

Administración de brentuximab vedotin en el mundo real en el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico en Argentina

Administration of brentuximab vedotin in the real world in the classic Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma in Argentina.

M Miodosky,¹ S Cruset,² LE Beligoy,³ MJ Freitas,⁴ M García-Lombardi,⁵ G Alfonso,⁴ A Cerutti,⁶ G Cordini,⁷ G De Stefano,¹ M Gil,⁸ S Gómez,⁹ M Marull,¹⁰ S Zabaljauregui,¹¹ M Agra,¹² A Basso,¹³ M Beccacece,¹⁴ V Canosa,¹⁵ S Cugliari,¹ C Devecchi,¹⁶ P Fragapane,¹⁷ ME Funes,⁶ A Gabriel,¹³ G Garate,¹⁸ ME Giannini,¹⁹ L Giordano,¹⁵ MV Godoy,¹³ V Golubizky,²⁰ L Guanchiale,¹⁹ S Jarchum,²¹ LS Mari,²² M Márquez,²³ R Nieto,¹⁷ V Noviello,²⁴ I Plaza,⁶ MS Premoli,²⁵ A Rodríguez,¹¹ C Shanley,²⁶ G Stemmelin,²⁶ M Stivel,²⁷ D Streitenberger,²⁸ AG Sturich,¹⁹ MV Ventriglia,⁴ D Verón,²⁹ ML Viudez,¹⁷ C Lis,³⁰ J Rodger,³⁰ E Hovsepian,³⁰ J Bordone²

Resumen

ANTECEDENTES: Brentuximab vedotin es una nueva opción terapéutica contra el linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico.

OBJETIVO: Evaluar los criterios de respuesta y los eventos adversos a tres y seis meses del inicio del tratamiento con brentuximab vedotin en el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico en Argentina.

MATERIAL Y MÉTODO: Análisis observacional, retrospectivo, multicéntrico dentro del Plan de Monitoreo de Eficacia y Seguridad Clínica de poscomercialización.

RESULTADOS: Se incluyeron 89 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y 5 con linfoma anaplásico de células grandes sistémico con enfermedad en recaída o resistente. Se dispuso de datos de 71 (mediana: 3 ciclos de brentuximab vedotin, tasa de respuesta global: 78%, remisión completa: 37%) y 51 (mediana acumulativa: 6 ciclos de brentuximab vedotin, tasa de respuesta global: 74.5%, remisión completa: 45%) pacientes con linfoma de Hodgkin clásico a tres y seis meses, respectivamente. En general, el tratamiento con brentuximab vedotin fue bien tolerado.

CONCLUSIONES: La administración de brentuximab vedotin puede generar respuestas favorables en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico/linfoma anaplásico de células grandes sistémico con enfermedad en recaída o resistente y permitir que los sujetos con linfoma quimiorresistente accedan al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) o al trasplante alogénico.

PALABRAS CLAVE: Brentuximab vedotin; linfoma de Hodgkin; linfoma anaplásico de células grandes sistémico; células progenitoras hematopoyéticas.

Abstract

BACKGROUND: Brentuximab vedotin is a novel therapeutic option in the management of CD30+ Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma.

¹ Instituto de Oncología Angel Roffo, Buenos Aires, Argentina.

² Hospital El Cruce, Buenos Aires, Argentina.

³ Hospital JC Perrando, Chaco, Argentina.

⁴ Hospital Posadas, Buenos Aires, Argentina.

⁵ Hospital de Niños, Buenos Aires, Argentina.

⁶ Sanatorio Británico de Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁷ Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA, Argentina.

⁸ Hospital San Roque, Córdoba, Argentina.

⁹ Hospital Marcial Quiroga, San Juan, Argentina.

¹⁰ Hospital Escuela Dr. Ramón Madariaga, Misiones, Argentina.

¹¹ Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: octubre 2020

Correspondencia

Camilo Lis
camilo.lis@takeda.com

Este artículo debe citarse como

Miodosky M, Cruset S, Beligoy LE, Freitas MJ. Administración de brentuximab vedotin en el mundo real en el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico en Argentina. Hematol Méx. 2020; 21 (4): 179-194.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4838

OBJECTIVE: To evaluate response criteria and adverse events at three and six months after treatment initiation with brentuximab vedotin as a therapy for classic Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma in Argentina.

MATERIAL AND METHOD: Observational, multicenter, retrospective analysis as part of a Post-marketing Clinical Efficacy and Safety Monitoring Plan.

RESULTS: Our study included 89 classic Hodgkin lymphoma and 5 systemic anaplastic large cell lymphoma patients with relapsed or refractory (R/R) disease. Data were available from 71 (median: 3 brentuximab vedotin cycles, overall response rate [ORR]: 78%, complete remission [CR]: 37%) and 51 (cumulative median: 6 brentuximab vedotin cycles, ORR: 74.5%, CR: 45%) patients with Hodgkin lymphoma at 3 and 6 months, respectively. Overall, treatment with brentuximab vedotin was well tolerated.

CONCLUSION: The use of brentuximab vedotin can lead to favorable responses in classic Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma patients with relapsed or refractory disease and thus allow those with chemo-resistant lymphoma to proceed to therapy such as auto-SCT or allogeneic transplantation.

KEYWORDS: Brentuximab vedotin; Hodgkin lymphoma; Systemic anaplastic large cell lymphoma; Hematopoietic stem.

¹² Hospital Tornú, CABA, Argentina.

¹³ Sanatorio Parque, Santa Fe, Argentina.

¹⁴ Clínica Privada Dr. Raúl Matera, Buenos Aires, Argentina.

¹⁵ Hospital Luis Carlos Lagomaggiore, Mendoza, Argentina.

¹⁶ Sanatorio Nosiglia, Misiones, Argentina.

¹⁷ Hospital Central, Mendoza, Argentina.

¹⁸ Hospital Alemán, CABA, Argentina.

¹⁹ Hospital Privado de Córdoba, Córdoba, Argentina.

²⁰ Hemobanco, Tucumán, Argentina.

²¹ Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.

²² Hospital Naval Cirujano Mayor, CABA, Argentina.

²³ Hospital Municipal Marie Curie, CABA, Argentina.

²⁴ Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe, Argentina.

²⁵ Instituto de Hematología y Medicina Clínica Rubén Dávoli, Santa Fe, Argentina.

²⁶ Hospital Británico, CABA, Argentina.

²⁷ Hospital Rawson, San Juan, Argentina.

²⁸ Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

²⁹ Hospital Austral, Buenos Aires, Argentina.

³⁰ Takeda Pharma SA, Buenos Aires, Argentina.

ANTECEDENTES

Linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes sistémico

Los linfomas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con patrones variados de comportamiento clínico y respuestas al tratamiento. Su pronóstico depende del tipo histológico, factores clínicos y, recientemente, características moleculares. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud distingue las neoplasias linfoides derivadas de células linfoides precursoras de las derivadas de células linfoides maduras y además separa cada grupo en neoplasias de origen de células B o células T. En su mayor parte, las neoplasias linfoides maduras comprenden los linfomas no

Hodgkin. El linfoma de Hodgkin se distingue por la existencia de las típicas células neoplásicas de Reed-Sternberg. El comportamiento biológico y el tratamiento clínico del linfoma de Hodgkin también son diferentes a los de los linfomas no Hodgkin, lo que hace que la distinción sea de importancia práctica. Las características moleculares de los linfomas, como la expresión de proteínas que actúan como receptores de superficie de la membrana en las células neoplásicas, pueden constituir dianas de tratamiento apropiadas para los anticuerpos monoclonales. Debido a su expresión restringida en linfocitos activados normales y su alta expresión en células malignas, CD30 representa una molécula diana atractiva para la terapia del linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes sistémico.¹

El linfoma de Hodgkin se distingue por una curva de distribución etaria bimodal, con mayor incidencia entre 15 y 34 años y otro pico menor después de los 60 años de edad.² Cerca de 90% de los pacientes con enfermedad en estadio temprano y de 70% de los pacientes con enfermedad avanzada pueden alcanzar la curación con las estrategias terapéuticas convencionales. Se ha observado incremento en la supervivencia en la enfermedad avanzada en asociación con un régimen poliquimioterapéutico intensivo, como eBEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona en dosis escalonadas), con supervivencia libre de progresión a cinco años que puede llegar a 90%.³ Sin embargo, en promedio, 25% recaerá o no logrará una respuesta después del tratamiento de primera línea. El tratamiento estándar en estos casos consiste en una segunda línea de quimioterapia de rescate, seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH), que se vincula con curación en aproximadamente la mitad de los pacientes.⁴ Se ha demostrado que la obtención de remisión completa antes del TACPH conduce a mejores resultados a largo plazo.^{5,6} Con los esquemas de rescate prescritos con más frecuencia puede obtenerse una tasa de remisión completa de 30-40%, por lo que muchos se someten a un trasplante sin un control óptimo de la enfermedad.⁷ El pronóstico de los pacientes con linfoma de Hodgkin que recaen después del TACPH ha sido históricamente desfavorable, con mediana de supervivencia cercana a 24 meses.⁸⁻¹⁰

El linfoma anaplásico de células grandes representa aproximadamente 3% de los linfomas no Hodgkin en adultos y 10-20% de los linfomas no Hodgkin en niños. Se trata de una neoplasia de células T maduras, que incluye diferentes afecciones: linfoma anaplásico de células grandes ALK+ y linfoma anaplásico de células grandes ALK- (agrupados como linfoma anaplásico de células grandes sistémico), linfoma anaplásico

de células grandes cutáneo primario y linfoma anaplásico de células grandes asociado con implante mamario.¹¹ Los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes ALK+, en general, son más jóvenes y tienden a responder mejor al tratamiento que los sujetos con ALK-, con tasas de supervivencia global a 8 años cercanas a 80 y 50%, respectivamente.¹² En promedio, 40 a 55% de los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico muestra signos de progresión/recaída luego del tratamiento de primera línea¹³ y antes de la aprobación de brentuximab vedotin en esta situación no existía un tratamiento estándar para estos pacientes.

Brentuximab vedotin

El anticuerpo conjugado brentuximab vedotin (SGN-35) es el resultado de la combinación de un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD30 cAC10 con el agente citotóxico monometil auristatina E (MMAE), por medio de un enlace peptídico estable y, como tal, ejerce su acción dirigida a través de una serie de pasos. Inicialmente, el anticuerpo permite la unión del conjugado a la proteína CD30, otorgándole especificidad por las células neoplásicas que la expresan, tras lo cual ocurre su endocitosis. Luego el conjugado se desplaza hacia el compartimiento lisosomal, donde el agente citotóxico es escindido del anticuerpo por acción de enzimas proteolíticas. De este modo, el MMAE liberado se activa e inhibe la polimerización de los microtúbulos del huso mitótico de las células en división, provocando la detención del ciclo celular en fase G₂/M y la muerte por apoptosis.¹⁴

Aprobación regulatoria

La aprobación regulatoria del brentuximab vedotin se apoyó en estudios pivotaes de fase II.¹⁵⁻¹⁹

Con base en los resultados de esos estudios, brentuximab vedotin fue aprobado por la Ad-

ministración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico y linfoma anaplásico de células grandes sistémico recidivantes en 2011 y 2012, respectivamente.²⁰

Posteriormente, en 2015, el estudio multicéntrico con distribución al azar fase III AETHERA evaluó el tratamiento con brentuximab vedotin en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico como terapia de consolidación tras el TACPH.²¹

En Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó en octubre de 2015 la comercialización de brentuximab vedotin con el nombre Adcetris (Takeda Pharma SA), con el requisito de presentar los resultados de un Plan de Monitoreo de Seguridad y Eficacia Clínica al Departamento de Farmacovigilancia.²² En febrero de 2016, la ANMAT aprobó la indicación de Adcetris para pacientes adultos con linfoma de Hodgkin CD30+ con riesgo alto de recaída o progresión luego de recibir un TACPH. En este trabajo analizamos las características clínicas, la respuesta obtenida y los eventos adversos reportados en un grupo de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y linfoma anaplásico de células grandes sistémico con enfermedad recidivante o resistente tratados con brentuximab vedotin en Argentina.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo, para evaluar el tratamiento con brentuximab vedotin en 30 instituciones en Argentina, como parte del Plan de Monitoreo de Seguridad y Eficacia Clínica. Se obtuvieron datos de 89 pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico CD30+ en recaída o resistente, ya sea tras recibir un TACPH o tras el fracaso de al menos dos líneas de tratamiento previas y en 5 pacientes

con linfoma anaplásico de células grandes sistémico en recaída o resistente, tratados entre junio de 2014 y diciembre de 2017. Todos los casos tenían diagnóstico confirmado histológicamente y recibieron al menos un ciclo de brentuximab vedotin. El 15% de los pacientes evaluables inició el tratamiento con brentuximab vedotin antes de su autorización de comercialización en Argentina, en el contexto de un programa de uso compasivo. Todos los pacientes firmaron un formulario de consentimiento informado antes de recibir el tratamiento con brentuximab vedotin y de ser incluidos en el reporte.

El periodo de observación se extendió desde el inicio del tratamiento con brentuximab vedotin hasta su interrupción por exceso de toxicidad, progresión de la enfermedad o muerte. El brentuximab vedotin se administró en infusión intravenosa durante 30 minutos, a dosis de 1.8 mg/kg cada 3 semanas, hasta un máximo de 16 ciclos. Los pacientes que requirieron reducción de la dosis recibieron 1.2 mg/kg. Para los fines del estudio, la recopilación de datos incluyó eventos adversos y respuesta al tratamiento según lo informado por el médico mediante tomografía computada o tomografía computada por emisión de positrones. Para esta última, se utilizaron los criterios estándar de medición y categorización: remisión completa, remisión parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad.²³ El análisis de la respuesta al tratamiento se estratificó según el diagnóstico de linfoma, mientras que el análisis de eventos adversos se basó en si el paciente recibió brentuximab vedotin sola o en combinación con otro fármaco quimioterápico (bendamustina en todos los casos de terapia combinada). Por solicitud de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, las evaluaciones se llevaron a cabo tres y seis meses después del inicio del tratamiento y se actualizó la situación de los pacientes al final del reporte. Cada médico tratante era responsable de la recopilación y el

registro de datos mediante un formulario prediseñado; posteriormente, los datos se introdujeron manualmente en una base de datos general. En los casos en los que faltaban datos, los pacientes se excluyeron del análisis para esa variable. Los resultados se expresan como media/mediana (intervalo).

RESULTADOS

Características demográficas de la población de estudio

Características de la población con linfoma Hodgkin clásico

Se incluyeron 89 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico. La media de edad al momento del inicio del tratamiento con brentuximab vedotin fue de 29.5 años (intervalo: 15-78) y 63% eran varones. La mitad (51%) tenía enfermedad avanzada desde el inicio (III y IV) y de estos pacientes, 92% tenía síntomas B. Se informó el Puntaje Pronóstico Internacional (*International Prognostic Score*, IPS) en 28/89 pacientes, de los que 36% tenía un puntaje de más de 4 puntos. De los pacientes con enfermedad diagnosticada en estadio temprano, 54% tenía síntomas B y 38% masa abultada. Alrededor de un tercio (37%) de todos los pacientes tenía enfermedad resistente primaria (no habían obtenido respuesta o habían tenido recaída antes de los tres meses de finalizado el tratamiento), mientras que 63% había experimentado recaída luego de ese tiempo. Dentro del grupo de pacientes recaídos, 60% había recibido un TACPH (37% de toda la población). El tiempo hasta la recaída fue inferior a 6 meses en 33% de los pacientes trasplantados y en 50% de los pacientes que no se habían sometido a un TACPH. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de linfoma hasta el inicio de brentuximab vedotin fue de 36 meses (intervalo: 8-228) y la mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 (intervalo: 2-11).

Características de la población con linfoma anaplásico de células grandes sistémico

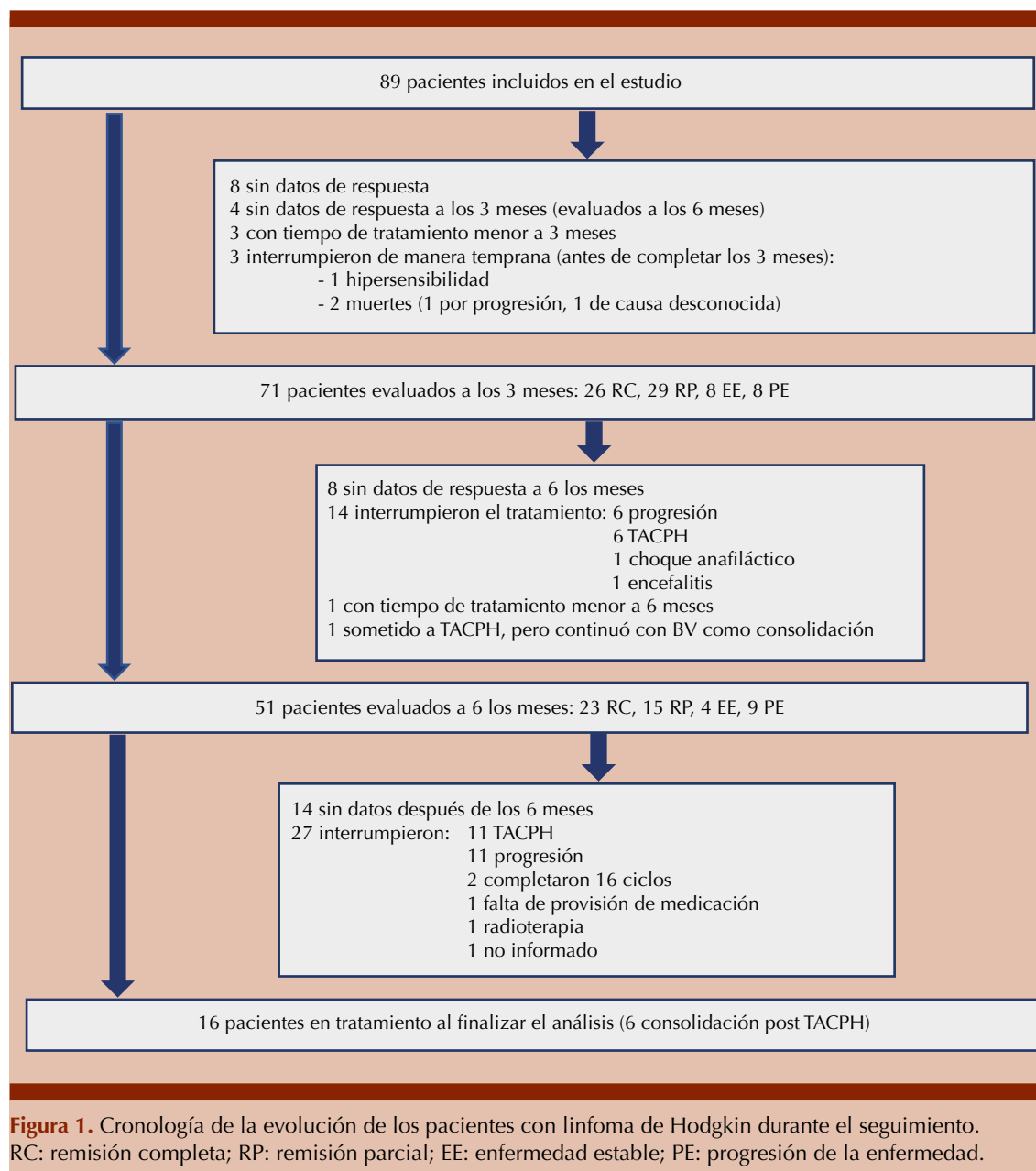
Cinco pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico fueron incluidos en el estudio y finalmente evaluados, con media de edad al momento del inicio del tratamiento con brentuximab vedotin de 56.2 años (límites: 27-77). Todos tenían enfermedad en estadio avanzado y tenían síntomas B al momento del diagnóstico. Tres de ellos tenían enfermedad resistente primaria y dos habían recaído después de una respuesta inicial. Ninguno de los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico había recibido un TACPH. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio de brentuximab vedotin fue de 10 meses (intervalo: 6-17) y la mediana de líneas de tratamiento previas fue de 2.5 (intervalo: 2-3).

Respuesta al tratamiento

Respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico

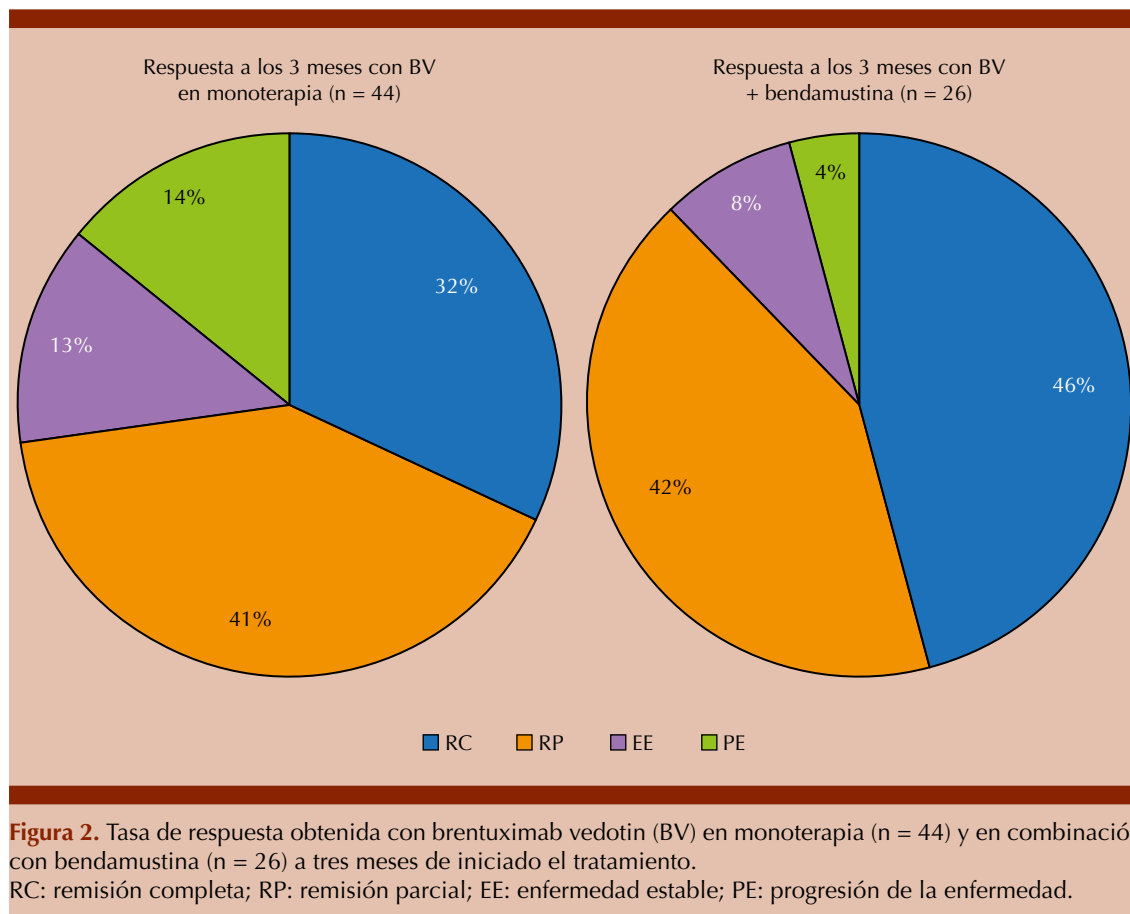
Evaluación a tres meses: los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico recibieron una mediana de tres ciclos de brentuximab vedotin durante los primeros tres meses de tratamiento. No pudo evaluarse la respuesta al tratamiento en 18 pacientes durante este periodo (**Figura 1**). De los 71 pacientes evaluables, 55 (77%) obtuvieron respuesta al tratamiento (37% remisión completa y 41% parcial), 8 pacientes (11%) tuvieron enfermedad estable y los 8 restantes (11%) progresión de la enfermedad. La **Figura 2** muestra la respuesta obtenida con brentuximab vedotin administrado en monoterapia y en combinación con bendamustina. Un paciente recibió brentuximab vedotin en combinación con gemcitabina y vinorelbina y no se incluyó en este análisis.

Evaluación a seis meses: A seis meses de iniciado el tratamiento los pacientes recibieron, en



forma acumulativa, una mediana de seis ciclos de brentuximab vedotin. No pudo evaluarse la respuesta al tratamiento en 20 pacientes durante este periodo (**Figura 1**). De 51 pacientes evaluables, 38 obtuvieron respuesta al tratamiento (tasas de respuesta global 74.5%, remisión completa 45% y remisión parcial

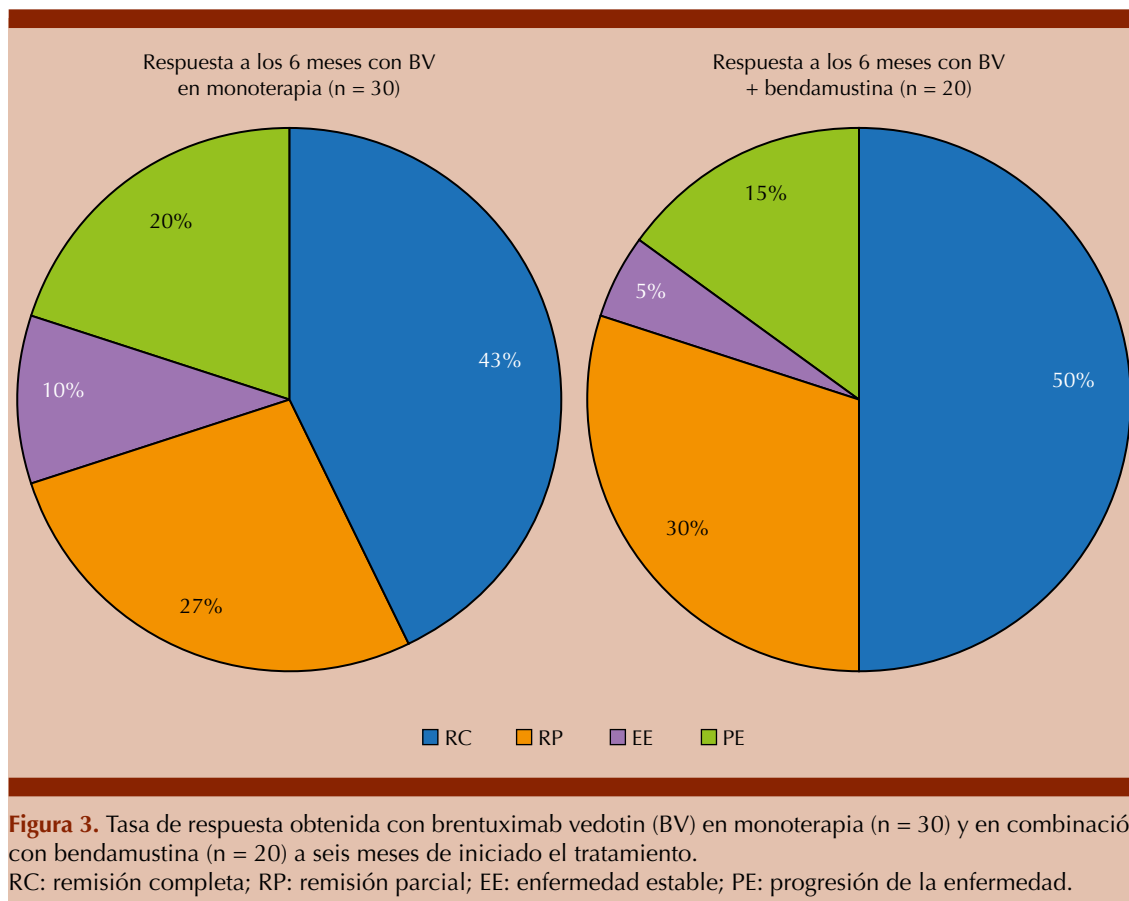
29.5%), 4 pacientes (8%) tuvieron enfermedad estable y los 9 restantes progresión de la enfermedad (17.5%). La **Figura 3** muestra la respuesta obtenida con brentuximab vedotin administrado en monoterapia y en combinación con bendamustina, seis meses después de iniciado el tratamiento.



El **Cuadro 1** muestra las respuestas de los pacientes evaluados en ambos puntos temporales: al final de los primeros tres meses de tratamiento, 38 pacientes lograron una respuesta (completa o parcial). Solo 4 pacientes mejoraron la respuesta a seis meses: un paciente con remisión parcial logró remisión completa, un paciente con enfermedad estable logró remisión completa y otro parcial, y finalmente, un paciente con progresión de la enfermedad logró remisión parcial. En el caso de los 19 pacientes que lograron remisión completa en la primera evaluación, todos mantuvieron su respuesta a los seis meses, mientras que 6 de los 19 pacientes que solo lograron remisión parcial tuvieron progresión de la enfermedad en la segunda evaluación posterior.

Un total de 27 pacientes interrumpieron el tratamiento luego de la segunda evaluación (**Figura 1**). En el momento de la finalización del análisis, los datos se actualizaron con el seguimiento de 61 pacientes, que de forma acumulada recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento (intervalo: 1-16). Al analizar los resultados de los pacientes según el nivel de respuesta obtenido, observamos que los pacientes con remisión completa recibieron una mediana de 6.5 ciclos (intervalo: 2-16), mientras que los pacientes con remisión parcial recibieron una mediana de 7.5 ciclos (intervalo: 3-15).

Diecisiete pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (28%) se sometieron a un TACPH (12 en



Cuadro 1. Evolución de la respuesta

	Evaluación a 3 meses (núm.)	Evaluación a 6 meses (núm.)			
		Remisión completa	Remisión parcial	Enfermedad estable	Progresión de la enfermedad
Remisión completa	19	19	-	-	-
Remisión parcial	19	1	12	-	6
Enfermedad estable	7	1	1	4	1
Progresión de la enfermedad	2	-	1	1	-

Evolución de la respuesta en los pacientes evaluados tres y seis meses después de iniciado el tratamiento.

remisión completa y 5 en parcial) y 6 pacientes (10%) se sometieron a un trasplante alogénico (4 con remisión completa y 2 con parcial) después de su terapia de rescate. La mediana de ciclos de tratamiento recibidos ante del trasplante fue

de 6 (intervalo: 2-13) para el autólogo y de 8.5 (intervalo: 5-11) para el alogénico.

Seis pacientes pasaron a recibir ciclos adicionales de brentuximab vedotin como un régimen

de consolidación posterior al TACPH, porque se consideró que tenían riesgo alto de recaída o progresión según la opinión del médico tratante.

Respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico

Los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico recibieron una mediana de tres ciclos (intervalo: 2-3) de brentuximab vedotin durante los primeros tres meses de tratamiento. De los 5 pacientes incluidos, 3 alcanzaron remisión parcial, uno enfermedad estable y uno no fue evaluado (falleció tras padecer un evento neurológico luego del segundo ciclo, no se informaron otros datos). El paciente con enfermedad estable suspendió el tratamiento luego de la evaluación realizada al tercer mes. El paciente que falleció lo hizo por una complicación infecciosa no especificada. Dos pacientes fueron evaluados a los seis meses y cada uno recibió ocho ciclos de brentuximab vedotin. Un paciente recibió un TACPH y el otro interrumpió el tratamiento por neuropatía periférica severa.

Seguridad y eventos adversos

En el análisis de la toxicidad del tratamiento se consideraron dos grupos: 1) pacientes que recibieron brentuximab vedotin en monoterapia (con linfoma de Hodgkin clásico y linfoma anaplásico de células grandes sistémico) y 2) pacientes que recibieron brentuximab vedotin en asociación con bendamustina (solo con linfoma de Hodgkin clásico). La aparición de eventos adversos también se evaluó a los tres y seis meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que recibieron brentuximab vedotin en monoterapia

Evaluación a tres meses: un total de 63 pacientes que recibieron brentuximab vedotin en monoterapia fueron evaluados a tres meses; 10 pacientes

que no contaban con datos de toxicidad del tratamiento se excluyeron de este análisis. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 9\%$) fueron: neuropatía periférica sensitiva, erupción cutánea, neutropenia, anemia y alopecia. Un paciente interrumpió el tratamiento por padecer choque anafiláctico durante la infusión del tercer ciclo. En 4 casos la dosis inicial se redujo a 1.2 mg/kg: en dos por neuropatía periférica y en dos no se informó el motivo. Un paciente falleció por una infección en el contexto de neutropenia y otro por un evento neurológico de causa no aclarada, ambos tenían diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes sistémico.

Evaluación a seis meses: 31 de los 53 pacientes que recibieron brentuximab vedotin en monoterapia y fueron incluidos en el análisis de toxicidad realizado a los tres meses fueron reevaluados nuevamente a los seis meses. En esta etapa, un solo paciente interrumpió el tratamiento por neuropatía periférica progresiva, a pesar de recibir brentuximab vedotin en dosis reducidas. Otro paciente desarrolló cefalea con linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo y una prueba de PCR positiva para el virus de herpes zoster. El **Cuadro 2** muestra los eventos adversos registrados en ambas evaluaciones y describe su evolución en el tiempo.

Pacientes que recibieron brentuximab vedotin en combinación con bendamustina

Evaluación a tres meses: 30 pacientes que recibieron brentuximab vedotin en combinación con bendamustina se evaluaron a tres meses, pero un paciente se excluyó del análisis porque no había datos de toxicidad del tratamiento. No se dispone de detalles de las dosis o los regímenes de administración. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: neuropatía periférica sensitiva, anemia, erupción cutánea y prurito. Un paciente interrumpió el tratamiento por padecer broncoespasmo severo e hipoxemia durante la

Cuadro 2. Eventos adversos en pacientes que recibieron brentuximab vendotin en monoterapia

Evento adverso	Pacientes con el evento adverso a 3 meses (n = 53) núm. (%)	Pacientes con el evento adverso a 3 meses reevaluados a 6 meses (núm.)	Evolución del evento adverso a 6 meses	Nuevos casos con el evento adverso a los 6 meses (núm.)	Pacientes con el evento adverso a 6 meses (n = 31) núm. (%)
Neuropatía periférica sensitiva	9 (17) G1: 7 G2: 1 G3: 1	6 G1: 6	1 alivio completo 3 NPS G1 sin cambios 1 progresión de NPS G1 a G3 + NPM 1 progresión a NPM	1 NPS G1	6 (18.7)
Erupción cutánea	6 (11.3)	2	2 con erupción	1	3 (9.6)
Neutropenia	5 (9.4) G1: 2 G3-4: 1 GNI: 2	3 G1: 2	2 con neutropenia 1 sin neutropenia	2 G2: 1 G3: 1	4 (12.9) G1
Anemia	5 (9.4)	2	2 sin anemia	2	2 (6.4)
Alopecia	5 (9.4)	2	2 con alopecia	1	3 (9.6)
Pirexia	5 (9.4)	2	2 con pirexia	0	2 (6.4)
Trombocitopenia	4 (7.5)	0		0	0
Náusea	4 (7.5)	2	1 con náuseas 1 sin náusea	0	1 (3.2)
Fatiga	4 (7.5)	1	1 con fatiga	1	2 (6.4)
Neutropenia febril	3 (5.6)	1	1 sin neutropenia febril	0	0
Diarrea	3 (5.6)	2	1 con diarrea 1 sin diarrea	0	1 (3.2)
Vómitos	3 (5.6)	3	3 con vómitos	1	4 (12.9)
Reacción relacionada con la infusión	3 (5.6) HTA: 1 Taquicardia: 1 Choque: 1	2	1 con HTA 1 sin RRI	0	1 (3.2)
Prurito	2 (3.7)	1	1 con prurito	0	1 (3.2)
Tos	2 (3.7)	1	1 con tos	0	1 (3.2)
Disnea	2 (3.7)	0		1	1 (3.2)
Artralgias	2 (3.7)	1	1 con artralgias	0	1 (3.2)
Mialgias	1 (1.8)	0		0	0
Aumento de TGO/ TGP	1 (1.8)	1	1 con aumento de TGO/ TGP	0	1 (3.2)
Aumento de amilasa	1 (1.8)	1	1 con aumento de amilasa	0	1 (3.2)
Edema en miembros inferiores	1 (1.8)	1	1 sin edemas	0	0
Estreñimiento	0	0	0	1	1 (3.2)
Fotosensibilidad	1	0		0	0
HZV cutáneo	1	1	1 sin HZV cutáneo	0	0

NPS: neuropatía periférica sensitiva; NPM: neuropatía periférica motora; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; GNI: grado no informado; RRI: reacción relacionada con la infusión.

infusión de brentuximab vedotin en el segundo ciclo. Tres pacientes tuvieron convulsiones sin causa evidente. Un paciente tuvo deterioro del sensorio con resonancia magnética nuclear de cerebro normal y líquido cefalorraquídeo que mostró linfocitosis e hiperproteínorraquia, con cultivos negativos para gérmenes comunes y hongos y PCR para virus negativa. Los cuatro pacientes con manifestaciones neurológicas centrales evolucionaron con alivio de los síntomas, continuaron el tratamiento con ambos fármacos y no tuvieron recurrencias.

Evaluación a seis meses: 20 de los 30 pacientes que recibieron brentuximab vedotin en combinación con bendamustina y fueron incluidos en el análisis de toxicidad realizado tres meses después del inicio del tratamiento se reevaluaron nuevamente a los seis meses. En esta etapa se registraron tres casos con manifestaciones neurológicas centrales. Un paciente tuvo hemiparesia crural derecha, ataxia, hipoacusia y deterioro del sensorio; la resonancia magnética nuclear de cerebro y las pruebas de líquido cefalorraquídeo fueron normales; se interpretó como un caso de encefalitis de causa desconocida y falleció después de interrumpir el tratamiento. Otro paciente evolucionó con cefalea, dolor retroocular, fotofobia y paraparesia; la resonancia magnética nuclear mostró múltiples lesiones córtico-subcorticales hiperintensas en T2 y *flair* e hipointensas en T1; el fondo de ojo reveló edema papilar y una punción lumbar mostró linfocitosis de líquido cefalorraquídeo con proteínas elevadas y cultivos con pruebas microbiológicas negativas. Este caso recibió un diagnóstico presuntivo de encefalitis y neuritis óptica de probable origen desmielinizante. Los síntomas se aliviaron con la administración de corticosteroides y la suspensión de brentuximab vedotin-bendamustina. El último paciente tuvo convulsiones no especificadas, se trató con éxito con difenilhidantoína y no experimentó más ataques convulsivos después de reiniciar

el tratamiento con ambos fármacos. La leucoencefalopatía multifocal progresiva en estos pacientes no pudo evaluarse sistemáticamente, pero es razonable suponer que la leucoencefalopatía multifocal progresiva sigue siendo muy poco probable en ambos casos debido al curso benigno de la enfermedad.

El **Cuadro 3** muestra los eventos adversos que padecieron los pacientes en ambos estadios y su evolución en el tiempo.

DISCUSIÓN

En este estudio multicéntrico observacional de brentuximab vedotin, en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y enfermedad recidivante o resistente, a tres y seis meses respectivamente, 78 y 74.5% alcanzaron una tasa de respuesta global y 37 y 45% obtuvieron remisión completa. Es de destacar que en la mayoría de los que respondieron (91.7%), la respuesta se produjo temprano: dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Además, los pacientes con remisión completa pudieron mantener su respuesta a los seis meses. Después de la respuesta a brentuximab vedotin, 17 y 6 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico lograron someterse a un TACPH y un trasplante alogénico, respectivamente, lo que destaca la importancia del brentuximab vedotin como terapia de rescate/puente para tratamientos más definitivos. En general, el tratamiento con brentuximab vedotin en nuestra población en recaída o resistente fue bien tolerado. Los eventos adversos más comunes notificados fueron neuropatía sensitiva periférica, erupción cutánea, neutropenia, anemia, alopecia, pirexia, trombocitopenia, náuseas y fatiga. La duración del seguimiento no se consideró lo suficientemente madura para medir los criterios de valoración de supervivencia. En cuanto al linfoma anaplásico de células grandes sistémico, en este trabajo se estudiaron muy pocos pacientes y la información recopilada es insuficiente para sacar conclusiones significativas.

Cuadro 3. Eventos adversos en pacientes que recibieron brentuximab vedotin en combinación con bendamustina

Evento adverso	Pacientes con el evento adverso a 3 meses (n = 30) núm. (%)	Pacientes con el evento adverso a 3 meses reevaluados a 6 meses núm. (%)	Evolución del evento adverso a 6 meses	Nuevos casos con el evento adverso a los 6 meses núm.	Pacientes con el evento adverso a 6 meses (n = 20) núm. (%)
NPS	4 (13.8) G1: 2 GNI: 2	3	1 NPS G1 sin cambios 1 progresión de NPS G1 a G2 1 NPS de GNI sin cambios	0	3 (15) G1: 1 G2: 1 GNI: 1
Anemia	4 (13.8)	2	1 con anemia 1 sin anemia	2	3 (15)
Erupción cutánea	3 (10.3)	1	1 con erupción	0	1 (5)
Prurito	3 (10.3)	1	1 sin prurito	0	0
Náusea	2 (6.8)	1	1 sin náusea	1	1 (5)
Vómitos	2 (6.8)	0		1	1 (5)
Alopecia	2 (6.8)	2	2 con alopecia	0	2 (10)
Fatiga	2 (6.8)	1	1 con fatiga	2	3 (15)
Trombocitopenia	1 (3.4)	1	1 con trombocitopenia	1	2 (10)
Diarrea	0			1	1 (5)
Estreñimiento	1	1	1 sin estreñimiento	0	0
Disnea	1 (3.4)	0		0	0
Mialgias	1 (3.4)	1	1 sin mialgias	1	1 (5)
Artralgias	1 (3.4)	1	1 sin artralgias	0	0
Reacción relacionada con la infusión	1 (3.4) Broncoespasmo con hipoxemia	0		0	0
Neutropenia	1 (3.4) G2	1	1 con neutropenia G2	1 G2	2 (10) G2
Neutropenia febril	1	0		0	0
Trombocitopenia	1 (3.4)	1	1 con trombocitopenia	1	2 (10)
Escalofríos	1 (3.4)	1	0		0
Disnea	1 (3.4)	0		0	0
Aumento de TGO/ TGP	1 (3.4)	0		0	0

NPS: neuropatía periférica sensitiva; NPM: neuropatía periférica motora; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; GNI: grado no informado; RRI: reacción relacionada con la infusión.

La población de pacientes con linfoma de Hodgkin mostró algunas diferencias con respecto a la población incluida en el estudio pivotal de fase II con brentuximab vedotin.¹⁵ Aunque en nuestra serie los pacientes también habían recibido

previamente una alta carga de tratamiento, solo 37% se había sometido a un TACPH y, además, la existencia de recidiva o progresión tras ese procedimiento era un criterio de inclusión solamente en el estudio anterior. Asimismo, en

nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con TACPH previo fue inferior al de otras experiencias publicadas anteriormente, lo que podría reflejar una tendencia creciente en nuestro medio a prescribir brentuximab vedotin como rescate antes del trasplante.²⁴⁻²⁶ El porcentaje de pacientes con enfermedad resistente primaria en nuestra serie también fue menor al informado en otros estudios; sin embargo, la mitad de los pacientes habían recaído en los primeros seis meses luego del tratamiento con quimioterapia y un tercio en los primeros seis meses posteriores al TACPH. Con respecto a la respuesta obtenida, la exclusión de 20 y 12.5% de los pacientes en las evaluaciones realizadas a tres y seis meses, respectivamente, podría afectar la precisión y validez de nuestros resultados. Más allá de esto, las tasas de respuesta global y de remisión completa alcanzadas en ambas evaluaciones fueron comparables con las publicadas en el estudio pivotal de brentuximab vedotin en linfoma de Hodgkin. Igualmente, nuestra experiencia está en concordancia con los resultados del mundo real de análisis similares de otras casuísticas de pacientes que recibieron este tratamiento fuera de ensayos clínicos.^{25,26} En Turquía²⁶ se observó una tasa de respuesta global de 64% con remisión completa de 27% y en otro estudio realizado en Grecia²⁵ esos resultados fueron de 60 y 23%, respectivamente. Como se describe en la bibliografía, pudimos observar una respuesta temprana a brentuximab vedotin en la mayoría de los casos: 91.7% de los pacientes que respondieron lo hicieron en los primeros tres meses de tratamiento. Además, observamos diferente evolución de la respuesta según la profundidad inicial de la misma: todos los pacientes que obtuvieron remisión completa en la primera evaluación mantuvieron dicha respuesta a seis meses, mientras que 31.5% de los pacientes que lograron remisión parcial mostraron progresión de la enfermedad en la segunda evaluación. Este hallazgo se correlacionaría con los resultados del estudio fundamental de fase II, en el que la mediana de duración de

la respuesta fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que alcanzaron remisión completa y con la experiencia del grupo francés que obtuvieron la mejor tasa de respuesta global (60.4%) luego de una mediana de cuatro ciclos de brentuximab vedotin, con descenso significativo de la misma (33.5%) por progresión o recaída al final del tratamiento, luego de una mediana de seis ciclos.²⁷ Si bien el objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad de brentuximab vedotin, considerando que un tercio de los pacientes recibieron el fármaco en combinación con bendamustina, pensamos oportuno analizar la respuesta obtenida para cada régimen por separado. El bajo número de pacientes, las posibles diferencias en las características basales de las poblaciones y los criterios utilizados para seleccionar el tratamiento impiden, entre otros factores, realizar un análisis comparativo de los resultados observados en ambos grupos. Después de lograr una respuesta al tratamiento, 17 pacientes recibieron un TACPH, lo que muestra el papel de brentuximab vedotin como terapia puente al permitir el trasplante en un grupo de pacientes con enfermedad quimiorresistente. Aún no está definido si todos los pacientes que recaen luego de un TACPH y responden a brentuximab vedotin deben recibir un trasplante alogénico. En el estudio fundamental de fase II, 9 de 34 pacientes que lograron remisión completa con brentuximab vedotin (9% de toda la población) continuaban en remisión a los cinco años de seguimiento sin otro tratamiento adicional y se observaron resultados similares, con menor tiempo de seguimiento, en la serie de pacientes de Turquía.²⁶ Sin embargo, la experiencia del grupo francés que mostró pérdida de la respuesta con los ciclos sucesivos en la mayoría de los casos podría sugerir la conveniencia de realizar consolidación con trasplante alogénico temprano.²⁷

En cuanto a los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico, el reducido número de casos incluidos impide analizar las

características de la población y la respuesta obtenida con el tratamiento. Esto se correlaciona con la baja prevalencia de la enfermedad que obliga a maximizar esfuerzos para obtener datos que permitan conocer los resultados del tratamiento con brentuximab vedotin de la vida real. Cabe destacar la experiencia italiana que incluyó 40 pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico recaído o resistente a varias líneas de tratamiento previas (incluido el TACPH) y mostró una tasa de respuesta global de 77.5% con remisión completa de 30% (la mejor respuesta se obtuvo luego de una mediana de cuatro ciclos de tratamiento).²⁸

En general, en nuestro trabajo, el tratamiento con brentuximab vedotin fue bien tolerado. En coincidencia con los estudios fundamentales, la neuropatía periférica fue el evento adverso más frecuente. En la mayoría de los casos consistió en una neuropatía sensitiva grado 1 y solo un paciente interrumpió el tratamiento por progresión de los síntomas, a pesar de que se redujo la dosis. Otro evento adverso observado con frecuencia fue neutropenia, casi un tercio (30%) de los casos tuvieron fiebre y un paciente falleció por una complicación infecciosa. Todos los casos de neutropenia febril ocurrieron durante los primeros tres meses de tratamiento, lo que podría explicarse por la administración tardía de factores estimulantes de colonias (profilaxis secundaria) en los siguientes ciclos, pero esta información no estuvo disponible para confirmarla. Cuatro pacientes tuvieron convulsiones, pero en ninguno de ellos se interrumpió el tratamiento. En la experiencia de Turquía, se reportaron dos casos con convulsiones, uno de los cuales tenía insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis.²⁶ No contamos con datos de función renal ni de otros posibles factores de susceptibilidad: de los pacientes que tuvieron convulsiones en nuestro estudio, cinco tuvieron otras manifestaciones neurológicas no especificadas por afectación del sistema

nervioso central y dos de ellos fallecieron. Ante la aparición de este tipo de síntomas está indicado evaluar la existencia del virus JC en muestras de líquido cefalorraquídeo y solicitar una resonancia magnética nuclear de cerebro, a fin de descartar una leucoencefalopatía multifocal progresiva.²⁹ Si bien la causa del cuadro neurológico se identificó en un solo caso (virus de herpes zoster en líquido cefalorraquídeo), los resultados de los estudios realizados no fueron compatibles con el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva en ningún paciente de nuestra serie. Dos pacientes tuvieron reacciones severas relacionadas con la infusión que impidieron continuar con el tratamiento. El mecanismo a través del que se desarrolla hipersensibilidad frente a los anticuerpos monoclonales no se conoce con exactitud. Se ha planteado que las reacciones que ocurren luego de la primera exposición a brentuximab vedotin, como sucedió en nuestros pacientes, podrían estar mediadas por la existencia de anticuerpos humanos anti-ratón.³⁰ Aunque excede los objetivos de este registro y no es posible comparar los eventos adversos observados con los dos regímenes prescritos, la combinación de brentuximab vedotin con bendamustina no parece haber causado una toxicidad hematológica clínicamente más relevante que brentuximab vedotin solo. Asimismo, el tratamiento con dos fármacos parece haberse asociado más con la existencia de manifestaciones neurológicas centrales. Los cuatro pacientes que padecieron convulsiones y 3 de los 4 casos con síntomas neurológicos cuya causa no se identificó recibieron el tratamiento combinado, pero lamentablemente no pudimos recopilar más detalles de las pautas posológicas utilizadas. Esta clase de evento adverso no se reportó en los estudios de fase I-II que evaluaron la seguridad de brentuximab vedotin combinado con bendamustina en pacientes con linfoma de Hodgkin recaído o resistente.³¹ No podemos afirmar que estas manifestaciones constituyan efectos adversos asociados con el tratamiento,

en cuyo caso desconocemos también el mecanismo por el que se producen. Posiblemente nuevos estudios prospectivos con mayor número de pacientes puedan aportar más información sobre este punto.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con brentuximab vedotin permitió obtener una respuesta favorable en pacientes con linfoma Hodgkin clásico recaído o resistente en la práctica clínica diaria. Este beneficio se observó en pacientes con o sin TACPH previo y permitió a los pacientes resistentes a la quimioterapia el trasplante después de la respuesta al brentuximab vedotin como terapia puente. El perfil de toxicidad observado fue aceptable y, como se publicó anteriormente, un número reducido de pacientes interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos. Una limitación importante por el diseño retrospectivo de este estudio fue la imposibilidad de contar con datos completos en todos los casos, lo que pudo haber influido en ciertos resultados. Se necesitan nuevos estudios prospectivos con mayor tiempo de seguimiento a fin de conocer resultados de supervivencia a largo plazo y posibles eventos adversos aún no identificados en la vida real.

Financiación

Este análisis retrospectivo fue patrocinado por Takeda Pharma SA. La redacción médica fue provista por el Dr. Hugo Silva y financiada por Takeda Pharma SA.

Conflictos de interés

Miodosky M y Cruset S recibieron honorarios de Takeda Pharma SA. De Stefano G, Cugliari S, Marquez M, Shanley C, Stemmelin G y Bordone J oficiaron como Comité Asesor para Takeda Pharma SA. Basso A, Beccacece M, Funes ME,

Garate G, Shanley C, Stemmelin G y Bordone J oficiaron como oradores para Takeda Pharma SA. Lis C, Hovsepian E y Rodger J son empleados de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

REFERENCIAS

1. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol* 2017; 10 (3): 239-249. doi: 10.1080/17474086.2017.1281122
2. Diefenbach CS, Connors JM, Friedberg JW, et al. Hodgkin lymphoma: Current status and clinical trial recommendations. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017; 109 (4): djw249. doi: 10.1093/jnci/djw249
3. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2018; 390 (10114): 2790-2802. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7
4. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065-71. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9
5. Sureda A, Constans M, Iriondo A, 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: 625-633. doi: 10.1093/annonc/mdi119
6. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102 (1): 53-9. doi: 10.1182/blood-2002-12-3842
7. Mehrzad V, Ashrafi F, Farrashi AR, et al. Comparison of ifosfamide, carboplatin and etoposide versus etoposide, steroid, and cytarabine cisplatin as salvage chemotherapy in patients with refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Adv Biomed Res* 2017; 6: 30. DOI: 10.4103/2277-9175.201687
8. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology* 2008; 1: 326-33. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.326
9. Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, 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 Transplantation* 2003; 32: 673-679. doi: 10.1038/sj.bmt.1704214

10. Connors JM, Gerrie AS, Power MM, et al. Outcome of Hodgkin lymphoma after progression following autologous stem cell transplantation. *Blood* 2016; 128: 2994. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.2994.2994>
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20): 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
12. Sibon D, Fournier M, Brière J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trials. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3939-3946. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2345
13. Savage KJ, Harris NL, Vose 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: 5496-5504. doi: 10.1182/blood-2008-01-134270
14. Francisco JA, Cervený CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003; 102: 1458-1465. doi: 10.1182/blood-2003-01-0039
15. Younes A, Gopal AK, Smith SE, 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): 2183-2189. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410
16. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128: 1562-1566. doi: 10.1182/blood-2016-02-699850
17. Gandolfi L, Pellegrini C, Casadei B, et al. Long-term responders after brentuximab vedotin: single-center experience on relapsed and refractory Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma patients. *Oncologist* 2016; 21 (12): 1436-1441. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0112
18. 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. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2190-2196. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0402
19. 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 (25): 2709-2717. doi: 10.1182/blood-2017-05-780049
20. Adcetris (brentuximab vedotin) package insert (Jan 13, 2012). 13 January 2012; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125388s0005lbl.pdf. Consultado el 1 de octubre de 2017.
21. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9
22. Disposición 8722. ANMAT. (21 de octubre de 2015) http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2015/Dispo_8722-15.pdf. Consultado el 1 de octubre de 2017.
23. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579-86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403
24. Zinzani PL, Sasse S, Radford J y col. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: An updated review of published data from the named patient program. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 65-70. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.04.019
25. Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, Batsis I, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. The Hellenic experience. *Hematol Oncol* 2018; 36 (1): 174-181. doi: 10.1002/hon.2383
26. Salihoglu A, Elverdi T, Karadogan I, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey. *Ann Hematol* 2015; 94: 415-420. doi: 10.1007/s00277-014-2215-9
27. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica* 2016; 101 (4): 466-73. doi: 10.3324/haematol.2015.134213
28. Broccoli A, Pellegrini C, Di Rocco A, et al. Italian real-life experience with brentuximab vedotin: results of a large observational study of 40 cases of relapsed/refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2017; 102 (11): 1931-1935. doi: 10.3324/haematol.2017.171355
29. Carson KR, Newsome SD, Kim EJ, 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; 120 (16): 2464-71. doi: 10.1002/cncr.28712
30. Baxley AA, Kumm DE, Bishop CB, et al. Severe infusion reactions to brentuximab vedotin in two patients with Hodgkin lymphoma previously treated with allogeneic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract* 2013; 19 (3): 279-83. doi: 10.1177/1078155212464021
31. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (2): 257-266. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30912-9