

**Brentuximab para todos en no-ALCL 1L: SÍ**

**La primera línea no es lugar para ahorrar eficacia.**

---

Sabrina Ranero  
Montevideo, Uruguay

# ¿POR QUÉ ESTE DEBATE IMPORTA?

---

**El PTCL sigue siendo una enfermedad de mal pronóstico**

---

Alta agresividad

---

Respuestas inestables con CHOP

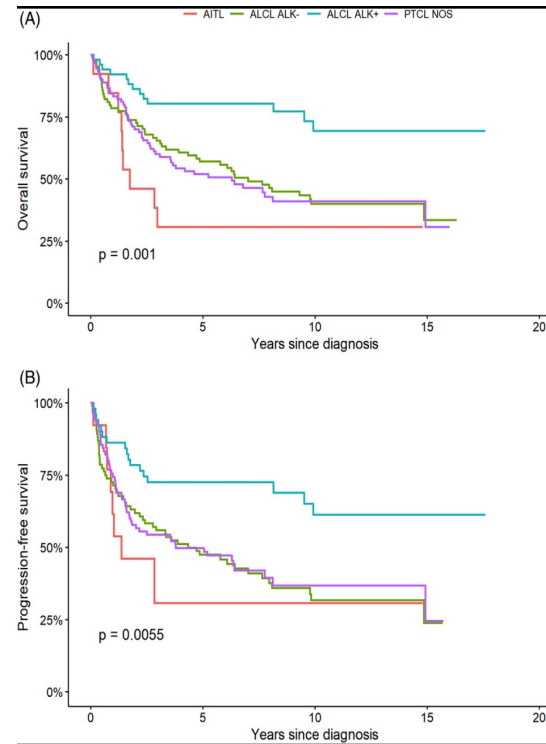
---

Recaídas precoces

---

Mortalidad temprana

---



**¿Podemos seguir siendo conservadores en primera línea?**

# El problema real LATAM

- La pregunta correcta no es “¿funciona?”

## Es ¿qué pasa si falla la primera línea?

- Acceso limitado a:
  - CAR-T ✗
  - Ensayos clínicos ✗
  - Alo-TPH ✗
- Demoras regulatorias
- Interrupciones / abandono terapeutico
- Segunda línea **no garantizada ( escaso acceso a nuevas drogas)**
- Pacientes **mayores, frágiles, comórbidos**

**TODO LO  
EFECTIVO  
VA EN 1L**

---

**La primera línea es la ventana de oro**

---

Mejor estado funcional

---

Menor carga tumoral

---

Mayor tolerancia

---

Mayor adherencia

---

**LA PRIMERA LÍNEA ES LA ÚNICA VENTANA  
REAL DE INTENCIÓN CURATIVA.**

# PTCL NO-ALCL: PRONÓSTICO HISTÓRICO

## No es una enfermedad de jóvenes

- *Edad media al diagnóstico : 60-70 años*
- Alta carga de comorbilidades
- Deterioro clínico rápido tras recaída

**TABLE 1** Updates in classification of more common PTCL subtypes.

2017 WHO Fourth Edition	2022 WHO Fifth Edition	Molecular and Genomic Information	Prognosis and Survival
PTCL-NOS	PTCL-NOS	GATA3 and TBX21 subtypes	Reduced 5-year OS (19%) of GATA3 subtype compared with TBX-21 subtype (38%). TBX21-PTCL-NOS with cytotoxic signature (DNMT3A mutations) worse prognosis.
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	Nodal TFH lymphoma, angioimmunoblastic type	<i>TET2</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>IDH2</i> <sup>R172K</sup> , <i>RHOA</i> <sup>G17Val</sup>	Mutations in epigenetic regulators may predict response to epigenetic therapies.
Follicular T-cell lymphoma nodal	Nodal TFH lymphoma, follicular type	<i>TET2</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>RHOA</i> <sup>G17Val</sup> , t(5;9) ITK:SYK translocation (20%)	
PTCL with TFH phenotype	Nodal TFH cell lymphoma, NOS	<i>TET2</i> , <i>DNMT3A</i> , and <i>RHOA</i> <sup>G17Val</sup>	
Anaplastic large cell lymphoma	Anaplastic large cell lymphoma, ALK+ Anaplastic large cell lymphoma, ALK-	t(2;5) (NPM1-ALK) <i>DUPSP22-IRF4</i> , <i>TP63</i>	ALK+ favorable prognosis ALK- less favorable - <i>DUPSP22</i> 5-year OS 40–90% - <i>TP53</i> 5-year OS 0–17% - Triple negative intermediate prognosis
Previously listed under PTCL-NOS	Primary nodal EBV+ lymphoma	Upregulation of NF-κB, IFNγ, JAK/STAT3, low genomic instability	Worse prognosis than extranodal NK/T lymphoma (median OS 4.6 vs. 14.7 months)

# CHOP en PTCL no ALCL : un estándar insuficiente

Datos retrospectivos, o prospectivos Fase 2

Supervivencias pobres

Altas tasas de recaída precoz

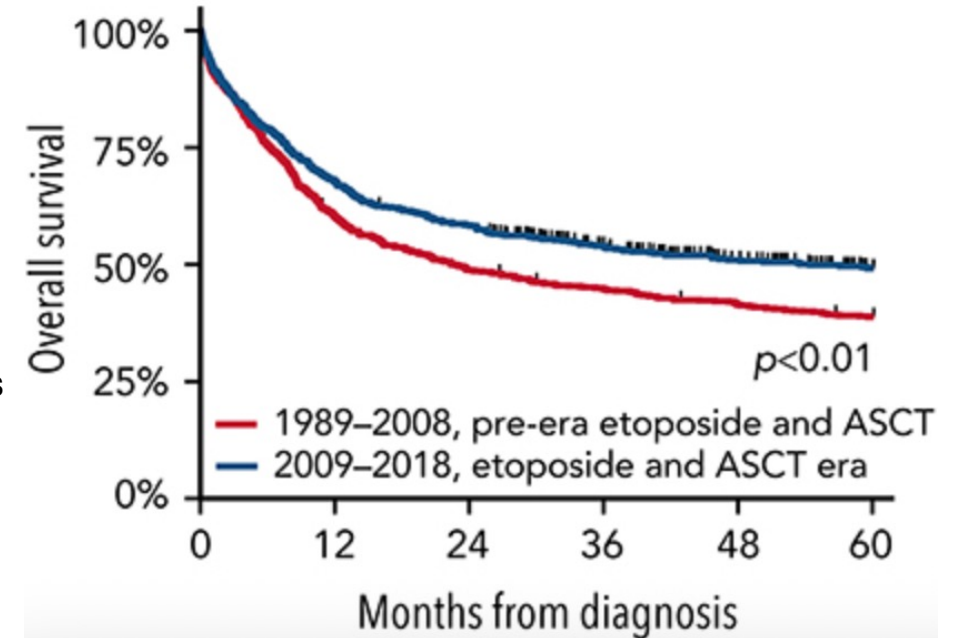
Décadas sin mejoras reales

Muchos no llegan a TPH

**Seguir usando CHOP : es aceptar malos resultados**

- ORR 50-60%
- RC 30-40%
- Recaída 50-60%
- Mediana PFS 8-12 meses
- SV a 5 años 45%

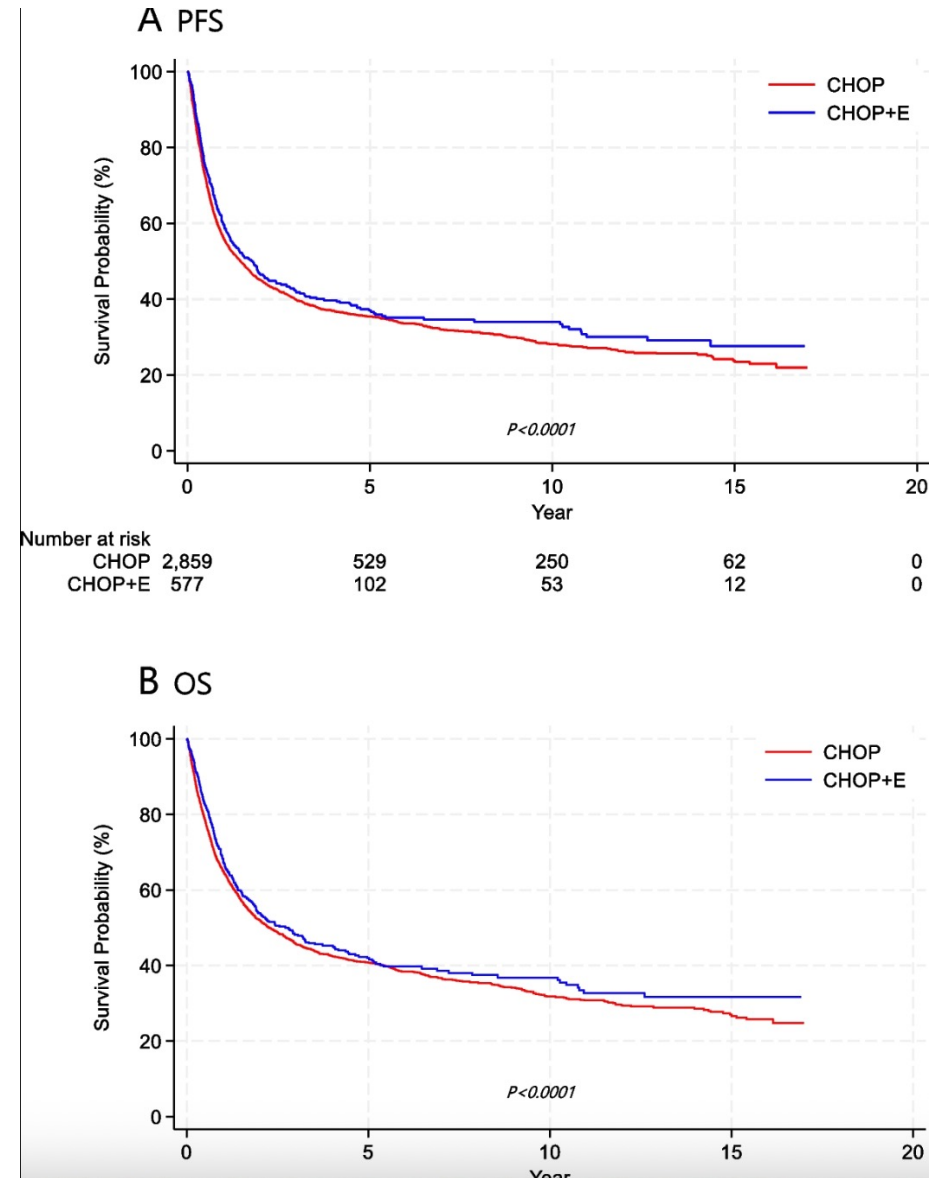
Analysis A Overall survival among T-NHL patients according to periods of time



# Intensificar quimioterapia tampoco resolvió el problema

## •CHOEP

- Mejora **PFS** en pacientes jóvenes
- No mejora **OS**
- Mayor toxicidad



# ¿POR QUÉ BRENTUXIMAB?

## Fundamento biológico y clínico

### CD30:

- Expresión variable pero frecuente en PTCL no-ALCL
- Actividad **independiente de intensidad de expresión**

Mecanismo dirigido + quimioterapia

No compromete opciones posteriores

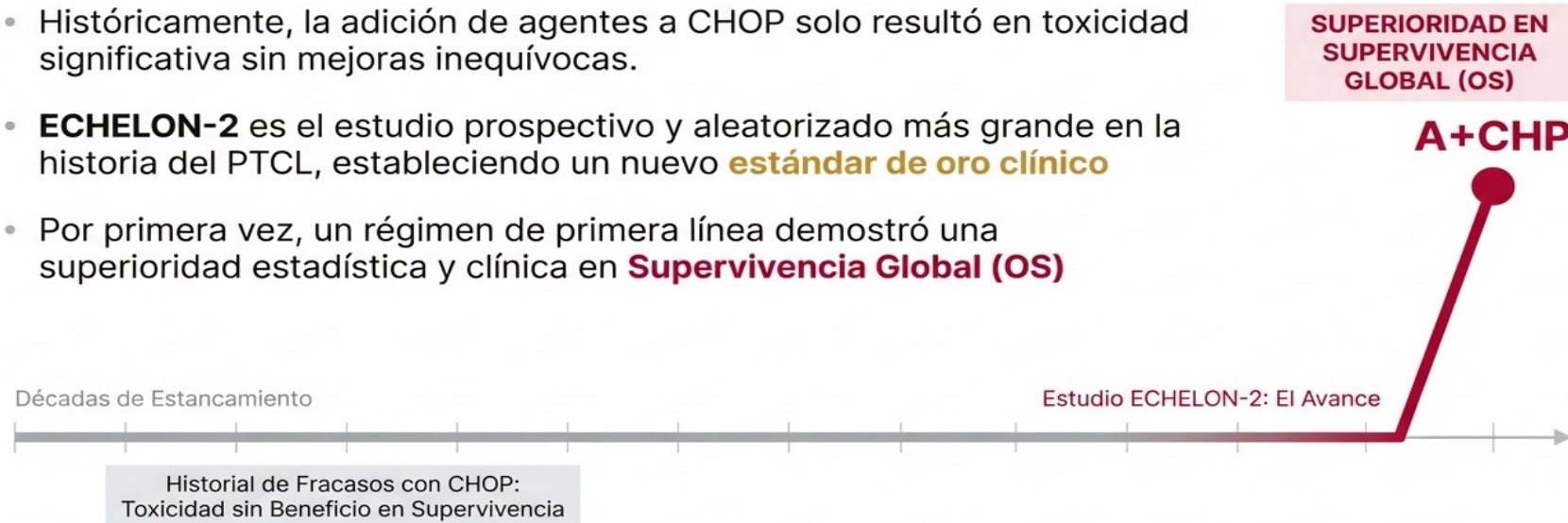
# ECHELON-2: Ensayo Clínico FASE III, randomizado, doble ciego, PTCL CD30+

- **BV-CHP vs CHOP**
- PTCL CD30+ // n: 452 ptes.
- Incluye **no-ALCL**
- Endpoints: PFS
- Estudio positivo

## Un hito histórico: El primer régimen en superar a CHOP

Durante décadas, los intentos de mejorar CHOP en PTCL fracasaron sistemáticamente, aportando toxicidad sin beneficio en supervivencia. ECHELON-2 rompió este paradigma.

- Históricamente, la adición de agentes a CHOP solo resultó en toxicidad significativa sin mejoras inequívocas.
- **ECHELON-2** es el estudio prospectivo y aleatorizado más grande en la historia del PTCL, estableciendo un nuevo **estándar de oro clínico**
- Por primera vez, un régimen de primera línea demostró una superioridad estadística y clínica en **Supervivencia Global (OS)**



# Beneficio sostenido y sin precedentes a nivel global

Los datos de ECHELON-2 confirman una reducción del riesgo de muerte del 28% a los 5 años, consolidando a A+CHP como el estándar indiscutible.

## Análisis Primario (Mediana 36.2 meses)

OS HR  
**0.66**  
(P=0.0244)

PFS HR  
**0.71**  
(P=0.011)

Reducción una del riesgo de muerte del 28% a los 5 años, consolidando a A+como el estándar indiscutible.

## Seguimiento a 5 años (Mediana 47.6 meses)

OS HR  
**0.72**

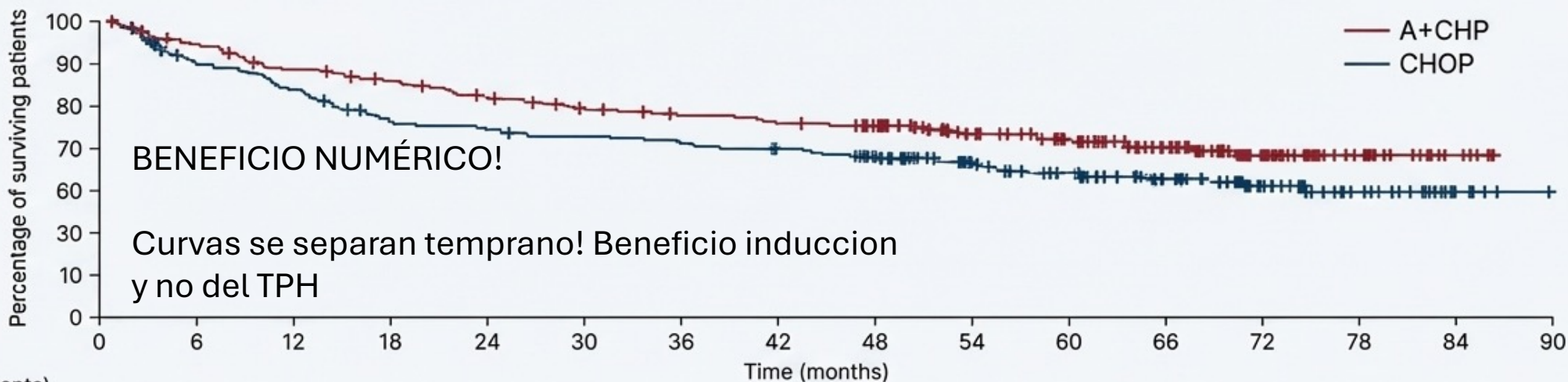
PFS HR  
**0.70**

Supervivencia Global a 5 años:  
**70.1% (A+CHP) vs. 61.0% (CHOP)**

PFS 5y: HR 0.70  
•BV-CHP: ~51%  
•CHOP: ~43%

OS 5y: HR ~0.72  
•BV-CHP: ~70%  
•CHOP: ~61%

•ORR 83 vs 72%  
•RC 68 vs 56%



N at risk (events)

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
A+CHP	226 (0)	208 (14)	193 (27)	184 (33)	173 (42)	162 (49)	156 (49)	152 (56)	143 (57)	117 (61)	103 (83)	80 (66)	48 (88)	23 (66)	5 (68)	0 (68)
CHOP	226 (0)	196 (24)	181 (19)	160 (57)	157 (60)	152 (44)	148 (48)	143 (71)	132 (75)	105 (78)	90 (63)	43 (88)	43 (88)	25 (99)	8 (69)	0 (68)

# SUBANÁLISIS no-ALCL -- ECHELON-2 no fue diseñado para subtipos individuales

- Echelon 2 fue diseñado para evaluar PTCL CD30+ como población global
- Aprox. 70% eran ALCL, por lo que los subtipos no ALCL estuvieron subrepresentados
- Lo análisis por subgrupos fueron exploratorios y sin poder estadístico
- Ausencia de significancia (**limitante estadística**) ≠ Ausencia de beneficio

**EL UNICO FASE 3 q demuestra mejor PFS y OS vs CHOP.**

- En una enfermedad rara, esperar el RCT perfecto por subtipo, con numeros perfectos, es condenar a la inacción. En **LATAM**, elegimos el régimen con mejor evidencia global y respaldo de guías.

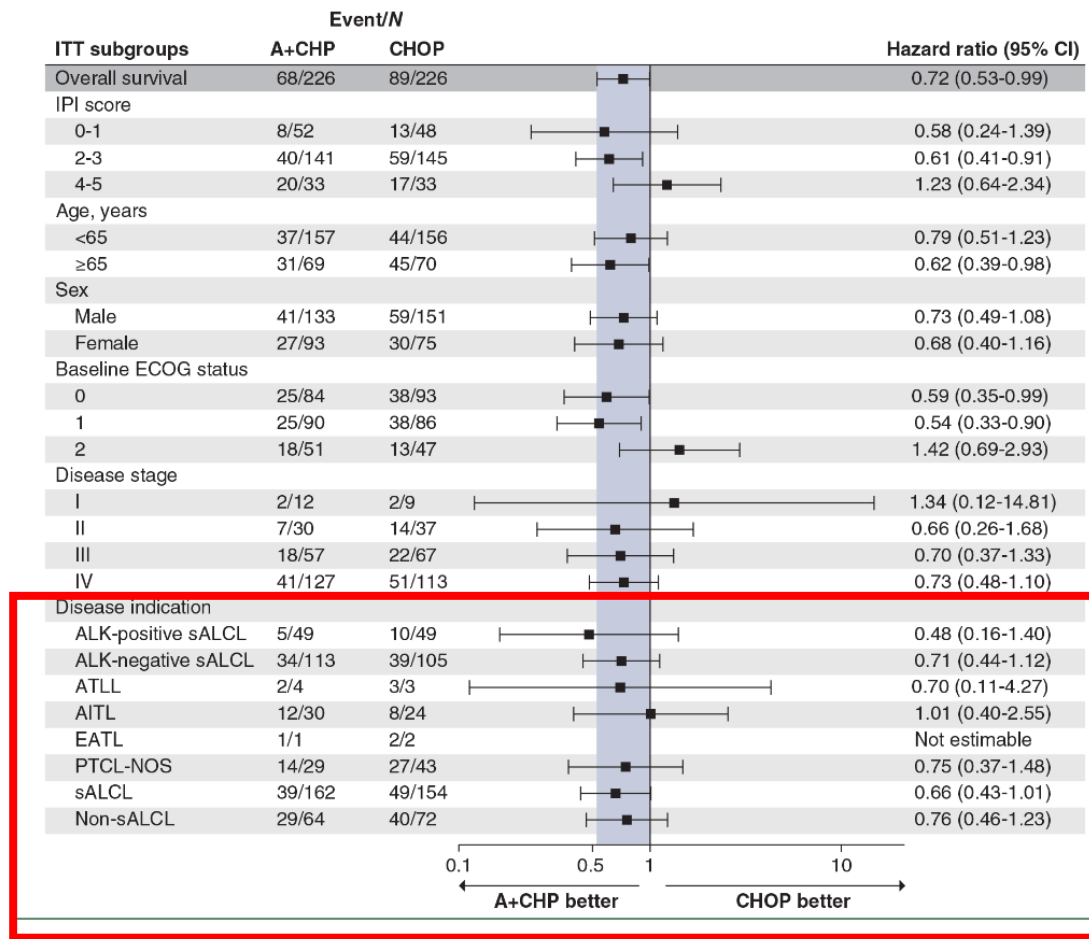


Figure 4. Hazard ratios for overall survival per investigator in key prespecified subgroups.

# Afrontando el escepticismo: La falta de potencia estadística no equivale a falta de beneficio clínico

## EL ARGUMENTO EN CONTRA

- ECHELON-2 fue diseñado para cumplir con los requisitos regulatorios (objetivo del 75% sALCL), no para alcanzar significancia estadística en subgrupos individuales no-ALCL.
- El argumento en contra: Los tamaños de muestra pequeños en histologías no-ALCL impiden conclusiones definitivas.

## LA REALIDAD CLÍNICA

- La consistencia en el beneficio de la **Supervivencia Global (OS)** en los subgrupos clave es robusta y direccionalmente congruente con la población global.
- Privar a los pacientes no-ALCL de A+CHP basándose en el poder estadístico del subgrupo ignora el claro **beneficio numérico en supervivencia.**

# PTCL recaído/refractario: resultados de terapias de rescate (evidencia mayormente single arm)

Tratamiento	ORR	CR	PR	Mediana PFS
<b>Quimioterapia rescate</b>	~25–35%	~10–15%	~15–20%	~3–4 meses
<b>Pralatrexate</b>	29%	11%	18%	3.5 meses
<b>Romidepsina</b>	25–30%	~15%	~10–15%	~4 meses
<b>Belinostat</b>	26%	11%	15%	1.6 meses
<b>Duvelisib</b>	~50%	~19%	~31%	~3–4 meses
<b>Brentuximab vedotin*</b>	~40–50%	~20–25%	~20%	~5–6 meses

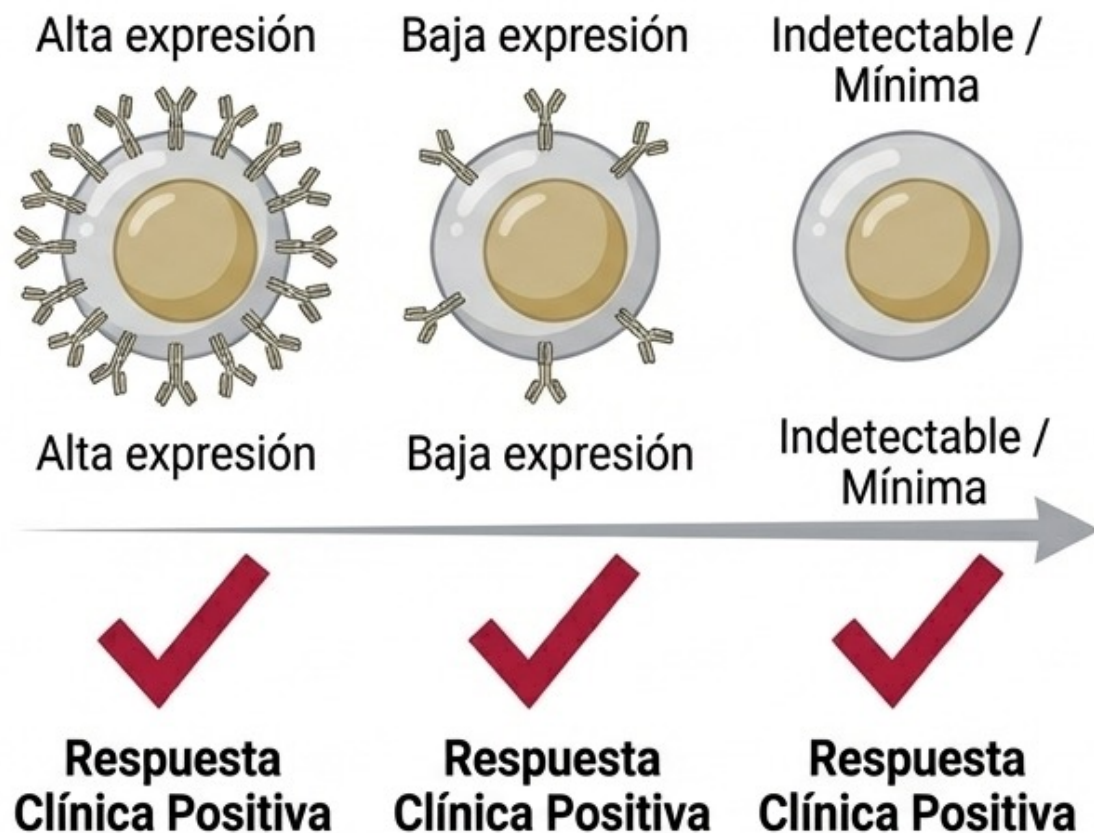
Las respuestas en recaída siguen siendo limitadas y poco duraderas

- O'Connor JCO 2011 Piekarz JCO 2011
- O'Connor JCO 2015
- Horwitz Lancet Haematology 2021

# Desmitificando el biomarcador: La expresión de CD30 no predice el beneficio

Existe la falsa creencia de que una baja densidad de receptores CD30 anula la eficacia de brentuximab vedotin. Los datos demuestran lo contrario.

- Las aprobaciones regulatorias de A+CHP no exigen un umbral mínimo de expresión de CD30 para PTCL.
- En las histologías no-ALCL de ECHELON-2, no hubo correlación clínica entre los niveles de expresión de CD30 y la probabilidad de respuesta.
- Se observaron respuestas profundas en todo el espectro de expresión de CD30.



# Más allá del umbral: Eficacia con CD30 <1%

Prueba Clínica: Estudio Fase II SGN35-032 (Pacientes con PTCL no-ALCL)

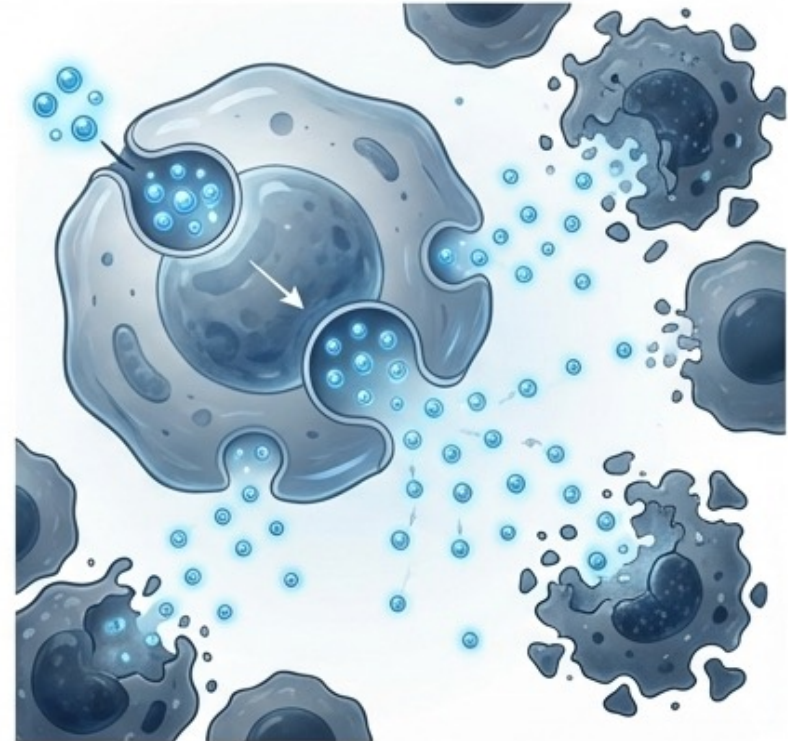


**Conclusión: El nivel de CD30 por IHC tradicional no predice el beneficio. Negar A+CHP por un bajo porcentaje de CD30 es privar al paciente del mejor tratamiento disponible.**

# La realidad biológica: Mecanismos independientes de la densidad de CD30

La eficacia en tumores con baja expresión de CD30 no es una anomalía estadística; está fundamentada en múltiples mecanismos de acción biológicos comprobados.

- **Efecto Bystander (Efecto espectador):** Liberación intracelular del agente citotóxico (MMAE) que destruye las células tumorales adyacentes, sean o no CD30+.
- **Muerte Celular Inmunogénica:** Activación del sistema inmunológico contra el microambiente tumoral.
- **Agotamiento de Tregs:** Eliminación de células T reguladoras CD30+ que suprimen la respuesta inmune local.



# Seguridad: Rompiendo el estigma de la toxicidad

A+CHP ofrece una supervivencia superior sin comprometer la tolerabilidad. El perfil de seguridad es directamente comparable a CHOP.

	A+CHP group (n=223)		CHOP group (n=226)	
	Any grade	Grade $\geq 3$	Any grade	Grade $\geq 3$
Nausea	2%	<b>2%</b>	2%	<b>2%</b>
Peripheral sensory neuropathy	4%	<b>4%</b>	3%	<b>3%</b>
Neutropenia	35%	<b>35%</b>	35%	<b>34%</b>
Diarrhoea	6%	<b>6%</b>	6%	<b>1%</b>
Constipation	1%	<b>1%</b>	1%	<b>1%</b>
Alopecia	0	<b>1%</b>	0	<b>1%</b>
Pyrexia	2%	<b>0</b>	2%	<b>0</b>
Vomiting	1%	<b>2%</b>	1%	<b>2%</b>
Fatigue	1%	<b>2%</b>	1%	<b>2%</b>
Anaemia	13%	<b>10%</b>	13%	<b>10%</b>

- ✓ Neutropenia Grado  $\geq 3$ : 35% (A+CHP) vs 34% (CHOP)
- ✓ Neutropenia Febril: 18% vs 15% (Manejable con profilaxis primaria G-CSF)
- ✓ Interrupciones del tratamiento: 6% vs 7%

**Veredicto: No hay señales de seguridad nuevas.**

# Neuropatía periférica: Realidad vs. Temor

**Incidencia Equivalente**



**Baja Gravedad**

A+CHP neuropatía casos



**Alta Reversibilidad**



**Experimentaron resolución o mejora clínica de los síntomas.**

**El riesgo de neuropatía no es mayor que con CHOP (que contiene vincristina), pero A+CHP ofrece una ventaja de supervivencia masiva.**

# ARGUMENTO SANITARIO - COSTO (LATAM)

## LA RECAÍDA ES LO MÁS CARO

- **Costos de 1 recaída:**

- Internación
- Múltiples Líneas QT
- Toxicidad acumulada
- Pérdida funcional / laboral
- Uso ineficiente de recursos

- **Costos intensificar 1L:**

Mayor inversión inicial

# Y que dicen los que saben...

## Que debería usar en primera línea de Linfoma no hodgkin T no-aLCL: Brentuximab CHP o CHOP/CHOEP ?

Pro · 2 steps · 20 sources >

### BV+CHP vs CHOP/CHOEP en PTCL no-ALCL de primera línea

En pacientes con linfoma T no-Hodgkin no-ALCL, si el tumor es CD30+ ( $\geq 1\%$ ) la evidencia favorece BV+CHP frente a CHOP; CHOEP no ha demostrado superioridad en PTCL y se usa cada vez menos.



Research starts here

Esquema	Datos clave en PTCL	Comentario clínico	Citaciones
BV+CHP	En ECHELON-2 (452 PTCL CD30+), A+CHP mejoró PFS (mediana 48 vs 21 meses; HR 0,71) y OS (HR 0,66) vs CHOP, con toxicidad similar, incluyendo neuropatía comparable <a href="#">2</a> <a href="#">1</a> <a href="#">3</a> <a href="#">11</a> . Beneficio consistente en subgrupos, aunque más claro en ALCL; PTCL-NOS y AITL también incluidos <a href="#">2</a> <a href="#">3</a> <a href="#">13</a> . Estudios fase 1 y vida real muestran ORR 80–100%, CR 44–88% y PFS a 4–5 años ~50% <a href="#">8</a> <a href="#">18</a> <a href="#">5</a> <a href="#">17</a> .	Estándar preferido en PTCL CD30+ (sALCL y no-ALCL) cuando se dispone de BV.	<a href="#">2</a> <a href="#">3</a> <a href="#">1</a> <a href="#">8</a> <a href="#">18</a> <a href="#">5</a> <a href="#">17</a> <a href="#">13</a>
CHOP	Históricamente estándar con 5-a OS <50% y CRR ~30–40% en PTCL no-ALCL <a href="#">2</a> <a href="#">3</a> <a href="#">5</a> <a href="#">20</a> . En ECHELON-2 claramente inferior a A+CHP en PFS y OS <a href="#">2</a> <a href="#">3</a> .	Opción cuando BV no está disponible o CD30 negativo/ indeterminado.	<a href="#">2</a> <a href="#">3</a> <a href="#">5</a> <a href="#">20</a>
CHOEP	Ensayos prospectivos son sobre todo en linfoma B; <10% PTCL. Beneficio de PFS en $\leq 60$ años, pero sin mejora en OS y con mayor mielosupresión, especialmente >60 años <a href="#">3</a> .	No hay evidencia de superioridad frente a CHOP específica en PTCL; hoy suele reservarse a jóvenes seleccionados si no se usa BV.	<a href="#">3</a>

# Conclusiones

- **En LATAM:**
- **Si no asegurás la segunda línea, la primera tiene que ser la mejor**
- **Mi posición es clara**
- ✓ PTCL es agresivo
- ✓ LATAM no tiene red de rescate
- ✓ ECHELON 2 la mejor evidencia prospectiva disponible
- ✓ El paciente envejece rápido
- ✓ La primera línea es única
- **Brentuximab para todos en no-ALCL en 1L: SÍ**

**Cuando integramos evidencia, biología, resultados reales, costos y el contexto LATAM la conclusión es consistente. Usar BV en 1L no es una postura extrema es una decisión racional**

- **Muchas Gracias**