

ISSN 1668-2793



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Brentuximab Vedotina  
en linfomas***

**Brentuximab Vedotin in Lymphomas**

Informe de Respuesta Rápida N°463

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Abril de 2016

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dr. Roberto Klappenbach

Dr. Ariel Bardach

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Agustín Ciapponi

Dra. Analía López

Dra. Lucila Rey Ares

**Agradecimientos:** Agradecemos a la Dra Rossana Taus, médica hematóloga de la Unidad de Transplante de Médula Ósea del Hospital Rossi de La Plata, por evaluar críticamente el documento.

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

### **Informe de Respuesta Rápida N° 463**

#### ***Brentuximan Vedotina en linfomas.***

**Fecha de realización:** Abril de 2016

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dra. Viviana Brito  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. María Calderón  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dr. Roberto Klappenbach  
Dr. Akram Hernández Vásquez  
Dra. Natacha Larrea  
Dra. Analía López  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dr. Martín Oubiña  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Belén Rodriguez  
Dra. Anastasia Secco  
Lic. Mónica Soria  
Dra. Natalie Soto  
Dra. Elena Tapia López

**Para Citar este informe:**

Klappenbach R, Bardach A, Taus R, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Brentuximab Vedotina en linfomas***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 463, Buenos Aires, Argentina. Abril 2016. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## RESUMEN

### Brentuximab Vedotina en linfomas

#### Introducción

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas malignas. Se dividen en linfoma Hodgkin y linfomas no-Hodgkin. La mayoría de los linfomas tienen una buena respuesta a las primeras líneas de tratamiento que generalmente incluyen quimioterapia y, en ocasiones, trasplante de células madres. Sin embargo, los pacientes refractarios o que recaen luego del tratamiento de primera o segunda línea tienen mal pronóstico y escasas opciones terapéuticas.

Se postula el uso de Brentuximab Vedotina (BV) para el tratamiento de linfomas que expresan la proteína de membrana CD30, como son el linfoma Hodgkin clásico (LHC), el linfoma anaplásico de células grandes (LACG), el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) y la micosis fungoide y síndrome de Sézary (MF/SS).

#### Tecnología

El brentuximab vedotina (BV) es un anticuerpo monoclonal anti-CD30. La dosis es 1,8 mg/kg de peso por vía endovenosa cada 21 días y se recomiendan 8 a 16 ciclos. Los eventos adversos graves más frecuentes son la neuropatía periférica y la neutropenia.

#### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de Brentuximab Vedotina para linfoma Hodgkin clásico en distintos escenarios, linfoma anaplásico de células grandes refractario o recaído, linfoma difuso de células B grandes refractario o recaído y micosis fungoide y síndrome de Sézary refractario o recaído.

#### Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

#### Resultados

Se incluyeron un meta-análisis, un ECA, diez series de casos, tres documentos de ETS, diez guías de práctica clínica y nueve políticas de cobertura.

En el LHC refractario o recaído a la segunda línea de tratamiento (comúnmente un trasplante autólogo de células madres [auto-TCM]), no se encontraron estudios comparativos. Un meta-análisis indirecto comparó una serie de casos tratados con BV (n=102) con un grupo control heterogéneo de series de casos y estudios retrospectivos con tratamientos estándar (n=2518).

Se evidenció una diferencia en la mediana de sobrevida global de 40,5 meses (IC95%: 30,8-no estimable) con BV comparado con 26,4 meses (IC95%: 23,5-28,5,  $p < 0,0001$ ) del tratamiento estándar, aunque la interpretación de estos resultados tiene serias limitaciones. La tasa de respuesta objetiva (TRO, definida como las remisiones completas más las remisiones parciales) del BV fue 72%, con 33% de remisiones completas (RC). Los eventos adversos (EA) más frecuentes fueron la neuropatía periférica (42%), náuseas (35%), fatiga (34%) y la neutropenia (19%).

En pacientes con LHC con alto riesgo de recaída luego de un auto-TCM, un ECA (n=327) evaluó el BV vs. placebo como tratamiento de consolidación. Al momento del análisis no se demostró una diferencia en la sobrevida global; la sobrevida libre de progresión fue 42,9 meses con BV y de 24,1 meses en el grupo placebo (HR: 0,57; IC 95%: 0,4–0,81;  $p < 0,01$ ).

Los estudios analizados sobre el uso de BV en LHC como primera línea de tratamiento (1 serie de casos) o como puente a un TCM de rescate (1 serie de casos y 2 estudios retrospectivos) no mostraron beneficios claros del BV.

En una serie de casos (n=58) con LACG sistémico refractario o recaído el BV mostró en una TRO de 86% (RC 57%), lo cual es considerado superior a las escasas alternativas terapéuticas disponibles.

En el uso de BV para el LDCBG y la MF/SS refractarios o recaídos se analizaron una serie de casos para la primera indicación (n=49) y dos series de casos para la segunda (n=32 y 28). No se encontraron ventajas claras con respecto a otras terapias establecidas.

Las guías de práctica clínica, las evaluaciones de tecnologías sanitarias y las políticas de cobertura limitan el uso del BV al tratamiento del LHC refractario o recaído y del LACG refractario o recaído. Su uso es controvertido en otras indicaciones.

### **Conclusiones**

La evidencia encontrada es de baja calidad. El uso de brentuximab vedotina en el linfoma Hodgkin clásico refractario o recaído y en el linfoma anaplásico de células grandes sistémico refractario o recaído ha demostrado una alta tasa de respuestas, aunque faltan estudios comparativos y su impacto en la sobrevida a largo plazo es incierto. Ante las limitadas opciones terapéuticas y el mal pronóstico de estos pacientes la mayoría de las sociedades internacionales y financiadores de salud lo consideran una alternativa válida.

La evidencia es de baja calidad sobre el uso de brentuximab vedotina en el linfoma Hodgkin clásico como consolidación luego del trasplante autólogo de células madres, como puente al trasplante alogénico de células madres o como primera línea de tratamiento, así como también en el linfoma difuso de células B grandes y en la micosis fungoide y síndrome de Sézary. La falta de mejoría en la sobrevida y la posibilidad de alternativas terapéuticas hacen que no se la considere como estándar de tratamiento y no sea financiado para estas indicaciones.

**ABSTRACT****Brentuximab Vedotin in Lymphomas****Introduction**

Lymphomas comprise a heterogeneous group of malignant lymphoproliferative diseases. They divide into Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma. Most lymphomas have good response to first-line therapies, which generally include chemotherapy and, occasionally, stem cell transplantation. However, patients who are refractory or who relapse after first or second-line therapy have poor prognosis and few therapeutic options.

The use of brentuximab vedotin (BV) is proposed for the treatment of lymphomas expressing CD30 membrane protein, such as classical Hodgkin's lymphoma (CHL), anaplastic large-cell lymphoma (ALCL), diffuse large-B-cell lymphoma (DLBCL) and mycosis fungoides and Sézary syndrome (MF/SS).

**Technology**

Brentuximab vedotin (BV) is an anti-CD30 monoclonal antibody. The dose is 1.8 mg/kg; it is administered intravenously every 21 days and 8 to 16 cycles are recommended. The most common serious adverse events are peripheral neuropathy and neutropenia.

**Purpose**

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage policy related aspects on the use of brentuximab vedotin for classical Hodgkin's lymphoma in different settings, refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma, refractory or relapsed diffuse large-B-cell lymphoma and refractory or relapsed mycosis fungoides and Sézary syndrome.

**Methods**

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews; controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments (HTA) and economic evaluations; clinical practice guidelines and coverage policies of other health systems, when available.

**Results**

One meta-analysis, one RCT, ten case series, three HTA documents, ten clinical practice guidelines and nine coverage policies were included.

In relapsed CHL or refractory to second line therapy (commonly an autologous stem-cell transplantation [ASCT]), no comparative studies were found. One indirect meta-analysis compared a case series treated with BV (n=102) with a heterogeneous control group of case series and retrospective studies with standard treatments (n=2518). A difference in the median overall survival of 40.5 months was observed (95%CI: 30.8-cannot be estimated) with BV compared with 26.4 months (95%CI: 23.5-28.5, p<0.0001) of standard treatment, although the interpretation of these results has serious limitations. The objective response rate (ORR, defined as complete

remissions plus partial remissions) with BV was 72%; 33% were complete remissions (CR). The most common adverse events (AE) were peripheral neuropathy (42%), nausea (35%), fatigue (34%) and neutropenia (19%).

In patients with CHL at high risk of relapse after ASCT, one RCT (n=327) evaluated BV vs. placebo as consolidation therapy. At the time of analysis, no difference was demonstrated in overall survival; progression-free survival was 42.9 months with BV and 24.1 months in the placebo group (HR: 0.57; 95% CI: 0.4–0.81; p<0.01).

The studies analyzing the use of BV in CHL as first line therapy (one case series) or as a bridge to a salvage treatment with ASCT (one case series and two retrospective studies) did not show clear benefits for BV.

In one case series (n=58) with refractory or relapsed systemic ALCL treated with BV showed an ORR of 86% (CR 57%), which is considered better than the scarce therapeutic options.

When using BV for cases of refractory or relapsed DLBCL and MF/SS, a case series in the first indication (n=49) and two case series in the second indication (n=32 and 28) were analyzed. No clear advantages were found compared with the other established therapies.

The clinical practice guidelines, the health technology assessments and the coverage policies limit the use of BV for the treatment of refractory or relapsed CLH and refractory or relapsed ALCL. Its use is controversial for other indications.

### **Conclusions**

The evidence found is of poor quality. The use of brentuximab vedotin for refractory or relapsed classical Hodgkin's lymphoma and refractory or relapsed systemic anaplastic large-cell lymphoma has demonstrated a high response rate, although comparative studies are missing and its impact on long-term survival is uncertain. In view of the limited therapeutic options and the poor prognosis these patient have most international societies and health sponsors consider it a valid option.

The evidence on the use of brentuximab vedotin is of low quality for classical Hodgkin's lymphoma as consolidation therapy after autologous stem cell transplant, as bridge to allogenic stem cell transplant or as first-line therapy, as well as for refractory or relapsed diffuse large B cell lymphoma and in mycosis fungoides and Sézary syndrome. The lack of improved survival and the availability of other therapeutic alternatives are the reason not to consider it as a standard treatment and it is therefore not covered for this indications.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas malignas que se originan en las células T, células B o células natural killer. Se dividen clásicamente en linfoma Hodgkin y linfomas no-Hodgkin (LNH).

El CD30 es una glicoproteína de membrana de la familia del factor de necrosis tumoral que se expresa en las células de Reed-Sternberg del linfoma Hodgkin clásico (LHC) y en ciertos LNH, pero no en células normales, por lo que lo convierte en un blanco ideal para los tratamientos basados en anticuerpos monoclonales.<sup>1</sup>

### ***Linfoma Hodgkin***

En Argentina, la incidencia calculada del linfoma Hodgkin es 1,5/100.000 habitantes.<sup>2</sup> La mayoría de los casos ocurren en pacientes jóvenes con un pico de incidencia entre los 20 y 40 años y otro a edades más avanzadas (55-65 años).<sup>3</sup> La OMS divide al linfoma Hodgkin en dos grandes formas: el linfoma Hodgkin clásico (LHC), con cuatro subtipos (esclerosis nodular, rica en linfocitos, celularidad mixta y depleción linfocítica), y linfoma Hodgkin nodular a predominio linfocitario. El LHC, que representa el 95% de los casos, expresa el receptor CD30, mientras que el linfoma Hodgkin nodular a predominio linfocitario expresa el CD20 como los LNH, con ausencia del CD30.<sup>3</sup>

El tratamiento inicial del LHC es la quimioterapia con diferentes esquemas (ABVD, Stanford V o BEACOPP), sola o asociada a radioterapia, logrando en el 80-90% de los casos una alta tasa de remisión completa (ver Anexo 1: Glosario oncológico).

En la actualidad el ABVD continúa siendo el gold standard de tratamiento en primera línea. El 5 a 10% de los pacientes son refractarios al tratamiento de inducción (refractarios primarios) o recaen luego de alcanzada una remisión completa.<sup>1,3,4</sup> Estos pacientes refractarios o recaídos usualmente reciben una segunda línea de quimioterapia basada en platino (ESHAP, DHAP) y, si son quimiosensibles, se administra quimioterapia a altas dosis (bendamustina, citarabina, etopósido, melfalan) seguida de trasplante autólogo de células madres (auto-TCM). Aproximadamente el 50% de los pacientes que reciben auto-TCM recaen dentro de los 5 años y las alternativas terapéuticas en estos casos incluyen rescates con regímenes con gemcitabine, radioterapia y, en casos seleccionados trasplante alogénico de células madres (alo-TCM).<sup>5</sup> La SLP en este grupo es de 3,8 meses, con una SG de 27 meses.<sup>1,3,4</sup>

### ***Linfomas No Hodgkin***

Los LNH son un grupo heterogéneo de linfomas T y B cuya incidencia en Argentina es de 7,4/100.000 habitantes.<sup>3</sup> Los subtipos que expresan CD30 con mayor frecuencia y son candidatos a BV son el linfoma anaplásico de células grandes (LACG), el linfoma difuso de

células B grandes (LDCBG) y la micosis fungoide (MF) y síndrome de Sézary (SS). Otros LNH tratados esporádicamente con BV son: linfoma de la zona gris, linfoma folicular, linfoma plasmoblástico, linfoma de células B grandes primariamente mediastinal, desórdenes linfoproliferativos post-trasplante, linfoma de células T CD30-positivo, linfoma angioinmunoblástico y papulosis linfomatoide.

El LDCBG es la forma más común de LNH (32,5% de los casos), afecta predominantemente a mayores de 60 años y expresa CD30 en el 15%-25% de los casos.<sup>6,7</sup> Alrededor del 25% es refractario o recae luego de la quimioterapia de primera línea (RCHOP), requiriendo quimioterapia a altas dosis y auto-TCM. En aquellos que no son candidatos a auto-TCM o que recaen luego del mismo la terapia siguiente (DHAP, lenalidomida o bendamustin/rituximab) tiene una baja eficacia.

El LACG es un tipo infrecuente de linfoma cutáneo tipo T (representa el 5% de los LNH) y expresan uniformemente CD30. El LACG se divide en cutáneo, sistémico ALK-positivo y sistémico ALK-negativo.<sup>6</sup> Los LACG sistémicos, particularmente los ALK-negativos, conllevan mal pronóstico con una recurrencia del 40%-65% luego de la primera línea de quimioterapia. Los pacientes recaídos o refractarios son resistentes a la quimioterapia convencional (gemcitabina, cisplatino) y no existe un tratamiento establecido.<sup>8</sup>

La MF y el SS son los linfomas cutáneos tipo T más frecuentes y expresan CD30 en el 10%-15% de los casos.<sup>9</sup> Si bien los pacientes en estadios tempranos tienen un pronóstico excelente, en casos avanzados con enfermedad extra-cutánea o en pacientes recaídos la terapia de segunda línea (gemcitabina, doxorubicina liposomal) tiene baja eficacia.<sup>10</sup>

Se postula el uso de Brentuximab Vedotina (BV) para el tratamiento en pacientes con: 1) LHC refractario o recaído luego del trasplante autólogo de células madres (o de dos líneas de quimioterapia en pacientes no candidatos a trasplante); 2) LHC como tratamiento de consolidación en luego del trasplante de células madres, 3) LHC como puente al trasplante de células madres; 4) LHC como primera línea de tratamiento; 5) Linfoma anaplásico de células grandes sistémico refractario o recaído; 6) MF o SS refractarios o recaídos, y 7) Linfoma difuso de células B grandes refractarios o recaídos.

## **2. LA TECNOLOGÍA**

El BV es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor CD30 asociado a un citotóxico. La dosis es 1,8 mg/kg de peso por vía endovenosa cada 21 días. El esquema recomendado es de 8 a 16 ciclos en los pacientes con respuesta clínica, y debe interrumpirse si existiese evidencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.<sup>11,12</sup> Los eventos adversos

grados  $\geq 3$  (afectan la vida diaria, amenazan la vida o causan muerte)<sup>13</sup> más frecuentes son la neuropatía periférica sensitiva o motora y la neutropenia.

Se encuentra autorizado por la agencia Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) desde 2011 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicine Agency*) para su uso en individuos con LHC refractario o recaído luego del auto-TCM o a dos líneas de quimioterapia (en pacientes con contraindicaciones para auto-TCM) y para LACG sistémico refractario o recaído.<sup>11,12</sup> La FDA además autoriza su uso como tratamiento de consolidación luego del auto-TCM en pacientes de alto riesgo de recidiva.

La Agencia Argentina de Administración de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó su uso en octubre de 2015.<sup>14</sup>

### 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de Brentuximab Vedotina para linfoma Hodgkin clásico en distintos escenarios, linfoma anaplásico de células grandes refractario o recaído, linfoma difuso de células B grandes refractario o recaído y micosis fungoide y síndrome de Sézary refractario o recaído.

### 4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

#### **Linfoma Hodgkin:**

(cAC10-vcMMAE [Supplementary Concept] OR brentuximab[tiab] OR SGN-35[tiab] OR Adcetris[tiab] OR cAC10\*[tiab]) **AND** (Hodgkin Disease[Mesh] OR HodgkinLymphoma [tiab] OR Hodgkin's Lymphoma[tiab] OR Hodgkin Granuloma[tiab] OR Hodgkin's Disease[tiab] OR Hodgkins Lymphoma[tiab] OR Malignant Lymphogranuloma\*[tiab]).

#### **Linfoma No-Hodgkin:**

(cAC10-vcMMAE [Supplementary Concept] OR brentuximab[tiab] OR SGN-35[tiab] OR Adcetris[tiab] OR cAC10\*[tiab]) **AND** (Lymphoma, Non-Hodgkin[Mesh] OR Lymphoma, Non-Hodgki\*[tiab] OR Lymphoma, Non-Hodgki\*[tiab] OR Non-Hodgkin Lymphom\*[tiab] OR Non-Hodgkin Lymphom\*[tiab] OR Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell[Mesh] OR

Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic[Mesh] OR Ki-1 Lymphom\*[tiab] OR Anaplastic Large-Cell Lymphom\*[tiab] OR CD30 Positive Anaplastic Large Cell Lymphom\*[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

## 5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron un meta-análisis, un ECA, diez series de casos, tres documentos de ETS, diez guías de práctica clínica y nueve políticas de cobertura.

### 5.1 Linfoma Hodgkin

#### *Eficacia del BV en el LHC recaído o refractario luego del auto-TCM*

Es la indicación principal en LHC. No se encontraron estudios aleatorizados; se evaluaron una serie de casos fase 2, un meta-análisis y un estudio retrospectivo.

Una serie de casos de fase 2 (n=102) presentó una tasa de respuesta objetiva (TRO, definida como las remisiones completas más las remisiones parciales) del 72%, con un 33% de remisiones completas.<sup>15</sup> Con un seguimiento promedio de tres años la mediana de SG y de SLP fue de 40,5 meses (IC 95%: 28,7-no estimable) y 9,3 meses (IC 95%: 7,1-12,2) respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes fueron la neuropatía periférica (42%), náuseas (35%), fatiga (34%) y la neutropenia (19%). Un meta-análisis de 2015, realizado por el fabricante de la tecnología, comparó la mediana de SG de esta serie de casos con un grupo heterogéneo de 40 estudios (19 series de casos y 21 estudios retrospectivos) con distintos esquemas terapéuticos (quimioterapia, alo-TCM) (n=2518). La mediana de SG en el grupo BV fue 40,5 meses (IC 95%: 30,8-no estimable) comparado con 26,4 meses (IC 95%: 23,5-28,5, p<0,0001) del grupo control. En los análisis de subgrupos y de sensibilidad el BV persistía con una mediana de SG mayor que en el grupo control.<sup>16</sup>

Un estudio retrospectivo sobre siete series de fase I y II de BV para LHC o LACG refractarios o recaídos comparó los resultados en pacientes >60 años (n=38) versus <60 años (n=305).<sup>17</sup> La TRO en >60 años fue del 56% (remisión completa 38%) en LHC y 100% (remisión completa 50%) en LACG. Si bien las características basales de ambos grupos diferían ampliamente, los pacientes >60 años presentaron más anemia (30% vs. 10%, p=0,001), y una tendencia a mayor neuropatía periférica (60% vs. 46%, p=0,13) y fatiga (58% vs. 43%, p=0,09). Los autores concluyeron que el BV presentó un perfil de seguridad aceptable con una gran actividad antitumoral.<sup>17</sup>

### ***Eficacia del BV como tratamiento del LHC como consolidación luego del auto-TCM***

Existen factores de riesgo de recaída luego del auto-TCM que incluyen: enfermedad refractaria primaria (no alcanza remisión completa con la primera línea de tratamiento), recaída en menos de un año y recaída con enfermedad en estadios avanzados. Se plantea el BV luego del auto-TCM en estos pacientes de alto riesgo para disminuir la posibilidad de progresión.

Se incluyó un ECA (análisis interino) publicado en 2015.<sup>18</sup> Un total de 327 pacientes fueron aleatorizados para recibir BV (n=165) o placebo (n=164) durante un año (16 ciclos) luego del auto-TCM en pacientes con alto riesgo de progresión. Luego de 30 meses de seguimiento no se evidenció una diferencia significativa en la SG (HR: 1,15; IC 95%: 0,67-1,97; p=NS). La mediana de SLP fue de 42,9 meses (IC 95%: 30,4–42,9) con BV y de 24,1 meses (IC 95%: 11,5–no estimable) en el grupo placebo (HR: 0,57; IC 95%: 0,4–0,81; p<0,01). Los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo BV: neuropatía periférica (56% versus 16%), neutropenia (35% versus 12%). La neuropatía requirió la interrupción o modificación de la dosis del BV en el 23% y 31% respectivamente.

### ***Eficacia del BV en LHC refractario o recaído como puente al alo-TCM de consolidación***

Pacientes refractarios o recaídos luego de una segunda o más líneas de tratamientos (auto-TCM, quimioterapia, radioterapia), a los que se les aplica una terapia de rescate lográndose una respuesta parcial o completa, pueden ser candidatos a un trasplante alogénico de células madres (alo-TCM) de consolidación como opción curativa. La eficacia de la terapia de rescate condiciona el éxito posterior del alo-TCM.

Una serie de casos (n=54)<sup>19</sup> y dos estudios retrospectivos (n=24, cada uno)<sup>20,21</sup> estudiaron la eficacia del BV en pacientes con LHC o LACG refractarios o recaídos luego de múltiples tratamientos previos (quimioterapia, auto-TCM o alo-TCM) con intención de un rescate con alo-TCM. En conjunto, la proporción de pacientes que recibieron un alo-TCM de consolidación fue 27%-66%, la SG al año en los pacientes trasplantados fue 67%-100% y no hubo mortalidad no relacionada a la enfermedad a los 100 días post trasplante. Si bien las comparaciones cruzadas de series de casos tienen severas limitaciones, estos resultados impresionan ser similares a los obtenidos en otra serie de casos (n=92) que utiliza DHAP como quimioterapia de rescate, donde se obtuvo un porcentaje de alo-TCM del 85%, una SG al año de 64% y una mortalidad no relacionada a la enfermedad a los 100 días post trasplante del 8%.<sup>22</sup>

### ***Eficacia del BV en LHC como primera línea de tratamiento***

La poliquimioterapia convencional tiene peores resultados en adultos mayores de 60 años que en menores de 60 años, debido tanto a la mayor agresividad del tumor como a mayor susceptibilidad a la toxicidad.

Una serie de casos prospectiva estudió 27 pacientes con contraindicaciones o que se rehusaron a la quimioterapia convencional y que recibieron BV como tratamiento inicial. La TRO fue del 92% (73% remisión completa), comparada con 85% de otras series que utilizaron el esquema ABVD.<sup>23</sup> El 48% de los pacientes presentaron eventos adversos grado  $\geq 3$ , correspondiendo en su mayoría a neuropatía periférica y erupciones cutáneas. Este perfil de seguridad se compara positivamente con otros regímenes que presentan mayor mielosupresión y toxicidad pulmonar.

### ***Eficacia del BV en combinación con otros quimioterápicos en LHC refractario o recaído***

Numerosos ensayos clínicos fase I-II en curso sobre el tratamiento del LHC refractario o recaído estudian al BV en asociación con otros quimioterápicos, como bendamustina, dacarbacina, doxorubicina, vinblastina, adriamicina, bleomicina, gemcitabina, rituximab, everolimus, entre otros.

Dos de estos estudios, que evalúan el BV en asociación con bendamustina, se presentaron preliminarmente en forma de resúmenes en el Congreso Estadounidense de Hematología 2015. Uno de ellos (n= 55), en pacientes refractarios o recaídos a la primera línea de tratamiento, mostró una TRO de 93% (RC: 74%).<sup>24</sup> El otro estudio (n=42), en pacientes refractarios a múltiples tratamientos previos (incluido algunos pacientes con radioterapia y/o TMO previa), evidenció una TRO de 67% (RC: 19%).<sup>25</sup> A pesar de los resultados promisorios, dada la falta de detalle metodológico y el hecho de ser estudios en fases clínicas iniciales, esta evidencia resulta preliminar e insuficiente para establecer conclusiones.

## **5.2 Linfoma No-Hodgkin**

### ***Eficacia del BV en Linfoma Anaplásico de Células Grandes***

En una serie de casos fase 2 de 58 pacientes con LACG sistémico refractario o recaído tratados con BV la TRO fue del 86% (remisión completa 57%), lo cual se compara favorablemente con el 30% y el 15% reportado con pralatrexate y romidepsin. El 60% presentó eventos adversos grado  $\geq 3$ , siendo los más frecuentes la neutropenia, trombocitopenia, anemia y la neuropatía periférica.<sup>8</sup>

### ***Eficacia del BV en Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary***

Dos series de casos prospectivas de 32 y 28 pacientes con MF y SS CD30-positivos refractarios o recaídos presentaron una TRO de 54%-70% (remisión completa 35%) y una SLP al año de 54% luego de BV.<sup>9,10</sup> El 31% de los pacientes presentó eventos adversos grado  $\geq 3$ , siendo los más frecuentes la neutropenia y la erupción cutánea. Comparativamente, la terapia convencional ha mostrado similares tasas de respuesta: gemcitabina 48%-68% (remisión completa 9%-23%) y doxorubicina liposomal 41%-84%.<sup>26</sup>

## **Eficacia del BV en Linfoma Difuso de Células B Grandes**

Una serie de casos prospectiva analizó 68 pacientes con LNH tipo B CD30-positivos (49 LDCBG y 19 otros tipos de LNH) refractarios o recaídos tratados con BV.<sup>7</sup> En el LDCBG la TRO fue 44% (remisión completa 17%). Estas tasas de respuesta son similares a los obtenidos con otras drogas de segunda línea como la lenalidomida (33%-40%) y la bendamustina + rituximab (45,8%). El índice de complicaciones es similar a lo reportado en otras series de BV.

### **5.3 Guías de práctica clínica**

#### **5.3.1 Linfoma Hodgkin**

La Sociedad Argentina de Hematología (SAH), la Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO, del inglés *European Society for Medical Oncology*) y la Red Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCCN, del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) consideran al BV como opción de tratamiento en pacientes con recaída/refractoriedad al auto-TCM o luego de múltiples esquemas de quimioterapia.<sup>3,4,27</sup> La NCCN además menciona su utilización como consolidación post auto-TCM en pacientes con enfermedad refractaria primaria, o con recaída dentro de los primeros 12 meses post tratamiento primario.

La Sociedad Británica de Hematología (BSH, *British Society for Haematology*), menciona el uso de BV como alternativa de tratamiento en pacientes recaídos.<sup>28</sup>

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Hematología mencionan el alo-TCM con acondicionamiento de intensidad reducida como opción terapéutica en pacientes jóvenes recaído tras el auto-TCM. Como alternativa menciona al BV asignándole menor fuerza de recomendación.<sup>29</sup>

La guía del Plan de Acceso Universal de Garantías Explícitas (AUGE) del Ministerio de Salud de Chile menciona al BV como una droga en etapa de investigación, no cubriéndola.<sup>30</sup>

#### **5.3.2 Linfoma No-Hodgkin**

La guía NCCN de 2016 ubica al BV como alternativa en: LACG refractario o recaído; LDCBG refractario o recaído no elegible para auto-TCM ni quimioterapia, y en MF/SS refractarios o recaídos.<sup>6</sup>

La ESMO (2015) considera al BV en el tratamiento LACG refractario o recaído aunque no en el LDCBG.<sup>31,32</sup> Las guías 2013 de MF y SS nombran al BV como experimental.<sup>33</sup>

La guía 2015 de la SAH nombra al BV como experimental para el LACG y la MF/SS, y no lo menciona en el tratamiento del LDCBG.<sup>27</sup>

## 5.4 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

En 2014 el Comité Asesor de Prescripción Medicamentos (ACPM, del inglés *Advisory Committee on Prescription Medicines*) del Departamento de Salud de Australia concluyó que el BV posee un perfil global de riesgo-beneficio positivo para el tratamiento del LHC refractario o recaído luego del TCM o de dos líneas de quimioterapia (en pacientes no candidatos a TCM) y para el LACG refractario o recaído.<sup>34</sup>

Un documento publicado en 2013 por la Agencia Canadiense de Tecnología Sanitaria (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), recomendó el financiamiento del BV en individuos con LHC refractarios al tratamiento o recaídos posterior al auto-TCM.<sup>35</sup>

En Argentina una ETS publicada por el Instituto Nacional del Cáncer en 2013, concluye que no existía al momento evidencia que fundamente el empleo de BV más allá de estudios de investigación.<sup>36</sup>

No se encontraron ETS sobre el uso de BV en LNH diferentes al LACG.

## 5.5 Políticas de cobertura

### 5.5.1 Linfoma Hodgkin

Las aseguradoras de salud estadounidenses consultadas (Aetna, BlueCross BlueShield, Cigna, HealthPartners, Anthem, CapitalBLUE) y los servicios de salud de Inglaterra, Escocia y siete provincias de Canadá prestan cobertura al uso de BV en adultos con LHC recaído/refractarios a auto-TCM, o cuando el mismo ha progresado a un mínimo de dos líneas de poliquimioterapia y no es candidato a auto-TCM.<sup>37-45</sup>

En Uruguay el uso de BV no es financiado por el Fondo Nacional de Recursos. Tampoco se encuentra incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos Instituto Mexicano del Seguro Social.<sup>46</sup> En la Argentina el BV no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio, ni es pasible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR).<sup>47,48</sup>

### 5.5.2 Linfoma No-Hodgkin

Las aseguradoras de salud estadounidenses consultadas (Aetna, BlueCross BlueShield, Cigna, HealthPartners, Anthem, CapitalBLUE), el servicio de salud de Inglaterra y siete provincias de Canadá prestan cobertura al uso de BV en LACG recaído o refractario.<sup>37-42,45</sup> Sólo Aetna de Estados Unidos cubre el BV para los otros LNH planteados.<sup>37</sup> En la Argentina no se encuentra incluido en el Programa Médico Obligatorio ni en el Sistema Único de Reintegros.<sup>47,48</sup>

## 5.4 Costos

El costo de una ampolla de 50mg de BV es AR\$ 136.998 (pesos argentinos 24/03/2016)<sup>49</sup>, equivalentes a U\$S 9.288 (dólares estadounidenses 24/03/2016 [U\$S 1 = AR\$ 14,75]). El costo total del tratamiento mínimo recomendado (8 ciclos) para un paciente de 70 kg es AR\$ 3.287.952 (U\$S 222.912). Un análisis de costo-efectividad realizado por la empresa productora del medicamento para su aprobación en Escocia, estimó un índice de costo incremental por año de vida ajustado por calidad ganado de AR\$ 895.928 (equivalentes a U\$S 61.864 al 24/03/2016). La agencia evaluadora consideró que esta estimación tuvo severas limitaciones, que pudo haber sido subestimada y que excede los umbrales habituales de costo-efectividad.<sup>43</sup>

## 6. CONCLUSIONES

La evidencia encontrada es de baja calidad. El uso de Brentuximab Vedotina en el linfoma Hodgkin clásico refractario o recaído y en el linfoma anaplásico de células grandes sistémico refractario o recaído ha demostrado una alta tasa de respuestas, aunque faltan estudios comparativos y su impacto en la sobrevida a largo plazo es incierto. Ante las limitadas opciones terapéuticas y el mal pronóstico de estos pacientes la mayoría de las sociedades internacionales y financiadores de salud lo consideran una alternativa válida.

La evidencia es de baja calidad sobre el uso de Brentuximab Vedotina en el linfoma Hodgkin clásico como consolidación luego del trasplante autólogo de células madres, como puente al trasplante alogénico de células madres o como primera línea de tratamiento, así como también en el linfoma difuso de células B grandes y en la micosis fungoide y síndrome de Sézary refractarios o recaídos. La falta de mejoría en la sobrevida y la posibilidad de alternativas terapéuticas hacen que no se la considere como estándar de tratamiento y no sea financiado para estas indicaciones.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Shanley C FD. Brentuximab Vedotin. *Hematología*. 2013;17(2):169-175.
2. Delgado ML, Gonzalez NE. [Comparison of the predictive ability of two scoring systems for the diagnosis of tuberculosis in children]. *Archivos argentinos de pediatría*. 2015;113(6):491-497.
3. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Vol 25 Suppl 32014: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25185243>. Accessed Sep.
4. Moretton MA, Cagel M, Bernabeu E, Gonzalez L, Chiappetta DA. Nanopolymersomes as potential carriers for rifampicin pulmonary delivery. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2015;136:1017-1025.
5. Guías de Diagnóstico y Tratamiento 2015. Sociedad Argentina de Hematología; 2015: <http://sah.org.ar/docs/Guia-Completa-2015.pdf>. Accessed 19/03/16.
6. Non-Hodkin's Lymphomas. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*: National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2016: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf). Accessed 17/03/2016.
7. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*. 2015;125(9):1394-1402.
8. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2190-2196.
9. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3750-3758.
10. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3759-3765.
11. ADCETRIS®(brentuximab vedotin). U.S. Food and Drug Administration; 2015: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/125388s080lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125388s080lbl.pdf).
12. Adcetris: brentuximab vedotin *European public assessment report (EPAR)*: European Medicines Agency; 2012: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002455/human\\_med\\_001588.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002455/human_med_001588.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed 17/03/2016.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). National Institutes of Health - National Cancer Institute; 2010: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf). Accessed 20/03/2016.
14. Disposición 8722. *Brentuximab vedotin*. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); 2015: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/octubre\\_2015/Dispo\\_8722-15.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2015/Dispo_8722-15.pdf). Accessed 30/03/2016.
15. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125(8):1236-1243.
16. Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Current medical research and opinion*. 2015;31(7):1377-1389.
17. Gopal AK, Bartlett NL, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin in patients aged 60 years or older with relapsed or refractory CD30-positive lymphomas: a retrospective evaluation of safety and efficacy. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(10):2328-2334.
18. 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):1853-1862.
19. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119(26):6379-6381.
20. Gibb A, Jones C, Bloor A, et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica*. 2013;98(4):611-614.

21. Garciaz S, Coso D, Peyrade F, et al. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. *Hematological oncology*. 2014;32(4):187-191.
22. Sureda A, Canals C, Arranz R, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Medula Ósea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2012;97(2):310-317.
23. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*. 2015;126(26):2798-2804.
24. LaCasce AS, Bociek G, Sawas A, et al. Brentuximab Vedotin Plus Bendamustine: A Highly Active Salvage Treatment Regimen for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2015;126(23):3982-3982.
25. Sawas A, Connors JM, Kuruvilla JG, et al. The Combination of Brentuximab Vedotin (Bv) and Bendamustine (B) Demonstrates Marked Activity in Heavily Treated Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (HL) and Anaplastic Large T-Cell Lymphoma (ALCL): Results of an International Multi Cen.... *Blood*. 2015;126(23):586-586.
26. Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, Lutes R, Chi A, Pileri S. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Cutaneous T-cell lymphomas. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;99:228-240.
27. Beyrer C, Birx DL, Bekker LG, et al. The Vancouver Consensus: antiretroviral medicines, medical evidence, and political will. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9993):505-507.
28. Collins GP, Parker AN, Pocock C, et al. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology*. 2014;164(1):39-52.
29. Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con linfoma de hodgkin Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y el Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GEL/TAMO); 2014:  
<http://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2015/guias/Guia-LH-GELTAMO-2014.pdf>.
30. Guía Clínica AUGE. *Linfoma en personas de 15 años o mas*. Chile: Ministerio de Salud; 2013:  
[http://web.minsal.cl/sites/default/files/Guia\\_Linfoma\\_adulto.pdf](http://web.minsal.cl/sites/default/files/Guia_Linfoma_adulto.pdf). Accessed 19/03/16.
31. d'Amore F, Gaulard P, Trumper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26 Suppl 5:v108-115.
32. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26 Suppl 5:v116-125.
33. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, Group EGW. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi149-154.
34. Australian Public Assessment Report for brentuximab vedotin. Australia: Therapeutic Goods Administration (TGA). Department of Health. Australian Government; 2014:  
<https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-brentuximab-vedotin>. Accessed 19/03/16.
35. Brentuxima (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2013: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-adcetrishl-fn-rec.pdf>. Accessed 19/03/16.
36. Recomendaciones para la utilización de BRENTUXIMAB VEDOTIN. *Guía de revisión rápida*. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional del Cáncer (INC; 2013:  
<http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/bretuximab.pdf>. Accessed 19/03/2016.
37. Clinical Policy Bulletin: Brentuximab (Adcetris). *Policy Number: 0823* Aetna Inc; 2016:  
[http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800\\_899/0823.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0823.html). Accessed 20/03/2016.
38. Medical Policy Manual. *Brentuximab Vedotin*: BlueCross BlueShield of Tennessee 2014:  
[https://www.bcbst.com/mpmanual/Brentuximab\\_Vedotin.htm](https://www.bcbst.com/mpmanual/Brentuximab_Vedotin.htm). Accessed 20/03/2016.
39. Brentuximab Vedotin (Adcetris™). *Coverage Policy Number:1203*: Cigna; 2013: [http://srm3.cigna.com/assets/docs/health-care-professionals/coverage\\_positions/ph\\_1203\\_coveragepositioncriteria\\_adcetris.pdf](http://srm3.cigna.com/assets/docs/health-care-professionals/coverage_positions/ph_1203_coveragepositioncriteria_adcetris.pdf). Accessed 19/04/2015.
40. Diaz A, Santucci N, Bongiovanni B, et al. Increased frequency of CD4+ CD25+ FoxP3+ T regulatory cells in pulmonary tuberculosis patients undergoing specific treatment and its relationship with their immune-endocrine profile. *Journal of immunology research*. 2015;2015:985302.
41. Aleman M. Neutrophil apoptosis in the context of tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. 2015;95(4):359-363.

42. Barros MH, Leite E, Chabay P, Morais V, Stefanoff G, Hassan R. Diagnosing lymphoma in a setting with a high burden of infection: a pediatric case of Epstein-Barr virus-associated aggressive B-cell lymphoma with t(8;14) (q23;q32) and extensive necrosis mimicking tuberculosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2015;48(1):108-111.
43. Brentuximab vedotin (Adcetris®). SMC No. (845/12). Scotland: Scottish Medicines Consortium; 2014:  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD\\_brentuximab\\_vedotin\\_\\_Adcetris\\_\\_FINAL\\_Sept\\_2014\\_amended\\_numbering\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_brentuximab_vedotin__Adcetris__FINAL_Sept_2014_amended_numbering_for_website.pdf). Accessed 20/03/2016.
44. Suarez GV, Angerami MT, Vecchione MB, et al. HIV-TB coinfection impairs CD8(+) T-cell differentiation and function while dehydroepiandrosterone improves cytotoxic antitubercular immune responses. *European journal of immunology*. 2015;45(9):2529-2541.
45. Brentuximab vedotin (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma. *Provincial funding summary: Pan-canadian oncology drug review (pCDOR)*. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-provfund\\_adcetris-hl.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-provfund_adcetris-hl.pdf). Accessed 19/03/16.
46. Palmero D, Gonzalez Montaner P, Cufre M, Garcia A, Vescovo M, Poggi S. First series of patients with XDR and pre-XDR TB treated with regimens that included meropenem-clavulanate in Argentina. *Archivos de bronconeumologia*. 2015;51(10):e49-52.
47. Programa Médico Obligatorio (PMO). Argentina: Ministerio de Salud de la Nacion. Superintendencia de Servicios de Salud; 2004:  
<http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=pmoprincipal>. Accessed 20/03/2016.
48. Sistema Único de Reintegros. *Resolución 1200/2012, Boletín Oficial N° 32.493*. Argentina: Ministerio de Salud de la Nacion. Superintendencia de Servicios de Salud; 2012:  
[http://www.sssalud.gov.ar/novedades/archivos/documentos/Res1200\\_12.pdf](http://www.sssalud.gov.ar/novedades/archivos/documentos/Res1200_12.pdf). Accessed 20/03/2016.
49. Vademécum Nacional de Medicamentos. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); 2016:  
<https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>. Accessed 24/03/2016.

**ANEXO 1: GLOSARIO ONCOLÓGICO**

Supervivencia o sobrevida global (SG): tiempo desde el inicio del tratamiento hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de progresión (SLP): tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la recaída tumoral.

Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial (RP): reducción  $\geq$  al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión de enfermedad: Aumento  $\geq$  al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable: No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión.

Tasa de respuesta objetiva (TRO): proporción de pacientes con RC + RP.