|  |
| --- |
| **BRENTUXIMAB**  **Linfoma de Hodgkin CD30+ estadío IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina**  **Informe GENESIS-SEFH**  Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH  Fecha redacción: julio 2019  Fecha fin borrador: enero 2020  Fecha fin alegaciones:18 mayo 2020  ISBN: 978-84-09-24160-6  Depósito legal: M-27701-2020 |

**ÍNDICE:**

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 4

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 6

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD, 6

3.1 Área descriptiva del medicamento 6

3.2 Área descriptiva del problema de salud 6

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 6

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias 9

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 10

4.1 Mecanismo de acción 12

4.3 Posología, forma de preparación y administración 13

4.4 Utilización en poblaciones especiales 14

4.5 Farmacocinética 14

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA 15

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 15

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos 15

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 15

*5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados* 19

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas 22

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones, 22

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 22

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) 22

5.4 Evaluación de fuentes secundarias 22

5.4.a Guías de Práctica clínica 22

5.4.b Evaluaciones previas por organismos independientes 22

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD 23

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica 23

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos 23

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad 24

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales 25

7. AREA ECONÓMICA 26

7.1 Costes. Coste incremental 26

7.2 Evaluaciones económicas publicadas 27

7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas 27

7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas 27

7.3 Evaluación económica de elaboración propia 30

7.3.a Coste-efectividad. Estudios propios 30

7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud 31

7.4.a Estimación de la población diana 31

7.4.b Estudios publicados de impacto presupuestario 32

7.4.c Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud 32

8. Descripción de la conveniencia 33

9. AREA DE CONCLUSIONES 33

10. BIBLIOGRAFÍA 33

**GLOSARIO:**

ABVD: Doxorrubicina, Bleomicina,Vinblastina, Dacarbazina

ACC: anticuerpo conjugado

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AVAC: años ganados ajustados por calidad de vida

AVD: Doxorrubicina, Vinblastina, Dacarbazina

BEACOPP: Bleomicina - etopósido -doxorrubicina - ciclofosfamida- vincristina - procarbazina y

prednisona

CRI: comité revisor independiente

CYP3A4: citocromo 3 A4

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EMA: European Medicines Agency

EPAR: European public assessment report

ESMO: European Society for Medical Oncology

FC: farmacocinética

FDA: Food and Drug Administration

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

HR: Hazard ratio

IC: intervalo de confianza

IPS: international prognostic score

IPT: informe de posicionamiento terapéutico

LACG: linfoma anaplásico de células grandes

LCCT: linfoma cutáneo de células T

LH: Linfoma Hodgkin

LSN: límite superior de normalidad

MMAE: antimicrotúbulos monometil auristatina E

NCCN: National comprehensive cancer network

NNH o NND: número necesario para dañar o perjudicar

PET: tomografía por emisión de positrones

P-gp: glicoproteina P

QT: quimioterapia

RAR: riesgo absoluto relativo

RC: respuesta completa

RCEI: ratio coste-efectividad incremental

RP: respuesta parcial

RT: radioterapia

SC: superficie corporal

SEFH: Sociedad Española Farmacia Hospitalaria

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SLP: supervivencia libre de progresión

SLPm: supervivencia libre de progresión modificada

TACM: trasplante autólogo de células madre

**Citar este informe como:**

Muñoz Burgos M, Flores Moreno S. BRENTUXIMAB Linfoma de Hodgkin CD30+ estadío IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina. Informe GENESIS-SEFH. Julio 2019. MADRID: SEFH (ed.), [2020]. ISBN. [978-84-09-24160-6].

Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

|  |
| --- |
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME |

**Fármaco**: Brentuximab vedotina

**Indicación clínica solicitada:** pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ estadío IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD).

**Autores:** Marina Muñoz Burgos, Sandra Flores Moreno. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

***Revisión por el grupo coordinador GENESIS de la SEFH.***

**Tipo de informe:** Definitivo.

**Alegaciones:** Un borrador de este informe fue presentado como borrador público en la Web del grupo Génesis de la SEFH, con la posibilidad de presentar propuestas al mismo. Se recibieron alegaciones de:

* Juan Francisco Marín Pozo. Grupo GEDEFO. SEFH
* Lourdes Baeza e Isabel Valencia. Medical Advisor y Pricing Specialist.Takeda.

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** ver declaración al final del informe

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0[[1]](#footnote-1) y Guía EE e IP[[2]](#footnote-2)

|  |
| --- |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN |

**Petición a título**: La realización de este informe técnico se realiza a demanda del grupo GENESIS, por tratarse de un fármaco novedoso, cuyo lugar en terapéutica precisa evaluación. Ç

|  |
| --- |
| 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD |

## 3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Brentuximab vedotina.

Nombre comercial: Adcetris®.

Laboratorio: Takeda Pharma.

Grupo terapéutico. Denominación: fármacos antineoplásicos; otros fármacos.

antineoplásicos; anticuerpos monoclonales. Código ATC: L01XC12.

Vía de administración: Intravenosa.

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario (H).

Información de registro: Procedimiento centralizado. Aprobación condicional.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVL + IVA -RD\* |
| Adcetris® 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión | 1 | 695032 | 3.016,17 € |

\*PVL notificado. Descuento del 7,5% aplicable según RD 8/2010

## 3.2 Área descriptiva del problema de salud

## 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

|  |  |
| --- | --- |
| **Descripción del problema de salud (1-5)** | |
| Definición | El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia clonal de células B del centro germinal, caracterizado por una peculiar composición celular que incluye menos del 1% de células neoplásicas (células Reed-Sternberg y sus variantes).  Por lo general, el linfoma de Hodgkin comienza a afectar a los ganglios linfáticos del cuello o del mediastino. También pueden aparecer en los grupos de ganglios linfáticos que están en las axilas, en la ingle, en el abdomen o en la pelvis.  El linfoma de Hodgkin se diferencia de la mayoría de las neoplasias malignas en su especial composición celular, de forma que en la masa tumoral las células neoplásicas son minoritarias (menos del 1-5% de la población celular total) estando el componente mayoritario constituido por células inflamatorias. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores hematopoyéticos divide al linfoma de Hodgkin en dos grandes grupos.  • Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular.  • Linfoma de Hodgkin clásico:  - Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular  - Linfoma de Hodgkin celularidad mixta.  - Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos.  - Linfoma de Hodgkin depleción linfocítica.  El linfoma de Hodgkin clásico representa más del 95% de los casos y se caracteriza por la presencia en el ganglio linfático de células gigantes con varios núcleos celulares (células de Reed-Sternberg.  Este grupo se divide a su vez en cuatro variantes que, en la actualidad, tienen una evolución y manejo muy similar. |
| Principales manifestaciones clínicas | El síntoma más frecuente es el crecimiento de los ganglios linfáticos, con la aparición de tumoraciones o inflamaciones no dolorosas a nivel del cuello, la axila o, menos frecuentemente, la ingle. Cuando el crecimiento ganglionar se produce en el tórax o en el abdomen los síntomas se relacionan con la compresión que los ganglios provocan sobre otras estructuras anatómicas. Así, puede aparecer tos y dificultad respiratoria (en caso de compresión de la tráquea o los bronquios), o dolor abdominal o de espalda (en caso de afectación de los ganglios del abdomen). Un síntoma clásico, pero poco frecuente, es la aparición de dolor en los ganglios linfáticos después de tomar alcohol (signo de Oster). Alrededor del 25% de los pacientes manifiesta los denominados síntomas B, pérdida de peso importante (mayor del 10% respecto al peso inicial), intensa sudoración nocturna o fiebre persistente. El prurito (picor en la piel) generalizado es un síntoma infrecuente pero característico del linfoma de Hodgkin y, algunas veces, puede anteceder meses al diagnóstico del linfoma.  A veces, los pacientes presentan una anemia sintomática como consecuencia de la producción de toxinas (en los ganglios linfáticos inflamados) que bloquean la actividad de la médula ósea, o bien, porque las células malignas invaden la médula ósea. En algunos casos se han observado síndromes neurológicos o endocrinos de carácter paraneoplásico, aunque son infrecuentes. |
| Incidencia y prevalencia | El linfoma de Hodgkin (LH) globalmente representa el 20-25% de todos los linfomas. La tasa de incidencia en la Unión Europea, ajustada por edad se estima en 21 casos nuevos por 1.000.000 habitantes/año y en España 30 casos/1.000.000 habitantes/año. Extrapolando estos datos a la población española, esto significa que cada año se producen unos 1150 casos nuevos, de los que más de la mitad serán diagnosticados en estadíos tempranos.  En nuestro medio presenta una distribución bimodal, con un pico en adultos jóvenes (entre 15 y 30 años) y otro en edad más avanzada (mayores de 55 años). |
| Evolución / Pronóstico | Los pacientes con LH en estadios localizados pueden clasificarse en dos grupos, favorable y desfavorable, en función de la presencia o no de factores pronósticos adversos que incluye masa mediastínica >1/3 del diámetro torácico, edad, VSG, presencia o no de síntomas B, número de áreas ganglionares afectas y tipos de histología. Los diferentes grupos cooperativos utilizan definiciones propias en función de estos subgrupos pronósticos que determinará el tipo de tratamiento a llevar a cabo  La enfermedad es algo más frecuente en hombres que en mujeres.  Existe una variabilidad de SG clínicamente significativa entre estadios, consideramos que puede oscilar entre 92% a 5 años, II: 93% a 5 años, III: 83% a 5 años, IV: 73% a 5 años |
| Grados de gravedad / Estadiaje | Para evaluar el estadio del linfoma de Hodgkin se evalúa lo siguiente:  • El número de áreas de ganglios linfáticos afectados por el linfoma.  • La ubicación de los ganglios linfáticos afectados.  • Si la enfermedad se ha diseminado a la médula ósea, al bazo o a órganos no linfáticos (hígado, pulmón o hueso).  Existen cuatro estadios para el linfoma de Hodgkin (Estadio I a IV). Además, cuando el paciente presenta fiebre, sudoración excesiva o pérdida de más del 10% de su peso habitual (los llamados síntomas B), a la clasificación se le agrega la letra “B”.  Cuando no existen ninguno de estos síntomas se le agrega la letra “A”. Cuando existe afectación extraganglionar se añade el sufijo “E”. En caso de afectación del bazo se añade el sufijo “S” y cuando existe un ganglio en el mediastino cuyo tamaño supera los 10 cm, se añade el sufijo “X”. |
| Carga de la enfermedad | Se estima que en España los costes totales del cáncer fueron de 7.168 millones de euros en 2015.  Los costes directos del cáncer se estimaron en 4.818 millones de euros en 2015, de los cuales un 94% recayó directamente sobre los hospitales y sólo un 6% sobre la atención primaria.  El cáncer produjo 411.735 años potenciales de vida perdidos y 279.833 años potenciales de vida laboral perdidos en 2015. Los costes indirectos del cáncer derivados de la pérdida de productividad y del cuidado informal se estimaron en 2.350 millones de euros.  El cáncer fue la segunda enfermedad que más años de vida saludable perdidos produjo.  El coste total del cáncer en 2015 representó un 10,93% del gasto sanitario público, un 0,66% del PIB lo que supone 154,34 € por persona.  <https://www.aimfa.es/wp-content/uploads/2018/06/omakase-lab-3-2018-burden-of-cancer-in-spain.pdf> |

## 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias (6,7)

En los estadios localizados con pronóstico favorable

Se recomienda el tratamiento con 2 ciclos de ABVD seguidos de 20 Gy de IF-RT. Grado de recomendación A.

En el caso de optar por una estrategia de tratamiento guiada por PET tras 2 ciclos de ABVD:

- Si PET intermedio negativo (puntuación de Deauville 1-2), los pacientes pueden ser tratados con un total de 3-4 ciclos de ABVD sin RT (asumiendo una pérdida de eficacia relativamente pequeña).

- Si PET intermedio es positiva (Deauville 3-5) las opciones recomendadas incluyen un total de 4 ciclos de ABVD + 30 Gy IF-RT (estudio RAPID) o completar tratamiento con BEACOPP escalado x 2 + IF-RT 30 Gy (estudios EORTC/LYSA/FIL H10 y CALGB 50604). Grado de recomendación A.

Si la PET intermedio es positiva con Deauville 5, la recomendación de los elaboradores de esta guía es realizar biopsia si es posible: en caso de no evidenciar enfermedad, proceder como en Deauville 3-4; si mostrase persistencia del LH, considerar tratamiento de rescate como enfermedad refractaria.

**Estadios localizados con pronóstico desfavorable: opciones terapéuticas**

Se recomienda el tratamiento combinado de ABVD durante 4 ciclos seguido de IF-RT (30 Gy)(Grado de recomendación A).

En el caso de optar por una estrategia de tratamiento guiada por PET: (a) Atendiendo a los resultados del estudio EORTC/LYSA/FIL H10U, se recomiendan 2 ciclos de ABVD seguidos de PET:

- Si PET negativa, completar tratamiento con 2 ciclos de ABVD más 30 Gy IF-RT o completar con 4 ciclos de ABVD (sin RT).

- Si PET positiva, completar tratamiento con 2 ciclos de BEACOPP escalado más 30 Gy IF-RT. (b). Atendiendo a los resultados del estudio de Jonhson y cols., los pacientes con PET negativa tras 2 ciclos de ABVD pueden completar tratamiento con 4 ciclos de AVD sin RT. Grado de recomendación A. Si la PET intermedia es positiva con Deauville 5, la recomendación es realizar biopsia si es posible: en caso de no evidenciar enfermedad, proceder como en Deauville 3-4; si mostrase persistencia del LH, considerar tratamiento de rescate como enfermedad refractaria

**Estadios Avanzados**

El tratamiento recomendado en pacientes con LH en estadío avanzado es 6 ciclos de ABVD. Grado de recomendación A. Seis ciclos de BEACOPP escalado es una alternativa terapéutica en pacientes menores de 60 años y con Índice de Pronóstico Internacional (IPI) >2. Grado de recomendación A. En ambos casos podrían realizarse cambios en los mismos en función de la respuesta metabólica intermedia (PETi).

a) **Para los pacientes tratados con ABVD**:

- Si PETi negativa (puntuación Deauville 1,2,3) tras 2 ciclos de ABVD, desescalar a AVD x 4.

- Si PETi positiva (puntuación Deauville 4,5) tras 2 ciclos de ABVD, escalar a BEACOPPescalado x 3 ciclos. Si la PET después de estos 3 ciclos es negativa, recibirán 1 ciclo más del mismo esquema. Si la PET después es positiva, serán tratados con esquemas de segunda línea. Grado de recomendación A.

b) **Para los pacientes tratados con BEACOPP escalado**: - Si PETi negativa (puntuación Deauville 1,2,3) tras 2 ciclos, administrar solo 2 ciclos más de BEACOPPescalado.

- Si PETi positiva (puntuación Deauville 4,5), administrar 6 ciclos más de BEACOPPe scalado o pasar a estrategias de 2ª línea. Grado de recomendación A.

BEACOPP no está recomendado en pacientes de 60 años o más.

El uso de PET al final del tratamiento no está exento de cierta complejidad. Así, las guías indican que en las lesiones residuales la persistencia de cierto grado de captación ha supuesto dificultades en la valoración de los estudios PET. De la experiencia de distintos grupos se ha intentado uniformar la interpretación que permita una correcta predicción del desarrollo de la enfermedad en dicha localización. El entorno en el que se sitúa dicha captación influencia la valoración relativa o visual que se hace de esta captación, por lo que distintos observadores pueden informar valores de Deauville diferentes. Una lesión residual rodeada de un entorno con mayor captación puede ser interpretada como negativa, mientras que el mismo grado de captación en un entorno de baja intensidad, es observada como positiva, aun cuando se haga comparación visual con el mediastino o el hígado.

Existen múltiples estudios que analizan una estrategia terapéutica adaptada al riesgo, en función de resultados de la PETi (PET-2), en estos estudios, globalmente entre un 15 – 20% de los pacientes muestran una PET-2i positiva y los análisis interinos, parecen confirmar la superioridad en SLP a corto plazo, en pacientes con PET interim positiva, que son escalados a esquemas más intensivos tipo BEACOPP-e o BEACOPP-14, frente a controles históricos, pero estos datos han de confirmarse en estudios prospectivos de largo seguimiento, a nivel de SG

## 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares (1)(8)(9)(10)(11)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | |
| **Nombre** | **Brentuximab+AVD** | **ABVD** |
| Presentación | Brentuximab 50 mg vial 10 mL  Doxorubicina 2 mg/mL vial 5 mL  Vinblastina 10 mg vial 10 mL  Dacarbacina 500 mg vial 50 mL | Doxorubicina 2 mg/mL vial 5 mL  Bleomicina 15000 UI vial 10 mL  Vinblastina 10 mg vial 10 mL  Dacarbacina 500 mg vial 50 mL |
| Posología | Brentuximab 1,2mg/kg  Doxorubicina 25mg/m2  Vinblastina 6 mg/m2  Dacarbacina 375mg/m²  Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. | Doxorubicina 25 mg/m²  Bleomicina 10 mg/m2  Vinblastina 6 mg/m2  Dacarbacina 375 mg/m²  Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. |
| Indicación aprobada en FT | **Brentuximab:**  -pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadío IV  sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD)  -pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo  de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM)  - pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o  refractario:  1. después TACM o  2. después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células  madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.  -pacientes adultos con linfoma anaplásico de células  grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario.  -pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T  (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico |  |
|  | **Doxorrubicina:**  -Cáncer de pulmón microcítico (SCLC)  - Cáncer de mama  - Carcinoma avanzado de ovario  - Intravesicalmente para el cáncer de vejiga urinaria  - Tratamiento neoadyuvante y adyuvante para el osteosarcoma  - Sarcoma avanzado de tejidos blandos en adultos  - Sarcoma de Ewing  - Enfermedad de Hodgkin  - Linfoma no Hodgkin  - Leucemia linfoblástica aguda  - Leucemia mieloide aguda  - Mieloma múltiple avanzado  - Carcinoma endometrial avanzado o recurrente  - Tumor de Wilms  - Cáncer papilar/folicular avanzado de tiroides  - Carcinoma anaplásico de tiroides  - Neuroblastoma avanzado  **Vinblastina:**  -Enfermedad de Hodgkin generalizada (fases III y IV, modificación de Ann Arbor del sistema de  clasificación de Rye).  -Linfoma linfocítico (nodular y difuso, poco y bien diferenciado).  -Linfoma histiocítico.  -Micosis fungoides (fases avanzadas).  -Carcinoma testicular avanzado.  -Sarcoma de Kaposi.  -Enfermedad de Letterer-Siwe (histiocitosis X)  **Dacarbazina:**  -melanoma maligno metastatizado.  -enfermedad de Hodgkin avanzada;  -sarcomas de partes blandas avanzados en adultos (con excepción del mesotelioma y del sarcoma de  Kaposi). | **Doxorrubicina:**  -Cáncer de pulmón microcítico (SCLC)  - Cáncer de mama  - Carcinoma avanzado de ovario  - Intravesicalmente para el cáncer de vejiga urinaria  - Tratamiento neoadyuvante y adyuvante para el osteosarcoma  - Sarcoma avanzado de tejidos blandos en adultos  - Sarcoma de Ewing  - Enfermedad de Hodgkin  - Linfoma no Hodgkin  - Leucemia linfoblástica aguda  - Leucemia mieloide aguda  - Mieloma múltiple avanzado  - Carcinoma endometrial avanzado o recurrente  - Tumor de Wilms  - Cáncer papilar/folicular avanzado de tiroides  - Carcinoma anaplásico de tiroides  - Neuroblastoma avanzado  **Bleomicina**:  -Carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeza y cuello, genitales externos y cuello del útero.  -Linfoma de Hodgkin.  -Linfoma no Hodgkin de malignidad intermedia o alta en adultos.  -Carcinoma testicular (seminoma y no seminoma).  -Terapia intrapleural de derrame pleural maligno.  **Vinblastina:**  -Enfermedad de Hodgkin generalizada (fases III y IV, modificación de Ann Arbor del sistema de  clasificación de Rye).  -Linfoma linfocítico (nodular y difuso, poco y bien diferenciado).  -Linfoma histiocítico.  -Micosis fungoides (fases avanzadas).  -Carcinoma testicular avanzado.  -Sarcoma de Kaposi.  -Enfermedad de Letterer-Siwe (histiocitosis X)  **Dacarbazina:**  -melanoma maligno metastatizado.  -enfermedad de Hodgkin avanzada;  -sarcomas de partes blandas avanzados en adultos (con excepción del mesotelioma y del sarcoma de Kaposi). |
| Efectos adversos muy frecuentes | Destaca la mielotoxicidad y neurotoxicidad asociada a brentuximab. | Destaca la toxicidad pulmonar asociada a bleomicina. |
| Otros efectos adversos frecuentes con ambos esquemas terapéuticos: neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, cansancio, neuropatía sensorial periférica, diarrea, pirexia, alopecia, neuropatía motora periférica, disminución de peso, dolor abdominal, anemia, estomatitis, neutropenia febril, dolor óseo, insomnio, disminución del apetito, tos, cefalea, artralgia, dolor de espalda, disnea, mialgia, infección del tracto respiratorio superior y aumento de los niveles de alanina·aminotransferasa | |
| Utilización de recursos | Administración en Hospital de día | Administración den Hospital de día |
| Conveniencia | Ambos esquemas se administran en hospital de día, por vía intravenosa, con una duración prácticamente igual (solamente difieren en 15 minutos, pues la bleomicina se administra en 45 minutos mientras que el brentuximab en 30). La principal diferencia radica en el perfil de seguridad, que se expondrá detalladamente en el apartado correspondiente. | |

|  |
| --- |
| 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. |

## 4.1 Mecanismo de acción. (1)

Brentuximab vedotina es un anticuerpo conjugado (ACC) que libera un fármaco antineoplásico que provoca la muerte selectiva celular apoptótica de las células tumorales que expresan CD30. La unión del ACC al anticuerpo CD30 sobre la superficie celular, inicia la incorporación del complejo ACC-CD30, que se desplaza posteriormente al compartimento lisosomal. Dentro de la célula, se libera una sola especie activa definida, el agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE), mediante escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD-30.

Brentuximab vedotina es capaz de superar la quimiorresistencia, dado que CD30 se expresa de manera consistente en pacientes que son refractarios a poliquimioterapia, independientemente del estado previo en relación al trasplante.

## 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA Y AEMPS (13):

-Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en estadío IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD). [13/03/2019]

-Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM). [01/02/2018]

-Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: [22/11/2012]

1. después TACM o

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

-Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario. [22/11/2012]

-Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico. [22/11/2012]

FDA (2):

-Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída pacientes adultos [20/03/18].

- Tratamiento con LH clásico en estadío III o IV sin tratamiento previo en combinación con quimioterapia. [20/03/18]

-tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un TACM.

-tratamiento de pacientes con LH clásico tras fracaso a TACM o fracaso de al menos dos tratamientos previos en pacientes que no son candidatos a TACM.

-tratamiento de pacientes adultos con LACG tras fracaso de al menos un tratamiento previo.

-tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico cutáneo o micosis fungoides CD30- que han recibido tratamiento previo.

## 4.3 Posología, forma de preparación y administración. (1)

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorrubicina [A], vinblastina [V] y dacarbacina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 min en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos. Se recomienda profilaxis primaria con apoyo de factores de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes con LH sin tratamiento previo que reciben una terapia combinada desde la primera dosis.

Forma de preparación:

Debe seguirse una técnica aséptica adecuada durante toda la manipulación de este medicamento.

Instrucciones para la reconstitución:

cCada vial de un solo uso debe reconstituirse con 10,5 ml de agua para preparaciones inyectables hasta una concentración final de 5 mg/ml. Cada vial contiene un sobrellenado del 10%, es decir, hay 55 mg de brentuximab vedotina por vial y un volumen reconstituido total de 11 ml.

1. Dirigir el chorro hacia la pared del vial, no directamente a la pasta o polvo.

2. Girar suavemente el vial para facilitar la disolución. No agitar.

3. La solución reconstituida en el vial es una solución incolora transparente o ligeramente opalescente con un pH final de 6,6.

4. La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas extrañas y/o decoloración. Si se observan partículas o decoloración, desechar el medicamento.

Preparación de la solución para perfusión:

Debe extraerse del vial o viales la cantidad apropiada de brentuximab vedotina reconstituido y añadirse a una bolsa de perfusión que contenga solución para preparaciones inyectables de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%) a fin de lograr una concentración final de 0,4-1,2 mg/ml de brentuximab vedotina. El volumen de diluyente recomendado es de 150 ml. Una vez reconstituido, brentuximab vedotina también puede diluirse en dextrosa al 5% para preparaciones inyectables o en solución de Ringer con lactato para preparaciones inyectables. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución que contiene brentuximab vedotina. No agitar. Cualquier resto que permanezca en el vial, después de extraer el volumen que se va a diluir, debe ser desechado de acuerdo con la normativa legal.

No añada otros medicamentos a la solución de brentuximab vedotina preparada para perfusión o al equipo para perfusión intravenosa. La vía de perfusión debe lavarse después de la administración con solución para preparaciones inyectables de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%), dextrosa al 5% para preparaciones inyectables o solución de Ringer con lactato para preparaciones inyectables. Tras la dilución, perfunda la solución de brentuximab vedotina inmediatamente a la velocidad de perfusión recomendada (la dosis recomendada se perfunde en 30 minutos). El tiempo total de conservación de la solución, desde la reconstitución a la perfusión, no debe exceder las 24 horas.

## 4.4 Utilización en poblaciones especiales. (1)

Pediatría: No se ha establecido seguridad y eficacia en menores de 18 años.

Mayores de 65 años: No es necesario ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: No hay experiencia de ensayos clínicos del uso de brentuximab vedotina en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal, en los que la creatinina sérica es ≥ 2,0 mg/dl y/o el aclaramiento de creatinina o el aclaramiento de creatinina estimado es de ≤ 40 ml/minuto. Se debe evitar el uso de brentuximab vedotina en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: La dosis de inicio recomendada en pacientes con una insuficiencia hepática leve es de 0,9 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas. No hay experiencia de ensayos clínicos del uso de brentuximab vedotina en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, en los que los niveles totales de bilirrubina son > 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a no ser que se deba al síndrome de Gilbert), o los niveles de aspartato·aminotransferasa (AST) o alanina·aminotransaminasa (ALT) son > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su aumento estuviera relacionado de forma razonable con la presencia de un LH en el hígado. Se debe evitar el uso de brentuximab vedotina en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

## 4.5 Farmacocinética. (1)

La concentración máxima en plasma de MMAE se observó aproximadamente 2 días después del final de la perfusión y mostró un descenso multiexponencial con una semivida terminal aproximada de 3 a 4 días. Tras una perfusión intravenosa de varias dosis de 1,2 mg/kg de brentuximab vedotina cada dos semanas, las concentraciones en estado de equilibrio de ACC y MMAE se alcanzaron en el ciclo 3. Una vez alcanzado el estado de equilibrio, la farmacocinética de ACC no pareció cambiar con el tiempo.

Distribución

*In vitro*, la unión de la MMAE a las proteínas plasmáticas del suero humano osciló entre el 68 y el 82%. No es probable que la MMAE desplace los medicamentos que se unen intensamente a las proteínas o sea desplazada por ellos. *In vitro*, la MMAE fue un sustrato de la P-gp y no fue un inhibidor de la P-gp en concentraciones clínicas. En los seres humanos, el volumen de distribución en estado de equilibrio medio del ACC fue de 6-10 L, aproximadamente. Basándose en la estimación de la FC poblacional, los volúmenes centrales de distribución aparentes típicos de la MMAE fueron de 35,5 L.

Biotransformación

Los datos *in vivo* en animales y seres humanos indican que sólo se metaboliza una pequeña fracción de la MMAE liberada de brentuximab vedotina. No se han determinado las concentraciones de metabolitos de MMAE en el plasma humano. Se ha demostrado que al menos un metabolito de la MMAE es activo *in vitro*.

La MMAE es un sustrato de la CYP3A4 y, posiblemente, de la CYP2D6. Datos i*n vitro* indican que el metabolismo de la MMAE que se produce es primordialmente debido a oxidación por la CYP3A4/5. Estudios *in vitro* en los que se utilizaron microsomas hepáticos indican que la MMAE sólo inhibe la CYP3A4/5 en concentraciones mucho más altas que las alcanzadas durante la aplicación clínica. La MMAE no indujo ninguna enzima importante del CYP450 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

El ACC se elimina por catabolismo, con un aclaramiento y una semivida característicos estimados de 1,5 L/día y de 4-6 días, respectivamente. La eliminación de la MMAE estuvo limitada por su tasa de liberación del ACC; el aclaramiento aparente típico y la semivida de la MMAE fueron de 19,99 L/día y de 3-4 días, respectivamente. Se realizó un estudio de excreción en pacientes que recibieron una dosis de 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina. Alrededor del 24% de la MMAE total administrada como parte del ACC durante una perfusión de brentuximab vedotina se recuperó tanto en la orina como en las heces durante un período de una semana. De la MMAE recuperada, alrededor del 72% se recuperó en las heces. En la orina se excretó una cantidad menor de la MMAE (28%).

En el EPAR se incluye además de la información in vitro, la siguiente información: la farmacocinética de BV en combinación con AVD se evaluó en 661 pacientes del estudio de fase 3 ECHELON-1. Un análisis de datos de farmacocinética poblacional indicó que la farmacocinética de BV en combinación con AVD es consistente con la obtenida con monoterapia.

La farmacocinética de la doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina asociada a BV se estudió en un subgrupo de pacientes del estudio fase 3 ECHELON-1: en 59 pacientes que recibieron BV-AVD, comparándose los datos obtenidos con 59 pacientes que recibieron ABVD. La coadministración de BV no afectó la exposición plasmática de doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina comparada con la obtenida en el régimen ABVD.

|  |
| --- |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. |

## 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Con fecha 17/06/19, se llevó a cabo una búsqueda blibliográfica en PubMed, con el objeto de identificar información complementaria, utilizando para ello la siguiente estrategia: Brentuximab AND Hodgkin’s Lymphoma. Filtro “clinical trial”, no identificándose ningún ensayo clínico adicional en la indicación evaluada.

Se localizaron 2 revisiones bibliográficas, ninguna sistemática y el ensayo abierto ECHELON -1. Se dispone también del informe EPAR, publicado en noviembre de 2012 y actualizado en marzo de 2019 en el que se analizan pormenorizadamente los resultados del ensayo pivotal ECHELON-1, fase III que evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento con brentuximab en combinación con quimioterapia de pacientes sin tratamiento previo con linfoma de Hodgkin estadío III-IV (13,14). A continuación, se analiza detalladamente dicho ensayo.

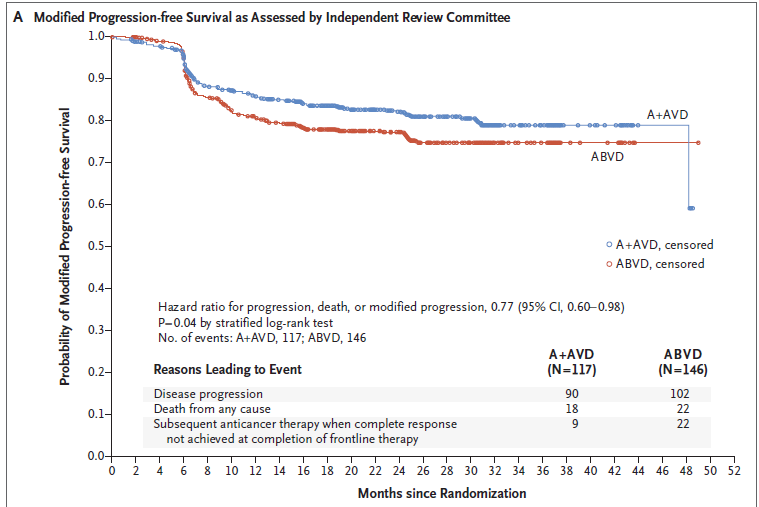
## 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Variables de eficacia empleadas en el ensayo pivotal** | | | |
| Estudio **ECHELON-1** | Enunciado | Descripción | Tipo de variable |
| Variable primaria | SLP-modificada | Intervalo de tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, la muerte o la progresión modificada, definida como evidencia de respuesta incompleta después de completar la terapia de primera línea según la revisión de un comité independiente, seguida de un tratamiento quimioterápico posterior. | Intermedia |
| Variable secundaria | Supervivencia global (SG) | Intervalo de tiempo comprendido entre la aleatorización y la fecha de muerte por cualquier causa. | Final |

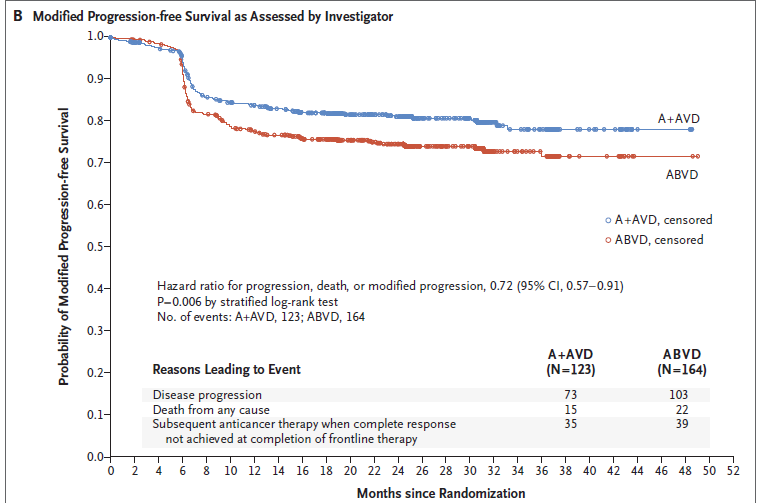
## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

En la Tabla 1 se proporcionan los resultados de eficacia para la SLPm y la supervivencia global (SG) de la población IT y los pacientes con enfermedad en estadío IV.

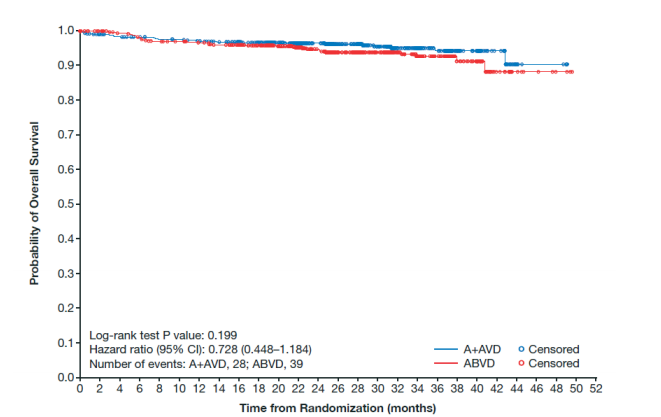
|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 1.Estudio ECHELON-1: Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331–344. doi:10.1056/NEJMoa1708984** | | | | |
| -Nº de pacientes: 1334 (664 grupo Brentuximab+AVD y 670 grupo ABVD).  -Diseño: fase III, aleatorizado (proporción 1:1), abierto, multicéntrico. Los pacientes se estratificaron según la región (América/Europa/Asia) y el grupo de riesgo según la International Prognostic Score (bajo/intermedio/alto).  -Tratamiento grupo activo: Brentuximab 1,2mg/kg + Doxorubicina 25mg/m² +Vinblastina 6mg/m² + Dacarbazina 375mg/m² IV los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.  -Tratamiento grupo control: Doxorubicina 25mg/m² + Bleomicina 10UI/m² + Vinblastina 6mg/m² + Dacarbazina 375mg/m² IV los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos.  -Criterios de inclusión:  - Edad ≥ 18 años  - Linfoma de Hodgkin ( LH) clásico avanzado confirmado histológicamente (estadío III o IV)  - Pacientes no tratados previamente con quimioterapia o radioterapia  - Performance Status (ECOG) <2.  - Adecuado recuento de neutrófilos (≥ 1500/mm3), plaquetas (≥ 75000/m³), hemoglobina (≥8/dL) .A excepción de los pacientes con afectación de la médula.  -Adecuados niveles de marcadores de función hepática y renal.  -Criterios de exclusión:  -Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico.  -Presencia de neuropatía periférica motora o sensorial.  -Mujeres embarazadas.  -Presencia de enfermedad cerebral o meníngea.  -Presencia de cualquier evidencia de enfermedad residual de otro tumor.  -Diagnóstico de otro tumor en los tres años anteriores a la primera dosis de tratamiento.  -Presencia de cualquier condición cardiovascular clínicamente relevante.  Los pacientes fueron estratificados en función del International Prognostic Factor Project (IPFP), los factores de riesgo y la región.  -Pérdidas: Se incluyeron 1334 pacientes de los 1585 cribados. La causa de pérdida fue el incumplimiento de alguno de los criterios de participación en el ensayo (251 pacientes). De los 668 pacientes incluidos en el grupo de Brentuximab+AVD, 36 no completaron el protocolo de tratamiento. Además, 71 pacientes no completaron el número máximo de ciclos según el protocolo. Las causas fueron: efectos adversos (28), progresión (17), retirada por el propio paciente (7), pérdida en el seguimiento (2), violación del protocolo (1), respuesta terapéutica insatisfactoria (1), otras (15). De los 670 pacientes incluidos en el grupo de ABVD, 36 no completaron el protocolo de tratamiento. Por otro lado, 62 pacientes no completaron el número máximo de ciclos según el protocolo. Las causas fueron: efectos adversos (22), progresión (9), retirada por el propio paciente (15), pérdida en el seguimiento (2), respuesta terapéutica insatisfactoria (2), otras (12).  -Tipo de análisis: el análisis de eficacia y seguridad se realizó en la población por intención de tratar. Para el análisis de SLP se aplicó el test estadístico de log-rank, estratificado por región (América/Europa/Asia) y grupo de riesgo según la International Prognostic Score (bajo/intermedio/alto). Para estimar el HR y el intervalo de confianza del 95% se utilizó un modelo de regresión de Cox. el análisis intermedio de SG se realizaría en el caso de que el primer análisis fuese estadísticamente significativo. El cálculo de tamaño muestral se llevó a cabo con una potencia estadística del 90% detectar un HR de 0,67 con un nivel de significación unilateral del 0,025. | | | | |
| ***Resultados*** | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Brentuximab + AVD***  ***(664)*** | ***ABVD***  ***(670)*** | ***P*** | ***HR***  ***(IC 95%)*** |
| ***Variable principal***  *-Tasa de SLPm a los dos años evaluada por el Comité independiente (IC 5%)*  *-Tasa de SLPm a los dos años evaluada por el investigador (IC 95%)* | *82,1 (78,8-85)*  *81 (77,6-83,9)* | *77,2 (73,7-80,4)*  *74,4 (70,7-77,7)* | *0,04*  *0,006* | *HR: 0,77 (0,60-0,98)*  *RAR:4.9 %*  *HR: 0,72 (0,57-0,91)* |
| ***Variable secundaria***  *-Tasa de SG a los 2 años*  ***Resultados por subgrupos (los más beneficiados:***  *-Pacientes norteamericanos*  *-Pacientes con más de una afectación extranodal*  *-IPS 4-7 (alto riesgo)* | *96,6 (94,8-97,7)*  *15,2%*  *20,1%*  *22,5%* | *94,2 (92-95,9)*  *23,1%*  *29,1%*  *29,8%* | *0,20* | *HR: 0,73 (0,45-1,18)*  *HR: 0,60 (0,40-0,90)*  *HR: 0,67 (0,44-1)*  *HR:0,70 (0,46-1,07)* |
| ***Resumen de la SLPm según el Comité Revisor Independiente (población por intención de tratar)*** | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Brentuximab + AVD***  ***(664)*** | ***ABVD***  ***(670)*** |  |  |
| ***Nº pacientes que presentaron un evento según el Comité Independiente:***  *-Progresión*  *-Muerte*  *-PET positivo y tratamiento posterior* | *117*  *90*  *18*  *9* | *146*  *102*  *22*  *22* |  |  |



**Figura 1. Supervivencia libre de progresión evaluada por un Comité independiente**



**Figura 2. Supervivencia libre de progresión evaluada por los investigadores**

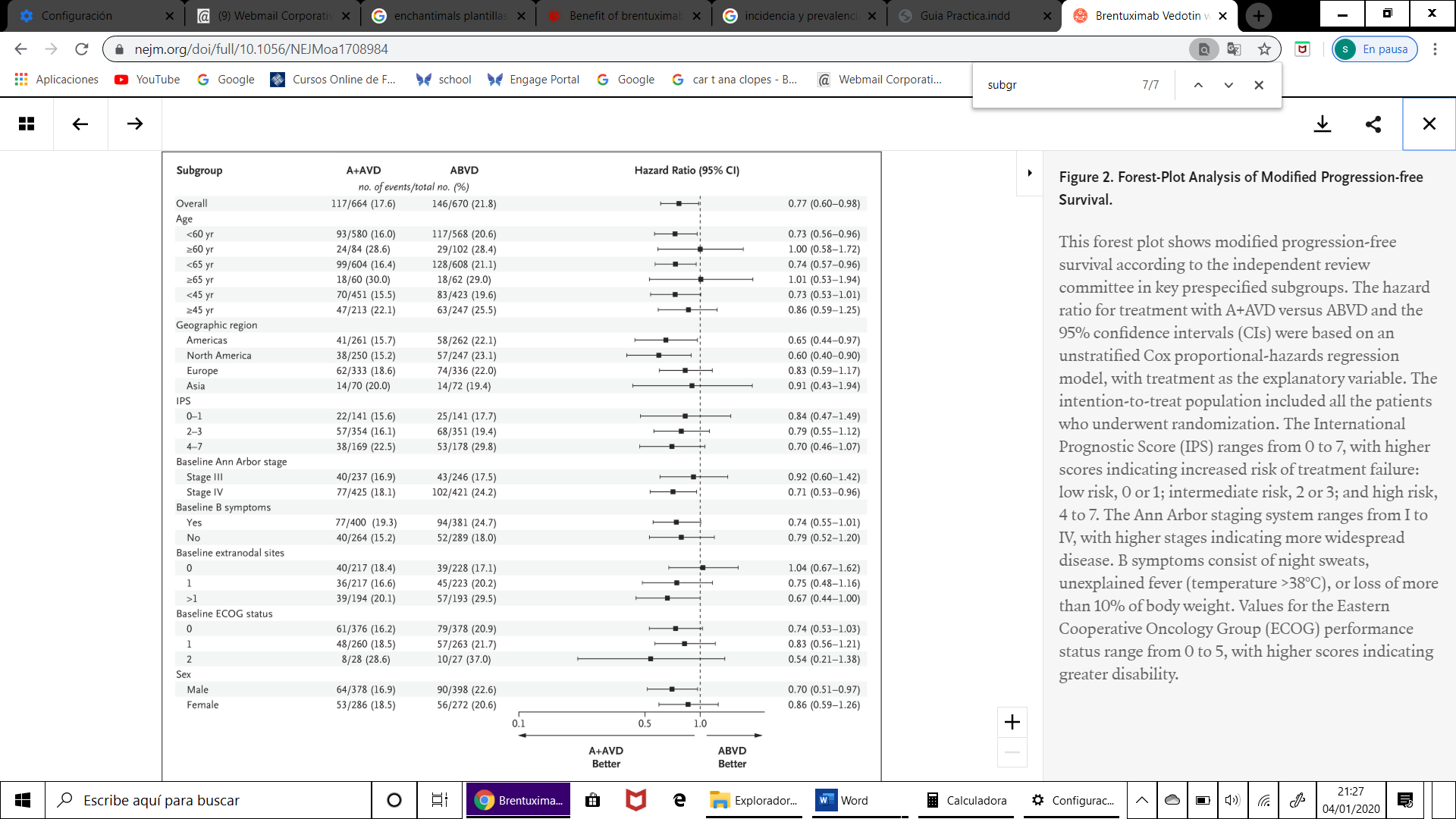


**Figura 3. Supervivencia global**

Respecto al análisis de subgrupos preespecificados, todos los subgrupos parecen beneficiarse, aunque los mostrados en la tabla 1 lo hacen en mayor medida.

Un análisis de subgrupo preespecificado de la SLPm por estadío de la enfermedad mostró que los pacientes con enfermedad en estadío IV tenían un mayor efecto en comparación con la población IT, con un hazard ratio no estratificado de 0,71 (IC del 95%, 0,53; 0,96), compatible con una reducción del 29% en el riesgo de eventos de SLPm para Brentuximab+ AVD en comparación con ABVD. De la población IT, 846 pacientes (64%) se encontraban en el estadío IV de la enfermedad

El análisis completo se muestra en la siguiente figura 4:



**Figura 4. Análisis de la eficacia por subgrupos**

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El ensayo ECHELON-1 es el principal ensayo pivotal de brentuximab en la indicación evaluada. Existe asignación aleatoria de los participantes, y aunque dicha asignación no es ciega y la variable principal subjetiva, el hecho de disponer de un comité ciego que evalúa los resultados (HR 0,77 vs. 0,72 evaluación independiente vs. realizada por los investigadores) y de que las características basales entre los grupos control y tratamiento estén bien balanceadas.

La variable principal del estudio, SLPmodificada, incluye la progresión, muerte o positividad en el PET final del tratamiento (Deauville > 3) que conlleve inicio de una segunda línea de

tratamiento, como evento. El momento de la progresión modificada fue la fecha del primer PET scan tras completar el tratamiento de primera línea en la que se muestre que no hay una respuesta completa (RC), que se determina con una puntuación de ≥ 3 en la clasificación de Deauville. Se desconoce la relación de esta variable con la supervivencia global. La justificación de utilizarla es la dificultad de alcanzar diferencias en la supervivencia global e intentar captar la práctica clínica de guiar el tratamiento de estos pacientes tras 6 ciclos de ABVD mediante un PET final. Sin embargo, y a pesar de que los autores indican que la evidencia actual es suficiente para respaldar esta práctica en todos los casos, lo cierto es que se dispone de información contradictoria a este respecto. En una carta publicada en el año 2019 por Adams et al.(11) la evidencia de esta afirmación se realiza tomando como base especialmente 3 estudios: el estudio de Barnes et al. en el que se informó una SLP a 4 años del 54% para pacientes con resultados positivos de FDG-PET después del tratamiento, lo que indica que más de la mitad de los resultados de FDG-PET después del tratamiento fueron falsos positivos, el estudio de Engert et al. que incluyó a 182 pacientes con lesiones captantes de FDG después de 6 a 8 ciclos de BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona), estos pacientes con “enfermedad resistente a BEACOPP” según el PET-FDG al final del tratamiento tuvieron una excelente SSP a 5 años de 86.2% después de radioterapia solamente, lo que sugiere la existencia de una elevada tasa de falsos positivos. Finalmente, el estudio de Spaepen *et al*., realizado en 2001, incluyó solo 5 pacientes con lesiones captantes residuales de FDG después del tratamiento, que predijeron una recaída en todos los casos. De hecho, las guías actuales recomiendan la biopsia de lesiones captantes de FDG residuales después del tratamiento antes del inicio de terapias de segunda línea puede distinguir entre la inflamación inducida por el tratamiento y el linfoma residual y no sobretratar a falsos positivos. En el ensayo pivotal analizado, aunque se recomienda dicha biopsia no es obligatoria. Todo ello hace que la variable principal tenga una difícil interpretación y no sea posible posible sesgo asociado a falsos positivos.

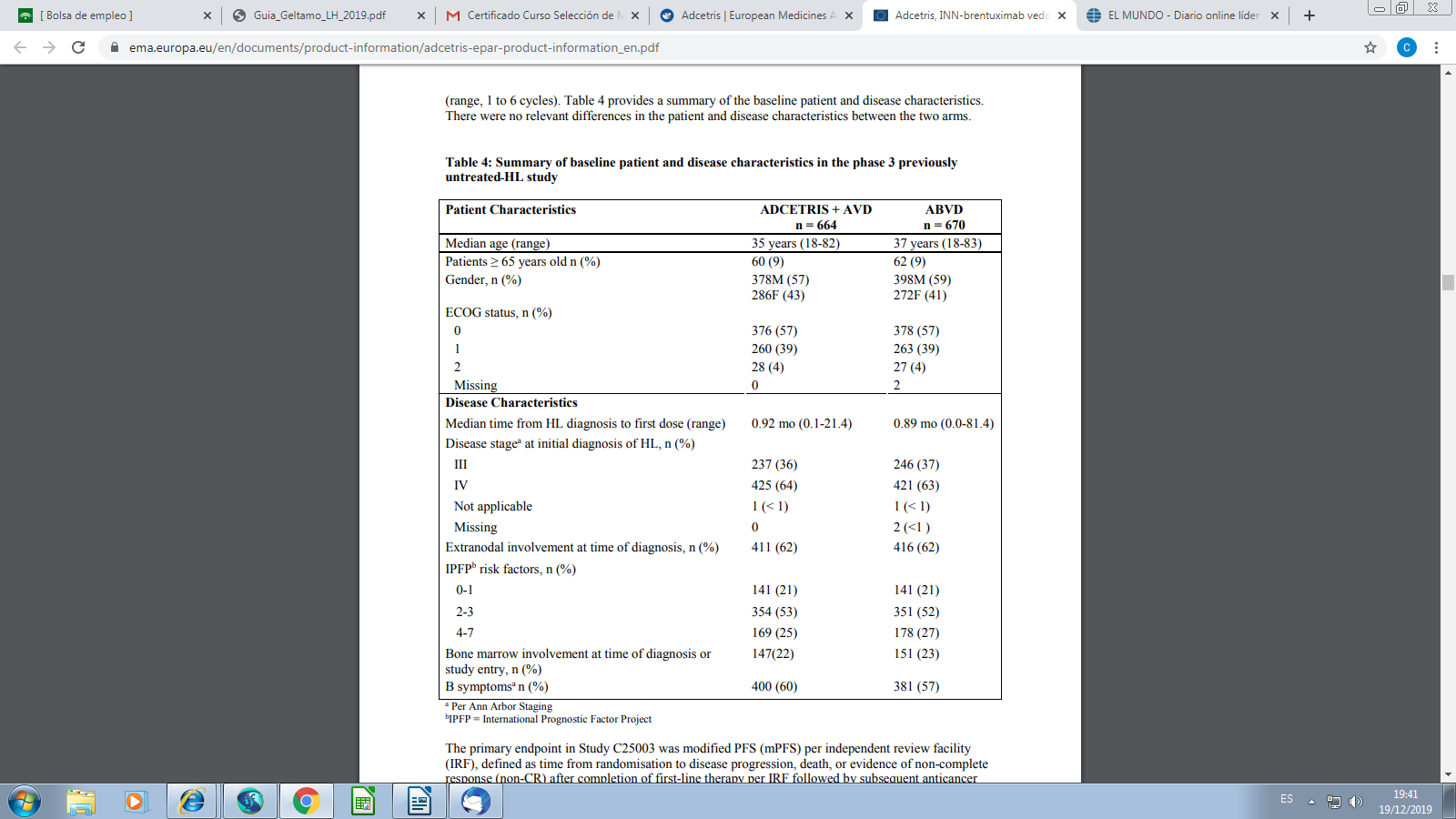
Se desconoce las implicaciones de que los pacientes que cambiaron de línea de tratamiento por motivos diferentes a la progresión no fueran considerados como eventos, aunque el número de los mismos lo hace parecer improbable: de los 1334 pacientes incluidos en el estudio ECHELON1 solo 15 pacientes en A+AVD (12 por efectos adversos, 1 por Deauville 5 y 1 otros) y 9 en ABVD (1 por AE, 4 por D5 y 4 otros) han cambiado de quimioterapia.

La SG (variable final) fue incluida como una variable secundaria y los resultados presentados en el punto de corte para el análisis de los datos son aún inmaduros. No se han localizado estudios o metanalisis que evalúen la relación de la SLPm con la SG y por tanto no se puede afirmar que ésta sea una variable subrrogada de la SG ni en el caso de serlo, la correlación entre ambas.

En el anexo I se detalla la evaluación del riesgo de sesgo para los diferentes dominios considerados en la herramienta diseñada por la *Colaboración Cochrane* para tal fin.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

La población incluida en el ensayo constituye una muestra representativa de la población que sería tratada con el nuevo esquema en la vida real, especialmente si se tiene en cuenta observando dada la edad media, ECOG e IPFP incluidos en el estudio. Los criterios de inclusión y exclusión se consideran adecuados (Figura 4).



**Figura 4. Características basales de la población incluida en el estudio**

El comparador escogido (ABVD) es el adecuado, puesto que se trata del tratamiento estándar del LH clásico en estadío III-IV [3] en nuestro sistema sanitario. Otro comparador adecuado según las guías internacionales hubiera sido el esquema BEACOPP en pacientes con IPFP >2, que solo representa un 4% de los pacientes incluidos en el estudio o BEACOPP escalado, aunque este segundo con similar eficacia pero una mayor toxicidad y mucho menor uso en nuestro medio, aunque tampoco se puede descartar el uso de BEACOPPesc en casos seleccionados.

En un metanálisis del Cochrane Haematological Malignancies Group con 2.868 pacientes se confirmó la asociación de BEACOPP con una SLP superior (HR 0,53, IC 95% 0,44-0,64) aunque se observaron diferencias en SG (HR 0,8, 0.59-1.09), seguramente debido al papel del TAPH.

Actualmente se considera que el objetivo del tratamiento de primera línea en el LH es curativo, siendo la existencia o no de enfermedad residual en el PET final un predictor de recaída que necesita ser analizado junto con otras variables. De este modo, la decisión para iniciar una segunda línea, basada exclusivamente en el PET final en todos los casos, sin tener en cuenta el PET intermedio, biopsias, ni otros condicionantes (especialmente por ejemplo en los casos Deauville > 3) podría no representar exactamente la práctica habitual en nuestro medio a día de hoy según las guías disponibles ( 6,7,12).

Se desconoce la relevancia clínica de la ganancia de la SLPm observada, especialmente si se considera que la definición de dicha variable no se encuentra exenta de cierta subjetividad al no incluirse de forma sistemática y clara los criterios para recibir tratamiento quimioterápico de segunda línea según las recomendaciones internacionales (2 en el grupo experimental y 5 en el grupo tratamiento).

La variable principal utilizada al no haber sido utilizada en otros ensayos, impide realizar comparaciones indirectas de calidad

La supervivencia global sólo dispone aún datos inmaduros, por los que las conclusiones sobre este dato son derivados de un análisis provisional.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Analizando los resultados obtenidos mediante la escala de magnitud beneficio clínico de la ESMO, en las para que las que las terapias con intención curativa como las que se está evaluando distinguen tres niveles de A (mejor), B y C (peor) (15,16), brentuximab se situaría como un fármaco de valor intermedio (asimilando SLPm a SLP), con un HR entre 0.65 y 0.80 y con datos inmaduros de OS.

C.2 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No.

## 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No existen pruebas de cribado a tener en cuenta.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

## 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En junio de 2019 se realizó una búsqueda bibliográfica en Embase y Pubmed aplicando como términos de búsqueda “brentuximab and hodgkin lymphoma” y como filtros “systematic reviews” y “meta-analysis”, en la que no se localiza ninguna publicación.

## 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

No disponibles.

En junio de 2019 se realizó una búsqueda bibliográfica en Embase y Pubmed aplicando como términos de búsqueda “brentuximab AND indirect comparisons” sin resultados para la indicación evaluada.

Como se ha comentado antes, el hecho de que la variable principal utilizada haya sido utilizada por primera vez en esta indicación (en el resto se usó siempre SLP), impide realizar cualquier tipo de comparación indirecta de calidad con sus comparadores.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

## 5.4.a Guías de Práctica clínica

**-ESMO [4]**

NO incluye brentuximab como tratamiento en primera línea, sólo en recaída.

**-NCCN [3]**

A+AVD tiene categoría de recomendación 2B y categoría 2A en pacientes: sin neuropatía previa, con IPS≥4 o contraindicación por bleomicina. BEACOPP solo se recomienda para pacientes <60 años y pacientes con IPS≥4. En el resto de situaciones indican ABVD o BEACOPP escalado como tratamiento de elección.

## 5.4.b Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel internacional:

-Guía NICE [17]: No existe Guía porque el promotor ha decidido no presentar la documentación al NHS ni solicitar su financiación en su sistema sanitario.

*-Haute Autorité de la Santé* [18]: no contempla el tratamiento con brentuximab en primera línea.

*-Scottish Medicines Consortium* [19]*:* no recomienda su utilización en primera línea, aunque esta indicación se encuentra actualmente en revisión.

-CADTH [20]: no contempla el tratamiento con brentuximab en primera línea.

|  |
| --- |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. |

## 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda de las reacciones adversas se ha realizado en la ficha técnica de brentuximab y en el informe EPAR de la EMA [1][13].

## 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

El EPAR indica que las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) fueron: neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, cansancio, neuropatía sensorial periférica, diarrea, pirexia, alopecia, neuropatía motora periférica, disminución de peso, dolor abdominal, anemia, estomatitis, neutropenia febril, dolor óseo, insomnio, disminución del apetito, tos, cefalea, artralgia, dolor de espalda, disnea, mialgia, infección del tracto respiratorio superior y aumento de los niveles de alanina aminotransferasa.

En el caso de los pacientes sometidos a una terapia combinada de brentuximab, se observaron reacciones adversas graves (grado 3-4) en un 36% de ellos. Las principales reacciones adversas graves incluyeron neutropenia febril (17%), pirexia (6%) y neutropenia (3%). Las reacciones adversas llevaron a interrumpir el tratamiento en el 13% de los pacientes. Entre las reacciones adversas que llevaron a interrumpir el tratamiento en el ≥ 2% de los pacientes se incluían la neuropatía sensorial periférica, la neuropatía periférica y la neuropatía motora periférica.

Descripción de las reacciones adversas más significativas:

-Neutropenia y neutropenia febril:

En el ensayo ECHELON-1 la neutropenia hizo necesario el aplazamiento de la dosis en el 24% de los pacientes. Se notificó neutropenias de grado 3 en el 18% y de grado 4 en el 47% de los pacientes. El 2% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis y < 1% interrumpieron su tratamiento con uno o más de los medicamentos del ensayo debido a la neutropenia. Se notificó neutropenia febril en el 21% de los pacientes que no recibieron una profilaxis principal con G-CSF. La frecuencia de la neutropenia febril fue del 11% en los pacientes sometidos a una profilaxis principal con G-CSF.

-Infecciones graves y oportunistas

En el ensayo ECHELON-1 se produjeron infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas en el 15% de los pacientes; en el 4% de los pacientes se produjo sepsis, sepsis neutropénica, shock séptico o bacteriemia. Las infecciones oportunistas que se notificaron con más frecuencia fueron las infecciones víricas por herpes.

-Neuropatía periférica

En el ensayo ECHELON-1 se produjo neuropatía vinculada al tratamiento en el 67% de la población; en el 11% de los pacientes se produjo neuropatía motora periférica. La neuropatía periférica obligó a interrumpir el tratamiento en el 7% de los pacientes, a una reducción de la dosis en el 21% y aplazamiento de la dosis en el 1% de estos pacientes. En los pacientes que experimentaron neuropatía periférica, la mediana del tiempo de aparición de la neuropatía periférica fue de 8 semanas. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una neuropatía periférica recibieron una mediana de 8 dosis de brentuximab en combinación con AVD (A+AVD) antes de interrumpir el tratamiento con uno o más fármacos. Entre los pacientes que experimentaron neuropatía periférica, la mediana del tiempo de seguimiento desde el final del tratamiento hasta la última evaluación fue de aproximadamente 91 semanas. En el momento de la última evaluación, la mayoría de los pacientes (76%) que experimentaron la neuropatía periférica alcanzaron la resolución o mejoría de los síntomas de la neuropatía periférica. La mediana del tiempo transcurrido desde la aparición hasta la resolución o mejoría de los casos de neuropatía periférica fue de 10 semanas (en un intervalo de 0 a 139 semanas).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 2. *Estudio ECHELON-1: Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(4):331–344. doi:10.1056/NEJMoa1708984*** | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Brentuximab +AVD***  ***(n=662)*** | ***ABVD***  ***(n=659)*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *-Cualquier efecto adverso*  *-Efecto adverso grado ≥3*  *-Efecto adverso grave*  *-Toxicidad pulmonar grado >3*  *Efectos adversos comunes (cualquier grado)*  *-Neutropenia*  *-Estreñimiento*  *-Vómitos*  *-Cansancio*  *-Neuropatía sensorial periférica*  *-Diarrea*  *-Pirexia*  *-Neuropatía periférica*  *-Dolor abdominal*  *-Estomatitis* | *653 (99%)*  *549 (83%)*  *284 (43%)*  *1%*  *382 (58%)*  *279 (42%)*  *216 (33%)*  *211 (32%)*  *189 (29%)*  *181 (27%)*  *179 (27%)*  *174 (26%)*  *142 (21%)*  *138 (21%)* | *646 (98%)*  *434 (66%)*  *178 (27%)*  *3%*  *295 (45%)*  *241 (37%)*  *183 (28%)*  *211 (32%)*  *111 (17%)*  *121 (18%)*  *147 (22%)*  *85 (13%)*  *65 (10%)*  *104 (16%)* | *17,07 (-21,73 a 12,51)*  *15,89 (-21,01 a 10,89)*  *NS*  *12,94 (18,3 -7,66)*  *5,57 (10,84 -0,35)*  *4,86 (9,81 -0,06)*  *11,71 (16,2 -7,26)*  *8,98 (13,5 - 4,5)*  *4,73 (9,38 - 0,11)*  *13,39 (17,63 - 9,2)*  *11,59 (15,47 - 7,71)*  *5,06 ( 9,24 - 0,91)* | *NS*  *NS*  *<0,05*  *0,0381*  *NS*  *NS*  *<0,05*  *<0,05*  *0,0461*  *<0,05*  *<0,05*  *0,0173* | *8 (-13 a -5)*  *18 (-286 a -9)*  *21 (1672 a -10)*  *9 (14 a -6)*  *11 (-22 a 7)*  *21 (-926 a -11)*  *7 (-11 a -6)*  *9 (-13 a -6)* |

En el caso de las muertes probablemente relacionadas con el tratamiento, en 7 de 9 casos estuvieron relacionados con la neutropenia en el grupo de brentuximab y 111 de las 13 en el grupo ABVD estuvieron relacionadas con toxicidad pulmonar. No obstante, la incidencia de toxicidad pulmonar en el ensayo ECHELON-1 puede estar sobreestimada comparada con la práctica actual, ya que no se incorporó la recomendación de suspender la bleomicina tras el segundo ciclo en aquellos que alcanzan PET-TAC negatividad tras este ciclo.

Subgrupos:

En pacientes > 60 años (n = 186 [21%]), la incidencia de efectos adversos fue similar entre ambos brazos de tratamiento, aunque la incidencia de efectos adversos que conllevaron a la reducción de dosis fue mayor en este grupo de población vs. ITT. La edad fue un factor de riesgo para sufrir neutropenias en ambos brazos.

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

**-EPAR [13]:** establece un plan de gestión del riesgo.

**-EMA EudraVigilance [21]:** No se encuentran resultados para brentuximab.

**-AEMPS Notas de seguridad [22]:** No se encuentran notas de seguridad referidas a brentuximab.

**-The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database [23]**: Hasta el 28/02/2019 se encuentran 32 EA relacionados con brentuximab.

**-Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency U, Drug Safety update. UK gov. [24]**: No se encuentran resultados para brentuximab.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales (1)

**Poblaciones especiales**

**-Insuficiencia renal y hepática**

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser estrechamente vigilados debido a los efectos adversos. No hay experiencia de ensayos clínicos del uso de brentuximab en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal, en los que la creatinina sérica es ≥ 2,0 mg/dl y/o el aclaramiento de creatinina o el aclaramiento de creatinina estimado es de ≤ 40 ml/minuto. Se debe evitar el uso de brentuximab en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser estrechamente vigilados debido a los efectos adversos. La dosis de inicio recomendada en pacientes con una insuficiencia hepática leve es de 0,9 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas. No hay experiencia de ensayos clínicos del uso de brentuximab en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, en los que los niveles totales de bilirrubina son > 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a no ser que se deba al síndrome de Gilbert), o los niveles de aspartato·aminotransferasa (AST) o alanina·aminotransaminasa (ALT) son > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su aumento estuviera relacionado de forma razonable con la presencia de un LH en el hígado. Se debe evitar el uso de brentuximab en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

**Pacientes de edad avanzada**

Las recomendaciones de administración para los pacientes de 65 años de edad o mayores son las mismas que para los pacientes adultos.

**Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años.

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. El uso combinado de bleomicina y brentuximab causa toxicidad pulmonar.

**Interacciones**

La administración concomitante de brentuximab vedotina con el ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4 y de la P-gp, aumentó la exposición al fármaco antimicrotúbulos MMAE en alrededor del 73% y no alteró la exposición plasmática a brentuximab vedotina. En consecuencia, la administración concomitante de brentuximab vedotina con inhibidores potentes de la CYP3A4 y la P-gp puede aumentar la incidencia de neutropenia.

La administración concomitante de brentuximab vedotina con la rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, no alteró la exposición plasmática a brentuximab vedotina. A pesar de los datos escasos sobre PK, la administración concomitante de rifampicina parece reducir las concentraciones en plasma de metabolitos de MMAE que podían analizarse.

|  |
| --- |
| **7. AREA ECONÓMICA** |

## 7.1 Costes. Coste incremental

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 3. Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas** | | |
|  | Brentuximab+AVD | ABVD |
| **Precio unitario (PVL+IVA) \*** | Brentuximab 50 mg vial 10mL: 3.294,7 €  Doxorubicina 2 mg/mL vial 5mL: 4,26€  Vinblastina 10 mg vial 10mL: 8 €  Dacarbacina 500 mg vial 50mL: 14,3€ | Doxorubicina 2 mg/mL vial 5mL: 4,26€  Bleomicina 15000UI vial 10 mL: 18,39€  Vinblastina 10mg vial 10 mL: 8€  Dacarbacina 500mg vial 50 mL: 14,3€ |
| **Posología** | Brentuximab 1,2 mg/kg  Doxorubicina 25 mg/m2  Vinblastina 6 mg/m2  Dacarbacina 375 mg/m²  Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. | Doxorubicina 25 mg/m²  Bleomicina 10 mg/m2  Vinblastina 6 mg/m2  Dacarbacina 375 mg/m²  Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. |
| **Coste por ciclo cada 28 días** | 10.223,32 € \*  12.180,48 €\*\* | 130,66 € |
| **Duración tratamiento** | 6 ciclos | 6 ciclos |
| **Coste tratamiento completo** (seis ciclos) | 61.339,92 € \*  73.082 € \*\* | 783,96 € |
| **Costes directos asociados** | Se asumen equivalentes | Se asumen equivalentes |
| **Coste global** | Al considerar los costes directos equivalentes, el coste global sería igual al coste del tratamiento completo:  **-66.956 €** si se aprovecharan viales (poco probable)  -**79.767 €** en el caso de no poder aprovechar los viales de brentuximab  (caso más probable) | Al considerar los costes directos equivalentes, el coste global sería igual al coste del tratamiento completo: 783,96 € |
| **Coste incremental respecto al medicamento evaluado** | +: 66.172 €  +78.983 € | Referencia |
| Se asume un peso de 70 Kg y SC=1.7  Precio notificado – 4% + IVA para la indicación actualmente financiada.  \*Con aprovechamiento de viales  \*\* Sin aprovechamiento de viales | | |

Estos cálculos se han realizado utilizando el **precio notificado** de brentuximab para la indicación actualmente financiada, estando en el momento de publicación del informe pendiente de renegociar precio para la nueva indicación evaluada.

La ficha técnica indica que la estabilidad del vial de brentuximab una vez abierto es sólo de 24 horas, por lo que se ha considerado necesario contemplar el escenario de no aprovechar los viales por su esperada frecuencia.

Se realizó un **análisis de sensibilidad**, valorando posibles escenarios de bajada de precio en el momento de aumento del número de indicaciones:

-reducción del 10% respecto al precio actual: 71.084 €- tratamiento completo, asumiendo una duración de 6 ciclos.

-reducción del 20% respecto al precio actual: 63.186 € tratamiento completo, asumiendo una duración de 6 ciclos.

Costes directos:

Ambos esquemas se administran en hospital de día por vía intravenosa, con una duración prácticamente igual (solamente difieren en 15 minutos, pues la bleomicina se administra en 45 minutos mientras que el brentuximab en 30). Por tanto, los costes directos asociados se han considerado equivalentes para ambos esquemas y se han obviado en el análisis realizado para simplificarlo.

## 7.2 Evaluaciones económicas publicadas

**7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**

Con fecha 26/06/19 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed aplicando los siguientes filtros: *"brentuximab" AND ("economic evaluation"[All Fields] OR "economic analysis"[All Fields] OR "cost effectiveness"[All Fields] OR "cost utility"[All Fields]).* Se localizaron 2 estudios farmacoeconómicos de coste-efectividad publicados, que se detallan en el apartado siguiente.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda en las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* de la Universidad de York, el *Cost-Effectiveness Analysis Registry, el NICE y la CADTH.* En estas bases no se localizó ninguna evaluación económica.

**7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 4. Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada [25]** | | | |
| **Referencia:** Thomas E. Delea, Arati Sharma, Aaron Grossman, Caitlin Eichten, Keenan Fenton, Neil Josephson, Akshara Richhariya & Alison J. Moskowitz (2019) Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of stage III or IV classical Hodgkin lymphoma,Journal of Medical Economics,22:2,117-130,DOI:[10.1080/13696998.2018.1542599](https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1542599) | | | |
| **- Tipo de estudio:** coste-efectividad  **- Fuente de datos:** ensayo ECHELON-1  **- Modelización:** modelo semi-Markov no homogéneo  **- Perspectiva:** Sistema Sanitario de EEUU  **- Población del escenario base (datos clínicos del ensayo ECHELON-1):** pacientes con LH estadío III-IV, no tratados previamente, con un performance status de 0,1, o 2. Se realizan dos evaluaciones: una con la población general y otra solamente con los norteamericanos.  **- Variables principales de resultado:** coste incremental por AVAC  **- Horizonte temporal:** Vitalicio  **- Costes incluidos en el estudio:** adquisión medicamento, administración, hospitalización por efecto adverso, coste mensual del fracaso de la primera línea, coste incremental del transplante (añadido al coste del fracaso de la primera línea).  **- Fuente de costes unitarios:** Center for Medicare and Medicaid Services National Physician Fee Schedule, Drug Topics Redbook, National Inpatient Sample of the Healthcare Cost and Utilization Project, estúdio económico de pacientes asegurados con neoplasias hematológicas en EEUU.  **- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** 3%  **- Valores de utilidad considerados:** AVAC  **- Análisis de sensibilidad:**  -1º: probabilidad de progresión y muerte según la evaluación del investigador de la supervivencia libre de progresión modificada en la población general (estudio ECHELON-1)  -2º: mismo análisis incluyendo solamente a los pacientes norteamericanos.  **- Conflicto de intereses: no se declaran**  Para completar la tabla se han tenido en cuenta los valores de la población general, no únicamente la población norteamericana. | | | |
|  | **Brentuximab+AVD** | **ABVD** | **Incrementos** |
| Coste del tratamiento con el fármaco en la indicación evaluada ($) | 161.356 | 2.833 | 158.523 $ |
| Coste total del paciente ($) | 207.408 | 31.823 | 175.585 $ |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL** | | | **RCEI** |
| Caso base ($/AVAC) | | | 172.074 $ |
| Según la SLPm evaluada por un revisor independiente en el ensayo ECHELON-1 ($/AVAC) | | | 233.410 $ |
|  | | | |

Principales limitaciones:

* Estudio realizado desde la perspectiva del sistema de salud estadounidense.
* Diferencias existentes respecto a los costes de adquisición de los medicamentos y resto de costes directos considerados en el análisis.
* En el caso base se asume que la utilización y la eficacia de brentuximab como terapia de consolidación no se ve afectada por la utilización del fármaco en primera línea. El propio estudio resalta que estos análisis se deben interpretar con cautela debido a la falta de evaluaciones del impacto de la utilización de brentuximab en primera línea sobre la utilización en líneas posteriores.
* Al disponer de datos de SG aún inmaduros, este estudio ha combinado estimaciones de SLPm del ensayo ECHELON-1 con datos de otros estudios realizados en diversos entornos y épocas que pueden no ser representativos de la práctica clínica actual.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 5. Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada [26]** | | |
| **Referencia:** Cost-Effectiveness Analysis of Brentuximab Vedotin With Chemotherapy in Newly Diagnosed Stage III and IV Hodgkin Lymphoma. Scott F. Huntington,Gottfried von Keudell,Amy J. Davidoff,Cary P. Gross, and Sapna A. Prasad. Journal of Clinical Oncology 2018 36:33, 3307-3314 | | |
| **- Tipo de estudio:** coste-efectividad  **- Fuente de datos:** ensayo ECHELON-1  **- Modelización:** modelo de Markov  **- Perspectiva:** sistema sanitario EEUU (perspectiva del pagador)  **- Población del escenario base (datos clínicos del ensayo ECHELON-1):** pacientes con LH estadío III-IV, no tratados previamente.  **- Variables principales de resultado:** ratio coste-efectividad incremental (RCEI)  **- Horizonte temporal:** no se indica  **- Costes incluidos en el estudio:** adquisión medicamento, consolidación con radiación, quimioterapia de rescate, administración, coste del transplante autólogo y alogénico, costes de los cuidados al final de la vida (end-of-life) asociados y no asociados al linfoma, consultas de seguimiento y analíticas.  **- Fuente de costes unitarios:** Consumer Price Index, Centers for Medicare and Medicaid Services,  **- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** 3%  **- Valores de utilidad considerados:** primera remisión, radioterapia, quimioterapia de rescate tras fracaso de la primera línea, transplante autólogo, segunda remisión, consolidación post-trasplante con brentuximab, recaída tras transplante autólogo. Unidad de medida: AVAC  **- Análisis de sensibilidad:**  1º: serie de análisis de sensibilidad para comprobar la robustez de las conclusiones  2º: análisis del impacto de la profilaxis primaria con G-CSF en el coste-efectividad de brentuximab+AVD  3º: análisis de sensibilidad modificando el precio de adquisión del brentuximab (variación del precio cuando se utiliza en combinación con AVD en primera línea comparado con su uso en monoterapia en recaída) | | |
| **CASO BASE** | **Brentuximab+AVD** | **ABVD** |
| Coste ($) | 361.137 | 184,291 |
| Coste incremental ($) | 176.846 | - |
| Efectividad (AVAC) | 19.86 | 19.30 |
| Efectividad incremental (AVAC) | 0.56 | - |
| **ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PROBABILÍSTICO** |  |  |
| RCEI ($/ AVAC) | 317.254 $ | - |

Principales limitaciones:

* Estudio realizado desde la perspectiva del sistema de salud estadounidense.
* Diferencias existentes respecto a los costes de adquisición de los medicamentos y resto de costes directos considerados en el análisis.
* Considera todos los costes directos, de hecho, la mayor parte de los coste son no farmacológicos. .
* El estudio no tiene en cuenta únicamente la utilización de brentuximab en combinación con quimioterapia en primera línea, sino también brentuximab en monoterapia, quimioterapia de rescate, nivolumab y trasplante alogénico de médula ósea.
* Este estudio tiene en cuenta el desperdicio de fármaco, mediante el cálculo de costes en la adquisión del fármaco en función del número de viales de un solo uso dada la estabilidad del mismo y las normas de facturación en EEUU.

## 7.3 Evaluación económica de elaboración propia

**7.3.a Coste-efectividad. Estudios propios**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 6. Análisis de coste-efectividad según variables de supervivencia incluidas en los estudios.** | | | | | | | | | |
|  | Variable | **Descripción de la VARIABLE evaluada** | **Eficacia de Brentuximab+AVD** | **Eficacia de ABVD** | **NNT** | **Coste por paciente con Brentuximab +AVD** | **Coste por paciente con ABVD** | **Coste**  **incremental** | **Coste-eficacia incremental (CEI)** |
| Estudio ECHELON-1 | Principal evaluada por el CRI  (con aprovechamiento de viales) | Tasa de SLPm a los dos años (%) | 82.1 % | 77.2 % | 21 (9-39) | 66.956 € | 784 € | 66.172 € | 1.389.612 € para que un paciente adicional esté libre de enfermedad a los dos años |
| Principal evaluada por el CRI  (sin aprovechamiento de viales) | Tasa de SLPm a los dos años (%) | 82.1 % | 77.2 % | 21  (9-39) | 73.082 € | 784 € | 72.298 € | 1.581.258 € para que un paciente adicional esté libre de enfermedad a los dos años |
|  | | | | | | | | |

Estos datos de CEI son compatibles con un coste de 595.000€ por un paciente más libre de enfermedad a los dos años hasta 2.580.000 € por paciente adicional libre de enfermedad a los dos años.

Respecto a la supervivencia global, los resultados expresados se basan en un análisis provisional, debido al bajo porcentaje de eventos observados en ambos brazos. Por este motivo,

Los calculas se han realizado asumiendo, tal y como se indica en el EPAR:

Número de ciclos e intensidad de dosis

* Mediana del número de ciclos recibidos fue de 6 (intervalo de entre 1 y 6 ciclos), sin diferencias entre ambas ramas.

La intensidad de dosis, fue similar para BV-AVD y ABVD 7.3.b

**7.4.** **Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud**

**7.4.a Estimación de la población diana**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 10. Estimación de la población diana** | |
| **Fármaco e indicación:** Brentuximab en primera línea del LH en estadio III-IV  **Escenario**: Primera línea  **Ámbito y horizonte temporal:** estatal, 1 año  **Estimación:** Se extraen los datos de prevalencia de las cifras del cáncer en España 2019 (SEOM) (2). Estimaciones de la incidencia de cáncer en España (REDECAN) (3). | |
| **Ámbito** | España |
| **0. Población de referencia (habitantes)** (1) | 46.934.632 |
| **A. Población con linfoma de Hodgkin** (estimación para 2020) | 1.486 |
| **B. Población con linfoma de Hodgkin en estadío III-IV al diagnóstico** (30%) | 446 |
| **Nota:** el impacto potencial de brentuximab se produciría sobre los casos de nuevo diagnóstico, suponiendo que se tratara a todos los pacientes, situación que a priori parece poco probable.  **Referencias:**   1. Cifras provisionales de población española a 1 de enero de 2019. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: [http://www.ine.es](http://www.ine.es/) 2. Las cifras del cáncer en España 2019. Sociedad Españoa de Oncología médica. Disponible en: <https://seom.org/dmcancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf> 3. Guía de Práctica Clínica de GELTAMO para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin [Internet]. [citado 2019 Jun 18]. Disponible en: https://www.geltamo.com/images/PDF/Guia\_Geltamo\_LH\_2019.pdf | |

**7.4.b Estudios publicados de impacto presupuestario**

No se han localizado publicaciones sobre el impacto presupuestario que supondría la incorporación de brentuximab al algoritmo de tratamiento del LH en estadío avanzado.

**7.4.c Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 11. Estimación propia de impacto presupuestario** | | | | |
| **Medicamento e indicación:** Brentuximab en primera línea del LH en estadio III-IV  **Variable evaluada y comparador:** Tasa de SLPm  **Ámbito y horizonte temporal:** Estatal y anual. | | | | |
| Nº de pacientes | Coste incremental por paciente | NNT | Impacto económico | Unidades de eficacia |
| 446 | 72.298 € | 21 (IC95% 9-39) | 32.244.908 € | 22 (IC95% 12-50) |
| Intervalo inferior de confianza 95% |  | 9 |  | 12 |
| Intervalo superior de confianza 95% |  | 39 |  | 50 |
| **Nota**: se tiene en cuenta la variable principal evaluada por el comité independiente y el coste sin aprovechamiento de viales. | | | | |

Si se estima que durante un año serían tratados un total de 446 pacientes con el nuevo esquema. El impacto presupuestario anual estimado a nivel nacional sería de 32.244.908 millones de €. El beneficio esperado con esta inversión sería de 22 Unidades de eficacia adicionales, es decir, si se trataran los 446 pacientes con este esquema en vez con el esquema ABVD, a los dos años 22 (5%) pacientes adicionales estarían libres de progresión modificada (IC 95% 12-50), definida ésta como tiempo hasta la progresión, muerte, o progresión modificada (respuesta incompleta tras primera línea de tratamiento y paso a una segunda línea de tratamiento). Dado el escaso impacto económico de los costes indirectos frente a los costes directos de adquisición del medicamento, no han sido tenidas en cuenta en las evaluaciones realizadas.

Como se ha indicado parece poco real que el 100% de los pacientes fueran tratados con esta combinación.

En el supuesto de que lo hicieran un 50% de los mismos, el impacto presupuestario anual estimado a nivel nacional sería de aproximadamente 16.000.000 €. El beneficio esperado con esta inversión sería de 11 Unidades de eficacia adicionales, es decir, si se trataran los 222 pacientes con este esquema en vez con el esquema ABVD, a los dos años 11 pacientes adicionales estarían libres de progresión modificada (IC 95% 12-50).

Con los datos disponibles, no se puede concluir nada acerca de la mejora en supervivencia que supondría la inclusión de este fármaco.

No se ha localizado información sobre el número de pacientes en situaciones especiales que pudieran ser candidatos a esta terapia por contraindicación absoluta a los regímenes disponibles.

|  |
| --- |
| 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. |

## 8.1 Descripción de la conveniencia

Ambos esquemas se administran por vía intravenosa, en hospital de día, con una duración prácticamente idéntica (solamente difieren en 15 minutos, pues la bleomicina se administra en 45 minutos mientras que brentuximab en 30). Por tanto, el esquema de brentuximab+AVD no aporta ventajas en cuanto a la administración se refiere.

En cuanto a la seguridad, el esquema con brentuximab supone evitar la toxicidad pulmonar asociada a la bleomicina, lo que se considera ventajoso puesto que en algunos pacientes esta toxicidad limita el número de ciclos de tratamiento, llegando incluso a interrumpirse.

Los dos esquemas pueden producir reacciones infusionales en los pacientes, motivo por el que es necesario un estricto seguimiento y una adecuada premedicación. Estos hechos no suponen ninguna desventaja, ya que el resto de esquemas empleados en el tratamiento del LH tienen unas características similares.

|  |
| --- |
| 9. AREA DE CONCLUSIONES. |

## 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

1. La evidencia de brentuximab en combinación con quimioterapia en el tratamiento de primera línea de pacientes con l LH en estadío III-IV sin tratamiento previo procede del ensayo pivotal ECHELON-1, un estudio fase III, aleatorizados, abierto y multicéntrico donde se compara frente al esquema ABVD.
2. El esquema de brentuximab+AVD obtuvo una mejora del 4,9% en SLPm según un comité evaluador independiente frente al tratamiento estándar ABVD (82,1% frente a 77,2%). Se desconoce la relevancia clínica de esta ganancia ya que no se ha validado la SLPm como variable subrogada en el tratamiento del LH y la toxicidad pulmonar referida relacionada con la administración de bleomicina de forma continuada en todos los pacientes en vez valorar su supensión si toxicidad grave en el segundo ciclo (recomendaciones actuales) pudo estar relacionada con un incremento de la mortalidad del grupo control (ABVD).
3. A pesar de que los autores indican que la evidencia actual es suficiente para respaldar el hecho de que el PET-TAC al final de los 6 ciclos de ABVD como primera línea de tratamiento indica de forma inequívoca la necesidad de inicio de una segunda línea de tratamiento, existe controversia sobre este punto. En este estudio, a diferencia de los estudios pivotales desarrollados para otros esquemas en similares indicaciones, la variable principal es la SLP “modificada”, en la que, además de progresión de la enfermedad o muerte, se incluye como evento la respuesta incompleta tras finalizar el tratamiento de primera línea (PET\_TAC positivo) seguido por otra línea de tratamiento impide comparar los resultados con otros estudios. Además, se desconoce la relación de esta variable con la mejora de supervivencia o calidad de vida.
4. Hasta la fecha, no se dispone de resultados maduros de SG, variable clave para confirmar el beneficio adicional de brentuximab frente al tratamiento estándar y frente a la secuenciación de tratamientos.
5. Aunque el estudio ECHELON-1 tiene como limitación la ausencia de cegamiento, aunque al disponer de los datos evaluados por un comité independiente, este sesgo se minimiza.
6. Respecto al perfil de seguridad, los resultados obtenidos en el ensayo ECHELON-1 fueron comparables a los obtenidos en los ensayos previos realizados con brentuximab en indicaciones diferentes a la evaluada.
7. La tasa de efectos adversos con el esquema de brentuximab+AVD fue similar al brazo control, si bien en el brazo de brentuximab se produjeron más efectos adversos graves grado≥3 (83% frente a 66%). Destaca la mielotoxicidad (para la que se puede emplear G-CSF profiláctico) y la neurotoxicidad (reversible en su gran mayoría) en el grupo tratado con brentuximab.
8. La combinación BV-AVD se asocia a menor riesgo de toxicidad pulmonar comparado con el ABVD, al eliminar la bleomicina, sin embargo, como ya se ha comentado, No obstante, la incidencia de toxicidad pulmonar en el ensayo ECHELON-1 puede estar sobreestimada comparada con la práctica actual, ya que no se incorporó la recomendación de suspender la bleomicina tras el segundo ciclo en aquellos que alcanzan PET-TAC negatividad tras este ciclo. La toxicidad pulmonar asociada con bleomicina ha sido reportada en incidencias variables desde un 18% de los pacientes en una serie relativamente antigua , hasta el 43 por ciento en ensayos clínicos en pacientes añosos Por ello, cuando se usa ABVD, se debe evaluar a los pacientes para detectar posibles factores de riesgo de toxicidad pulmonar asociada a bleomicina, incluyendo edad avanzada, dosis acumulada de más de 400 mg, antecedentes de tabaquismo, insuficiencia renal y radiación a los campos pulmonares . Pacientes con estas características (que a priori contraindicarían el uso de bleomicina) no han sido evaluados en el ensayo ECHELON-1 y además en algunos casos como la insuficiencia renal, también son contraindicación para el uso de brentuximab.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

* El **coste por tratamiento** con brentuximab+AVD en esta indicación, según la duración del tratamiento medio del estudio ECHELON-1 es de 66.956 € / 79.767 € dependiendo de si realiza o no aprovechamiento de vial, aunque este coste puede ser inferior según un análisis de sensibilidad realizado asumiendo un coste de adquisición inferior si se aprueba el precio reembolso de esta nueva indicación.
* El **coste incremental** respecto a la terapia de referencia (ABVD) es de 66.172 € / 78.983 €, que podría disminuir a si el coste de adquisición de brentuximab disminuyera hipotéticamente un 10 o un 20% con la ampliación de nueva indicación (análisis de sensibilidad).
* El coste aproximado € para que un paciente adicional esté libre de enfermedad a los dos años es de es de 1.581.258
* El **impacto presupuestario** anual estimado a nivel nacional sería de unos 16.000.000-32.000.000 dependiendo de si se tratara el 50 o el 100% de la población diana la. €. El beneficio esperado con esta inversión sería que si trataramos 446 pacientes estarían libres de progresión modificada a los dos años frente a 11 si se tratara con el esquema ABVD (IC 95% 8-31).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tipo de coste | Coste del tratamiento con el esquema en estudio (Brentuximab+AVD) | Coste del tratamiento con el comparador (ABVD) | Coste incremental por paciente |
| Coste a precio notificado | 61.339,92 € | 783,96 € | 60.555,96 € |
| Coste con reducción del 10% | 55.259,28 € | 783,96 € | 54.475,32 € |
| Coste con reducción del 20% | 49.178,64 € | 783,96 € | 48.394,68 € |

# DECISIÓN

B-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital

Se propone no introducir el fármaco para el tratamiento de primera línea en el LH a la espera de disponer de datos maduros de supervivencia global.

Esta recomendación será revisada si se verifica que produce una reducción del precio y/o aparición de nueva evidencia del fármaco o de sus comparadores.

Se propone valorar su aprobación de uso en pacientes con contraindicación absoluta a bleomicina, siempre que la reducción del precio del fármaco permita enmarcar el coste-eficacia incremental dentro del umbral de referencia establecido en los informes GENESIS-SEFH de los parámetros internacionalmente aceptados.

No se recomienda introducir brentuximab en primera línea del tratamiento de pacientes con LH tras haber recibido previamente algún ciclo de tratamiento con ABVD, debido a que la evidencia indica que no mejora ninguna variable de eficacia.

# 10. BIBLIOGRAFÍA

1. CIMA AEMPS. Ficha técnica Adcetris®, INN-brentuximab vedotina [Internet]. 2018 Sep 10 [citado 2019 Jun 13]; Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112794001/FT_112794001.pdf>
2. FDA. Ficha técnica Adcetris® [Internet]. 2018 Mar [citado 2019 Jun 13]; Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125388s097lbl.pdf>
3. NCCN [Internet]. [citado 2019 Jun 14]. Disponible en: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf>
4. D A Eichenauer, B M P Aleman, M André, M Federico, M Hutchings, T Illidge, A Engert, M Ladetto, ESMO Guidelines Committee, Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 29, Issue Supplement\_4, October 2018, Pages iv19–iv29, https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080
5. La carga de cáncer en España [Internet]. [citado 2019 Jun 14]. Available from: <https://www.aimfa.es/wp-content/uploads/2018/06/omakase-lab-3-2018-burden-of-cancer-in-spain.pdf>
6. Guía de Práctica Clínica de GELTAMO para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin [Internet]. [citado 2019 Jun 18]. Disponible en: <https://www.geltamo.com/images/PDF/Guia_Geltamo_LH_2019.pdf>
7. GUÍA de Práctica Clínica Linfoma de Hodgkin Clásico: Actualización en abordaje diagnóstico y terapéutico de paciente adulto GRANEL – AAHH. [citado 2019 Sep 11]. Disponible en: /Guia\_de\_Practica\_Clinica\_Linfoma\_de\_Hodgkin\_Clasico.pdf
8. CIMA AEMPS. Ficha técnica Caelyx®, INN-doxorubicin [Internet]. 2006 May 19 [citado 2019 Jun 18]; Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/96011001/FT\_96011001.pdf.
9. CIMA AEMPS. Ficha técnica Bleomicina [Internet]. 2017 Oct [citado 2019 Jun 18]; Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81969/FT\_81969.html
10. CIMA AEMPS. Ficha técnica Vinblastina [Internet]. 2008 Jan 01 [citado 2019 Jun 18]; Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37275/FT_37275.html>
11. CIMA AEMPS. Ficha técnica Dacarbazina [Internet]. 2010 Apr 24 [citado 2019 Jun 18]; Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62334/FT\_62334.html
12. Hugo J. A. Adams , Thomas C. Kwee. Benefit of brentuximab over bleomycin in first-line treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma has not been proven. Blood. 2018;132(3): 339-340.
13. ADCETRIS, INN-brentuximab-epar-public-assessment-report\_en.pdf [Internet]. [citado 2019 Jun 14]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf>. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcetris>
14. Estudio ECHELON-1: Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(4):331–344. doi:10.1056/NEJMoa1708984
15. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2015; 26: 1547-73.
16. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale [Internet]. [citado 2019 Jun 19]. Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS>
17. Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 2019 Jun 17]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta524>
18. Haute Autorité de Santé - ADCETRIS (brentuximab vedotin), anticorps monoclonal [Internet]. [citado 2019 Jun 17]. Disponible en: <https://www.has-sante.fr/jcms/c_2761868/fr/adcetris-brentuximab-vedotin-anticorps-monoclonal>
19. Scottish Medicines Consortium – Brentuximab vedotin (Adcetris) [Internet]. [citado 2019 Jun 17]. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brentuximab-vedotin-adcetris-nonsubmission-smc2202/
20. Adcetris for Hodgkin Lymphoma- Details | CADTH.ca [Internet]. [citado 2019 Jun 17]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/adcetris-hodgkin-lymphoma-details>
21. Eudravigilance (EMA) [Internet]. [citado 2019 Jun 19]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
22. Notas informativas de medicamentos de uso humano / seguridad / 2019 [Internet] [citado 2019 Jun 19]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>
23. The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database [Internet] [citado 2019 Jun 19]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database.html>
24. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency U, Drug Safety update. UK gov. [Internet] [citado 2019 Jun 19]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>
25. Thomas E. Delea, Arati Sharma, Aaron Grossman, Caitlin Eichten, Keenan Fenton, Neil Josephson, Akshara Richhariya & Alison J. Moskowitz (2019) Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of stage III or IV classical Hodgkin lymphoma,Journal of Medical Economics,22:2,117-130,DOI:10.1080/13696998.2018.1542599
26. Cost-Effectiveness Analysis of Brentuximab Vedotin With Chemotherapy in Newly Diagnosed Stage III and IV Hodgkin Lymphoma. Scott F. Huntington,Gottfried von Keudell,Amy J. Davidoff,Cary P. Gross, and Sapna A. Prasad. Journal of Clinical Oncology 2018 36:33, 3307-3314

**Anexo I: Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios pivotales.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) ensayo clínico pivotal ECHELON-1**  **Evaluaciones del riesgo de sesgo** | | | |
| **Item** | **Descripción** | **Apoyo para la valoración**, observaciones que fundamentan la evaluación. | **Evaluación del riesgo de sesgo**  (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro) |
| **Sesgo de selección** | | | |
| Generación de la secuencia de aleatorización | Aleatorización realizada por el promotor. |  | Bajo riesgo |
| Ocultación de la asignación | Investigadores y pacientes conocían la asignación. |  | Alto riesgo |
| **Sesgo de realización** | | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal | Estudio abierto: investigadores y pacientes conocían la asignación.  Los revisores independientes no conocían la asignación. |  | Alto riesgo |
| **Sesgo de detección** | | | |
| Cegamiento de los evaluadores | Estudio abierto | La naturaleza abierta de los estudios no permite descartar una evaluación sesgada de los resultados a favor de brentuximab+AVD, si los evaluadores (investigadores y pacientes) creían en el potencial beneficio del fármaco. Este riesgo de sesgo intentó minimizarse mediante la evaluación de las variables de respuesta por parte de revisores independientes. | Alto riesgo |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado |
| **Sesgo de desgaste** | | | |
| Manejo de los datos de resultado incompletos | El manejo de los datos fue adecuado | Se detallan los grupos de pacientes creados, así como las exclusiones y abandonos en cada grupo. | Bajo riesgo |
| **Sesgo de notificación** | | | |
| Notificación selectiva de resultados | El análisis de las variables de eficacia se hizo mediante un análisis por intención de tratar. | En la evaluación de la seguridad se incluyeron todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de fármaco en la población por intención de tratar. | Bajo riesgo |
| **Otros sesgos** | | | |
|  |  |  |  |

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Marina Muñoz Burgos

**– Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Virgen del Rocío

**– Institución que le vincula al informe.** Grupo GENESIS, perteneciente a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**18 de julio de 2020**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Sandra Flores Moreno

**– Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Virgen del Rocío

**– Institución que le vincula al informe.** Grupo GENESIS, perteneciente a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI 🞐NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

18 de julio de 2020

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Lourdes Baeza e Isabel Valencia

Cargo que ocupa: Medical Advisor y Pricing Specialist

Centro, sociedad o empresa: Takeda

Teléfono de contacto: 666831285

FÁRMACO: ADCETRIS

INDICACIÓN/ES: ADCETRIS está indicado para pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadío IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD)

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Consignar aquí el/los nombre/s del tutor/es**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Lourdes Baeza,  Medical Advisor,  Takeda | *Apartado 3.2.a* *Evolución / Pronóstico:*  *“En la actualidad la supervivencia en Europa, a los 5 años tras el diagnóstico, es superior al 80% y España supera el 87%”*  Teniendo en cuenta que existe una variabilidad de SG clínicamente significativa entre estadios, consideramos que sería interesante si se pudiese reflejar:  I: 92% a 5 años, II: 93% a 5 años, III: 83% a 5 años, IV: 73% a 5 años  [Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program](https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html). [accessed July 2019]. | Se acepta y se modifica |
| Lourdes Baeza,  Medical Advisor,  Takeda | *Apartado 5.2.a Resultados a 2 años de seguimiento y apartado resumen 9.1*  Durante los últimos meses se han publicado nuevos datos del Estudio ECHELON-1 con un seguimiento a 3 y 4 años, solicitamos que se tengan en cuenta y se incluyan en el informe. Estos datos de seguimiento se refieren a la PFS estándar,   * Straus DJ, et al. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2020;135(10):735-42 (3 años): con una mediana de seguimiento de 37 meses la PFS fue de 83.1% con A+AVD vs 76% con ABVD. (HR 0.70) Los pacientes<60 años con PET- tenían una PFS de 87.2% vs 81.0%, respectivamente. También observamos un beneficio en los pacientes PET+ con una PFS a 3 años 69.2% vs 54.7% con ABVD. * Abstract #4026 ([ASH 2019](https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper124116.html)): muestran datos de eficacia robustos y con un beneficio de eficacia sobre el estándar actual ABVD. Con una mediana de seguimiento de 48.4 meses la PFS fue de 81.7% con A+AVD vs 75.1% con ABVD (HR 0.69). Los pacientes<60 años con PET- tenían una PFS de 86.2% vs 81.0%, respectivamente. También observamos un beneficio en los pacientes PET+ con una PFS a 4 años 62.1% vs 47.7% con ABVD.   De este modo podemos afirmar que en la población por intención de tratamiento se beneficia del tratamiento con A+AVD independientemente del estadio y del estatus del PET interin | La referencia a texto completo que “se indica es an exploratory analysis of 3-year PFS per investigator”, es decir un análisis exploratorio evaluado de forma no ciega. Las limitaciones metodológicas que este tipo de análisis conlleva hace que las conclusiones del mismo no modifiquen las conclusiones ni la discusión del informe. Por tanto se incluirá la información de eque está publicada dicha información pero no modificará ninguno de los apartados reseñados anteriormente.  Respecto a la segunda referencia, los abstract no se incluyen en los informes GENESIS. |
| Lourdes Baeza,  Medical Advisor,  Takeda | *Apartado 5.2.b Validez interna y limitaciones y apartado resumen 9.1*  *“SLPmodificada, incluye la progresión, muerte o positividad en el PET final del tratamiento (Deauville > 3) que conlleve inicio de una segunda línea de tratamiento, como evento. … se incluyen todos los pacientes Deauville > 3, que como se indicó al principio son especialmente complejos, Todo ello hace que la variable principal no parezca idónea por su dudosa validez interna y posible sesgo asociado a falsos positivos y posible sobre-estimación del efecto del tratamiento”*.  Este apartado contiene una serie de errores que agradeceríamos que revisaran. La variable principal del estudio, evaluada por un comité de revisión independiente (CRI), fue la supervivencia libre de progresión modificada (SLPm) debido a que la SLP convencional no evalúa de forma precisa la intención curativa de la quimioterapia en 1ª línea (Connors JM, et al. Haematologica. 2016;101(Suppl 5):22-23 (abstr P007).). Como se describe en la página 75 del EPAR, la SLPm (definida como progresión de la enfermedad, fallecimiento, o progresión modificada (definida como no respuesta completa tras completar el tratamiento de primera línea seguido de una terapia antineoplásica) fue elegida en línea con el apoyo científico del CHMP de la EMA. Es importante destacar que, en el caso de LH en estadios avanzados, se ha descrito en la bibliografía otras variables de respuesta además de la PFS convencional para reflejar de forma precisa la curación en esta población tan compleja. Por ejemplo: Engert A, et al. Lancet. 2012;379(9828):1791-1799; Viviani S, et al. N Engl J Med. 2011;365(3):203-12; Carde P, et al. J Clin Oncol. 2016;34(17):2028-36; Johnson P, et al. N Engl J Med. 2016;374(25):2419-29.    Por otra parte, en el documento se expone que un Deauville >3 se consideraba RC en el estudio y este dato es erróneo. En el estudio se consideró PET+ un paciente con Deauville de 3 o superior, siendo más estrictos que la práctica clínica habitual la cual indica que un D3 se considera RC según los criterios de Cheson del 2014 y la guía actual de GELTAMO. Aún así, destacar que de los 58 pacientes con PET con D3-5 al final del tratamiento (revisado por CRI) solo 31 iniciaron terapia subsecuente según criterio del investigador por lo que 27 pacientes de los 664 del grupo de A+AVD tenían PET+ al final del tratamiento y no hicieron cambio de terapia.  Finalmente, la referencia Adams et al concretamente es una carta al editor en la cual se basan en 3 estudios obsoletos. En concreto Barnes et al y Engert et al se publicaron en 2011 y 2012, respectivamente, cuando aún no se había estandarizado la técnica del PET y no había demostrado en estudios randomizados el valor pronostico de la técnica, lo cual fue publicado por Cheson et al en el 2014. Del mismo modo el estudio publicado por Spaepen en 2001 además de obsoleto se basa en la respuesta de 5 pacientes lo cual no tiene validez estadística. | Se revisará el apartado relativo a esta variable, incluyendo no que fue elegida, sino que contó con el visto de a EMA, lo cual no exime a una variable de estar ligada a sesgos.  Se modificará que se consideró PET+ un paciente con Deauville de 3 o superior y se incluirá la información sobre el porcentaje que recibió tratamiento posteriormente.  La fecha de publicación de un artículo no es per sé criterio de exclusión u obsolescencia del mismo. En este mismo apartado se indica que se tome como referencia Engert A, et al. Lancet. 2012;379(9828):1791-1799 para corroborar la validez de la variable utilizada. |
| Lourdes Baeza,  Medical Advisor,  Takeda | *Apartado 5.2.b Validez interna y limitaciones y apartado resumen 9.1: “Se desconoce la validez de esta variable como subrogada de la supervivencia global”.*  Aunque la SG es el objetivo final en muchos tipos de neoplasias no puede considerarse como objetivo primario en Linfoma de Hodgkin debido a que la supervivencia de los pacientes es elevada y no es un objetivo realista para un ensayo clínico (Sherrill B, et al. Onco Targets Ther. 2012;5:287-96; 3. Borchmann P and Engert A. J Clin Oncol. 2017;35(3):375-76; 4. Diefenbach CS, et al. J Natl Cancer Inst. 2017;109(4):djw249; 5. Connors JM, et al. N Engl J Med. 2018;378:331-44.). De hecho, no hay estudios en pacientes con LH en estadios avanzados que testen la SG como objetivo primario. En la página 75 del EPAR se especifica que la SG es un objetivo secundario y no se esperan demostrar grandes diferencias entre ambos brazos. Straus et al 2020, a tres años de seguimiento, han demostrado un 2,7% de SG en el grupo de experimental, aunque estos datos son inmaduros. Consideramos relevante reflejar este punto. | La alegación que realizan es una problemática común a muchos estudios en oncología, aunque no or ello invalidad que la mejora en la supervivencia global sea la variable deseada. En cualquier caso el informe indica que no ha podido demostrarse que la SLPmodificada ( no ha sido evaluada la SLP en el ensayo) sea una variable subrogada adecuada de la SG.  La evaluación debe realizarse con los datos disponibles, aunque ello suponga asumir las limitaciones de no disponer de datos más robustos. |
| Lourdes Baeza,  Medical Advisor,  Takeda | *Apartado 5.2.b Validez interna y limitaciones: “En el ensayo pivotal analizado no se hace referencia a dicha biopsia”*  En el estudio E1 los pacientes con PET+ al final del tratamiento se recomendaba por protocolo la realización de una biopsia en el brazo experimental. Esta información está disponible en la Sección 7.4.18 del protocolo ([link](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/90/NCT01712490/Prot_000.pdf)) | Se modificará la frase por “ no era obligatoria la realización de dicha biopsia” |
| Lourdes Baeza,  Medical Advisor,  Takeda | *Apartado 5.2.b Limitaciones del diseño y comentarios y apartado resumen 9.1: “Se desconoce las implicaciones que pudieran derivarse de que los pacientes que cambiaron de línea de tratamiento por motivos diferentes a la progresión no fueran considerados como eventos, ya que no se indican los porcentajes en los diferentes brazos ni las causas si las hubo”.*  Nos gustaría destacar que sí se indican los porcentajes en la tabla S5 del material suplementario de la publicación de Connors et al. NEJM 2018. De los 1334 pacientes incluidos en el estudio ECHELON1 solo 15 pacientes en A+AVD (12 por efectos adversos, 1 por Deauville 5 y 1 otros) y 9 en ABVD (1 por AE, 4 por D5 y 4 otros) han cambiado de quimioterapia. | Se modifica aunque esta información ya estaba incluida en la tabla del apartado 5.2.a |
| Lourdes Baeza,  Medical Advisor,  Takeda | *Apartado 4.5 Farmacocinética: “Distribución. In vitro, la unión de la MMAE a las proteínas plasmáticas del suero humano osciló entre el 68 y el 82%. No es probable que la MMAE desplace los medicamentos que se unen intensamente a las proteínas o sea desplazada por ellos”*.  En el [EPAR](https://wwwnccnorg/professionals/physician_gls/pdf/hodgkinspdf) se amplía esta información del ECHELON1, no solo información in vitro.  La farmacocinética de BV en combinación con AVD se evaluó en 661 pacientes del estudio de fase 3 ECHELON-1 (12). Un análisis de datos de farmacocinética poblacional indicó que la farmacocinética de BV en combinación con AVD es consistente con la obtenida con monoterapia.  La farmacocinética de la doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina asociada a BV se estudió en un subgrupo de pacientes del estudio fase 3 ECHELON-1: en 59 pacientes que recibieron BV-AVD, comparándose los datos obtenidos con 59 pacientes que recibieron ABVD. La coadministración de BV no afectó la exposición plasmática de doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina comparada con la obtenida en el régimen ABVD. | Se incluye |
| Lourdes Baeza,  Medical Advisor,  Takeda | *Apartado 5.4.a NCCN* Actualmente hay una nueva versión de las guías NCCN (2020).  En esta se indica que A+AVD tiene categoría de recomendación 2B y categoría 2A en pacientes: sin neuropatía previa, con IPS≥4 o contraindicación por bleomicina. BEACOPP solo se recomienda para pacientes <60 años y pacientes con IPS≥4. | Se modifica |
| Lourdes Baeza,  Medical Advisor, Takeda | *ESMO Apartado 5.4.a* El motivo por el que las guías ESMO no reflejan el esquema A+AVD es porque éstas se publicaron en Julio del 2018 y el ECHELON1 se publicó en diciembre del 2018. Debido a que las guías ESMO suelen actualizarse cada 4 años aproximadamente no esperamos una nueva actualización hasta el 2022 | No se indica nada al respecto. |
| Lourdes Baeza,  Medical Advisor,  Takeda | *6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos*  Solicitamos que se actualicen los datos de seguridad del ECEHELON-1 con los nuevos datos de seguimientos a 3 y 4 años. En el seguimiento a 4 años, la resolución completa de la neuropatía periférica ha sido del 83% vs 84% respectivamente (A+ABVD vs ABVD) Abstract #4026 ([ASH 2019](https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper124116.html)): | No se toman en cuentan los datos publicados como abstracts. En este caso, al tratarse de aspectos de seguridad se incluirá referencia a dicha información |
| Isabel Valencia,  Pricing Specialist,  Takeda | *Apartado 7.1 Costes. Coste incremental*  El PVL utilizado en los cálculos de la Tabla 3, no es el precio notificado correcto de ADCETRIS. El precio notificado de ADCETRIS es 3.300 € (fuente BotPlus), por lo que el PVL notificado – RDL + IVA sería: 3.294,72 €.   * Coste tratamiento completo (CON / SIN aprovechamiento): 66.956 € / 79.767 € * Coste incremental (CON / SIN aprovechamiento): 66.172 € / 78.983 €   Consecuentemente, solicitamos que modifiquen todos los datos derivados del coste tratamiento: análisis de sensibilidad, Tabla 6, Tabla 11 y conclusiones | Se modifica |
| Isabel Valencia,  Pricing Specialist,  Takeda | *Apartado 7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas*  En la Tabla 4, donde se exponen los resultados del análisis coste-efectividad del estudio, habría una errata en el Coste del tratamiento con el fármaco en la indicación evaluada de Brentuximab+AVD. Según el estudio serían $ 161.356 | Se modifica |
| Isabel Valencia,  Pricing Specialist,  Takeda | *Apartado 7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas*  En la Tabla 5, el horizonte temporal que se refleja en el informe es de 2 años, sin embargo, leyendo el artículo, el horizonte temporal es vitalicio | Efectivamente, lo que se indica es we reconstructed individual patient-level data from the independent review committee modified PFS curve and at-risk tables, published at a median observation time of 24.6 months”  Se modifica |
| Isabel Valencia,  Pricing Specialist,  Takeda | *Apartado 7.4.c Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud*  Consideramos altísimamente improbable que el 100% de los pacientes con LH sean tratados en primera línea con ADCETRIS, por ello creemos que el cálculo del impacto presupuestario está sobreestimado. Proponemos poner una distribución de 50-50, siendo todavía muy alta, para hacer un cálculo que se acerque un poco más a la realidad. En caso de dejar la población total, sugerimos que se especifique en la Tabla 10 que el cálculo es sobre la Nº de pacientes totales | El informe GENESIS no realiza aproximaciones sobre porcentajes de penetraciones de los productos. En el caso de disponer de IPT y aprobarse en un periodo de tiempo corto la tecnología puede implementarse en su totalidad. |

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: JUAN FCO MARIN POZO

Cargo que ocupa: F.E.A. FARMACIA HOSPITALARIA

Centro, sociedad o empresa: HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAEN

Teléfono de contacto: 953008891

FÁRMACO: BRENTUXIMAB VEDOTINA

INDICACIÓN/ES: Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en estadío IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD)

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Consignar aquí el/los nombre/s del tutor/es**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| JUAN FCO MARIN POZO | Texto de la alegación  La definición de la variable principal tal y como aparece en el texto no esta claramente definida y se presta a confusión: “Intervalo de tiempo entre la aleatorización y la progresión en cualquier momento desde el inicio del tratamiento, muerte o progresión modificada, definida como respuesta no completa al final del tratamiento y el consiguiente paso a otro tratamiento quimioterápico.”  Se propone:  “El tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, la muerte o la progresión modificada (definida como evidencia de respuesta incompleta después de completar la terapia de primera línea según la revisión de un comité independiente, seguido de un anticancerígeno posterior terapia)”  *Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma [published correction appears in N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):878]. N Engl J Med. 2018;378(4):331‐344. doi:10.1056/NEJMoa1708984* | Respuesta Tutor  Se acepta excepto la parte final. Se sustituye por: “seguido de un tratamiento quimioterápico posterior”. |
| JUAN FCO MARIN POZO | Texto de la alegación  En el texto se indica la existencia de una tabla 2: “En la Tabla 2 se proporcionan los resultados de eficacia para la SLPm y la supervivencia global (SG) de la población IT y los pacientes con enfermedad en estadío IV.” Sin embargo, esta tabla no existe.  La Tabla 2 que si existe es la de Seguridad probablemente si se incluye la anterior tabla 2, la de seguridad sería la 3  “Ver 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos” | La tabla 1 en lugar de la tabla 2. Es decir, tabla 1=eficacia, tabla 2= seguridad. La frase quedaría: “En la **Tabla 1** se proporcionan los resultados de eficacia para la SLPm y la supervivencia global (SG) de la población IT y los pacientes con enfermedad en estadío IV.” Se modifica y se cambia de sitio, justo antes de la tabla 1. |
| JUAN FCO MARIN POZO | Texto de la alegación  Según la publicación de ECHELON-1 y los datos de Supplementary Appedix el PET realizado a los pacientes se hacía en el Ciclo 2 del tratamiento, siendo esta una práctica que sí recomienda la Guía GELTAMO de LH. Para producir o no un escalado o desescalado de la terapia. Por lo que se considera que esta forma de actuar va acorde a la práctica clínica actual.  *Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma [published correction appears in N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):878]. N Engl J Med. 2018;378(4):331‐344. doi:10.1056/NEJMoa1708984* | La estrategia de tratamiento guiada por PET tras 2 ciclos de ABVD se contempla en el apartado de “tratamiento actual de la enfermedad” (página 7 del informe). La discusión sobre la importancia y relevancia de incluir este aspecto en la variable compuesta de SLPm y su relación o no con la mejora de supervivencia global ha sido modificado a lo largo de todo el informe conforme a las nuevas evidencias pero también al debate científico subyacente. |
| JUAN FCO MARIN POZO | Texto de la alegación  Es interesante incluir la tabla 2 (Summary of Modified Progression-free Survival) de la publicación de ECHELON-1 pues aparecen los datos de pacientes que progresan, fallecen o cambian de terapia tras el PET.  *Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma [published correction appears in N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):878]. N Engl J Med. 2018;378(4):331‐344. doi:10.1056/NEJMoa1708984* | Se acepta. Se incluye la primera parte de esta tabla (datos generales de progresión, muerte o cambio de tratamiento tras PET positivo) en la misma tabla 1, tras los resultados de SLPm y SG. |
| JUAN FCO MARIN POZO | Texto de la alegación  En el texto se muestra, pagina 18 “no parece corresponderse con la práctica habitual en nuestro medio a día de hoy según las guías disponibles ( 6,7,11).” La referencia 6 y 7 son la misma referencia, probablemente se quiera hacer referencia a la 8 son, la misma la referencia 11 no es una guía. | Se acepta. Se corrige la duplicidad en la bibliografía. |
|  |  |  |

1. ***Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.*** Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS)  de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> [↑](#footnote-ref-1)
2. ***Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH***). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis [↑](#footnote-ref-2)