

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE BRENTUXIMAB VEDOTINA (ADCETRIS®) EN COMBINACIÓN CON CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA Y PREDNISONA, EN LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES SISTÉMICO SIN TRATAMIENTO PREVIO**

**1. RESUMEN**

**Nombre genérico:** Brentuximab vedotina.

**Nombre comercial:** Adcetris®, *Takeda Pharmaceutical Company Limited*.

**Estructura química:** ADCETRIS® es un anticuerpo conjugado formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 (inmunoglobulina G1 [IgG1] quimérica recombinante, producida mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino) que se une de forma covalente al agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE).

**Indicación aprobada:** ADCETRIS®, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo.

**Pronóstico del paciente y parámetros de beneficios que se consiguen**

El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) es un subtipo agresivo de linfoma de células T periféricas (LCTP) que se caracteriza por una fuerte expresión del biomarcador CD30 en la superficie de las células y una pérdida variable de los marcadores de las células T<sup>1</sup>. La identificación de proteínas quinasa de linfoma anaplásico (ALK, según sus siglas en inglés) condujo a la diferenciación de diferentes subgrupos de LACG, siendo los más comunes el LACG sistémico ALK positivo (LACGs ALK+) y el LACG sistémico ALK negativo (LACGs ALK-)<sup>1,2</sup>. En España la incidencia del LACG va en línea con la europea siendo muy baja, de 0,14 por 100.000 habitantes/año.

El subtipo LACGs ALK+ es el de mejor pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 70%, aunque los pacientes que presentan factores de alto riesgo (índice pronóstico internacional [IPI]> 2), muestran una supervivencia libre de fallo (FFS, según sus siglas en inglés) a 5 años de 23-25% y una supervivencia global (SG) a 5 años de 23-33%, con unos resultados mucho peores en comparación con la población general de pacientes. El subtipo LACGs ALK- es el de peor pronóstico, independientemente de su IPI, con una supervivencia a 5 años del 49% en global y de un 31%-13% en los ALK- con peor pronóstico<sup>3,4</sup>.

En los últimos 50 años no ha habido ninguna nueva terapia innovadora disponible para el tratamiento en primera línea del LACGs, siendo la terapia actualmente más utilizada la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP)<sup>5</sup>, que se asocia con un éxito limitado a largo plazo, con el 40-65% de pacientes con LACGs que recaen a 5 años<sup>6</sup>.

El estudio 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 (Supervivencia Libre de Progresión) de BV en combinación con CHP frente al

tratamiento de quimioterapia estándar actual CHOP en primera línea<sup>7</sup>. BV+CHP redujo en un 41% el riesgo de evento (HR 0,59 [IC del 95%: 0,42-0,84]; p = 0,0031) y mejoró la SLP a los 3 años en los pacientes con LACGs no tratados previamente en comparación con CHOP (65,5% frente al 50,2%). Así mismo, el tratamiento con BV+CHP redujo significativamente el riesgo de muerte en un 46% en comparación con CHOP (HR, 0,54; p = 0,0096) en este subgrupo. Con estos datos la combinación BV+CHP aporta un beneficio clínico de grado A de la escala ESMO MCBS vs 1.1<sup>8</sup> para terapias utilizadas con intención curativa.

**2. TÍTULO:** Informe SEOM de evaluación de brentuximab vedotina (Adcetris<sup>®</sup>) en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, en linfoma anaplásico de células grandes sistémico sin tratamiento previo.

**3. FECHA DE EVALUACIÓN:** enero de 2021.

#### **4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_es.pdf).

#### **5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD**

##### **5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico<sup>8</sup>.**

El ensayo clínico fase III ECHELON-2 es el primer estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo, realizado en pacientes con linfoma de células T periférico (LCTP) CD30+ (incluyendo el subtipo de linfoma anaplásico de células grandes sistémico, 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. La SLP 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 3 años fue del 65,5% y 50,2%, respectivamente. 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. BV+CHP proporciona una reducción del 46% en el riesgo de muerte versus CHOP con un HR de 0,54 (IC 95%: 0,34-0,87), para pacientes con LACGs, con una SG a 3 años para el brazo A+CHP del 82% versus el 71% en el brazo CHOP<sup>7</sup> y una SG a 5 años del 68,7% frente al 60,3%<sup>9</sup>.

El tratamiento del LACGs en primera línea tiene como objetivo la curación del paciente, por lo que para evaluar la magnitud del beneficio clínico de BV+CHP versus CHOP en esta población hay que utilizar el formulario 1 de la escala ESMO MCBS (v 1.1). En este formulario se considera que el beneficio clínico es de GRADO A (máximo grado definido en la escala) si el tratamiento experimental alcanza, con respecto al tratamiento control, uno de estos dos objetivos:

- Un incremento absoluto en la supervivencia global superior al 5% con un seguimiento superior a 3 años.
- Una mejora en la supervivencia libre de enfermedad con una HR  $\leq$  0.65 cuando la supervivencia libre de progresión es el objetivo principal del estudio y los datos de supervivencia global no están maduros.

En el ensayo ECHELON-2 los datos de supervivencia global para LACGs no se consideran maduros (se esperan resultados finales para 2021) por lo que es la consecución del segundo objetivo, aunque el primero se cumple sobradamente, lo que define el máximo beneficio clínico (GRADO A) de la combinación BV+CHP para esta población.

##### **5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:**

a. *Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)*

### **Diseño**

Los datos de eficacia de brentuximab vedotina (BV) en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP) en pacientes con LCTP CD30+ (incluyendo el subtipo LACGs) 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<sup>7</sup>.

En el estudio ECHELON-2 se incluyeron pacientes  $\geq 18$  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)  $\leq 2$ , 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: LACGs ALK positivo con una puntuación de IPI  $\geq 2$ <sup>10</sup> LACGs ALK negativo, LCTP-NOS (linfoma periférico de células T no especificado), LTAI (linfoma angioinmunoblástico de células T), EATL (linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía), HSTL (linfoma hepatoesplénico de células T) y ATLL (linfoma/leucemia de células T adultas), que en la clasificación de la OMS de 2016<sup>2</sup> 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 LACGs confirmada por un patólogo de forma centralizada. Se excluyeron el resto de tipos histológicos de LCTP.

Las dosis de los fármacos fueron las habituales:

- Brazo BV+CHP: ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> y doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> y doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (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 (LACGs ALK positivo vs. todos los demás subtipos) y por la puntuación del índice pronóstico internacional (IPI) (0-1, 2-3 y 4-5).

Aunque la población de pacientes incluidos (LCTP CD30 +) es heterogénea en cuanto a los tipos histológicos y las conclusiones del ensayo sólo son extrapolables a la población afectada por LACGs (supone más del 70% de la población del estudio por exigencia expresa de la Agencia Europea del Medicamento, EMA), nos encontramos ante el mayor ensayo fase III realizado en esta población de pacientes por lo que consideramos que las conclusiones de este ensayo son válidas en el contexto actual de la evidencia científica disponible en esta patología.

### **Objetivos**

El objetivo principal del estudio ECHELON-2 fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por revisión central independiente (RCI) en la población ITT. Este objetivo se considera adecuado para esta población porque en los pacientes que progresan a CHOP, BV es muy activo y potencialmente curativo<sup>11</sup>. Los objetivos secundarios fueron la SLP por RCI para los pacientes con subtipo histológico LACGs 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<sup>12</sup>. Otros objetivos secundarios fueron determinar la incidencia de anticuerpos antibrentuximab, 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 LACGs; 3) RC por RCI; 4) SG y 5) TRO por RCI<sup>7</sup>.

### **Población incluida**

Los criterios de inclusión-exclusión no histológicos son los adecuados para esta población. 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. Entre las características de la población incluida destaca:

- El 70% de los pacientes presentaban el subtipo histológico LACGs, de los que un tercio eran ALK+. El LACGs ALK+ es más frecuente que el ALK- pero está menos representado en este ensayo porque, debido a su mejor pronóstico, se exigían que tuvieran una puntuación de IPI  $\geq 2$ .
- La suma de LCTP-NOS y LTAI suponen menos de un tercio de los casos a pesar de ser los dos subtipos más frecuentes. Esto es debido a que no siempre expresan CD30+.
- Más del 80% de los pacientes se encontraban en estadio avanzado (Ann Arbor III-IV).
- Tres cuartas partes de los pacientes presentaron una puntuación del índice pronóstico internacional (IPI)  $\geq 2$ .

Por tanto, los resultados son extrapolables para la población de LACGs y en el caso de los ALK + solo para los pacientes con IPI  $\geq 2$ .

### **Plan estadístico**

El ensayo se diseñó para demostrar una HR para la progresión de enfermedad o muerte debida a cualquier causa de 0,6895 para el grupo BV+CHP basándose en la suposición de una mediana supervivencia libre de progresión de 23,9 meses para el grupo que recibe BV+CHP y 16,5 meses para el grupo CHOP. Se estimó que 238 eventos le darían al ensayo aproximadamente un 80% de poder para detectar esa HR con un nivel de significación estadística unilateral de 0,025. Se planeó la inclusión de 450 pacientes, de los cuales el 75% ( $\pm 5\%$ ) de los pacientes con diagnóstico de linfoma anaplásico sistémico de células grandes, según evaluación patológica central, para asegurar la valoración del objetivo secundario relacionado con la supervivencia libre de progresión en LACGs, tal y como solicitó la Agencia Europea del Medicamento. 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).

### **Aleatorización**

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a BV+CHP o CHOP. La aleatorización se realizó de forma centralizada con un sistema interactivo de respuesta web (IWRS) que asignó un número único de aleatorización del paciente sin especificar el tratamiento asignado. La asignación del tratamiento a un número de paciente se realizó al azar mediante un listado secuencial ascendente por bloques para cada grupo de estratificación.

### **Tratamiento administrado**

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. 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.

*b. Evaluación de los resultados de calidad de vida y toxicidad*

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. Esta diferencia en la calidad de vida pudo estar relacionada con un discreto aumento de la toxicidad digestiva en el brazo experimental. Se observaron efectos adversos 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% ondansetron 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  $\geq 3$  (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. No hubo diferencias en otros efectos adversos, incluyendo la neuropatía, entre los dos grupos de tratamiento.

Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF, desde la primera dosis, para todos los pacientes con LACGs sin tratamiento previo que reciben BV+CHP. Se informó neutropenia febril en 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. Resultados similares se comunicaron para el brazo CHOP (11% vs. 16%).

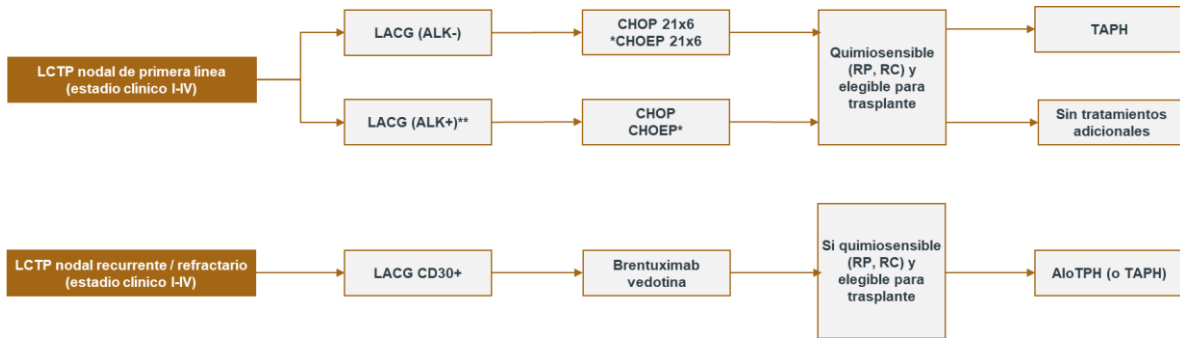
*c. Revisiones sistemáticas, metanálisis y otros estudios disponibles*

Diversos estudios han constatado que los pacientes con LACGs ALK+ son más jóvenes (aproximadamente 30 años en el momento del diagnóstico) que los LACGs ALK- (por encima de los 60 años en el momento del diagnóstico)<sup>4,13</sup>, lo que afectaría al tratamiento utilizado en cada caso ya que los pacientes mayores tienen mayor problema para tolerar los tratamientos debido a su toxicidad. Los tratamientos más utilizados en primera línea para pacientes con LACGs son<sup>5,6,14</sup>:

- CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona): aunque se utiliza normalmente para pacientes no tratados previamente, un estudio mostró que el éxito a largo plazo es limitado, con el 40-65% de pacientes con LACGs que recaen a 5 años<sup>4,6</sup>.
- CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona): en pacientes  $\leq 60$  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<sup>15,16</sup> (SLE a 3 años del 75% con CHOEP frente al 57% con CHOP,  $p=0,012$ ). El beneficio de CHOEP se aprecia especialmente en los pacientes afectados por LACGs. En otro estudio llevado a cabo en registros suecos y alemanes con pacientes  $\geq 18$  años con LACGs ALK+, un análisis univariante mostró que CHOEP presentaba una SG significativamente mejor que CHOP (HR: 0,34; IC 95%: 0,16-0,75;  $P=0,008$ )<sup>17</sup>.

En pacientes  $>60$  años CHOP es el régimen de elección para primera línea debido a la toxicidad hematológica que CHOEP produce en esta población<sup>5,14</sup>.

Debido a la ausencia de estudios que aporten evidencia de los tratamientos actuales en la indicación de LACGs, la base para recomendar CHOEP probablemente esté impulsada por la falta de un estándar de tratamiento eficaz de primera línea.



### 5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo con ellos.

El protocolo del estudio ECHELON-2<sup>7</sup> 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 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 no 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)<sup>18</sup>. 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 extrapolar los resultados a poblaciones subrepresentadas en el estudio. 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 subtipos distintos de LACGs.

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.

### 5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Brentuximab vedotina es un fármaco muy activo en pacientes con LACGs recurrente o refractario y está considerado como una alternativa a la quimioterapia convencional en el tratamiento de segunda línea<sup>5,19</sup>. La tasa de respuesta objetiva en el ensayo pivotal en 58 pacientes con LACG sistémico en recaída o refractario tratado con agente único brentuximab vedotina fue del 86%, con el 57% de pacientes que lograron una respuesta completa (RC)<sup>11</sup>. No se observaron progresiones

más allá de los 40 meses y no se alcanzó la mediana de SG. Los pacientes que alcanzaron RC presentaron una SG y SLP a 5 años del 79% y 57%, respectivamente. De los 16 pacientes que se mantenían en remisión a la finalización del estudio, 8 habían recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas (SCT) como consolidación y 8 no habían recibido ninguna otra terapia que brentuximab vedotina.

En el ensayo ECHELON-2 el 25% de los pacientes del grupo BV+CHP<sup>20</sup> recibieron terapia sistémica posterior para tratar la enfermedad residual o progresiva en comparación con el 42% con CHOP. Brentuximab vedotina fue la terapia posterior más utilizada en ambos brazos (10% pacientes del brazo BV+CHP vs. 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. A pesar del uso de BV como terapia posterior en el brazo de control, se observó una ventaja estadísticamente significativa de la SG en el brazo de tratamiento BV+CHP.

La mejora de la supervivencia global y el mantenimiento de la actividad de brentuximab vedotina en pacientes pretratados con BV+CHP sugiere que la estrategia más adecuada es la utilización de brentuximab vedotina en primera línea.

## **5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.**

### *a. Aprobaciones EMA/FDA*

Las aprobaciones de la EMA<sup>20</sup> y la FDA de la combinación de BV+CHP en el tratamiento de primera línea del LCTP con expresión de CD-30 difieren sustancialmente.

- FDA: Linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACG) no tratado previamente u otros linfomas periféricos de células T que expresan CD30 (PTCL), incluidos linfoma angioinmunoblástico de células T y PTCL no especificado de otra manera (NOS), en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona.
- EMA: En combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo.

La valoración de las diferencias metodológicas y clínicas de ambas aprobaciones se encuentra en el apartado C del punto 5.6. del presente informe.

### *b. Guías de práctica clínica internacionales*

La única guía de práctica clínica sobre el tratamiento de los linfomas T actualizada es la de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en su versión 1.2021 de 5 de octubre de 2020. Según NCCN la combinación de BV+CHP sería el tratamiento quimioterápico de primera elección para todos los LACG (independientemente de la expresión de ALK, del estadio o del IPI) y para los LCTP que expresen CD30<sup>21</sup>.

La última versión de las guías ESMO para el tratamiento de los linfomas T está anticuada (2015) y no hace ninguna referencia al papel de brentuximab vedotina en la primera línea de tratamiento de los LACG<sup>5</sup>.

### *c. Guía SEOM más reciente*

No existe una guía de SEOM sobre las recomendaciones de tratamiento de los LCTP o los LACG. La única guía española sobre el tratamiento de los linfomas T es la de GELTAMO (Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea) pero no se actualiza desde 2017<sup>22</sup>.

**5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:**

### *a. Coste-oportunidad general*

Un estudio reciente ha evaluado el coste-efectividad de la combinación BV+CHP utilizando los datos del ensayo ECHELON-2 en pacientes con LCTP CD-30+ en el contexto sanitario norteamericano<sup>23</sup>. El modelo utilizado proyectó diferencias significativas en la supervivencia a largo plazo a favor de BV+CHP versus CHOP: 2,92 años de supervivencia libre de progresión y 3,38 años de supervivencia global. Tras incorporar los datos de calidad de vida y el descuento, BV+CHP se asoció con una ganancia de 1.79 años ajustado por calidad de vida y un coste incremental de 159.388 \$, lo que supone una ratio de coste-efectividad incremental (ICER) de 89.217 \$. En una amplia gama de análisis de sensibilidad, la relación coste-efectividad incremental de BV+CHP en comparación con CHOP, cayó por debajo de 150.000 \$ por año de vida ganado ajustado por calidad. La probabilidad estimada de que BV+CHP sea rentable en comparación con CHOP fue del 82% si el umbral de disposición a pagar es de 150.000 \$.

No existen estudios similares con la perspectiva económica/sanitaria europea o española.

### *b. Balance entre beneficio y toxicidad*

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  $\geq 65$  años, si bien, está en línea con los estudios previos de BV. Los EA grado 5 fueron superiores en el brazo de tratamiento convencional (7% vs 4%). Los datos de seguridad para los subtipos menos representados en el estudio se consideran limitados.

### *c. Definición de subgrupos, de acuerdo con los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)*

El LCTP es una entidad clínica heterogénea compuesta por diferentes subgrupos de entidades anatomoclínicas con biología, historia natural y pronóstico diferentes. El ensayo ECHELON-2 es el mayor ensayo aleatorizado conocido para esta población pero incluye histologías con comportamiento clínico y sensibilidad a brentuximab vedotina muy diversa. En este sentido, dados los criterios de inclusión, el número de pacientes incluidos de cada subgrupo histológico, los resultados por subgrupo y la eficacia de brentuximab vedotina en pacientes recurrentes o refractarios consideramos que la combinación de BV+CHP es el tratamiento de elección para los siguientes subgrupos (con estado funcional ECOG 0-2):

- LACG ALK + con factores de mal pronóstico (IPI  $\geq 2$ ).
- LACG ALK – en cualquier situación pronóstica.

No consideramos que los datos disponibles justifiquen la administración de BV+CHP en las siguientes poblaciones:

- LACG ALK + IPI 0-1: esta población suele limitarse a pacientes menores de 40 años con estadios I-II de Ann Arbor y con un excelente pronóstico si reciben tratamiento con CHOP.
- LCTP CD-30+ distintos del LACG: el número de pacientes con estas histologías incluidas en el ensayo ECHELON-2 es muy pequeño y en el análisis de subgrupos no se aprecia beneficio para SLP o SG<sup>7</sup>. Por otro lado, la eficacia de brentuximab vedotina en pacientes recurrentes o refractarios con estas histologías, a pesar de expresar CD-30, es muy inferior a la observada en pacientes con LACG<sup>11,24</sup>.



## 5.7. Valoración desde una perspectiva social:

### a. Innovación

Se trata de una nueva indicación en una neoplasia rara con altas necesidades de mejora y por lo tanto puede considerarse un tratamiento innovador.

### b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

La calidad de vida reportada por el paciente no es diferente con respecto al tratamiento convencional, no se apreciaron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos ni tampoco toxicidades diferentes o inesperadas. Por tanto, no parece que el impacto en los cuidadores de referencia vaya a ser muy diferente al habitual cuando se utiliza el tratamiento convencional.

### c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

Se han identificado pocos estudios que evalúen el uso de recursos en LCTP, aunque los pocos resultados publicados muestran que los pacientes que padecen esta enfermedad suponen una elevada carga económica para los Sistemas de Salud<sup>25,26</sup>. Si bien no hay estudios que evalúen específicamente los costes directos asociados con LACGs, los estudios que se centran en el LCTP en general muestran que los principales costes directos relacionados con esta patología son los que provienen de los servicios de farmacia y de las hospitalizaciones<sup>25,26</sup>. Se observó que las hospitalizaciones representaron, aproximadamente el 32% de todos los costes directos<sup>26</sup>. Además, los pacientes con LCTP con los costes anuales más elevados fueron aquellos que se sometieron a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (126.094 \$ USD)<sup>25,26</sup>.

No se ha comunicado un análisis de los recursos sanitarios consumidos por los dos brazos de tratamiento en el ensayo ECHELON-2. No obstante, no es previsible que los recursos utilizados con BV+CHP sean muy diferentes a los utilizados con CHOP debido al perfil de toxicidad similar. El único estudio económico publicado<sup>23</sup>, estima el mismo coste de medicación de soporte para los dos brazos y un incremento del 13% en los costes relacionados con la toxicidad para el brazo de BV+CHP. Es posible que la mayor tasa de respuestas obtenidas por BV+CHP en relación con CHOP conlleve un mayor número de trasplantes de progenitores hematopoyéticos en primera línea, pero reduciría en número de trasplantes alogénicos en líneas posteriores. Estos datos sugieren que, si es que existe, el incremento de costes de soporte en el brazo BV+CHP es muy limitado.

### d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

La incidencia de LACG en España se estima en unos 65-70 casos al año. Si excluimos a los pacientes con LACG ALK + IPI 0,1, no más de 50 pacientes al año serán candidatos para recibir BV+CHP.

## 5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

BV+CHP supone un nuevo estándar de tratamiento de primera línea para muchos pacientes diagnosticados con LDCG. Debido a la baja incidencia de la enfermedad es esencial promover un registro nacional/internacional que incluya a todos los pacientes tratados con BV+CHP en práctica

asistencial. Por otro lado, sería interesante conocer el impacto del tratamiento de consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos en los pacientes que alcanzan una remisión completa con BV+CHP.

Será difícil disponer de otro gran ensayo aleatorizado en los próximos años.

## 6. CONCLUSIONES

El linfoma anaplásico de células grandes sistémico es una neoplasia muy poco frecuente con dos formas clínicas según expresen o no la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). Los LACG ALK + son la forma más frecuente, afectan generalmente a pacientes menores de 40 años y tienen buen pronóstico, pero cuando tienen factores de mal pronóstico (IPI  $\geq 2$ ) o no expresan ALK entre la mitad y dos tercios de los pacientes fallecen por el linfoma.

La combinación de brentuximab vedotina con quimioterapia (ciclofosfamida, adriamicina, prednisona) mejora de forma significativa la supervivencia libre de progresión y global alcanzando un nivel de beneficio clínico GRADO A según la escala ESMO MCBS vs 1.1. Este beneficio se obtiene sin un incremento de toxicidad y sin deterioro de la calidad de vida con respecto al tratamiento convencional con quimioterapia CHOP.

## 7. RECOMENDACIONES FINALES

La combinación de brentuximab vedotina con ciclofosfamida, adriamicina y prednisona (BV+CHP) es el tratamiento de elección para el LACG ALK + con IPI  $\geq 2$  y para el LACG ALK – en cualquier situación pronóstica. Se recomienda que la duración del tratamiento sea de 6 ciclos y que se utilice profilaxis primaria con G-CSF en todos los pacientes. En los pacientes jóvenes que alcancen remisión completa hay que valorar tratamiento de consolidación con quimioterapia a altas dosis seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Montes-Mojarro IA, Steinhilber J, Bonzheim I, Quintanilla-Martinez L, Fend F. The Pathological Spectrum of Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Cancers* 2018; 10: 107. doi: 10.3390/cancers10040107.
- 2.- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
- 3.- Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124-30.
- 4.- 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: 5496-504.
- 5.- d'Amore F, Gaulard P, Trumper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v108-15.
- 6.- Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, 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.
- 7.- 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. *Lancet* 2019; 393: 229-40.
- 8.- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28: 2340-2366.
- 9.- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. The Echelon-2 trial: 5-year results of a randomized, double-blind, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in frontline

treatment or patients with CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. American Society of Hematology Annual Meeting 2020; Virtual; December 5-8, Abstract No. 1150.

10.- International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.

11.- Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017; 130: 2709-17.

12.- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-86.

13.- Rodriguez-Pinilla SM, Domingo-Domenech E, Climent F, et al. Clinical and pathological characteristics of peripheral T-cell lymphomas in a Spanish population: a retrospective study. *Br J Haematol* 2021; 192: 82-99.

14.- Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2014; 123: 2636-44.

15.- Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, 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.

16.- 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.

17.- Cederleuf H, Bjerregard Pedersen M, Jerkeman M, Relander T, d'Amore F, Ellin F. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol* 2017; 178: 739-46.

18.- Advani R, Horwitz S, Lyles S, et al. Response to A+CHP by CD30 expression in the ECHELON-2 Trial. American Society of Clinical Oncology Meeting 2019. Abstract nº 7538.

19.- Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) [Internet]. Guía de GELTAMO para el Diagnóstico y Tratamiento de los Linfomas T; 2017. Disponible en [http://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2016/Gu%C3%ADa%20LCTP\\_v4\\_final.pdf](http://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2016/Gu%C3%ADa%20LCTP_v4_final.pdf).

20.- 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0070-epar-assessment-report-variatio_en.pdf)

21.- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. T-Cell Lymphomas. Version 1.2021-October 5, 2020. Available at [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients) (visitado el 29 de enero de 2021).

22.- Guía de GELTAMO para el diagnóstico y tratamiento de los linfomas T. Disponible en [https://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2016/Gu%C3%ADa%20LCTP\\_v4\\_final.pdf](https://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2016/Gu%C3%ADa%20LCTP_v4_final.pdf) (visitado el 29 de enero de 2021).

23.- Feldman T, Zou D, Rebeira M, et al. Cost-effectiveness of Brentuximab Vedotin with chemotherapy in treatment of CD30-expressing PTCL. *Am J Manag Care* 2020; 26: e41-e49.

24.- Kim SJ, Yoon DH, Kim JS, et al. Efficacy of brentuximab vedotin in relapsed or refractory high-CD30-expressing non-Hodgkin lymphomas: results of a multicenter open-labelled phase II trial. *Cancer Res Treat* 2020; 52: 374-87.

25.- Potashman M, Burudpakdee C, Wang W, Zhu Y, Carson K. Clinical and Economic Burden of Peripheral T-Cell Lymphoma In The United States. *Blood* 2013; 122: 2963.

26.- Burudpakdee C, Lin HM, Wang W, et al. Clinical and economic burden of peripheral T-cell lymphoma in commercially insured patients in the United States: findings using real-world claims data. *J Med Economics* 2016; 19: 965-72.

## 9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Advisory Role / Speaking:

Takeda, BMS, Merck, MSD, Roche, Gilead, Kerh Farma, AstraZeneca.

## 10. ANEXOS

Ninguno.