con tasas de SLP a 2 años del 62,3% en el brazo de BV+CHP y del 50,9% en el brazo CHOP. La SLP por RCI para pacientes con LACGs confirmado centralmente fue un criterio de valoración secundario clave previamente especificado, siendo la mediana de SLP en este subgrupo de 55,66 meses con BV+CHP y de 54,18 meses con CHOP (HR 0,59; IC 95%: 0,41-0,84, $p=0,0031$), la tasa de SLP para la LACGs a 2 años fue del 68,4% y 53,9%, respectivamente, la tasa de RC al final del tratamiento para la ITT fue del 68% en brazo BV+CHP y 56% en brazo CHOP ($p=0,0066$) mientras que para los pacientes con LACGs fue del 71% vs 53% respectivamente ($p=0,0004$). La TRO para la ITT fue del 83% en el brazo BV+CHP y 72% en el brazo CHOP ($p=0,0032$), superiores y estadísticamente significativas en el grupo de BV+CHP mientras que en el grupo de LACGs fue del 88% vs 71% respectivamente ($p<0,0001$). La mediana de duración de la respuesta fue de 52,7 meses en el brazo BV+CHP y de 51,4 meses en el brazo CHOP, similar en los dos brazos. El análisis de subgrupos confirmó los resultados positivos para los subtipos de LACG. La mediana de SLP no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento en los pacientes con LACGs ALK positivo (HR 0,29; $p=0,01$), y en los pacientes con LACGs ALK negativo fue de 48,2 meses con BV+CHP y de 15,44 meses con CHOP (HR 0,65; $p=0,0235$). En el estudio se incluyeron pacientes en cualquier estadio de la enfermedad, aunque en estadio I se recomienda un ciclo corto de quimioterapia seguido de radioterapia con intención curativa. La mediana de SLP por RCI en el subgrupo de pacientes en estadio I/II fue de 55,66 meses para el brazo BV+CHP (HR estratificada 0,95; IC 95%: 0,48-1,88, $p=0,8755$), no estadísticamente significativa. En el análisis de subgrupos el HR de la SLP fue próximo a 1 (pacientes con enfermedad en estadio I/II, ECOG2, IPI 4-5 y pacientes asiáticos), que puede ser debido al pequeño número de sujetos en estos subgrupos.

La SG, un criterio de valoración secundario clave en el estudio ECHELON-2 (13), también fue superior en el grupo de BV+CHP que en el grupo de CHOP (mediana de SG no alcanzada en ninguno de los brazos de tratamiento, HR 0,66; IC 95%: 0,46-0,95; $p=0,0244$) con el 27% de los eventos de SG. Este beneficio en SG en primera línea de tratamiento, no se había demostrado previamente en

pacientes con LCTP, si bien, todavía están pendientes los resultados finales de SG que puedan confirmar los resultados del análisis intermedio, que se esperan para el primer trimestre de 2021.

Un 25% de los pacientes del grupo BV+CHP del estudio ECHELON-2 (13) recibieron terapia anticancerígena sistémica posterior para tratar la enfermedad residual o progresiva en comparación con el 42% con CHOP. Brentuximab vedotina fue la terapia anticancerígena posterior más utilizada en ambos brazos (10% pacientes del brazo BV+CHP vs. 22% del brazo CHOP) y la tasa libre de terapia posterior estimada fue mayor en el brazo BV+CHP en comparación al brazo CHOP en el período de 6 a 48 meses. A pesar del uso de BV como terapia posterior en el brazo de control, todavía se observó una ventaja estadísticamente significativa de la SG en el brazo de tratamiento BV+CHP. Recibieron trasplante de células hematopoyéticas (TCH) como consolidación 50 pacientes (22%) tras el tratamiento con BV+CHP y 39 pacientes (17%) tras tratamiento con CHOP. Aunque el papel del TACH en pacientes con LCTP es controvertido, con importante morbimortalidad y sólo se puede realizar a un número muy limitado de pacientes, puede considerarse como consolidación dada la elevada tasa de recidivas de estos linfomas, en pacientes con LCTP-NOS y LTAI (35, 36, 37, 38) excluyendo aquellos con IPI de bajo riesgo; con esta estrategia se obtiene una SLE a los 3 años en torno al 30-50% según las series. El TACH en pacientes con LACG ALK positivo y con IPI elevado podría considerarse y no estaría indicado en pacientes con LCTP-NOS e IPI 0-1. Un problema en los pacientes candidatos a autotrasplante es que casi el 50% de los pacientes no alcanzan RC con el tratamiento de inducción o progresan precozmente (37). Si bien, el TCH puede ser una opción curativa en los LCTP, por lo que se puede plantear en pacientes que no alcanzan RC o que recaen tras una primera línea de tratamiento y todavía mantienen la quimiosensibilidad y están en condiciones de recibirlo, sin embargo, la mayoría de las series publicadas son retrospectivas, e incluyen a menudo pocos casos con diversas histologías y diferentes regímenes de quimioterapia inicial (39, 40, 41), lo que unido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, hace difícil demostrar el beneficio del trasplante en esta situación clínica. Puede ser más importante la respuesta al tratamiento inicial que el hecho de llevar a cabo TACH como consolidación de la primera línea de tratamiento (41). Se han publicado dos metaanálisis con el fin de confirmar el beneficio del TACH como consolidación de la primera línea de tratamiento en pacientes con LCTP. En el primero de ellos (42), se incluyeron estudios publicados entre 1990 y 2012, con seguimiento de al menos 12 meses, donde el TACH formaba parte de la primera línea de tratamiento y con diagnósticos conforme a la clasificación de la OMS, la SG estimada a 5 años fue del 62%, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre pacientes trasplantados y no trasplantados (HR 0,8; IC 95%: 0,31-2,13, I2 77%; p=0,66) y tampoco se hallaron diferencias a la respuesta al esquema de inducción (RC vs. RP). En el segundo metaanálisis se analizaron artículos que incluyeron al menos 5 pacientes adultos con LCTP, sometidos a TACH como consolidación en primera línea o posterior (43), para los pacientes en primera línea, la SG fue del 53,8% en los estudios prospectivos (HR 0,54; IC 95%: 0,32-0,75) frente al 67,9% en los retrospectivos (HR 0,68; IC 95%: 0,56-0,78) y la SLP fue del 32,8% en los estudios prospectivos frente al 55% en los retrospectivos. La mortalidad relacionada con el procedimiento variaba del 2% al 6% en función de si el estudio era prospectivo o retrospectivo. El TACH parece tener un papel similar en rescate de LCTP al que tiene en linfomas agresivos de origen B, con mejores resultados en LACG que en el resto de LCTP y siendo una modalidad de tratamiento útil sólo en situación de quimiosensibilidad (44).

En el estudio ECHELON-2 (13), se realizaron análisis de subgrupos para pacientes con LACGs diagnosticado localmente. Al

final del tratamiento, la tasa de RC por evaluación RCI fue del 71,0% para los pacientes del grupo BV+CHP en comparación con el 53,2% para los pacientes en el grupo CHOP con una diferencia del 17,7% (IC 95%: 7,2%-28,3%). Al final del tratamiento, la TRO por RCI fue del 87,7% en el grupo BV+CHP en comparación con el 70,8% en el grupo CHOP con una diferencia de 16,9% (IC 95%: 8,1%-25,7%). En el subgrupo de pacientes con LACGs ALK positivo y LACGs ALK negativo, la HR estratificada para SLP por RCI fue de 0,29 y de 0,65, respectivamente. No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los brazos de tratamiento, la HR estratificada para la ITT fue 0,66 (IC 95%: 0,46-0,95), p= 0,0244 mientras que para la población LACGs la HR estratificada fue 0,54 (IC 95%: 0,34-0,87), p= 0,0096. Estos resultados sin embargo deben interpretarse con cautela, ya que solo el 34% de los pacientes del brazo BV+CHP había presentado evento en el momento del análisis de SLP en la población LACGs.

El protocolo del estudio ECHELON-2 (13) requería que el 75±5% de los pacientes tuvieran diagnóstico de LACGs y un umbral arbitrario de expresión de CD30 ≥ 10% como definición de positividad de CD30, por tanto, la población de estudio no representa la población objetivo completa de LCTP CD30+. Se estima que el LACGs constituye aproximadamente el 15% de los LCTP, y debido al requisito de protocolo del 75 ± 5%, el LACGs estaba sobrerrepresentado en la población ITT. En particular, el estudio no incluyó un número suficiente de pacientes para concluir sobre el beneficio de BV+CHP en los subtipos de LCTP no LACGs, por ello, la indicación se limitó a los pacientes con LACGs. En este sentido, se propuso la extrapolación de los resultados de pacientes con LACGs a pacientes sin LACGs en función de la expresión de CD30, con un modelo jerárquico bayesiano semiparamétrico (BHM) que se basó en similitudes biológicas y pronósticas de pacientes con cinco subtipos de LCTP (LACGs ALK positivo, LACGs ALK negativo, LCTP-NOS, LTAI y ATLL), el subtipo EATL se excluyó debido al pequeño tamaño de la muestra (n = 3). Las estimaciones de la relación de riesgo en SLP en BHM fueron >1 en diferentes subtipos, lo que en cierta medida respalda el beneficio de BV+CHP sobre CHOP en todos los subtipos histológicos, y fueron consistente en un análisis de sensibilidad en el que se excluyeron pacientes con LACGs ALK positivo del BHM. Sin embargo, análisis adicionales sobre SLP, TRO y duración de la respuesta mostraron que la expresión de CD30 no es predictiva de respuesta a BV+CHP en pacientes sin LACGs, ni que BV induzca un efecto significativo en pacientes con baja expresión de CD30, por lo que CD30 puede no ser un biomarcador adecuado para identificar a los respondedores y permitir considerar extrapolar los resultados a poblaciones subrepresentadas en el estudio. El modelo BHM supone que los efectos modelados en poblaciones más pequeñas (es decir, subtipos de LCTP diferentes al LACGs) son similares a los de poblaciones grandes (es decir, a los pacientes con LACGs) y este supuesto no se considera apropiado, las curvas de Kaplan-Meier actualizadas para SLP y SG por subtipo indican heterogeneidad en el pronóstico y efecto del tratamiento en los subtipos de LCTP CD30+. Además, para predecir con precisión los resultados de las poblaciones LCTP CD30 no incluidas en el estudio, el modelo requiere la suposición de que el rango de efectos en las poblaciones incluidas es representativo de otras poblaciones no incluidas, pero los diferentes subtipos de LCTP tienen una biología de la enfermedad, características clínicas y pronóstico diferentes y el LACGs difiere de otros subtipos en términos de biología, pronóstico y expresión de CD30. Por tanto, al no ser extrapolables los resultados a población general LCTP, ni a otros subtipos de LCTP CD30+, la indicación finalmente aprobada para BV en combinación con CHP ha sido en pacientes con LACGs. Además, la mayoría de los subtipos de LCTP no incluidos en el estudio no serían candidatos a tratamiento con un régimen basado en CHOP según las recomendaciones actuales, por lo tanto, no habría

justificación para la combinación de BV+CHP en estos subtipos (HSTL, EATL, ENKTL).

El perfil de seguridad de BV en combinación con CHP fue similar al esquema CHOP (13) y coherente con el perfil de seguridad conocido para BV en combinación con quimioterapia. No se identificaron nuevas señales de seguridad. Se comunicaron similar proporción de EA (99 vs. 98%), EA de grado ≥ 3 (66 vs. 65%), EAG (39 vs. 38%) y discontinuaciones del tratamiento (6% vs. 7%) en los brazos BV+CHP y CHOP, respectivamente. Hubo 50 muertes en el brazo de BV+CHP y 73 en el brazo CHOP, de las que se consideraron relacionadas con la enfermedad en 36 pacientes (16%) en el brazo BV+CHP y en 58 pacientes (26%) en el brazo CHOP. Las dosis de BV se retrasaron debido a un EA en el 26% y las dosis de vincristina en el 12%. Los EA informados con más frecuencia en ambos regímenes fueron náuseas, neuropatía sensorial periférica, diarrea, neutropenia, estreñimiento, alopecia, pirexia y vómitos, que ocurrieron en más del 25% de los pacientes. Los EA, incluida la neutropenia febril y la neuropatía periférica, fueron similares entre los grupos. La neutropenia de grado 3, la neutropenia febril y las infecciones de grado 3 fueron mayores en ≥ 65 años, si bien, el perfil de EA en pacientes mayores está en línea con los estudios previos de BV. Los EA en los subgrupos de pacientes con LACGs y no-LACGs estuvieron en línea con los de la población global del estudio ECHELON-2 (13). Los datos de seguridad para los subtipos menos representados en el estudio se consideran limitados.

La heterogeneidad de los LACGs y su baja incidencia hace que la disponibilidad de estudios comparativos de tratamiento sea limitada. Se han estudiado diferentes combinaciones con el esquema CHOP, que no están aprobadas. La combinación de CHOP con alemtuzumab fue analizada en estudios de fase II en primera línea (45, 46, 47) en los que se obtuvieron altas tasas de respuesta (60-70%) y elevada incidencia de EA, los estudios de fase III ACT-1 (NCT00646854) y ACT-2 (EudraCT 2007-000821-23) no pudieron alcanzar los tamaños de muestra planificados debido al bajo reclutamiento y recientemente el uso de alemtuzumab ha sido restringido y se han establecido nuevas contraindicaciones y estrictas medidas de monitorización y seguimiento de los pacientes (48). También se ha estudiado la combinación de bortezomib con CHOP en un ensayo clínico de fase II, en pacientes con cualquier subtipo histológico de linfoma T, en el que las respuestas globales alcanzadas en 44 pacientes analizables fueron del 76%, con 65% RC, los pacientes con linfomas NK mostraron un 30% de respuestas, todas completas, y el 50% los pacientes que alcanzaron RC y el 80% de los que alcanzaron respuesta parcial (RP) tuvieron una recidiva, por lo que el balance beneficio-riesgo de este esquema está limitado por la reducida SLP y elevada incidencia de EA (49). Los datos de la combinación de denileukin difitox con CHOP proceden de un ensayo de fase II en pacientes con LCTP y aunque la TRG fue del 65%, tres pacientes fallecieron y otros abandonaron el tratamiento debido a su toxicidad, por lo que tampoco ha progresado la investigación con este fármaco (50). Otros estudios han combinado quimioterapia con los inhibidores de histona deacetilasa (iHDAC), vorinostat en combinación con CHOP (51), belinostat en combinación con CHOP (52) o romidepsina en combinación con CHOP (53) que actualmente tiene un estudio de fase III en curso LYSARC (NCT01796002). El esquema CHOP también se ha combinado con everolimus (54) y con lenalidomida (55, 56), y se está llevando a cabo un estudio multicéntrico de fase II para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de romidepsina y lenalidomida en pacientes con LCTP no tratados previamente que no son candidatos a quimioterapia (NCT02232516). Pralatrexato en primera línea de tratamiento ha sido estudiado en un ensayo fase II abierto (57) frente a CEOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), en el que se incluyeron 34 pacientes. La TRG observada fue del 70%, con 52% RC, y la SLP y SG a 2 años

fueron del 39 y del 60% respectivamente, en términos globales, siendo superiores a las de aquellos pacientes que se sometieron a TACH tras la inducción frente a los que no (64/80% vs. 17/44%). A pesar de la buena tasa de RC, no parece que haya un efecto beneficioso a más largo plazo, por lo que, por el momento, los estudios con pralatrexato junto con COEP en primera línea no han continuado. Bendamustina presenta actividad en varios tipos de linfomas incluyendo los LCTP, en el ensayo de fase II BENTLEY (58) que incluyó a 60 pacientes con LCTP (principalmente LTAI y LCTP-NOS) y linfomas T cutáneos, la TRG fue del 50% (28% RC), sin embargo, la mediana de duración de la respuesta fue de solo 3,5 meses y con neutropenia, trombopenia e infecciones de grado 3-4. Con crizotinib, inhibidor de la fosforilación de ALK, se han obtenido tasas de SLE y SG a 2 años del 63,7% y 72,7%, respectivamente (59) y ceritinib, inhibidor ALK, de segunda generación en estudios de fase I ha mostrado altas tasas de respuestas en pacientes pediátricos y adulto (60).

CONCLUSIÓN

El ensayo clínico de fase III ECHELON-2 es el primer estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo, realizado en pacientes con LCTP CD30+ (incluyendo el subtipo LACGs) que ha mostrado un beneficio en SLP de BV en combinación con CHP frente al tratamiento de quimioterapia estándar actual CHOP en primera línea. El estudio cumplió su objetivo principal, demostrando una mejoría estadísticamente significativa en la SLP en la población con intención de tratar, según la evaluación de un comité de revisión independiente (HR 0,71; IC 95%: 0,54-0,93) $p=0,0110$). La SLP por RCI en pacientes con LACGs confirmado centralmente (variable secundaria) mostró ser superior y estadísticamente significativa en el brazo de BV+CHP respecto al tratamiento con CHOP (55,66 meses vs. 54,18 meses; HR 0,59, IC 95%: 0,41-0,84, $p=0,0031$), la tasa de SLP a 2 años fue del 68,4% y 59,3%, respectivamente, clínicamente significativa, la tasa de RC del 68% y 56%, respectivamente ($p=0,0066$) y con altas tasas de respuesta, TRO del 83% en el brazo BV+CHP y del 72% en el brazo CHOP ($p=0,0032$). La mediana de duración de la respuesta fue similar, 52,7 meses en el brazo BV+CHP y 51,4 meses en el brazo CHOP. Los pacientes con estadio III/IV y con IPI más elevado se beneficiaron en mayor medida de la combinación de BV+CHP. En los pacientes con LACGs ALK positivo, la mediana de SLP no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento (HR 0,29; IC 95%: 0,11; 0,79) $p=0,01$, y en los pacientes con LACGs ALK negativo fue de 48,2 meses con BV+CHP y de 15,44 meses con CHOP (HR 0,65; IC 95%: 0,46-0,95) $p=0,0235$). Un 22% de los pacientes en el brazo BV+CHP vs. 17% en el brazo CHOP recibieron TPH como tratamiento de consolidación después de la finalización del tratamiento del estudio y la radioterapia en el 6% vs. 3%, respectivamente. Por ello, la combinación de BV con CHP supone una nueva aproximación para mejorar el curso clínico de los pacientes con LACGs.

La SG, un criterio de valoración secundario clave en el estudio ECHELON-2, también fue superior en el grupo de BV+CHP respecto al grupo con CHOP (mediana de SG no alcanzada en ninguno de los brazos de tratamiento, HR 0,66; IC 95%: 0,46-0,95; $p=0,0244$) con el 27% de los eventos de SG. Si bien, este beneficio en SG, no se había demostrado previamente en pacientes con LCTP en primera línea. Los resultados finales de SG que podrían confirmar estos resultados estarán disponibles en el primer trimestre de 2021.

El perfil de seguridad de BV en combinación con CHP fue similar al de esquema CHOP y coherente con el perfil de seguridad conocido de BV en combinación con quimioterapia. No se identificaron nuevas señales de seguridad. Los EA informados con más frecuencia en ambos regímenes fueron náuseas, neuropatía sensorial periférica, diarrea, neutropenia, estreñimiento, alopecia, pirexia y vómitos, que ocurrieron en más del 25% de los pacientes.

Los EA, incluida la neutropenia febril y la neuropatía periférica, fueron similares entre los grupos. La neutropenia de grado 3, la neutropenia febril y las infecciones de grado 3 fueron mayores en ≥ 65 años, si bien, está en línea con los estudios previos de BV. Los datos de seguridad para los subtipos menos representados en el estudio se consideran limitados.

BV es el primer y único tratamiento dirigido que se ha aprobado (de 6 a 8 ciclos como máximo o hasta toxicidad inaceptable) para el tratamiento de primera línea en pacientes con LACGs. La superioridad de BV+CHP respecto a uno de los esquemas de quimioterapia estándar utilizados como primera línea (CHOP), lo posicionarían como una opción adecuada en pacientes con LACGs (con IPI > 1 si son ALK positivos) que no han recibido tratamiento previo y son aptos para recibir BV + CHP. Los pacientes pueden recibir radioterapia de consolidación postratamiento, quimioterapia postratamiento para movilizar las células madre de la sangre periférica o trasplante de consolidación autólogo o alogénico de células madre.

Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF, desde la primera dosis, para todos los pacientes con LACGs sin tratamiento previo que reciben una terapia combinada.

No hay datos disponibles en mujeres embarazadas o lactantes, ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

El nivel de expresión de CD30 no siempre puede predecir la respuesta a BV debido en parte a la heterogeneidad tumoral, la variación en la detección y notificación de la expresión de CD30 y los mecanismos de acción secundarios propuestos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de ADCETRIS® (brentuximab vedotina) en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo.

REFERENCIAS

- Jacobsen E. Anaplastic large-cell lymphoma, T-null-cell type. *Oncologist* 2006; 11(7): 831-40.
- Tilly H, Gaulard P, Lepage E, Dumontet C, Diebold J, Plantier I et al. Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: clinical presentation, immunophenotype, and outcome. *Blood* 1997; 90(9): 3727-34
- Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-4130. doi:10.1200/JCO.2008.16.4558
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 127 (20):2375-2390; doi:10.1182/blood-2016-01-643569.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19; 127(20):2375-90.
- Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011;117(12):3402-8.
- O'leary H, Savage KJ. The spectrum of peripheral T-cell lymphomas. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(4):292-8.
- Matsumoto N, Ohki H, Mukae S, Amano Y, Harada D, et al. Anaplastic large cell lymphoma in gingiva: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008(4);106 29-34.
- Stein H, Foss HD, Durkop H, Marafioti T, Delsol G, et al. CD30 (+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000;96(12):3681-3695.
- Grandhi A, Boros AL, Berardo N, Reich RF, Freedman PD. Two cases of CD30+, anaplastic lymphoma kinase (ALK)-negative anaplastic large cell lymphoma with oral manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(2):41-47.
- Pileri SA, Agostinelli C, Bacci F, Sabatini E, Sagrarnoso C, et al. Pathobiology of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. *Pediatr Rep*. 2011;3(2):8-10.
- Panwalkar AW, Armitage JO. T-cell/NK-cell lymphomas: A review. *Cancer Lett*. 2007;253:1-13.
- European Public Assessment Report (EPAR) de Adcetris® (brentuximab vedotina). Assessment Report Procedure No. EMEA/H/C/002455/II/0070. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0070-epar-assessment-report-variatio_en.pdf.
- Brice P. Linfoma anaplásico de células grandes. Marzo 2014. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=98841
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de brentuximab vedotina (Adcetris®) V1/19112014. Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2014. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brentuximab-adcetris.pdf?x57200>
- Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012;87(5):511-9.
- Barre PV, Padmaja G, Rana S, et al. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-8.
- Ficha Técnica de Adcetris® (brentuximab vedotina). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_es.pdf. (Acceso junio 2020).
- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393:229-40.
- Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116:3418-25.
- Deley MCL et al. Vinblastine in Children and Adolescents With High-Risk Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of the Randomized ALCL99-Vinblastine Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28, 3987- 3993.
- Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004; 15: 1467-1475.
- Ellin F, Landström J, Jerkeman M, et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 2014; 124: 1570-1577.

24. Weisenburger D. International T-Cell Lymphoma Project: International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:4124-30.
25. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K et al. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Ann Oncol*. 2009; 20(4): 715-721.
26. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2190-2196.
27. Bradley AM, Devine M, DeRemer D. Brentuximab vedotin: an anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Apr 1;70(7):589-97
28. Younes A1, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1812-21.
29. Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, et al. A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States. *Cancer* 2017; 123: 1174–1183.
30. Nickelsen M, Ziepert M, Zeynalova S, et al. High-dose CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) in T-cell lymphoma: a comparative analysis of patients treated within trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2009; 20:1977–1984.
31. Foss FM, Zinzani PL, Vose JL, Gascoyne RD, Rosen ST, Tobinai K. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. In press 2011.
32. Simon A, Pech M, Casassus P, et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. *Br J Haematol* 2010;151: 159–166.
33. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104: 626–633.
34. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 634–641.
35. Rodríguez J, Caballero MD, Gutiérrez A, Marín J, Lahuerta JJ, Sureda A et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GELTAMO experience. *Ann Oncol*. 2003 ;14(12):1768-1775.
36. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A, Arranz R, León A, Marín J et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol*. 2007;18(4):652-657.
37. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, Pedro C, Escoda L, Estany C et al. Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya I Balears (GELCAB). Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(5): 958-963.
38. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A et al. Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008; 26(2): 218-224.
39. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3093–3099.
40. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 106-113.
41. Gritti G, Boschini C, Rossi A, et al. Primary treatment response rather than front line stem cell transplantation is crucial for long term outcome of peripheral T-cell lymphomas. *PLoS One* 2015;10: e0121822.
42. Yin J, Wei J, Xu JH, et al. Autologous Stem Cell Transplantation as the First-Line Treatment for Peripheral T Cell Lymphoma: Results of a Comprehensive Meta-Analysis. *Acta Haematol* 2014; 131: 114–125.
43. El-Asmar J, Reljic T, Ayala E, et al. Efficacy of High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Peripheral T Cell Lymphomas as Front-Line Consolidation or in the Relapsed/Refractory Setting: A Systematic Review/Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 802–814.
44. Canales Albendea MA y col. Guía de GELTAMO para el diagnóstico y tratamiento de los linfomas T. 2017. Disponible en: <https://www.geltamo.com/protocolos-2/guias-terapeuticas/110-guia-de-ldgb-2> (Acceso Junio 2020)
45. Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* 2007; 110: 2316–2323.
46. Binder C, Ziepert M, Pfreundschuh M, et al. CHO(E)P-14 followed by alemtuzumab consolidation in untreated peripheral T cell lymphomas: final analysis of a prospective phase II trial. *Ann Hematol* 2013; 92: 1521–1528.
47. Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A, et al. Intensified chemotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 2014; 28: 1885–1891.
48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC). Información para profesionales sanitarios. Referencia: MUH (FV), 17/2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososusohumano-3/seguridad-1/alemtuzumab-lemtrada-nuevas-restricciones-de-uso/> (Acceso junio 2020).
49. Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, et al. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3223–3231.
50. Foss FM, Sjak-Shie N, Goy A, et al. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1373–1379.
51. Oki Y, Younes A, Copeland A, et al: Phase I study of vorinostat in combination with standard CHOP in patients with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2013; 162: 138–141.
52. Johnston PB, Cashen AF, Nikolinakos PG, et al. Safe and effective treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma



- (PTCL) with the novel HDAC inhibitor, belinostat, in combination with CHOP: results of the Bel-CHOP phase 1 trial. *Blood*. 2015;126:253-3.
53. Dupuis J, Morschhauser F, Ghesquieres H, et al. Combination of romidepsin with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma: a non-randomised, phase 1b/2 study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e160–165.
 54. Kim SJ, Shin DY, Kim JS, et al. A phase II study of everolimus (RAD001), an mTOR inhibitor plus CHOP for newly diagnosed peripheral T-cell lymphomas. *Ann Oncol* 2016; 27: 712–718.
 55. Lunning MA, Horwitz SM, Advani R, et al. Phase I/II study of CHOEP plus lenalidomide as initial therapy for patients with stage II-IV peripheral T-cell lymphoma: phase II results. *Blood*. 2018;132:2899–9
 56. Lemonnier F, Safar V, de Leval L, et al. Lenalidomide in combination with CHOP in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): final analysis of clinical and molecular data of a phase 2 Lysa study. *Blood*. 2018;132:999–9.
 57. Advani RH, Ansell SM, Lechowicz MJ, et al. A phase II study of cyclophosphamide, etoposide, vincristine and prednisone (CEOP) Alternating with Pralatrexate (P) as front line therapy for patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL): final results from the T- cell consortium trial. *Br J Haematol* 2016; 172: 535–544.
 58. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 104–110.
 59. Gambacorti Passerini C et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106, djt378.
 60. Richly H et al. Ceritinib in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126, 1257-1258

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma del Principado de Asturias

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 Oncología Médica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Asociación Española de afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.