

# BRENTUXIMAB VEDOTIN PARA EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN.

Revisión rápida.

Actualización 2017.

## ÍNDICE

Glosario .....	2
1. Introducción .....	3
2. Alcance y Objetivo .....	3
3. Metodología .....	3
4. La Tecnología .....	6
5. Resumen de Evidencia.....	8
6. Conclusiones.....	13

## GLOSARIO

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología medica.

EA: eventos adversos

EAs: eventos adversos serios

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EE: enfermedad estable

EMA: Agencia de medicamentos europea

ES: estadísticamente significativo

FDA: Administración de drogas y alimentos de Estados Unidos

HR: Hazard ratio

IC: intervalo de confianza

ICER: razón de costo efectividad incremental

LCGAs: linfoma de células grandes anaplásico sistémico

LH: Linfoma de Hodgkin

LH RR: Linfoma de Hodgkin Recaído/refractario

PTEs: pacientes

QALY: años ganados ajustados por calidad de vida

RC: respuesta completa

RP: respuesta parcial

SLP: sobrevida libre de progresión

SV: sobrevida

SVG: sobrevida global

TRO: tasa de respuesta objetiva

TTO: tratamiento

TAMO: Trasplante autólogo de medula ósea

## 1. INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente el 30% de todos los linfomas. Es altamente curable con una supervivencia a los 5 años por encima del 85%, que es incluso mayor en los pacientes en etapa temprana de la enfermedad. A pesar de una buena respuesta inicial al tratamiento, aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes recaerán y requerirán terapia de rescate. La terapia de los pacientes con recaída o refractarios al tratamiento con buena performance consiste en una terapia de dosis alta de quimioterapia de rescate y trasplante autólogo de medula ósea (TAMO). A pesar de que el TAMO puede ser curativo, será ineficaz hasta en un 50% de los pacientes. Para los pacientes con peor performance el TAMO no es una opción terapéutica. Para estos pacientes o los que recaen después de un trasplante de células madre se necesitan nuevas terapias efectivas.

En esta etapa tardía de la enfermedad, la expectativa de vida es corta, y las pocas opciones de tratamiento se asocian con una alta morbilidad. Brentuximab vedotin representa la primera terapia aprobada dirigida contra el antígeno expresado en la superficie celular CD30 en las células de LH y en otros tumores hematológicos como linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LCGAs)

## 2. ALCANCE Y OBJETIVO

Efectuar una revisión rápida de la evidencia disponible sobre el uso de Brentuximab vedotin en pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin recaído refractario luego de terapia previa (incluido TAMO), como actualización de la revisión publicada en el año 2013.

## 3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue entre 01/2013 hasta 01/2017 inclusive.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo- efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, Tripdatabase; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA así como en google.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y metanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- artículos en inglés o español;
- fecha de publicación: 2013-2017;
- adultos mayores de 18 años;
- artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.

## Revisión Rápida: Brentuximab

- estudios con descripción del diseño y métodos.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

### Criterios de exclusión:

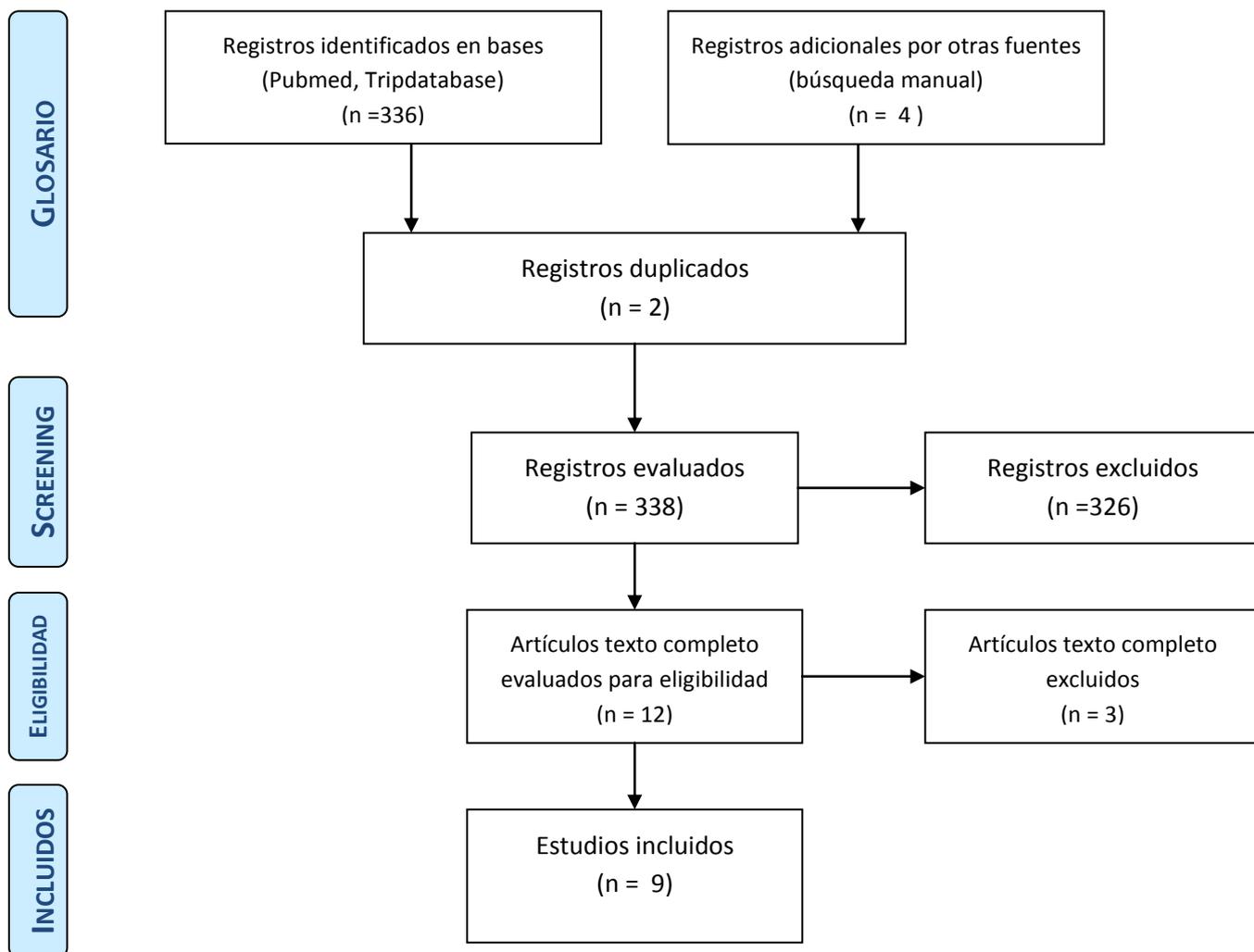
- otro idioma por fuera del inglés o español
- estudios en animales o in vitro
- reportes de casos, series de casos o casos y controles
- otras intervenciones por fuera al objeto de revisión (LH, brentuximab vedotin)
- otra situación clínica por fuera a la analizada otra patología

Puntos finales: SVG, SLP; seguridad.

### Términos MESH

("brentuximab vedotin"[Supplementary Concept] OR "brentuximab vedotin"[All Fields]) AND ("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "hodgkin lymphoma"[All Fields])) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2017/01/31"[PDAT])

Resumen de búsqueda



#### 4. LA TECNOLOGÍA

El Brentuximab Vedotin identifica el receptor del factor de necrosis tumoral CD30, que se expresa en la superficie de las células del LCGAs y del LH. El Brentuximab Vedotin está compuesto del anticuerpo monoclonal específico de CD30 cAC10 y del fármaco antitubulina monometil auristatin E, que son ligados por un conector hendible a la proteasa.

El fármaco con anticuerpos conjugados se une a CD30 en la superficie de las células del linfoma y se internaliza rápidamente. Dentro de la célula, el conector es hendido de manera selectiva y el monometil auristatin E se une a la tubulina y así provoca la interrupción del ciclo celular y la apoptosis.

La dosis recomendada es 1,8 mg/kg en infusión endovenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El ensayo pivotal que demostró la eficacia de esta droga fue un ensayo fase 2 de una sola rama (Estudio SG035-0003) de Younes y col, 2010<sup>1</sup>. Incluyó 102 pacientes con LH refractarios o recaídos post TAMO, con una mediana de 31 años de edad. Un 66% de la población había recibido terapias previas (mediana 3,5 en un rango de 1-13) y fueron excluidos los pacientes no candidatos a trasplante o que fallaron al menos a dos terapias previas.

Los puntos finales de eficacia reportados fueron TRO (punto final primario) en un 75% (95% IC 64,9% a 82,6%), con una tasa de respuesta completa de 34%.

Luego del análisis primario con una mediana de seguimiento de 18,5 meses, la mediana de SLP fue estimada en 5,6 meses y la SVG en 22,4 meses.

No fueron reportados resultados con respecto a la calidad de vida en este ensayo.

Los EA más comunes grado 3-4 fueron neutropenia 20% y neuropatía periférica sensorial 8%.

Con un seguimiento medio de 2,5 años, la SV a un año reportada fue 89% y a 2 años de 65% (Chen y col, 2012<sup>2</sup>).

De acuerdo a la disposición de **ANMAT N° 8722/15** el laboratorio Takeda solicita la inscripción en el Registro de Especialidades medicinales (REM) de Brentuximab vedotin bajo el nombre comercial ADCETRIS. Se adjunta en dicha disposición prospecto con la siguiente indicación:

. Para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) recaído o refractario.

. Para el tratamiento de pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario

Cuenta con aprobación por la **Agencia de Medicamentos Europea (EMA)** para las siguientes indicaciones: Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en recaída o refractario:

1. después de trasplante autólogo de células madre o
2. después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

<sup>1</sup> Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1812-21. doi: 10.1056/NEJMoa1002965. PMID: 21047225

<sup>2</sup> Chen R, et al. ASH 2012, (Abstr. 3689) SG035-0003: Long-term survival analysis of an ongoing Phase 2 study of brentuximab vedotin in pts with rel/ref HL - Update (ASH2012)

Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre

Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario.

De acuerdo a FDA, tiene las siguientes indicaciones:

LH luego de fallo con TAMO o luego de al menos dos regímenes previos de quimioterapia (en pacientes no candidatos a trasplante).

LH clásico con alto riesgo de recaída como terapia de consolidación post TAMO

LACG luego de fallo con al menos un esquema previo de quimioterapia

## 5. RESUMEN DE EVIDENCIA

RANDOMIZADOS FASE II- III					
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados
Moskowitz CH, y col <sup>3</sup>  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 May	<u>N:</u> 329  <u>Población:</u> Ptes con diagnóstico de LH > 18 años que realizaron TAMO previo a la randomización, con riesgo de progresión (LH refractario primario, LH recaído con remisión de <12 meses de duración, compromiso extranodal previo a quimioterapia de salvataje pre TAMO). Exclusión: terapia previa con Brentuximab vedotin  60% LH refractario primario y cerca de 30% con recaída <12 meses. 33% con compromiso extranodal  <u>Diseño:</u> ECA fase III controlado con placebo, doble ciego. Randomización estratificada por Mejor respuesta clínica luego de completar QT de salvataje (RC vs RP vs EE) LH refractario primario vs recaída <12 meses vs recaída > 12 meses luego de completar QT.	<u>Primario:</u> SLP  <u>Secundario:</u> SVG, seguridad  Análisis pre especificado para futilidad interino con 101 eventos (la mitad de los originalmente planeados). Para ello se efectuó una adenda del protocolo original. Limite p 0,2879	Abril 2010 a Sept 2012	<u>Experimental:</u> (n: 165) Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg cada 21 días. Hasta 16 ciclos  <u>Control:</u> (n: 164) Placebo  Revisión independiente de imágenes	SLP: mejora en rama Brentuximab comparada con placebo. HR 0,57 (95% IC 0,40-0,81 p=0,0013). Mediana 42,9 meses vs 24,1 meses.  SVG: análisis interino no demostró diferencias significativas. Se permitió entrecruzamiento de rama placebo a experimental que afectara la interpretación de los resultados.  Toxicidad: EA más frecuente neuropatía periférica 56% rama Brentuximab vs 16% placebo. Neutropenia 35% vs 12%

<sup>3</sup> Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J; AETHERA Study Group. 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 May 9;385(9980):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9. Erratum in: Lancet. 2015 Aug 8;386(9993):532. Lancet. 2015 Aug 8;386(9993):532. PMID: 25796459

REVISIONES METANALISIS				
Referencia	Lista de control Metodología SIGN	Diseño	Resultados	SIGN
Zinzani PL y col, <sup>4</sup>  Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: An updated review of published data from the named patient program.  Crit Rev Oncol Hematol. 2016	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos.SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos.SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada.NO 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente.SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales.NA 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación.SI 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados.SI	N:480 Ensayos incluidos: 1 Población: Pacientes con LH RR, datos provenientes de publicaciones reporte de datos del programa de acceso expandido previo a la aprobación. Mediana de ttos previos:4 TAMO previo 61-100% ptes. Ramas: 8 cohortes de pacientes que utilizaron Brentuximab vedotin.  Puntos finales: TRO, SLP, SVG.	TRO: 58-80%. Remisión completa 10-40% SLP: mediana 5-10,5 meses. Seguimiento 9,5 a 26 meses. SVG: mediana no alcanzada SV a 1 año 67-76% SV a 2 años 58-67%  Tolerancia al tratamiento consistente con reportes previos.  Limitación: reporte de estudio de cohorte con población heterogénea.	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Aceptable (+)
Dada R y col, <sup>5</sup>  Brentuximab vedotin in pretreated Hodgkin	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI	Objetivo: Impacto del uso de Brentuximab vedotin en pacientes con LH RR	TRO: mediana 62,7% (rango 30-100%) Tasa de respuesta complete 31,8%, respuesta parcial 35,1%, enfermedad estable 19,5% y progresión 11,7%	¿Cuál es su evaluación general de la calidad

<sup>4</sup> Zinzani PL1, Sasse S2, Radford J3, Gautam A4, Bonthapally V5. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: An updated review of published data from the named patient program. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Aug;104:65-70. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.04.019. Epub 2016 May 21. PMID: 27279289

<sup>5</sup> Dada R, Zekri J, Al Saadi R. Brentuximab vedotin in pretreated Hodgkin lymphoma patients: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Biol Ther. 2016 Jun;16(6):739-45. doi: 10.1080/14712598.2016.1180362. PMID: 27096887

<p>lymphoma patients: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>Expert Opin Biol Ther. 2016</p>	<p>1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos.SI</p> <p>1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.SI</p> <p>1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación.SI</p> <p>1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos.SI</p> <p>1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos.SI</p> <p>1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada.SI</p> <p>1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente.SI</p> <p>1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales.SI</p> <p>1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación.SI</p> <p>1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados.SI</p>	<p>N:903</p> <p>Ensayos incluidos:22, retrospectivos</p> <p>Población: diagnostico LH RR</p> <p>86% recibieron 3 líneas previas de tto.</p> <p>58% efectuaron TAMO</p> <p>Ramas: Brentuximab vedotin</p> <p>Puntos finales: TRO, SLP y SVG</p>	<p>SLP a 1 año 47,6%</p> <p>SVG a 1 año 79,5%</p> <p>Limitaciones: análisis de datos retrospectivos con heterogeneidad significativa</p>	<p>metodológica de esta revisión?</p> <p>Alta calidad (++)</p>
<p>Bonthapally V, y col<sup>6</sup></p> <p>Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis.</p> <p>Curr Med Res Opin. 2015</p>	<p>1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida.SI</p> <p>1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos.SI</p> <p>1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.SI</p> <p>1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación.SI</p>	<p>Objetivo: comparar resultados de SV en pacientes con LH RR tratados con Brentuximab vedotin vs otras terapias</p> <p>N:2619</p> <p>Ensayos incluidos:41</p> <p>Población: LH RR</p> <p>Mediana de regímenes previos 2-5</p> <p>Pacientes con TAMO previo 52-100%</p>	<p>SVG: mediana 40,5 meses (95%IC 30,8-NA) vs 26,4 meses (95% IC 23,5-28,5) en los 40 estudios identificados (n=2518 excluyendo el ensayo fase 2 pivotal) p&lt;0,0001</p> <p>La diferencia en la mediana SVG entre Brentuximab y quimioterapia, trasplante autólogo y otras terapias fue 17,7 (95% IC 10,6-24,7; p&lt;0,0001), 12,5 (95% IC 8,2-16,9; p&lt;0,0001), y 15,2 meses (95% IC 4,9-25,5; p=0,0037), respectivamente.</p> <p>Para los 11 estudios con TAMO previo en el 100% de los pacientes, la mediana fue 28,1 meses, y la diferencia entre Brentuximab,</p>	<p>¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión?</p> <p>Aceptable (+)</p>

<sup>6</sup> Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, Tan RD, Cai S, Wu E, Gautam A, Chi A, Huebner D. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2015;31(7):1377-89. doi: 10.1185/03007995.2015.1048208. PMID: 2595050

## Revisión Rápida: Brentuximab

	<p>1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos.SI 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos.SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada.NO 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente.NA 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales.SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación.SI 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados.SI</p>	<p>Ramas: Brentuximab vedotin (1 ensayo pivotal fase 2) Quimioterapia (8 estudios) Trasplante alogénico (21 estudios) Otras terapias (11 estudios)</p> <p>Puntos finales: SVG</p>	<p>quimioterapia, trasplante alogénico y otras terapias fue 19 (95% IC 12,9-25,1; <math>p &lt; 0,0001</math>), 9,4 (<math>p &gt; 0,05</math>), y 6,8 meses (95% IC 1,2-12,5; <math>p = 0,0018</math>), respectivamente.</p> <p>Limitaciones: comparación indirecta, con población heterogénea, análisis de datos retrospectivos de ensayos de una sola rama. Algunos ensayos con reporte de datos inmaduros para el punto final estudiado.</p>	
EVALUACION DE TECNOLOGIAS / EVALUACIONES ECONOMICAS / GUIAS				
REFERENCIA	CONCLUSIONES			
<p>Guía Sociedad Argentina de Hematología<sup>7</sup> 2015</p>	<p>Mencionado como nueva alternativa de tratamiento en LH recaído/refractario, sin nivel de recomendación establecido. Conclusión: Estudios recientes evaluaron la eficacia de un anticuerpo monoclonal conjugado anti CD30 (Brentuximab Vedotin) en LH R/R. Un estudio multicéntrico fase II utilizando Brentuximab Vedotin como monodroga en pacientes con LH R/R mostró un 75 % de respuestas globales con un 34 % de remisiones completas, con toxicidad aceptable, siendo los efectos adversos más comunes: neuropatía periférica (8%), neutropenia (20%), fatiga (2 %). En el seguimiento a 3 años la sobrevida global fue de 40.5 meses. En base a los datos tan promisorios, el Brentuximab Vedotin ha sido aprobado por la FDA Y EMEA para pacientes con LH R/R post TPH autólogo. Se encuentra en evaluación, en el marco de ensayos clínicos, en primera línea asociado a AVD y como terapia puente para un alotrasplante.</p>			
<p>Guía ESMO 2016<sup>8</sup></p>	<p>El uso de Brentuximab vedotin representa una opción de tratamiento en pacientes en quienes falló el tratamiento con trasplante. Luego del ensayo pivotal fase 2 que incluyó 102 pacientes se demostró una TRO de 75% con agente único y la droga fue recientemente aprobada para el tratamiento de estos pacientes. Recomendación IIIB</p>			
<p>Gaia NCCN 2016<sup>9</sup></p>	<p>Brentuximab vedotin es una opción de tratamiento luego de falla post trasplante o fallo luego de al menos dos regímenes de quimioterapia. Recomendación 2A</p>			
<p>Brentuximab vedotina para el tratamiento del Linfoma</p>	<p>La evidencia que avala el uso de Brentuximab en pacientes con LH como terapia de consolidación luego de TAMO es limitada y de calidad moderada. La falta de mejoras en la SVG limita su recomendación, no siendo recomendado</p>			

<sup>7</sup> Guía Sociedad Argentina de Hematología 2015, Disponible en <http://sah.org.ar/docs/Guia-Completa-2015.pdf>

<sup>8</sup> D. A. Eichenauer<sup>1</sup>, A. Engert<sup>1</sup>, M. André<sup>2</sup>, M. Federico<sup>3</sup>, T. Illidge<sup>4</sup>, M. Hutchings<sup>5</sup>, & M. Ladetto<sup>6</sup> on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii70–iii75, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu181

<sup>9</sup> Guía NCCN Linfoma Hodgkin 2016 Disponible en [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)

## Revisión Rápida: Brentuximab

<p>de Hodgkin recaído o refractario<sup>10</sup></p> <p>IECS 2015</p>	<p>como un estándar de tratamiento o cubierto para esta indicación.</p> <p>La evidencia que avala su uso en LH recaído o refractario luego de TAMO es limitada y de baja calidad. A pesar de que se ha observado una alta TRO, alcanzando una larga duración en algunos casos, la falta de estudios comparativos y su impacto en sobrevida son las principales limitaciones. Considerando las opciones limitadas de tratamiento y el pronóstico pobre de estos pacientes, muchas sociedades internacionales lo consideran una alternativa válida.</p>
<p>Parker C, y col<sup>11</sup></p> <p>Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous stem cell transplant: a cost-effectiveness analysis in Scotland.</p> <p>J Med Econ. 2017</p>	<p>Estudio de costo efectividad de Brentuximab vedotin en pacientes con LH RR post TAMO, desde la perspectiva de pagador escocés.</p> <p>Datos obtenidos del ensayo fase II pivotal (SG035-0003; NCT00848926), usando como comparadores quimioterapia con o sin radioterapia y el mismo tratamiento con intento de trasplante alogénico. Puntos finales: SLP y SVG.</p> <p>Seguimiento a 5 años.</p> <p>Las limitaciones principales incluyen la falta de datos comparativos de este estudio de una sola rama, con población heterogénea, pudiendo significar sesgo potencial para la estimación de costoefectividad.</p> <p>Resultados: el ICER para Brentuximab vedotin fue £38,769 por QALY vs quimioterapia/radioterapia. Si bien se encuentra por encima del límite aplicado en Escocia, es relativamente bajo en comparación con otras drogas huérfanas. Se concluye como una recomendación positiva por el Consorcio de medicinas escocés utilizando para su decisión el marco aplicado a medicinas ultra huérfanas.</p>

<sup>10</sup> Gonzalez L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. Brentuximab vedotina para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin recaído o refractario. [Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma] Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Informe de Respuesta Rapida No. 401. 2015

<sup>11</sup> Parker C1, Woods B2, Eaton J1, Ma E3, Selby R4, Benson E4, Engstrom A5, Sajosi P6, Briggs A1,7, Bonthapally V6. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous stem cell transplant: a cost-effectiveness analysis in Scotland. J Med Econ. 2017 Jan;20(1):8-18. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27472034

## 6. CONCLUSIONES

En esta actualización se resume un ECA fase 3 que evalúa la eficacia de Brentuximab vedotin como terapia de consolidación post TAMO. Incluyo 329 pacientes diagnosticados con LH RR de alto riesgo de recaída, y se demuestra un beneficio ES con el tratamiento con Brentuximab comparado con placebo en SLP (HR 0,57  $p=0,0013$  y mediana 42,9 meses vs 24,1 meses) sin demostrar beneficios en SVG. El perfil de toxicidad fue similar a los reportados en ensayos previos.

Dos revisiones sistemáticas reúnen: 480 pacientes pertenecientes al programa de acceso expandido, reportando una TRO 58-80%, SV a 1 año 67-76% y a 2 años 58-67% y 903 pacientes con una TRO mediana de 62,7%, SLP a 1 año 47,6% y SVG al año 79%. Ambas revisiones tienen la limitación de reportar datos retrospectivos con una heterogeneidad en la población significativa.

Un metanálisis incluye 2619 pacientes utilizando los datos provenientes del ensayo pivotal fase 2 vs el tratamiento con quimioterapia, trasplante alogénico y otras terapias. Nuevamente la principal limitación es que consiste en una comparación indirecta de ensayos de una sola rama, con población heterogénea y realizada de forma retrospectiva, en donde algunos ensayos reportaron datos inmaduros de eficacia. No obstante, demuestran en el análisis de datos conjunto una mejora ES en la SVG: tomando en cuenta los pacientes que se trataron previamente con TAMO, la mediana fue 28 meses, mayor que la de los pacientes que recibieron otros tratamientos.

En diferentes guías de práctica clínica, basándose en evidencia limitada surge la recomendación de Brentuximab vedotin como una alternativa de tratamiento.

**Calidad de la evidencia:** Baja. Proveniente de ensayos fase 2 de una sola rama, un ensayo fase 3 con riesgo de sesgo. Imprecisión de datos.

**Consideraciones de implementación:** Basado en una baja calidad de evidencia, el tratamiento con Brentuximab vedotin en pacientes con LH recaído/refractario tiene una elevada TRO (mediana 60%), pudiendo alcanzar porcentajes de respuesta completa cercanos al 30%. El beneficio de esta terapia en la calidad de vida es desconocido por no estar reportado en los ensayos clínicos. El perfil de toxicidad es aceptable de acuerdo a los datos analizados.

Su uso es limitado principalmente por falta de beneficios en SVG, aportando solamente beneficios en SLP (en ensayos de una sola rama o comparado con placebo).

Se concluye que no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de Brentuximab vedotin en estos pacientes.