



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-BRENTUXIMAB/V1/19112014

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brentuximab (Adcetris®)

Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2014

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia procedente de células B germinales o posgerminales, que supone aproximadamente el 10% de todos los linfomas y el 0,6% de todos los cánceres diagnosticados en el mundo desarrollado cada año (1). En Europa, se diagnosticaron 2,30 nuevos Linfomas de Hodgkin (LH) clásicos por 100.000 entre los años 2000 y 2002 (2).

El LH tiene una curva de incidencia bimodal en los países desarrollados con un pico de incidencia entre los 15 a 35 años y un segundo pico en la edad tardía. La media de edad al diagnóstico es 38 años, y al menos el 40% de los pacientes son menores de 35 años en el momento del diagnóstico.

En los últimos años, los avances en el uso de radioterapia y poliquimioterapia han incrementado la tasa de curaciones en pacientes con LH. En la actualidad, aproximadamente el 80% de los pacientes menores de 60 años con LH de nuevo diagnóstico pueden alcanzar remisión completa (RC) duradera (3,4).

Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes con LH no alcanzan estas respuestas. El tratamiento estándar de los pacientes con LH refractarios o en recaída es la quimioterapia de rescate seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) con lo que se alcanza una tasa de RC del 50% (5,6). En los pacientes que presentan LH refractario o en recaída durante el primer año tras el TAPH, el pronóstico es muy pobre con una supervivencia mediana de 1,2 años (7). Esta población relativamente joven, no tiene en la actualidad un tratamiento curativo estándar y representa una necesidad médica no resuelta.

El LH se caracteriza histológicamente por la presencia de células malignas de Hodgkin y de Reed Sternberg (RS), rodeadas por células inflamatorias no tumorales. El LH se divide en dos subtipos histológicos fundamentales: el LH clásico (LHc) y el LH de predominio linfocítico (PL), el segundo supone en torno a un 5% de los LH, con un curso generalmente indolente y en su mayoría CD30 negativos. Por el contrario, la expresión de CD30 es algo estándar en las células de RS en el LH subtipo clásico. El LH de PL expresa CD45 y CD20, mientras que el LHc es típicamente CD45 negativo y CD20 negativo en el 60-80% de los casos (3).

El linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) es un subtipo agresivo de linfoma T que representa entre el 2 y 3% de las neoplasias linfoides (8,9). En función de la expresión de la proteína quinasa de linfoma anaplásico (ALK), estos linfomas se clasifican en ALK positivos o ALK negativos (10). Los pacientes con ALK positivo tienen mejor pronóstico que los ALK negativo, supervivencia a 5 años de aproximadamente 70% y 50%, respectivamente. En general, los pacientes con LACGs tienen mal pronóstico bajo tratamiento de primera línea con poliquimioterapia con antraciclinas. Alrededor del 40 al 65% de los pacientes con LACGs recaen tras la primera línea de tratamiento. Las recaídas además, son en un alto porcentaje refractarias a poliquimioterapia y no existe en la actualidad tratamiento de rescate. Altas dosis de quimioterapia seguidas de TAPH pueden llegar a ofrecer unas tasas

de respuesta del 30-40%, pero sólo en pacientes quimiosensibles y candidatos a TAPH. En la mayoría de LACGs, las células anaplásicas expresan el antígeno CD30 en la superficie.

BRENTUXIMAB VEDOTINA (ADCETRIS®)

Brentuximab vedotina está autorizado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con:

- Linfoma de Hodgkin CD30+ refractario o en recaída:
 - tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), o
 - tras al menos 2 líneas de quimioterapia previa cuando el TAPH u otras línea de poliquimioterapia no sean una opción terapéutica.
- Linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico refractario o en recaída.

Cada vial contiene 50 mg de brentuximab vedotina.

La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas. (100 kg se considera el peso máximo para calcular la dosis [100 kg → 180 mg])

El tratamiento debe interrumpirse si existe evidencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Si bien la ficha técnica de brentuximab vedotina (11) establece que los pacientes que logren un resultado de enfermedad estable o mejoría deben recibir un mínimo de 8 ciclos y un máximo de hasta 16 ciclos (aproximadamente 1 año), si bien existen publicaciones (12) que podrían sugerir que el número mínimo de ciclos requeridos podría ser menor.

Farmacología

Brentuximab vedotina es un anticuerpo conjugado formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 (cAC10) que se une de forma covalente al agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE). La unión covalente se realiza mediante un ligando dipeptídico sensible a la acción de proteasas liposomales.

En cuanto a su mecanismo de acción, brentuximab vedotina actúa mediante su unión al antígeno de superficie CD30. Tras unirse a las células CD30+, brentuximab vedotina es internalizado y se libera MMAE del conjugado mediante la degradación proteolítica del ligando. El MMAE liberado se une a la tubulina y provoca la parada del ciclo celular en la fase G2/M, lo que conduce posteriormente a la muerte celular por apoptosis de las células tumorales en división.

La eficacia y seguridad del uso de brentuximab vedotina en monoterapia se basa en 6 estudios. Los datos de seguridad se obtuvieron a partir de los 2 ensayos fase I de escalada de dosis (SG35-0001 y 0002) en pacientes con hemopatías malignas CD30+. Estos dieron lugar a los 2 estudios pivotaes para estudio de la eficacia de brentuximab vedotina a la dosis propuesta, abiertos, de un solo brazo, (SG035-0003 y 0004) que incluyeron 160 pacientes con LH o LACGs en recaída o refractarios. Además, se incluyeron dos estudios adicionales para evaluar efectos sobre la repolarización ventricular y parámetros farmacocinéticas de brentuximab vedotina (SG35-007 y 008A).

Eficacia

Los datos de eficacia se basan en los 2 estudios: SG035-0003 y 0004 que incluyeron 160 pacientes con LH (n=102) o LACGs (n=58) en recaída o refractarios. Ambos estudios se diseñaron como ensayos controlados, prospectivos, multicéntricos, de una sola rama, con el uso de brentuximab vedotina en monoterapia (13).

En el ensayo **SG035-0003** se incluyeron pacientes con LH en recaída tras TAPH. En el ensayo **SG035-0004** se incluyeron pacientes con LACGs en recaída o refractarios a quimioterapia previa con intención curativa. En ambos protocolos, era imprescindible la confirmación de la positividad para CD30 por un laboratorio centralizado de anatomía patológica. Los criterios de inclusión fundamentales en ambos casos eran: enfermedad medible mediante tomografía computerizada (TC) de al menos 1,5 cm y con lesiones positivas para fluorodeoxiglucosa (FDG) o PET positivas. Además, los pacientes debían tener una situación basal medida mediante “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) de 0 o 1, edad igual o mayor a 18 años (excepto en los centros de Estados Unidos, en que los pacientes podían ser incluidos si tenían al menos 12 años o más).

La variable principal de eficacia para ambos ensayos fue la proporción de respuestas globales (RG) definida como la suma de remisiones completas (RC) y de respuestas parciales (RP). Las respuestas se determinaron por un comité evaluador independiente, utilizando los criterios revisados de respuesta de Cheson (14). Como variables secundarias se evaluaron la tasa de RC y la duración de las respuestas, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Otras variables secundarias analizadas fueron reducción máxima de tumor, resolución de síntomas B, SLP por mejor respuesta clínica y supervivencia libre de evento (SLE).

En ambos ensayos, las respuestas se evaluaron mediante TC en los ciclos 2, 4, 7, 10, 13 y 16. La realización de PET-FDG era obligatoria únicamente en situación basal y tras los ciclos 4 y 7.

En ambos ensayos, la dosis utilizada de brentuximab vedotina fue de 1,8 mg/kg IV en dosis única cada 21 días (15,16). Los pacientes recibieron tratamiento de forma continuada hasta progresión o toxicidad inaceptable o un máximo de 16 ciclos.

El tamaño muestral calculado para el ensayo en LH, basado en la asunción de una RG de 29% y que el intervalo de confianza del 95% excluiría menos del 20% de RG, fue de 100 pacientes. Para el ensayo en pacientes con LACGs el tamaño muestral calculado fue de 55 pacientes basado en la asunción de una RG de 33% y que el intervalo de confianza del 95% excluiría menos del 20% de RG.

Ensayo SG035-0003 (LH)

Se incluyeron 102 pacientes con LH refractario o en recaída. La mayoría en Estados Unidos y de raza caucásica (87%). La mediana de edad fue de 31 años, 48 varones (47%) y 54 mujeres (53%). El 71% presentaban LH refractario primario y el 42% eran refractarios a la última línea de quimioterapia. La mediana de ciclos previos, excluyendo el TAPH, fue de 3,5 (intervalo 1 a 13). El 66% de los pacientes habían recibido radioterapia previa y el 100% TAPH. La mediana de tiempo desde el TAPH a la recaída fue de 6,7 meses (rango 0 a 131). La mayoría de los pacientes (71%) habían recaído durante el primer año tras TAPH.

La proporción de RG fue de 75% (IC95%, 64,9%-82,6%) y la tasa de RC 34% (IC95%, 25,2%-44,4%). La mediana de duración de la respuesta en los pacientes que alcanzaron respuesta global (RG) fue de 6,7 meses (IC95%, 3,6-14,8 meses) y de los que alcanzaron RC de 20,5 meses (IC95%, 10,8 -NE). Con una mediana de seguimiento de 32,7 meses (rango 1,8 a 48,3), 51 pacientes estaban vivos, de los cuales 14 continuaban en remisión. Cincuenta y un pacientes de los 102 incluidos habían fallecido y la mediana de SG fue de 40,5 meses (IC95%, 28,7-NE). La SG estimada a los 36 meses fue de 54% (IC95%, 44%-64%). La SLP estimada fue de 5,6 meses (IC95%, 5 a 9 meses). La mediana de SLP en los pacientes que alcanzaron RC tras brentuximab vedotina fue de 21,7 meses, notablemente mayor que en los pacientes que no alcanzaron RC (Gpql et al., ASH 2013, datos no publicados).

Siete pacientes pudieron ser sometidos a trasplante alogénico de PH tras el tratamiento con brentuximab vedotina (17).

Se realizó un análisis comparando la eficacia de brentuximab con la del tratamiento previo. Este análisis fue realizado por el investigador. En la comparación intra-paciente, la SLP evaluada por el investigador tras brentuximab vedotina fue significativamente mejor que la SLP objetivada tras el último tratamiento previo, independientemente de si este último tratamiento era el TAPH o no. Un subgrupo de pacientes (57 de 102) había recibido tratamiento sistémico en la recaída post-TAPH. El análisis que comparaba brentuximab vedotina frente al tratamiento previo recibido demostró que la SLP objetivada con el tratamiento previo recibido era de 4,1 meses (95% CI, 3,4-4,9 meses) mientras que la SLP objetivada con brentuximab vedotina fue de 7,8 meses (95% CI, 5,2-9,9 meses).

De los 35 pacientes con sintomatología B al inicio del estudio, un 77% presentó mejoría en la sintomatología. No obstante, el impacto del tratamiento en la sintomatología no se puede valorar debido a la ausencia de una herramienta validada.

No se dispone de datos de calidad de vida.

Ensayo SG035-0004 (LACGs)

Se incluyeron 58 pacientes. La mediana de edad fue de 52 años (rango, 14 a 76 años), el 57% varones. El 77% presentaban LACGs ALK negativos. El 50% de los pacientes se encontraban en recaída y el 50% eran considerados refractarios a la quimioterapia previa, siendo considerados refractarios primarios el 63% y el 22% no habían presentado RG a ningún tratamiento previo. La mediana de ciclos previos excluyendo TAPH fue de 2 (rango 1 a 6), el 26% se encontraban en recaída tras TAPH previo.

La RG fue del 86% (IC95%, 77%-95%) y la de RC del 57% (IC95%, 44%-70%). Con una mediana de seguimiento de 33,4 meses (rango 0,8-45,6), la mediana de duración de las RG fue de 13,2 meses (IC95%, 5,7-26,3) y de las RC fue de 26,3 meses (IC95%, 13,2-NE).

La mediana de SLP fue de 13,3 meses (IC95%, 6,9 meses hasta NE); en el subgrupo de pacientes que alcanzaron RC, la SLP fue de 14,6 meses.

En el momento del último análisis, realizado en junio de 2013, 21 pacientes habían fallecido y la mediana de SG no se había alcanzado. La SG estimada a los 36 meses era del 63% (IC95%, 51%-76%).

Entre los pacientes con LACGs ALK negativo, la proporción de RG fue del 88% y la tasa de RC del 52%. En cuanto al grupo ALK positivo, la RG fue del 81% y de RC de 68%. No hubo diferencias en la SLP y la duración de las respuestas entre los dos grupos.

Como beneficio notable cabe destacar que 16 pacientes (28%) recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) tras el tratamiento con brentuximab (12% TAPH, 16% aloTPH). Catorce pacientes pertenecían al grupo de RC (mediana 71%) (13,18).

En el análisis intra-pacientes comparando la eficacia del brentuximab frente al tratamiento previo, la SLP tras brentuximab vedotina evaluado por el investigador, fue significativamente mayor que la SLP observada tras el último ciclo previo (14,3 meses vs 5,9 meses, HR=0,48, n=58). Estos resultados sin embargo deben interpretarse con cautela, ya que solo el 41% de los pacientes había presentado evento en el momento del análisis y además no se analizaron las tasas de respuesta con la misma metodología.

De los 17 pacientes (29%) con síntomas B al inicio del tratamiento, un 82% experimentó resolución de la sintomatología. De los 15 pacientes que presentaban lesiones cutáneas al inicio del tratamiento, el 93% experimentó una resolución completa. No obstante, el impacto del tratamiento en la sintomatología no se puede valorar debido a la ausencia de una herramienta validada.

No se dispone de datos de calidad de vida.

Seguridad

Los datos de seguridad del uso de brentuximab vedotina en monoterapia se basan en 6 estudios: 2 ensayos fase I de escalada de dosis (SG35-0001 y 0002) en pacientes con hemopatías malignas CD30+ y dos estudios pivotaes a la dosis propuesta en los fase I, abiertos, en brazo único, (SG035-0003 y 0004) que incluyeron 160 pacientes con LH o LACGs en recaída o refractarios. Además, se incluyeron dos estudios adicionales para evaluar efectos sobre la repolarización ventricular y parámetros farmacocinéticos de brentuximab vedotina (SG35-007 y 008A).

En total 357 pacientes recibieron al menos 1 dosis de brentuximab vedotina. En los dos ensayos fase II, el brentuximab vedotina fue administrado a dosis de 1,8 mg/kg cada 21 días. Un total de 102 pacientes con LH y 58 con LACGs fueron expuestos a una mediana de duración de 9 ciclos (rango 1-16 ciclos) y 7 ciclos (rango 1-16 ciclos), respectivamente (15,16). Los pacientes podían recibir un máximo de 16 ciclos.

En los 2 ensayos fase II, los efectos adversos (EA) ocurrieron en el 92% de los pacientes con LH y el 91% de los pacientes con LACGs. Los EA con una incidencia $\geq 20\%$ fueron: neuropatía sensitiva periférica (42%), astenia (42%), náuseas (41%), diarrea (34%), fiebre (31%), infección del tracto respiratorio alto (ITRA) (28%), neutropenia (21%) y vómitos (20%).

A excepción de la neuropatía, la neutropenia y la trombopenia, la mayoría de los EA más frecuentes fueron de grado 1 ó 2. La neutropenia y trombopenia fueron los únicos EA en los que más de un paciente en los ensayos fase II presentó más de un grado 3 de gravedad. Sólo 18 pacientes (17,6%) del estudio SG035-0003 y 3 pacientes (5%) del estudio SG035-0004 recibieron el máximo de 16 ciclos de brentuximab.

La incidencia y gravedad de los EA en general fue similar en los pacientes con LH o LACGs, sin embargo, el porcentaje de pacientes con ITRA fue mayor en los pacientes con LH (37%) que en los pacientes con LACGs (12%).

La suspensión del tratamiento por un EA fue similar en ambos ensayos fase II para LH y LACGs, 20 y 19% respectivamente. La incidencia de EA graves fue del 14% para los pacientes con LH y del 17% para los pacientes con LACGs. Seis pacientes en los ensayos fase II fallecieron durante los 30 días siguientes a la administración de brentuximab vedotina y 19 pacientes (12%) durante el seguimiento.

Cincuenta y seis pacientes presentaron neuropatía periférica, predominantemente sensorial (40 pacientes sensitiva, 4 motora y 12 sensitivo-motora) y 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 neuropatía periférica determinó la suspensión del tratamiento en 12 pacientes y reducción de dosis en 10. La mediana de aparición fue de 12,4 semanas. En el seguimiento a largo plazo, 26 de los 56 pacientes (46%) presentaban neuropatía residual.

Además, se presentó neutropenia de grados 3-4 en el 13% y el 7% de los pacientes en los ensayos fase II. Esta neutropenia fue típicamente de corta duración y manejable con el retraso de tratamiento y el uso de factores de crecimiento en algunos casos.

Entre los pacientes en los ensayos fase II, 6 pacientes desarrollaron hiperglucemia, 1 alcanzando coma diabético (grado 4). 2 pacientes en cada ensayo presentaron hemorragia gastrointestinal, neumonitis grado 3-4 y embolismo pulmonar.

Se ha descrito un caso fatal de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en un paciente que recibía brentuximab vedotina

(18). Tras la aprobación del medicamento, han sido descritos 5 casos más de LMP con el uso del medicamento en pacientes fuera de ensayo clínico (19), por lo que se ha añadido una advertencia a este respecto en ficha técnica (11). En un ensayo clínico en pacientes con linfoma Hodgkin en primera línea la frecuencia de la toxicidad pulmonar de brentuximab junto con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) fue aproximadamente del 40%. El uso combinado de bleomicina y brentuximab vedotina causa toxicidad pulmonar.

Además, recientemente, Ghandi y colaboradores (20) han recogido ocho casos de pancreatitis grados 3-5 en pacientes que recibían brentuximab vedotina. Por ello se debe considerar esta entidad como posible EA grave en los pacientes que, en tratamiento con brentuximab vedotina, presentan dolor abdominal. Se recomienda monitorizar la lipasa sérica durante el tratamiento.

No se describieron alteraciones en la repolarización.

DISCUSIÓN

LH refractario o en recaída

A pesar de que la poliquimioterapia de primera línea asociada o no a radioterapia en el LH conduce a una alta tasa de remisiones completas (80-90%), un porcentaje de pacientes con enfermedad avanzada (20-30%) son refractarios o recaen tras esta primera línea (21). Concretamente, el 5-10% de los pacientes con LH son refractarios a la primera línea, y del 3 al 10% recaerán tras alcanzar la primera RC. Los pacientes con enfermedad primariamente refractaria son aquellos que no alcanzan ningún tipo de respuesta o incluso progresan durante el tratamiento de inducción o en los 90 días tras completar el tratamiento. Este subgrupo de pacientes tiene, por lo general, un pronóstico muy pobre ya que la quimioterapia de segunda línea alcanza una baja tasa de respuesta, con una SLE del 5-10% (22). En estos pacientes, el tratamiento de rescate considerado estándar se basa en poliquimioterapia seguida de TAPH, tras lo que se alcanzan hasta un 50% de respuestas (5,23,24). Así, la quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH es considerado el tratamiento de elección: a cinco años, se alcanzan una SLE y SG de 17 y 26% en los pacientes sometidos a quimioterapia únicamente frente a 31 y 43% en aquellos que recibieron además TAPH (22-24). Otros estudios confirman estos resultados también de forma retrospectiva (25-30). Sin embargo, un alto porcentaje de estos pacientes va a presentar recaída postrasplante. En estas recaídas posTAPH, hasta la fecha, no se ha establecido ningún tratamiento estándar que haya demostrado mejor tasa de respuestas. En estos casos, el trasplante alogénico sigue siendo una opción curativa, aunque en la mayoría de los estudios, la tasa de recaída postrasplante se sitúa en el 50% (30-33).

Tradicionalmente, en los pacientes en los que la recaída se producía después del año de haber alcanzado la primera RC, se recomendaba utilizar de nuevo la quimioterapia que consiguió la remisión inicial. Con esta estrategia, hasta el 80% de los pacientes alcanzaban una segunda RC, con una mediana de supervivencia de 4 años (22). Por el contrario, en los pacientes en los que la recaída se producía de forma precoz (antes de los 12 meses), se han incorporado numerosos regímenes de poliquimioterapia no utilizados como primera línea, aunque no se han realizado estudios aleatorizados comparando unos con otros, por lo que no existe un esquema considerado estándar en estos pacientes (3,34-36).

Además, los pacientes en recaída posTAPH tienen un pronóstico muy pobre, con una SLE tras la siguiente línea de rescate de unos 3,8 meses, y una mediana de SG de 27 tras TAPH (37,38).

Las opciones terapéuticas en estos pacientes son muy escasas. Entre los fármacos citotóxicos, únicamente la vinorelbina y la

gemcitabina han demostrado una actividad esperanzadora en pacientes con LH tratados previamente de forma intensiva, incluyendo algunos casos de pacientes en recaída postTAPH (39,40).

Así, el uso de gemcitabina ha demostrado una tasa de respuestas del 39% en monoterapia (40). En un estudio fase I/II se incluyeron 91 pacientes con LH en recaída o refractario, de los cuales 40 habían recibido TAPH (41). En este estudio del grupo CALGB, la combinación de gemcitabina, vinorelbina y doxorubicina liposomal (GVD), alcanzó un 75% de respuestas, siendo el 50% RP y el 19% RC. Las toxicidades más relevantes fueron neutropenia grados 3-4 en el 43% de los pacientes que habían recibido TAPH y en el 13% de los que no lo habían recibido. La SLE, no se ha alcanzado, con un 52% de SLE en 4 años para el grupo no previamente sometido a trasplante mientras que la mediana de SLE en el grupo en recaída postTAPH fue de 8,5 meses. La SG a los 4 años no se ha alcanzado, con el 70% de los pacientes vivos, mientras que en el grupo de previamente trasplantados la mediana de SG fue de 3,5 años. En los pacientes que no habían sido previamente sometidos a trasplante, los resultados son prometedores, no así para los previamente trasplantados en los que, a pesar de alcanzar una alta tasa de respuestas, la SLE fue muy corta.

La combinación de gemcitabina, dexametasona y cisplatino (GDP) se evaluó en un ensayo prospectivo en fase II en LH refractario o en recaída: 23 pacientes recibieron este tratamiento, la tasa de respuesta fue del 70%, el 17% RC y 52% RP. Todos los pacientes fueron posteriormente sometidos a TAPH (42). Otros investigadores determinaron la eficacia de la combinación de gemcitabina, carboplatino y dexametasona (GCD) (43). Cincuenta y un pacientes con linfoma en recaída, de los cuales 14 eran LH recibieron este esquema. La tasa de respuesta en los LH fue del 86% (12 pacientes, 7 con RC y 5 con RP). Estos estudios y otros posteriores, indican la buena tolerancia y potencial eficacia del uso de gemcitabina en combinación para LH refractarios o en recaída.

La bendamustina también se ha utilizado en el tratamiento de LH refractario o en recaída. En un estudio en fase II, 36 pacientes recibieron tratamiento con bendamustina en monoterapia. La tasa de respuestas fue del 53%, con 12 pacientes (33%) alcanzando RC y 7 pacientes (19%) RP. Estas respuestas se produjeron tanto en pacientes con enfermedad refractaria primaria, como en recaída tras TAPH o aloTPH, sin embargo no se objetivaron respuestas en los pacientes en recaída precoz tras TAPH (3 meses tras TAPH). La mediana de duración de la respuesta fue de 5 meses, y 5 pacientes candidatos fueron sometidos a aloTPH (44).

El trasplante alogénico es otra opción terapéutica en los pacientes con LH en recaída tras TAPH. Robinson y cols. determinaron en una cohorte de pacientes sometidos a aloTAPH con acondicionamiento de intensidad reducida una mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) del 20% y una SG a 2 años del 50% (45). En otro estudio retrospectivo (46), 168 pacientes con LH refractario o en recaída sometidos a aloTPH fueron evaluados. 89 con régimen de intensidad reducida (RIR) y 79 con régimen convencional. Los pacientes en el grupo de RIR presentaban una menor MRT 23% vs. 46%. La tasa de recaídas a 5 años fue similar para ambos grupos con una SG del 28% frente al 22% y SLE del 18% frente al 20% (RIR frente a R. convencional, respectivamente). Los resultados en ambas ramas indicaban que solo uno de cada 5 pacientes alcanzó una SLE prolongada en el tiempo, independientemente del grupo de acondicionamiento, siendo por lo tanto, la recaída el principal problema tras este procedimiento.

En pacientes con LH de predominio linfocítico en recaída o refractarios, el uso de rituximab ha mostrado una alta tasa de respuestas, pero de corta duración (47,48).

El uso de otras moléculas en el LH está mostrando también resultados interesantes. El inhibidor de mTOR, everolimus consiguió

una tasa de respuestas del 47%, RP en 8 pacientes y una RC con una duración de 7,2 meses. Cuatro de los pacientes que respondieron permanecen libres de progresión a 12 meses de seguimiento (49). El inhibidor de histonas panobinostat (LBH 589) fue administrado en 129 pacientes con LH en recaída postTAPH. La tasa de respuestas fue del 27% (35 pacientes) siendo RP en 30 y RC en 5. La duración de estas respuestas fue de 9 meses, y la mediana de SLE de 6,1 meses (50). La lenalidomida demostró una tasa de respuestas del 19% en 38 pacientes, con una mediana de duración de las respuestas de 6 meses (51).

En resumen, en los pacientes con LH refractarios o en recaída (incluyendo recaídas tras TAPH y aloTPH), el uso de poliquimioterapia con gemcitabina en combinación ha mostrado una tasa de respuestas globales del 69 al 86%, con una tasa de RC del 17 al 50%. Por otro lado, el uso de bendamustina en monoterapia en un ensayo en fase II demostró una tasa de respuestas del 57% con 38% de RC. Los resultados del ensayo clínico de brentuximab parecen ser mejores que los previamente publicados en el mismo subgrupo con el uso de gemcitabina en combinación o bendamustina ya que con estos dos últimos medicamentos, el número de pacientes tratados en recaída tras TAPH es menor y la tasa de respuestas mucho menor y menos duradera. En este escenario se debe matizar que brentuximab parece mejor en el subgrupo de pacientes recaedores precoces tras TAPH, donde bendamustina no parece una opción de tratamiento. El trasplante alogénico de PH constituye también una opción terapéutica factible en estos pacientes, siempre que hayan alcanzado algún tipo de respuesta previa al procedimiento.

El resto de medicamentos mencionados o nuevas moléculas se encuentran en estadios clínicos iniciales que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre su eficacia.

En el ensayo en fase II con brentuximab vedotina en LH se incluyeron 102 pacientes en recaída tras TAPH. La mediana de tratamientos previos fue de 3,5 (rango 1-13) y los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable hasta un máximo de 16 ciclos. Se observó disminución del tumor en el 94% de los pacientes. La tasa de respuestas objetivas globales fue del 75% (76 pacientes), con RC en el 34% (35 pacientes). La mediana de duración de las respuestas fue de 6,7 meses y de las RC de 20,5 meses. El perfil de toxicidad en este ensayo fue aceptable y comparable con el descrito en otras líneas en la misma situación. Siete pacientes pudieron ser sometidos a trasplante alogénico de PH tras el tratamiento con brentuximab vedotina.

Por todo esto, el uso de brentuximab vedotina constituye una opción terapéutica adecuada en los pacientes con LH en recaída postTAPH como primera línea. Además, existe una publicación que recoge datos de 20 pacientes incluidos en dos ensayos fase I de brentuximab vedotina que no habían recibido TAPH (52). Podría considerarse también una opción terapéutica adecuada en los pacientes primariamente refractarios, como puente al TAPH o al aloTPH o también de rescate en aquellos pacientes refractarios o en recaída no candidatos a TAPH.

LACGs refractario o en recaída

En los pacientes con LACGs la primera línea de tratamiento se basa en la poliquimioterapia con antraciclinas, siendo el régimen más utilizado CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). En un estudio retrospectivo con un seguimiento de 8 años, la tasa de respuestas globales fue del 86% para los pacientes ALK positivos y del 68% para los ALK negativos. La SG a 8 años fue de 82% y 49% para cada uno de los grupos respectivamente. Por otro lado, algunos estudios sugieren a la edad, más que el estatus de ALK, como principal factor pronóstico en este tipo de linfomas.

En el LACGs refractario o en recaída, no existe en la actualidad, ningún tratamiento estándar y las opciones terapéuticas son limitadas. En un ensayo en fase II, el uso de pralatrexato en pacientes con linfoma T periférico refractario o en recaída, demostró de un 6 a 17% de respuestas en pacientes con LACGs (tasa de respuestas globales 35%) (53). Dos pacientes con LACGs (uno ALK negativo) alcanzaron RC, la respuesta fue más larga en el paciente con LACGs ALK positivo (48 meses vs 8 meses) (53). Crizotinib (pF-02341066), un inhibidor oral de ALK, ha sido autorizado para el tratamiento de cáncer no microcítico de pulmón ALK positivo y se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento de otras enfermedades ALK positivas (54).

El tratamiento con gemcitabina, cisplatino y metilprednisolona en un ensayo de 16 pacientes con linfoma T periférico, de los cuales 2 eran LACGs ALK negativos, consiguió en estos 2 pacientes RP con una duración de 3 y 14 meses respectivamente (55). Numerosos estudios retrospectivos confirman el valor de la poliquimioterapia a altas dosis asociada al TAPH o tratamiento de rescate en pacientes con LACGs en recaída o refractarios aunque la mayoría no se centran en LACGs ni especifican su estatus de ALK (56).

El papel del trasplante alogénico en estos pacientes no está del todo claro. En un estudio retrospectivo de 77 pacientes con linfoma T tratados con acondicionamiento mieloablativo previo al aloTPH, la SLE y SG a 5 años para los LACGs fue del 48% y 55%, respectivamente, y similar a la publicada para otros subtipos de linfomas no Hodgkin T. En estos pacientes, el estatus de ALK no tuvo valor pronóstico (57). Otro estudio de quimioterapia seguida de aloTPH con régimen de intensidad reducida seguido de infusiones de linfocitos programadas en 17 pacientes con LNH T, de los cuales 4 eran LACGs demostró una SLE de 17 meses en estos cuatro pacientes. El aloTPH es una opción en pacientes con LACGs refractario o en recaída (58).

Otros estudios con anticuerpos conjugados con radioisótopos como el I-anti-CD45, anti-CD5, etcétera, se encuentran en fases clínicas iniciales. Lo mismo que otros compuestos como el uso de inhibidores del proteasoma en combinación con gemcitabina o vorinostat (59-64).

En resumen, los estudios en el tratamiento de rescate de LACGs en recaída o refractarios son escasos y la mayoría no centrados en este subtipo histológico, con una tasa de respuestas globales del 35% para la poliquimioterapia con gemcitabina en combinación.

En el ensayo en fase II para el uso de brentuximab vedotina en monoterapia se incluyeron 58 pacientes, con enfermedad en recaída o refractaria, de los cuales el 28% (16 pacientes) eran ALK positivos y el 74% (42 paciente) ALK negativos. La mediana de líneas de tratamiento previo fue de 2 (rango 1 a 6), excluyendo TAPH, y el 26% se encontraban en recaída tras TAPH. Se objetivó disminución de masa tumoral en el 97% de los pacientes (n=57). La proporción de RG fue de 86%, con 57% de RC y 29% de RP. La duración mediana de las RG fue de 13,6 meses y de las RC de 26,3 meses (Pro y cols, Abstract 1809 ASH 2013). Entre los pacientes ALK negativos, la proporción de RG fue de 88% y RC de 52% y similar a la observada para los ALK positivos. La duración de las respuestas tampoco se diferenciaba entre los dos grupos.

Estos datos, sitúan el tratamiento con brentuximab vedotina como una opción adecuada en los pacientes con LACGs en recaída o refractarios independientemente de las líneas previas (incluyendo TAPH).

CONCLUSIÓN

El tratamiento con brentuximab en monoterapia se considera una opción adecuada en pacientes con LH refractario o en recaída tras al menos 2 líneas de quimioterapia previa, cuando el TAPH u otras líneas de quimioterapia, como gemcitabina en combinación o bendamustina en monoterapia, no sean una opción terapéutica.

En relación a los pacientes refractarios o en recaída tras TAPH, brentuximab, gemcitabina en combinación y bendamustina se consideran alternativas válidas de tratamiento, si bien brentuximab parece alcanzar mayor tasa de RG que bendamustina y de RC que gemcitabina en combinación, mientras que bendamustina parece tener una mejor tolerabilidad.

De la misma manera, se considera como una opción adecuada en los pacientes con LACGs en recaída o refractarios independientemente de las líneas previas (incluyendo TAPH).

REFERENCIAS

1. Diefenbach CS, Leonard JP. Targeting CD30 in Hodgkin Lymphoma: Antibody-Drug Conjugates Make a Difference. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2012; 32: 162-166.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116(19): 3724-34.
3. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87(12): 1096-103.
4. Batlevi CL, Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 394-9.
5. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(10): 1065-72.
6. Sureda A, Constans M, Iriondo A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 625-33.
7. Arai S, Fanale M, DeVos S, Engert A, Illidge T, Borchmann P et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(11): 2531-3.
8. Jacobsen E. Anaplastic large-cell lymphoma, T-/null-cell type. *Oncologist* 2006; 11(7): 831-40.
9. 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.
10. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008; 111(12): 5496-504.
11. Ficha Técnica de Adcetris disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf

12. Zinzani PL et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica*. 2013 Aug;98(8):1232-6. doi: 10.3324/haematol.2012.083048. Epub 2013 May 3.
13. Informe publico de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf (acceso septiembre 2014)
14. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579-86.
15. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2190-6.
16. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2183-9.
17. Illidge T, Bouabdallah R, Chen R, Gopal AK, Moskowitz CH, Ramchandren R et al. Allogeneic Transplant Following Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma and Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014: 1-34.
18. Wagner-Johnston ND, Bartlett NL, Cashen A, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(11): 2283-6.
19. Carson KR, Newsome SD, Kim EJ, Wagner-Johnston ND, von Geldern G, Moskowitz CH et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with brentuximab vedotin therapy: A report of 5 cases from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) project. *Cancer* 2014.
20. Gandhi MD, Evens AM, Fenske TS, Hamlin P, Coiffier B, Engert A et al. Pancreatitis in patients treated with brentuximab vedotin: a previously unrecognized serious adverse event. *Blood* 2014; 123(18): 2895-7.
21. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: 108-9.
22. Longo DL, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Ihde DC, Glatstein E et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol* 1992; 10(2): 210-8.
23. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341(8852): 1051-4.
24. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065-71.
25. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96(4): 1280-6.
26. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, Divine M, Andre M, Aoudjane M et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant* 1997; 20(1): 21-6.
27. Josting A, Katay I, Rueffer U, Winter S, Tesch H, Engert A et al. Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dex-BEAM). *Ann Oncol* 1998; 9(3): 289-95.
28. Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 534-45.
29. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD, Hogge DE, Klasa RJ, Nantel SH et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995; 86(2): 451-6.
30. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(11): 1279-87.
31. Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007; 21(11): 2316-23.
32. Ram R, Gooley TA, Maloney DG, Press OW, Pagel JM, Petersdorf SH et al. Histology and time to progression predict survival for lymphoma recurring after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(10): 1537-45.
33. Sarina B, Castagna L, Farina L, Patriarca F, Benedetti F, Carella AM et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood* 2010; 115(18): 3671-7.
34. Ferme C, Bastion Y, Lepage E, Berger F, Brice P, Morel P et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995; 6(6): 543-9.
35. Pfreundschuh MG, Rueffer U, Lathan B, Schmitz N, Brosteanu O, Hasenclever D et al. Dexa-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: a trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12(3): 580-6.
36. Rodriguez J, Rodriguez MA, Fayad L, McLaughlin P, Swan F, Sarris A et al. ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. *Blood* 1999; 93(11): 3632-6.

37. Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, Malhotra S, Qin J, Yahalom J et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(7): 673-9.
38. Fernandez de Larrea C, Martinez C, Gaya A, Lopez-Guillermo A, Rovira M, Fernandez-Aviles F et al. Salvage chemotherapy with alternating MINE-ESHAP regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma followed by autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol* 2010; 21(6): 1211-6.
39. Devizzi L, Santoro A, Bonfante V, Viviani S, Bonadonna G. Vinorelbine: a new promising drug in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1996; 22(5-6): 409-14.
40. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18(13): 2615-9.
41. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007; 18(6): 1071-9.
42. Baetz T, Belch A, Couban S, Imrie K, Yau J, Myers R et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2003; 14(12): 1762-7.
43. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, Petersdorf SH, Gooley TA, Daniels JT et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010; 51(8): 1523-9.
44. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Jr., Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(4): 456-60.
45. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, de Elvira CR et al. Chemo-resistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100(13): 4310-6.
46. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 455-62.
47. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101(11): 4285-9.
48. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2003; 101(2): 420-4.
49. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2010; 85(5): 320-4.
50. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, Zinzani PL, Ong TC, Prince HM et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2197-203.
51. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, Siegel MJ, Cashen AF, Blum KA et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 118(19): 5119-25.
52. Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Kennedy DA et al. Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *Oncologist* 2012; 17(8): 1073-80.
53. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1182-9.
54. Mosse YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase I consortium study. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 472-80.
55. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, Watkins D, Sirohi B, Chau I et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Haematologica* 2007; 92(2): 271-2.
56. Jagasia M, Morgan D, Goodman S, Hamilton K, Kinney M, Shyr Y et al. Histology impacts the outcome of peripheral T-cell lymphomas after high dose chemotherapy and stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(11): 2261-7.
57. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, De Latour RP, Vernant JP, Mohty M et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26(14): 2264-71.
58. Corradini P, Doderio A, Zallio F, Caracciolo D, Casini M, Bregni M et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2172-6.
59. Dancey G, Violet J, Malaroda A, Green AJ, Sharma SK, Francis R et al. A Phase I Clinical Trial of CHT-25 a 131I-Labeled Chimeric Anti-CD25 Antibody Showing Efficacy in Patients with Refractory Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15(24): 7701-7710.
60. Dueck G, Chua N, Prasad A, Finch D, Stewart D, White D et al. Interim report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide for T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010; 116(19): 4541-8.
61. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93(11): 3913-21.
62. Mathas S, Johrens K, Joos S, Lietz A, Hummel F, Janz M et al. Elevated NF-kappaB p50 complex formation and Bcl-3 expression in classical Hodgkin, anaplastic large-cell, and other peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2005; 106(13): 4287-93.



63. Piekarz RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2009; 27(32): 5410-7.

64. Zhang QL, Wang L, Zhang YW, Jiang XX, Yang F, Wu WL et al. The proteasome inhibitor bortezomib interacts synergistically with the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid to induce T-leukemia/lymphoma cells apoptosis. Leukemia 2009; 23(8): 1507-14.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Cristina Castilla Llorente

Servicio de Hematología y Oncología Médica.
Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

Servicio Aragonés de Salud

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.

Este protocolo fármaco-clínico ha sido elaborado a petición de la Comisión Interministerial de Precios.