



**COLEÇÃO ENTREVISTAS COM ESPECIALISTAS**

**DRA. ANNA SUREDA BALARI**  
ESPANHA

**O Papel do Adcetris® no  
tratamento dos pacientes com  
linfoma de Hodgkin após o  
Transplante Autólogo de  
Células-tronco Hematopoiéticas**

 **Adcetris®**  
brentuximabe vedotina

  
ONCOLOGY

# Brentuximabe Vedotina após Transplante Autólogo de Células-Tronco no linfoma de Hodgkin

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo:  
**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**

Autores:

**Moskowitz C, Nademanee A, Walewski J, Sureda A e colaboradores.**

Instituições:

**Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nova York, E.U.A., e outros centros participantes.**

Fonte:

**Lancet 2016;385(9980):1853-1862**

Uso do brentuximabe vedotina como terapia de consolidação imediatamente após o transplante autólogo de células-tronco no linfoma de Hodgkin com fatores de risco para recidiva ou progressão da doença é bem tolerado e está associado à sobrevida livre de progressão da doença de forma sustentada. Esse tratamento pode melhorar a possibilidade de cura e evitar a exposição a terapias tóxicas.

## Introdução

Terapia com altas doses seguida de transplante autólogo de células-tronco (TACT) é o tratamento-padrão para o linfoma de Hodgkin recidivante ou primário refratário, conforme ficou demonstrado em dois estudos clínicos randomizados. Essa estratégia foi associada a uma sobrevida livre de progressão da doença significativamente maior, com taxas de cura de até 50%.

Alguns fatores relacionados ao pior prognóstico são o linfoma refratário, a duração inicial da remissão inferior a um ano, a doença extranodal e os estadios avançados no momento da recidiva. Também foi observado que dois fatores de risco importantes antes do TACT são a falta de resposta à quimioterapia de resgate prévia ao TACT e a presença de doença residual no momento da terapia com altas doses (detectada em tomografia computadorizada [TC] ou tomografia por emissão de pósitrons [PET]).

Foram avaliadas diversas estratégias para melhorar os resultados do TACT, como a intensificação do esquema de condicionamento, a radioterapia antes ou depois do

TACT, o TACT sequencial e a terapia de consolidação após o TACT. Um desafio importante relacionado a esta última estratégia é a dificuldade para realizar tratamentos eficazes e bem tolerados precocemente, isto é, logo após o TACT (quando seu efeito seria maior).

O brentuximabe vedotina é um anticorpo anti-CD30 conjugado com monometil auristatina E, um composto que altera os microtúbulos. Um estudo de fase 2 em pacientes com linfoma de Hodgkin com expressão de CD30 que não foram considerados aptos para TACT demonstrou eficácia significativa desse fármaco, com taxa de resposta objetiva de 75% e taxa de remissão completa de 34%. Um seguimento de longo prazo mostrou que a sobrevida global mediana sob uso de brentuximabe vedotina foi de 40,5 meses, associando-se o fármaco a baixas taxas de efeitos tóxicos e hematológicos graves.

O objetivo do presente estudo (AETHERA) foi avaliar se a terapia de consolidação precoce com brentuximabe vedotina após o TACT melhora a sobrevida livre de progressão da doença em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário.

A presente edição da *Entrevistas com Especialistas (EE)*, inclui a entrevista exclusiva com a Dra. Anna Sureda Balari, selecionada pelo Laboratório Takeda.

O departamento Editorial da SIIC realizou a supervisão científica, adequação, aplicação literária e desenhos desta versão impressa que produz com fidelidade os conceitos transmitidos pela Dra. Anna Sureda Balari.

A entrevista está em SIIC Data Base em janeiro de 2017. *Coleção Entrevistas com Especialistas (EE)*, Registro Nacional de Propriedade Intelectual. Feito pelo depósito que estabelece a Lei Nº 11.723.



## Métodos

Este é um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, que foi realizado em 78 instituições dos Estados Unidos e da Europa. Foram incluídos 329 pacientes com 18 anos ou mais, diagnosticados com linfoma de Hodgkin clássico, confirmado histologicamente, e submetidos à quimioterapia com altas doses e TACT. Os indivíduos deveriam apresentar algum fator de risco para progressão da doença após o TACT: linfoma de Hodgkin primário refratário (insucesso em atingir a remissão completa), recidiva do linfoma em menos de doze meses após a remissão ou acometimento extranodal no início da quimioterapia de resgate antes do TACT. Esses pacientes deveriam apresentar também remissão completa, remissão parcial ou doença estável após a quimioterapia de resgate antes do TACT, além das funções renal, hepática e da medula óssea preservadas. Foram excluídos pacientes que haviam recebido brentuximabe vedotina previamente, porém foi permitida a inclusão de pacientes submetidos a mais de um TACT.

Os pacientes foram randomizados para receber 1,8 mg/kg de brentuximabe vedotina por via intravenosa (no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias, com um total de dezesseis ciclos) ou placebo. Foi realizada profilaxia para infecções conforme protocolos-padrão e permitido o uso de fatores de crescimento e de derivados sanguíneos, quando necessário. Em pacientes com sinais radiológicos de progressão da doença durante o estudo, foi permitido o uso aberto de brentuximabe vedotina.

Avaliou-se a progressão da doença por critérios específicos e realizou-se a TC no início do estudo e com três, seis, nove, doze, dezoito e 24 meses. A sobrevida e o estado da doença foram aferidos a cada seis meses. Também foram registrados a ocorrência de efeitos adversos, o uso concomitante de outros fármacos e os resultados de exames laboratoriais e físico. O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão da doença, e os desfechos secundários foram a sobrevida global e a segurança. A análise estatística foi realizada pelas curvas de Kaplan-Meier, pelo teste de log-rank e pela regressão de Cox.

## Resultados

Dos 329 pacientes participantes, 165 receberam brentuximabe vedotina e 164 receberam placebo. As características demográficas de ambos os grupos foram semelhantes, com exceção da proporção de mu-

lheres e de afro-americanos, maior no primeiro grupo. A proporção de pacientes com linfoma primário refratário ou linfoma recidivante nos primeiros doze meses foi elevada. A doença extranodal estava presente em um terço dos pacientes, e os sintomas B em um quarto dos pacientes.

Antes da terapia com altas doses e do TACT, as melhores respostas foram remissão completa em 37% dos casos, remissão parcial em 34% e doença estável em 28% dos casos; 45% dos pacientes receberam pelo menos dois esquemas de resgate.

Nos grupos brentuximabe vedotina e placebo, 74% e 79%, respectivamente, continuaram o tratamento e o seguimento a longo prazo. Os motivos alegados para o abandono do tratamento foram a conclusão dos dezesseis ciclos (47% e 49% dos pacientes dos grupos brentuximabe e placebo, respectivamente), a progressão da doença (15% e 42%, respectivamente), a ocorrência de efeitos adversos (33% e 6%, respectivamente) e a decisão dos pacientes (5% e 2%, respectivamente). Os efeitos adversos mais frequentemente associados ao abandono do tratamento com brentuximabe vedotina foram neuropatia periférica sensitiva e neuropatia motora.

Após um seguimento mediano de trinta meses (variação de zero a cinquenta), foi observada uma melhora significativa da sobrevida livre de progressão da doença no grupo brentuximabe vedotina (*hazard ratio* [HR] estratificado de 0,57; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,40-0,81;  $p = 0,0013$ ), com mediana de 42,9 meses (IC 95%: 30,4-42,9) no grupo brentuximabe vedotina e de 24,1 meses (IC 95%: 11,5-valor superior não estimado) no grupo placebo.

Na revisão independente dos dados, a taxa de sobrevida livre de progressão da doença estimada em dois anos foi de 63% (IC 95%: 55%-70%) no grupo brentuximabe vedotina e de 51% (IC 95%: 43%-59%) no grupo placebo. Na análise dos pesquisadores, os resultados foram semelhantes, com taxa de concordância de 87%, em comparação com a análise independente.

Setenta e dois pacientes (85%) do grupo placebo que receberam tratamento subsequente por progressão da doença fizeram uso de brentuximabe vedotina. Além disso, um novo TACT foi mais frequente no grupo placebo do que no grupo brentuximabe vedotina.

A análise de segurança foi realizada em 167 pacientes do grupo brentuximabe vedotina e em 160 indivíduos do grupo placebo, com mediana de quinze ciclos (variação de um a dezesseis ciclos) em ambos os grupos. Foi necessária a redução da dose devido a efeitos adversos

em 32% dos pacientes do grupo brentuximabe vedotina e em 3% do grupo placebo. Houve adiamento da administração terapêutica em razão de efeitos adversos em 9% dos pacientes do grupo brentuximabe vedotina e em 3% do grupo placebo.

A neuropatia periférica foi o efeito adverso mais frequente no grupo brentuximabe vedotina (67% dos pacientes, em comparação com os 19% do grupo placebo), geralmente de grau 1 ou 2 (embora tenha sido de grau 3 em 13% dos pacientes), sem nenhum caso de grau 4.

A mediana de intervalo de tempo até a ocorrência de efeito adverso foi 13,7 semanas (variação: 0,1-47,4); a neuropatia periférica provocou o abandono do tratamento em 23% dos pacientes, e em 31% houve modificação da dose (destes, 25% abandonaram posteriormente o tratamento, com mediana de ciclos de 10,5; os demais completaram os dezesseis ciclos). Noventa e cinco de 112 pacientes do grupo brentuximabe vedotina com sintomas de neuropatia periférica (ou 85% deles) melhoraram ou tiveram o problema resolvido completamente em uma mediana de tempo de 23,4 semanas (variação: 0,1-138 semanas).

A incidência de neutropenia foi maior no grupo brentuximabe vedotina, com 49 casos de toxicidade de grau  $\geq 3$  e apenas um caso de neutropenia febril; houve adiamento de dose em 36 pacientes (embora não tenha sido necessário diminuir a dose ou suspender a terapia). Fatores de crescimento foram administrados em 25% dos pacientes do grupo brentuximabe vedotina e em 11% do grupo placebo. Infecções graves ocorreram em 7% e 6% dos pacientes, e toxicidade pulmonar em 5% e 3% dos pacientes dos grupos brentuximabe vedotina e placebo, respectivamente.

Um paciente tratado com brentuximabe vedotina evoluiu para óbito por insuficiência respiratória aguda associada a pneumonite nos primeiros trinta dias após o início da terapia; outro paciente deste grupo faleceu por insuficiência respiratória após episódio de pancreatite relacionado ao tratamento quarenta dias após o início do

tratamento. A taxa de mortalidade relacionada à doença foi de 11% nos dois grupos.

## Discussão e Conclusão

Os resultados do presente estudo indicam que o tratamento de consolidação com brentuximabe vedotina está associado à melhora significativa da sobrevida livre de progressão da doença, em comparação com o placebo, com 63% dos pacientes tratados livres de progressão em 24 meses contra 51% do grupo placebo. Estudos prévios haviam observado que a recidiva ou a progressão da doença após o TACT podem ser precoces, motivo pelo qual muitos pacientes com sobrevida livre de progressão da doença durante 24 meses podem estar curados (embora deva ser realizado seguimento a longo prazo).

O número de pacientes no grupo placebo que necessitaram de outras terapias (incluindo transplante alogênico de células-tronco) foi maior do que no grupo brentuximabe vedotina. Os benefícios do brentuximabe vedotina foram observados em todos os subgrupos da doença, sendo a sobrevida global em três anos superior a 80%.

O brentuximabe vedotina foi geralmente bem tolerado e seguro. Quase metade dos pacientes tratados completou os dezesseis ciclos de administração, sendo a neuropatia periférica o efeito adverso mais frequente, que, por sua vez, se resolveu ou melhorou significativamente na maioria dos pacientes (embora um terço deles tenha abandonado o tratamento por toxicidade, principalmente pela neuropatia).

Os autores concluem que o uso do brentuximabe vedotina como terapia de consolidação imediatamente após o TACT no linfoma de Hodgkin com fatores de risco para recidiva ou progressão foi geralmente bem tolerado e se associou à sobrevida livre de progressão da doença de forma sustentada. Essa terapia pode melhorar as possibilidades de cura e evitar a exposição a terapias tóxicas subsequentes.

# O Papel do Adcetris® no Tratamento dos Pacientes com linfoma de Hodgkin após o Transplante Autólogo de Células-tronco Hematopoiéticas



## Dra. Anna Sureda Balari

Chefe do Departamento de Hematologia e do Programa de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas do Institut Català d'Oncologia - Hospital Duran i Reynals, Barcelona, Espanha.

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas é o tratamento-padrão para pacientes com linfoma de Hodgkin sensível à quimioterapia de resgate, após a primeira recidiva. No entanto, apesar de o TACT ser considerado um tratamento curativo, até 50% dos pacientes apresentam recidiva após esse procedimento. Os pacientes evoluem de modo diferente depois de um TACT, e são descritos diversos fatores prognósticos, fundamentalmente clínicos, capazes de identificar os pacientes com maior probabilidade de recidiva após o TACT. A esses fatores prognósticos clínicos recentemente foi adicionada a presença de doença na tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) antes do TACT.

Apesar de no linfoma de Hodgkin o conceito de doença mínima residual não estar validado, diferentemente de outras doenças hematológicas, parece que a recidiva da doença após o TACT está relacionada com a presença de células neoplásicas "residuais", que, em algum momento, podem causar a recidiva clínica.

Até a realização do estudo AETHERA, a possibilidade de consolidar os resultados do TACT em pacientes com alto risco de recidiva ainda não havia sido estudada.

### 1. As características clínicas dos pacientes incluídos no estudo AETHERA são compatíveis com as dos pacientes atendidos na prática clínica?

Sim, os fatores prognósticos utilizados para incluir pacientes no estudo AETHERA são os mesmos que habitualmente se usam na prática clínica: pacientes com doença refratária, pacientes com recidiva após uma primeira remissão completa de curta duração e pacientes com primeira remissão completa mais prolongada, porém com doença extranodal no momento da recidiva. Esses pacientes são os que têm menor probabilidade de cura com o TACT. Talvez o fator prognóstico mais discutível, e por vezes mais difícil de ser avaliado clinicamente, seja a presença de doença extranodal.

### 2. Entre os fatores de risco para recidiva utilizados no estudo AETHERA, qual é considerado o mais importante para indicar o uso de Adcetris® como terapia de consolidação após o TACT?

É difícil responder a esta pergunta, pois o impacto dos diferentes fatores prognósticos na sobrevida não está comprovado. Se considerarmos os três fatores prognósticos utilizados para a inclusão dos pacientes no estudo, acredito que a presença de doença refratária à quimioterapia primária seja o que tem mais peso na sobrevida a longo prazo após o TACT. No estudo AETHERA também foi incluído um novo fator prognóstico: a resposta da doença à quimioterapia de resgate. Considero que ele seja igualmente muito importante. Eventualmente, esse fator será capaz de diminuir o impacto de outros fatores prognósticos identificados em etapas anteriores da doença. Ou seja, um paciente que é primariamente refratário, mas que apresenta remissão completa com a quimioterapia de resgate, pode ter prognóstico melhor que outro que apresenta recidiva posterior com doença extranodal, mas que secundariamente é refratário e não responde adequadamente à quimioterapia de resgate.

### **3. Existe algum outro fator de risco, além daqueles utilizados no estudo AETHERA, que você considera importante para o uso do Adcetris® como terapia de consolidação após o TACT?**

Infelizmente não há estudos prospectivos adequados que analisem os fatores prognósticos em pacientes com recidiva do linfoma de Hodgkin. Nesse sentido, os dados disponíveis até o momento se baseiam em estudos retrospectivos com número intermediário de pacientes. Esses estudos estabeleceram alguns fatores prognósticos. O fator prognóstico que considero de grande importância, e que foi demonstrado mais recentemente, é a resposta metabólica da doença à quimioterapia de resgate. Existem cada vez mais dados que indicam que pacientes com resultados negativos na PET-TC antes do TACT apresentam uma sobrevida livre de progressão maior que aqueles com resultados positivos. No estudo AETHERA a doença foi avaliada apenas com a tomografia computadorizada (TC), não tendo sido utilizado o PET-TC. Entretanto, quase 70% dos pacientes tinham um exame de PET disponível antes do TACT.

### **4. No estudo AETHERA, houve diferença nas respostas ao tratamento entre os pacientes com apenas um fator de risco e aqueles com dois ou mais fatores de risco? Como esses fatores se relacionam com os resultados dos subgrupos?**

Sim, conforme esperado, quanto maior o número de fatores de mau prognóstico presentes, menor a sobrevida livre de progressão da doença após o TACT. É um efeito aditivo negativo. Nesse sentido, as vantagens da administração de terapia de consolidação com Adcetris® são maiores conforme aumenta o número de fatores de risco presentes; as curvas de sobrevida nos pacientes tratados com o fármaco se mantiveram semelhantes, independentemente da quantidade de fatores de risco, enquanto as curvas de sobrevida livre de progressão nos pacientes que receberam placebo foram progressivamente inferiores. Isso faz com que aumentem significativamente as diferenças entre os pacientes que receberam terapia de consolidação com Adcetris® e aqueles que receberam placebo, conforme se eleva o número de fatores de risco presentes.

### **5. Qual a relação entre os resultados do estudo AETHERA e os resultados das PET-TC realizadas?**

Em primeiro lugar, deve-se considerar que, no estudo AETHERA, a PET-TC não foi incluída como critério de resposta antes do TACT. Aproximadamente 70% dos pacientes incluídos no estudo haviam realizado PET-TC antes do TACT, porém essa decisão foi do centro que estava tratando o paciente, e não parte do estudo. Além disso, não foi realizada uma avaliação centralizada dessas PET-TCs, diferentemente do que ocorreu com as TCs, que foram avaliadas por uma central. Por esses motivos, é necessário muito cuidado ao avaliar os resultados da terapia de consolidação em função das PET-TCs realizadas antes do TACT. Com essas considerações, parece que os pacientes com PET-TC negativa antes do TACT tiveram menor benefício com a terapia de consolidação com Adcetris® após o TACT.

### **6. O Adcetris® pode ser utilizado como terapia de consolidação após o TACT em pacientes com resultados negativos na PET-TC antes do TACT?**

Sim, o Adcetris® pode ser utilizado em pacientes com resultados negativos na PET-TC antes do TACT. No entanto, talvez esse subgrupo de pacientes seja o que menos se beneficie da administração do Adcetris® como terapia de consolidação. Nas análises de subgrupos do estudo, as curvas de sobrevida livre de progressão da doença dos pacientes com resultados negativos na PET-TC foram semelhantes entre os pacientes que receberam terapia de consolidação com Adcetris® e aqueles que receberam placebo. Apenas nos pacientes que apresentavam algum fator de risco foram observadas diferenças a favor da administração do fármaco.

### **7. Para quais pacientes o Adcetris® está indicado como terapia de consolidação após o TACT?**

A princípio, os dados disponíveis sobre os benefícios do Adcetris® na sobrevida livre de progressão da doença após o TACT foram extraídos dos grupos de pacientes incluídos no estudo AETHERA. Assim, qualquer paciente

que apresente pelo menos um fator de risco utilizado no estudo pode ser tratado com terapia de consolidação após o TACT. Evidentemente, quanto mais fatores de mau prognóstico estiverem presentes, maior será o benefício da terapia de consolidação, como demonstrado nos subgrupos do estudo AETHERA. Como comentado anteriormente, os fatores de risco têm efeitos aditivos.

#### **8. Por que foram realizados dezesseis ciclos de Adcetris® após o TACT?**

Não existe uma justificativa exata para o uso de dezesseis ciclos de Adcetris® no estudo AETHERA. Foram utilizados dezesseis ciclos de tratamento (aproximadamente um ano) no estudo principal de fase 2. No caso do AETHERA, considerou-se que a probabilidade de recidiva da doença era maior no primeiro ano após a realização do TACT e, por isso, decidiu-se iniciar a administração do fármaco muito pouco tempo após o TACT e mantê-la durante um ano.

#### **9. Na literatura médica, o TACT promove a cura de aproximadamente 50% dos pacientes com doença refratária ou recidivante (R/R). Por que utilizar o Adcetris® como terapia de consolidação após o TACT se os pacientes já podem estar curados?**

Efetivamente, devemos minimizar tanto quanto possível o excesso de tratamento, ou seja, evitar tratar com terapia de consolidação, que pode ter efeitos adversos, pacientes que eventualmente já estejam curados com o TACT. É por esse motivo que o estudo tentou identificar, utilizando fatores prognósticos específicos, os pacientes com risco significativamente maior de recidiva após o TACT. Nesses pacientes, as possibilidades de cura são menores que 50%. É quase impossível não tratar excessivamente uma pequena população de pacientes, mas o uso dos fatores prognósticos para selecionar os pacientes permite evitar ao máximo o supertratamento.

#### **10. Os pacientes do estudo AETHERA apresentaram efeitos adversos diferentes ou semelhantes dos de estudos prévios?**

Os efeitos adversos apresentados pelos pacientes tratados com Adcetris® no estudo AETHERA foram semelhantes aos observados no estudo de fase 2. A incidência de neuropatia periférica foi maior no estudo AETHERA, provavelmente pelo fato de os pacientes terem recebido uma mediana de ciclos do fármaco superior ao estudo de fase 2 (quinze *versus* nove). É sabido que a neuropatia periférica é um efeito adverso acumulativo, e se intensifica com o aumento da exposição ao fármaco.

#### **11. Quais foram as principais limitações do estudo AETHERA?**

Em minha opinião, as limitações mais importantes do estudo AETHERA foram as seguintes: os fatores prognósticos utilizados como critério de inclusão não são os únicos, talvez nem os mais relevantes. Nesse sentido, atualmente se considera a resposta à PET-TC um fator prognóstico importante, mas infelizmente ela não foi incluída no desenho inicial do estudo. Não foram observadas diferenças em relação à sobrevida global nos dois grupos de pacientes em razão de o estudo não ter poder estatístico suficiente para demonstrá-las e também pelo fato de ter permitido que os pacientes do grupo placebo recebessem tratamento com Adcetris® se houvesse recidiva da doença após o TACT. Finalmente, por motivos de desenho do estudo, e com o objetivo de evitar recidivas/progressões precoces após o TACT, a resposta ao procedimento não foi formalmente avaliada antes do início do fármaco/placebo já que o tratamento começou entre o dia 30 e o dia 45 após o TACT, enquanto a reavaliação foi feita de dois a três meses após o TACT.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
Indexado na SIIC Data Bases - <http://www.siicsalud.com/dato/ensiic.php/152224>  
Edição em Português feita pela SIIC Brasil

O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que a escreveram e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Takeda

A Takeda declara que a presença da logomarca da sociedade neste material não constitui uma garantia ou endosso da qualidade ou valor da marca aqui anunciada