Brentuximab vedotin

Indicacions avaluades:

Tractament sistèmic en adults amb limfoma de Hodgkin CD30+, en recaiguda o refractari a tractament previ

Tractament sistèmic en adults amb limfoma anaplàsic de cèl·lules grans, en recaiguda o refractari a tractament previ

Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA)

31 de desembre de 2012

Actualització de preus juliol 2014

CatSalut
Servei Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

1714 2014

1.- Identificació del fàrmac i autors de l'informe

Fàrmac: Brentuximab vedotin
Autors: CFT de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i Oficina Tècnica del PHMHDA

2.- Sol·licitud i dades del procés d'avaluació

Indicacions avaluades:

- Tractament sistèmic en adults amb limfoma de Hodgkin CD30+ en recaiguda o refractari a tractament previ.

- Tractament sistèmic en adults amb limfoma anaplàsic de cèl·lules grans (LACG), en recaiguda o refractari a tractament quimioteràpic previ.

3.- Àrea descriptiva del medicament

Nom genèric: Brentuximab vedotin
Nom comercial: Adcetris®
Laboratori: Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
Grup terapèutic: agents antineoplàstics. Anticòs monoclonal
Codi ATC: L01XC12
Via d'administració: perfusió intravenosa.
Tipus de dispensació: medicament d'ús hospitalari.
Via de registre: Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	**Unitats per envàs**	**CN**	**PVL (– RD 4% + IVA)**
Brentuximab vedotin vial liofilitzat 50 mg	1	695032	3.021 €

4.- Àrea d'acció farmacològica.

4.1 Mecanisme d'acció.

Brentuximab vedotin (en endavant brentuximab) és un conjugat fàrmac-anticòs format per un anticòs monoclonal antiCD30 i l'agent antimicrotúbul monometil auristatina E (MMAE).

La unió a la molècula CD30 de la superfície de les cèl·lules tumorals provoca l'entrada del complex a l'interior de la cèl·lula a través dels compartiments lisosomals. A l'interior de la cèl·lula, l' MMAE és alliberada del complex i indueix l'aturada del cicle cel·lular i l'apoptosi de la cèl·lula tumoral.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

EMA (25/10/2012, aprovació condicional) i AEMPS (29/11/2012):

- Tractament de pacients adults amb limfoma de Hodgkin CD30+ en recaiguda o refractari:
  -després de trasplantament autòleg de cèl·lules mare, o
  -després, d'almenys, dues línies de tractament prèvies quan el trasplantament autòleg de cèl·lules mare o la poliquimioteràpia no siguin una opció terapèutica.

- Tractament de pacients adults amb limfoma anaplàsic de cèl·lules grans (LACG) sistèmic en recaiguda o refractari.

FDA (19/08/2011):

- Tractament de pacients amb limfoma de Hodgkin:
  - després del fracàs d'un trasplantament autòleg de cèl·lules mare, o
  - després del fracàs d'almenys dues línies de tractament previ en pacients no candidats a trasplantament .

- Tractament de pacients amb limfoma anaplàsic sistèmic de cèl·lules grans després de fracàs a almenys una línia de quimioteràpia prèvia.

L'aprovació d'aquestes dues indicacions per part de l'FDA, està basada en els resultats de taxa de resposta. En el moment de l'aprovació, no es disposa de dades que demostrin millora en la supervivència amb el tractament amb brentuximab.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

La dosi recomanada és de 1,8 mg/kg administrada en una perfusió intravenosa de 30 minuts cada 21 dies. En cas de pacients amb pes >100 kg s'ha calcular la dosi considerant un pes de 100 kg (dosi màxima = 180mg).

Els pacients que aconsegueixin estabilització de la malaltia o millora, han de rebre un mínim de 8 cicles i un màxim de 16 cicles (aproximadament 1 any). Es pot continuar el tractament fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable (fins a un nombre màxim de 16 cicles).

En cas de que aparegui una neuropatia de grau 2 o 3 durant el tractament es recomana retardar l'administració fins a observar una millora a grau 1 i reiniciar amb una dosi de 1,2 mg/kg. En cas de neuropatia de grau 4 s'ha de suspendre el tractament amb brentuximab.

En cas de que aparegui una neutropènia de grau 3 o 4 s'ha de retardar l'administració de brentuximab fins a millora a grau 2 o menor i considerar l'ús de factors estimulants de colònies en els propers cicles. Segons l'FDA, en el cas de neutropènies recurrents de grau 4, tot i la utilització de factors estimulants, es pot considerar la disminució de la dosi a 1,2 mg/kg.

El vial es reconstitueix amb 10,5 mL d'aigua per injecció. El volum de diluent recomanat és de 150 mL de sèrum fisiològic 0,9%, sèrum glucosat al 5% o solució Ringer amb lactat. La concentració final de la solució ha d'estar entre 0,4 i 1,2 mg/mL. La fitxa tècnica aprovada per l'FDA recomana la dilució del fàrmac reconstituit en un volum com a mínim de 100 mL.

En els pacients que hagin tingut una reacció relacionada amb la perfusió s'ha de considerar l'administració de premedicació en les infusions posteriors. La premedicació pot incloure paracetamol, un antihistamínic i un corticoesteroide.

4.4 Farmacocinètica.

La concentració màxima de brentuximab es va observar en acabar la infusió. Es va observar un descens multiexponencial en les concentracions de brentuximab amb una semivida terminal de 4-6 dies. L'exposició observada va ser proporcional a la dosi. L'estat d'equilibri estacionari es va assolir als 21 dies. Es va observar acumulació mínima o nul·la amb l'administració múltiple cada 3

setmanes. La Cmàx i l'AUC característiques del fàrmac després d'una dosi d'1,8 mg/kg van ser de 31,98 µg/mL i 79,41 µg/mL respectivament.

L'MMAE és el principal metabolit de brentuximab. La semivida terminal va ser de 3 dies. L'estat d'equilibri estacionari per MMAE es va observar a les 3 setmanes. La Cmàx, l'AUC i la Tmàx van ser de 4,97 ng/mL, 37,03 ng/mL i 2,09 dies, respectivament. L'exposició a MMAE va anar disminuint amb l'administració repetida del fàrmac, amb una exposició aproximada de 50-80% de la dosi inicial.

Distribució
En estudis *in vitro,* el grau d'unió d'MMAE a les proteïnes plasmàtiques va oscil·lar entre el 68-82%. L'MMAE no sembla que tingui la capacitat de desplaçar ni de ser desplaçat per fàrmacs amb elevada unió a proteïnes plasmàtiques. L'MMAE va ser un substrat de la proteïna P però no va mostrar capacitat inhibitòria d'aquesta proteïna. El volum de distribució mitjà en estat d'equilibri estacionari en humans va ser de 6-10 L.

Biotransformació
S'espera que el conjugat format per brentuximab es catabolitzi com a proteïna i es reciclin o s'eliminin els aminoàcids corresponents.
Únicament una petita part d'MMAE lliure és metabolitzada. Com a mínim, un dels metabòlits de MMAE és actiu *in vitro*. Dades *in vitro* indiquen que majoritàriament es metabolitza mitjançant oxidació pel CYP3A4/5.

Eliminació
L'eliminació de l'MMAE sembla estar limitada pel grau d'alliberació del complex brentuximab. L'aclariment aparent i la semivida va ser de 19,99 L/dia i de 3-4 dies, respectivament. Aproximadament un 24% del total d'MMAE va ser recuperada en orina i femta al cap d'un període d'una setmana. D'aquesta, un 72% es va recuperar en femta i, majoritàriament, es trobava de forma inalterada. En l'orina es va excretar un 28%.
Les concentracions d'MMAE semblen estar afectades pels nivells d'albúmina. En el cas d'hipoalbuminèmia (<3,0 g/dL) les concentracions d'MMAE van incrementar-se degut a una disminució de l'aclariment.

4.5 Característiques comparades amb altres fàrmacs amb la mateixa indicació.

Limfoma de Hodgkin

El limfoma de Hodgkin (LH) s'origina a partir de les cèl·lules B del centre germinal. Es caracteritza per la presència de les cèl·lules de Reed-Stemberg. Té tendència a aparèixer en àrees amb ganglis limfàtics, capacitat per expandir-se a àrees contigües als nòduls limfàtics i pot disseminar-se fins a localitzacions més llunyanes. La simptomatologia comprèn el creixement dels nòduls limfàtics, melsa i altres teixits immunitaris. Altres símptomes que poden aparèixer són febre, pèrdua de pes, fatiga, sudoració nocturna i pruïja.

L'LH clàssic es diagnostica per biòpsia del nòdul limfàtic. El grau de progressió de la malaltia es determina segons la classificació d'Ann Arbor. Els factors pronòstics de la recaiguda són: càrrega/volum tumoral, temps lliure de recaiguda, malaltia primària refractària, presència de malaltia extranodal i presència de simptomatologia B (febre, sudoració nocturna i pèrdua de pes).

Els LH es classifiquen, en base a característiques immunohistològiques i morfològiques, en LH clàssic i LH subtipus de predomini limfocític nodul·lar. Existeixen 4 formes diferents d'LH clàssic: el subtipus esclerosi nodular (40-70% dels totals); el subtipus amb cel·lularitat mixta (30-50%) que té un curs clínic menys favorable; la forma amb depleció limfocítica que és poc freqüent i acostuma a estar associada amb la SIDA; i el subtipus ric en limfòcits.

El tractament inicial comprèn la quimioteràpia i/o la radioteràpia. La majoria de pacients amb LH assoliran la remissió després del tractament d'inducció (fins al 80%), que acostuma a ser el règim quimioteràpic ABVD, Stanford V o BEACOPP. No obstant, les taxes de recaiguda oscil·len entre el 10-20% en malaltia amb bon pronòstic (grau I-II) i fins al 30-40% en pacients amb malaltia més avançada. Les recaigudes es produeixen normalment en els 3 primers anys. S'observa que un 42% d'aquestes, tenen lloc durant el primer any i un 24% addicional tenen lloc entre el primer i el tercer any després del tractament. Un 10-15% dels casos presentaran malaltia resistent al tractament inicial.

El pronòstic dels pacients en primera recaiguda depèn, en part, del temps transcorregut fins que aquesta es produeix. En cas de recaiguda posterior a l'any, es considera que el pacient presenta bon pronòstic, i el 25-70% de pacients presenten resposta de llarga durada amb el tractament de rescat. En canvi, si la recaiguda apareix durant el primer any, presenten resposta de llarga durada entre l'11-46% dels casos.

El tractament estàndard per al pacient en primera recaiguda o resistent és el següent:

- Si el pacient presenta bon pronòstic (durada de l'RC > 1 any): pot intentar-se el retractament amb la quimioteràpia utilitzada en primera línia o amb una quimioteràpia que no presenti resistència creuada (CMOPP pels pacients que han rebut ABVD). Actualment aquesta opció s'utilitza poc i es passa directament a una quimioteràpia de rescat (ESHAP, DHAP, ICE, etc.), seguit d'autotrasplantament acondicionat amb BEAM.
- Si el pacient presenta mal pronòstic (durada de l'RC < 1 any): s'administra directament una quimioteràpia de rescat (ESHAP, DHAP, ICE, etc.), seguit d'autotrasplantament amb BEAM.

Més del 60-70% de pacients són candidats a un autotrasplantament després de la quimioteràpia de rescat. La radioteràpia està indicada en pacients amb malaltia residual localitzada després de la quimioteràpia de rescat.

Si després d'aquesta primera recaiguda es produeix una nova recaiguda o no s'aconsegueix la remissió, es considera que el pacient té mal pronòstic, i les opcions terapèutiques són la quimioteràpia pal·liativa o l'al·lotrasplantament. En aquesta situació, la supervivència als 10 anys és inferior al 50% i la mediana de supervivència és de 1,2 anys. Els esquemes de quimioteràpia utilitzats són molt variats i estan basats en gemcitabina, oxaliplatí, lenalidomida, bendamustina, etc L'evidència d'eficàcia d'aquests, es basa en assaigs de fase II i no està establerta quina és la quimioteràpia d'elecció en aquest tipus de pacients. GVD és un dels esquemes dels que es disposa de més informació publicada. En aquells pacients candidats a auto o al·lotrasplantament es poden considerar IGEV o GVD, com a quimioteràpia de rescat. El tractament en monoteràpia amb vinblastina o gemcitabina, seria una opció de quimioteràpia pal·liativa.

Existeixen diverses teràpies biològiques, en diferents graus de desenvolupament, com a opcions de tractament en aquesta patologia, entre els que s'inclouen brentuximab vedotin, inhibidors de la histona deacetilasa o altres agents quimioteràpics.

Característiques comparatives amb altres medicaments amb la mateixa indicació.

	Brentuximab	GVD	IGEV	GemOx	Gemcitabina
Dosi usual	1,8 mg/kg	Gemcitabina 800 mg/m^2;d 1 i 8 Vinorelbina 15 mg/m^2;d 1 i 8 Doxorubicina peg-liposomal 10 mg/m^2; d 1 i 8	Ifosfamida 2g/m^2 d 1-4 Gemcitabina 800 mg/m^2;d 1 i 8 Vinorelbina 20 mg/m^2 d1	Gemcitabina 1000 mg/m2 Oxaliplatí 130 mg/m2 d 2	1000-1250 mg/m^2
Presentacions	Vial 50 mg	Gemcitabina vials 200 mg,1g, 1,5g, 2g Vinorelbina vials 10 mg i 50 mg Doxorubicina peg-liposomal vial 20 mg	Ifosfamida vial 1 g Gemcitabina Vials 200 mg, 1g, 1,5g i 2g Vinorelbina vials 10 mg i 50 mg	Gemcitabina vials 200 mg, 1g, 1,5g i 2g Oxalilplatí vials 50, 100 i 200 mg	Vials 200 mg, 1g, 1,5g i 2g
Interval administració	21 dies	21 dies	21 dies	28 dies	14 dies
Via d'administració	Infusió intravenosa	Infusió intravenosa	Infusió intravenosa	Infusió intravenosa	Infusió intravenosa
Insuficiència hepàtica (IH)	No estudiat	Ajustar vinorelbina i doxorubicina si IH	Ajustar vinorelbina si IH	-	Precaució si IH greu
Insuficiència renal (IR)	No estudiat	-	-	Oxaliplatí ajustar si IR severa	Precaució si IR greu
Interacció amb altres fàrmacs	Inhibidors i inductors del CYP3A4	Vinorelbina: inhibidors CYP3A4	Ifosfamida: fàrmacs neurotòxics Vinorelbina: inhibidors CYP3A4	-	-
Conservació	Nevera	Nevera	Gemcitabina: nevera Ifosfamida: Tª ambient Vinorelbina: nevera	Gemcitabina nevera Oxaliplatí Tª ambient	Nevera
Metabolisme	Hepàtic (CYP3A4, CYP3A5).	Gemcitabina: hepàtic i intracel·lular Vinorelbina: hepàtic (CYP3A4) Doxorubicina peg-liposomal: hepàtic i plasmàtic	Ifosfamida: hepàtic Gemcitabina: hepàtic i intracel·lular Vinorelbina: hepàtic (CYP3A4)	Gemcitabina: hepàtic i intracel·lular Oxaliplatí: plasmàtic	Hepàtic i intracel·lular
Semivida mitja d'eliminació	4-6 dies	Gemcitabina: 0,5-1,5h Vinorelbina: 27,7-43,6h Doxorubicina liposomal:45-55h	Ifosfamida: 7h Gemcitabina: 0,5-1,5h Vinorelbina: 27.7-43.6h	Gemcitabina: 0,5-1,5h Oxaliplatí: 16,8h	0.5-1.5h Metabolit 0,7-12h
Efectes secundaris relacionats	Neuropatia perifèrica, mielosupressió, reaccions infusionals	Febre neutropènica, plaquetopènia, mucositis,	Mielosupressió, mucositis, cistitis, neurotoxicitat	Mielosupressió, toxicitat pulmonar,	Mielosupressió, toxicitat gastrointestinal i pulmonar
Observacions	Aprovació accelerada per FDA	Adequat per pacients no candidats a trasplantament. Adequat per >65 anys. Administració 2-6 cicles. Existeix una altra pauta per pacients no trasplantats prèviament.	Per pacients no candidats a trasplantament		Tractament pal·liatiu Indicació fora de fitxa tècnica

Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans

El limfoma anaplàsic de cèl·lules grans (LACG) és un subtipus de limfoma de cèl·lules T perifèriques que representa aproximadament un 2-3% de les neoplàsies limfoides i un 9% del total de limfomes clínicament agressius. L'LACG comprèn dos subtipus morfològicament similars però amb manifestacions clíniques diferents: LACG primari cutani i LACG sistèmic. Dins de l'LACG sistèmic existeixen dos subtipus, segons l'expressió de la proteïna ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*): ALK+ ó ALK-. En tots els tipus d'LACG hi ha expressió d'antigen CD30 a la superfície cel·lular.

L'LACG cutani primari es troba en pacients sense patologia limfoproliferativa prèvia i no conté translocacions del gen ALK. L'LACG cutani afecta principalment als adults, amb una edat mitjana de 60 anys. En general, produeix nòduls solitaris o localitzats, o tumors que sovint causen lesions ulceroses. Amb menys freqüència, les lesions poden aparèixer com a múltiples nòduls tumorals agrupats en una àrea circumscrita o en múltiples llocs. Alguns casos d'LACG cutani primari poden tenir una regressió espontània. No obstant, la malaltia sol ser indolent però incurable, amb potencial de difusió, fins i tot, després de la regressió inicial. Els pacients amb malaltia disseminada cutània, presenten major risc de desenvolupar la manifestació extracutània o sistèmica.

L'LACG sistèmic té una distribució bimodal. El primer pic de distribució, que representa els pacients ALK+, té lloc durant les tres primeres dècades de la vida i té una major prevalença en homes. El segon pic, que representa majoritàriament a pacients ALK-, té lloc en pacients de més de 60 anys. Les lesions extranodals són freqüents i les lesions de pell tenen lloc en més d'un 20% de pacients. Altres localitzacions extranodals que es poden veure afectades són els ossos, els pulmons, els teixits tous i el tracte gastrointestinal. Els LACG sistèmics tenen un comportament semblant al d'altres limfomes difusos de cèl·lules grans. Les formes primàries i secundàries d'LACG sistèmic tenen una supervivència global als 48 mesos del 60% i 20%, respectivament. Un 40-65% dels pacients amb LACG sistèmic desenvolupen malaltia recurrent i existeixen poques teràpies efectives per la malaltia en recaiguda o refractària.

Una elevada proporció de la malaltia està associada a la translocació del gen ALK. Els tumors ALK+ tenen més bon pronòstic que els ALK-, amb supervivències als 5 anys aproximadament del 70%, en comparació amb aproximadament el 50% en els ALK-. En la majoria d'LACG sistèmics, les cèl·lules anaplàstiques expressen l'antigen CD30 a la seva superfície, mentre que les cèl·lules normals l'expressen en baixa proporció.

El tractament habitual de l'LACG sistèmic consisteix en esquemes de quimioteràpia similars als d'altres limfomes agressius. No obstant, sembla presentar una menor taxa de resposta. El tractament d'elecció no està estandarditzat.

Els LACG sistèmics ALK+ de risc intermedi-baix responen bé a règims com el CHOP. Els altres tipus d'LACG tenen mal pronòstic, tot i tractar-se amb quimioteràpia basada en antraciclines, i fins i tot, després de trasplantament de progenitors hematopoètics.

Un 40-65% de pacients presenten malaltia recurrent després de tractament quimioteràpic. A la recaiguda, la malaltia acostuma a ser resistent als esquemes de quimioteràpia convencional. No existeix un tractament estandarditzat en el cas de la recaiguda, ni evidència suficient de tractaments utilitzats després d'un trasplantament. Sembla que únicament presenten beneficis aquells pacients amb malaltia sensible i sense comorbiditats o edat avançada. Els possibles esquemes de poliquimioteràpia a dosis altes que es poden utilitzar en la recaiguda, seguits de trasplantament, són: DHAP, ESHAP, GDP, GemOx, ICE i MINE. També, podria considerar-se el tractament amb brentuximab. Si el pacient no és candidat a trasplantament, es podria utilitzar: bortezomib, gemcitabina, o fàrmacs en assaig clínic.

	Brentuximab	DHAP	GDP	GemOx	ICE	Gemcitabina
Dosi usual	1,8 mg/kg	Dexametasona 40 mg d1-4 Citarabina 2g/m^2 /12h d2 Cisplatí 100 mg/m^2 d1	Gemcitabina 1000 mg/m2 d 1 i 8 Dexametasona 40 mg d 1-4 Cisplatí 75 mg/m^2 d1	Gemcitabina 1000 mg/m^2 Oxaliplatí 130 mg/m2 d 2	Ifosfamida 5000 mg/m^2 d2 Carboplatí AUC 5 d2 Etopòsid 100 mg/m^2 d 1-3	1000-1250 mg/m^2
Presentacions	Vial 50 mg	Citarabina vials 100 i 500 mg Cisplatí vials 10, 25, 50 i 100 mg	Gemcitabina vials 200 mg, 1g, 1,5g i 2g Cisplatí vials 10, 25, 50 i 100 mg	Gemcitabina vials 200 mg, 1g, 1,5g i 2g Oxalilplatí vials 50, 100 i 200 mg	Ifosfamida vial 1 g Carboplatí vial 50, 150 i 450 mg Etopòsid vials 100 i 200mg	Vials 200 mg, 1g, 1,5g i 2g
Interval administració	21 dies	21 dies	21 dies	28 dies	21 dies	14 dies
Via d'administració	Infusió intravenosa	Infusió intravenosa	Infusió intravenosa	Infusió intravenosa	Infusió intravenosa	Infusió intravenosa
Insuficiència hepàtica	No estudiat	Citarabina: valorar ajustar dosi si IH	-	-	Ajustar etopòsid si IH.	Precaució si IH greu
Insuficiència renal	No estudiat	Valorar ajust dosi si IR	Cisplatí ajustar si IR	Oxaliplatí ajustar si IR severa	Carboplatí contraindicat si Cl<20ml/min Etopòsid ajustar dosi si IR	Precaució si IR greu
Interacció amb altres fàrmacs	Inhibidors i inductors del CYP3A4	Cisplatí: fàrmacs nefrotòxics	Cisplatí: fàrmacs nefrotòxics	-	Ifosfamida: fàrmacs neurotòxics Carboplatí: fàrmacs ototòxics Etopòsid: inhibidors i inductors CYP3A4.	-
Conservació	Nevera	Tª ambient	Gemcitabina: nevera Cisplatí: Tª ambient	Gemcitabina: nevera Oxaliplatí: Tª ambient	Tª ambient	Nevera
Metabolisme	Hepàtic (CYP3A4, CYP3A5).	Citarabina: hepàtic Cisplatí: no enzimàtic	Gemcitabina: hepàtic i intracel·lular Cisplatí: no enzimàtic	Gemcitabina: hepàtic i intracel·lular Oxaliplatí: plasmàtic	Ifosfamida: hepàtic Etopòsid: hepàtic Carboplatí: plasmàtic	Hepàtic i intracel·lular
Semivida mitja d'eliminació	4-6 dies	Citarabina: 1-3h Cisplatí: 16-53h	Gemcitabina: 0,5-1,5h Cisplatí: 16-53h	Gemcitabina: 0,5-1,5h Oxaliplatí: 16,8h	Ifosfamida: 7h Etoposid: 7h Carboplatí: 6h	0,5-1,5h Metabolit 0,7-12h
Efectes secundaris relacionats	Neuropatia perifèrica, mielosupressió, reaccions infusionals	Mielosupressió, toxicitat pulmonar, ototoxicitat, nefrotoxicitat,	Mielosupressió, toxicitat gastrointestinal	Mielosupressió, toxicitat pulmonar,	Mielosupressió, Cistitis, ototoxicitat, neurotoxicitat	Mielosupressió, toxicitat gastrointestinal i pulmonar
Observacions	Aprovació accelerada per l'FDA	Habitualment 2 cicles previ a condicionament				Tractament pal·liatiu

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

Limfoma de Hodgkin en recaiguda o refractari a tractament previ.

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada

Es disposa de l'informe d'avaluació EPAR de l'EMA i el CDER de l'FDA.

La indicació avaluada se suporta pel següent estudi pivot:

Estudi NCT00848926 (SG035-0003):
- A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma.
  - Younes A et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. 2012 J Clin Oncol 30:2183-2189.

Es troba en marxa el següent estudi de fase 3:

Estudi NCT01100502:
- A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial).

Per l'avaluació de l'eficàcia no es desenvoluparan els assaigs clínics de fase I de cerca de dosi:

Estudi NCT00430846:
- Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies
  - Younes A et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1812-21.

  Aquest assaig inclou 45 pacients, 12 dels quals són tractats amb la dosi de registre. Els pacients presentaven malaltia de Hodgkin en recaiguda o refractària després de quimioteràpia a altes dosis i podien haver rebut un autotrasplantament de progenitors hematopoètics. S'excloïen els pacients que havien rebut un al·lotrasplantament.
  S'obtenen quatre remissions completes (33,3%), dues remissions parcials (16,6%), 5 estabilitzacions de la malaltia (41,6%) i una progressió.

NCT no disponible:
- A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed / refractory CD30-positive hematologic malignancies.
  - Fanale MA et al. Clin Cancer Res. 2012 Jan 1;18(1):248-55.

  Aquest assaig de cerca de dosi no inclou la dosi de registre.

5.2.a Resultats dels assaigs clínics

Younes A et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. 2012 *J Clin Oncol* 30:2183-2189.
Pacients: 102 **Disseny:** fase 2, multicèntric, d'un sol braç i obert. **Tractament:** Brentuximab 1,8 mg/kg cada 3 setmanes fins un màxim de 16 dosis. En cas de toxicitat es podia disminuir la dosi a 1,2 mg/kg o retardar l'administració del fàrmac. **Criteris d'aturada de tractament:** - Progressió de la malaltia - Toxicitat inacceptable

Criteris d'inclusió:

- Limfoma de Hodgkin en recaiguda o refractari després de quimioteràpia a altes dosis, en pacients que hagin estat sotmesos a autotrasplantament de progenitors hematopoètics.
- Presència documentada de cèl·lules de Reed-Sternberg CD30+.
- Malaltia mesurable ≥ 1,5 cm per TC.
- Edat ≥18 anys. (es podia incloure ≥ 12 anys en alguns centres d'EEUU).
- Malaltia amb afinitat per FDG (fluorodeoxy glucosa) mesurada per tomografia d'emissió de positrons (PET).
- ECOG 0-1.
- Recompte absolut de neutròfils ≥1000/µL.
- Recompte de plaquetes ≥50.000/µL.
- Creatinina sèrica ≤ 1,5 vegades per sobre del límit superior de la normalitat.
- ALT i AST ≤ 2,5 vegades per sobre del límit superior de la normalitat.

Criteris d' exclusió:

- Trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics previ
- Tractament previ amb brentuximab
- Insuficiència cardíaca congestiva grau III-IV
- Afectació cerebral o meníngia de la malaltia
- Neoplàsia primària que no ha estat en remissió durant un mínim de 3 anys.
- Qualsevol infecció vírica, bacteriana o fúngica activa de grau 3, durant les dos setmanes prèvies a la primera dosi de brentuximab.
- Tractament amb ≥20mg/d de prednisona o equivalent, durant la setmana prèvia a la primera dosi de brentuximab.
- Embaràs.

Variable primària:

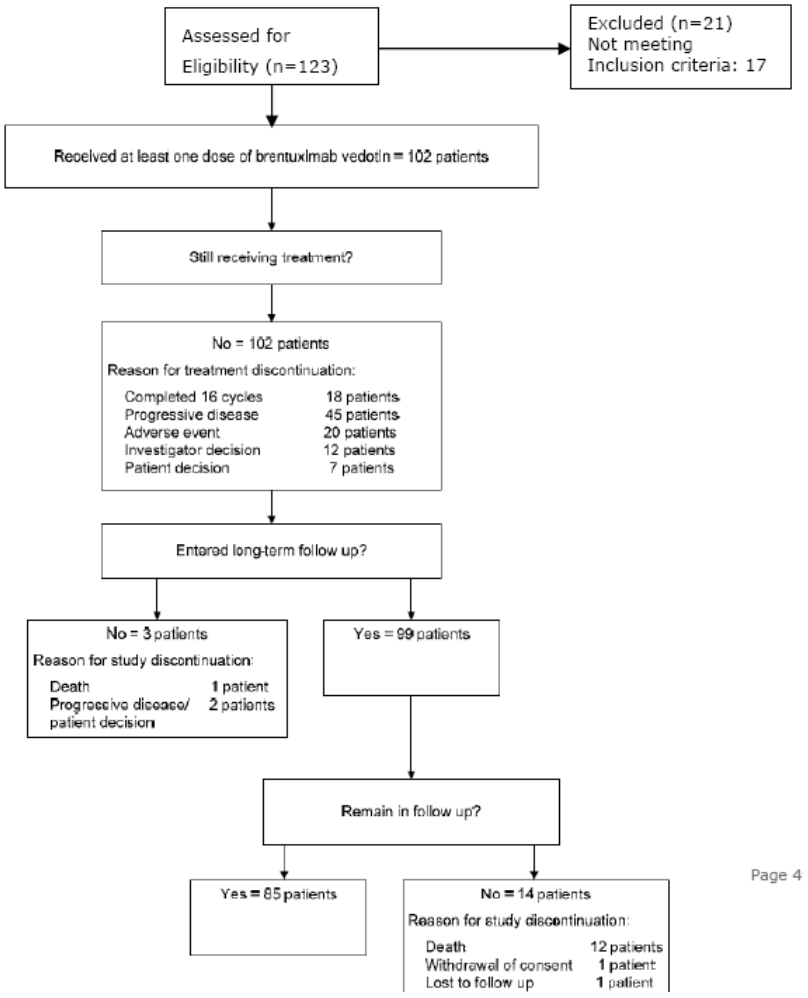
- Taxa de resposta global (resposta completa+resposta parcial) avaluada per un comitè independent

Variables secundàries:

- Durada de resposta.
- Taxa de remissió completa.
- Supervivència lliure de progressió.
- Supervivència global.
- Incidència i gravetat dels efectes adversos.

Tipus d'anàlisi: ITT.

Flux de pacients: veure taula.



Resultats (Data de tall març 2011)		
Variable avaluada a l'estudi	**Taxa de resposta (n)**	**Durada mediana de la resposta Mesos (IC 95%)**
Resposta completa (RC)	33% (34)	NA (10,8 – NA)
Resposta parcial (RP)	41% (42)	3,5 (2,2 - 4,1)[a]
Resposta global (RC+RP)	75% (76)	6,7 (3,6 - 14,8)
Mediana estimada supervivència lliure de progressió (mesos)	5,6 Rang 1,2 -27,3 IC 95% 5,0-9,0	
Mediana estimada supervivència global (mesos) [b]	27 IC 95% 27 – NA	

NA: no assolit; a: dades segons informe CDER; b: Data de tall abril 2012

La resposta al tractament va ser avaluada mitjançant TAC de tòrax, coll, abdomen i pelvis; i també amb PET. Es va determinar l'eficàcia antitumoral fent ús dels criteris revisats de resposta per limfoma maligne (Cheson et al 2007).

Es va fer una anàlisi pels investigadors i es va calcular el grau de concordança entre les dues observacions.

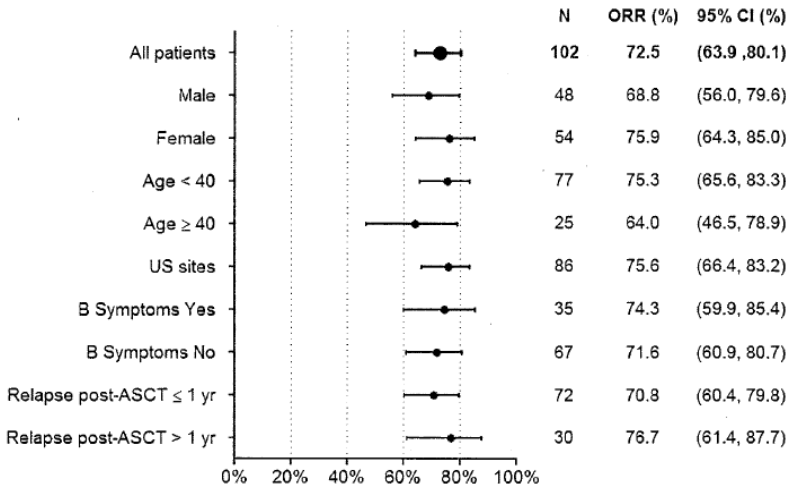
La mediana estimada de supervivència lliure de progressió (SLP) pel comitè independent mitjançant l'anàlisi de Kaplan-Meier va ser de 5,6 mesos (IC95%: 5,0-9,0 mesos) (rang 1,2-27,3 mesos).

Al moment de l'última anàlisi (2 abril 2012), 40 dels 102 pacients inclosos havien mort. La mediana de supervivència global (SG) mitjançant l'anàlisi de Kaplan-Meier no s'havia assolit (IC95%: 27-NA mesos).

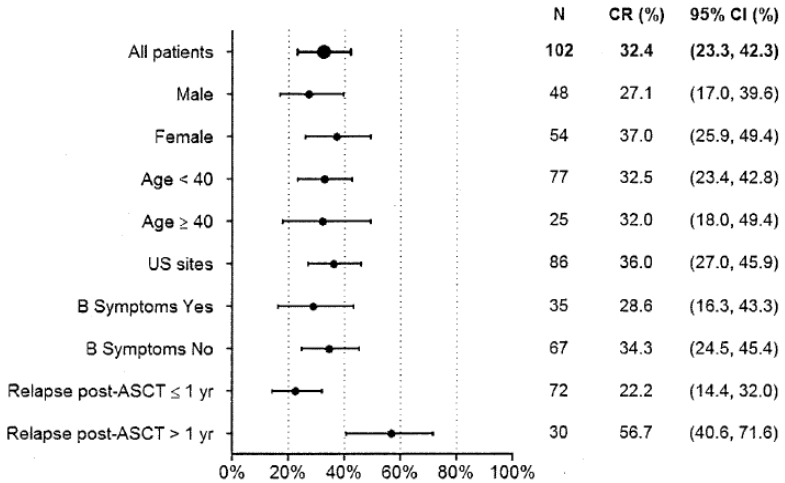
En aquells pacients que havien rebut una quimioteràpia sistèmica prèvia a brentuximab, es va realitzar una anàlisi comparant l'SLP obtinguda entre brentuximab i la quimioteràpia prèvia. Aquesta anàlisi va ser una esmena al protocol realitzada abans de reclutar a cap pacient. S'hi van incloure un total de 57 pacients. La mediana d'SLP amb el tractament previ va ser de 4,1 mesos (IC95% 3,4-4,9) vs 7,8 mesos (IC95% 5,2-9,9) amb brentuximab. Es va fer una anàlisi de correlació de la supervivència entre els dos tractaments i es va obtenir una HR de 0,41 a favor de brentuximab.

Un terç dels pacients presentava simptomatologia B (febre, suors nocturnes o disminució de pes >10%) a l'inici de l'estudi. Amb el tractament, el 77% va experimentar la desaparició d'aquests símptomes. La durada d'aquesta desaparició no ha estat informada.

L'anàlisi de subgrups mostra que els efectes a nivell de taxa de resposta global i de resposta completa eren consistents entre els subgrups de sexe, edat, simptomatologia B, i temps post trasplantament.



Taxa de resposta global: anàlisi de subgrups



Anàlisi de subgrups: taxa de remissió completa

5.2.b Avaluació de la validesa interna i de la utilitat pràctica dels resultats.

Validesa interna

Estudi de fase II, d'un sol braç i multicèntric en pacients amb limfoma de Hodgkin en recaiguda o refractari després de quimioteràpia a altes dosis i que havien rebut un autotrasplantament de progenitors hematopoètics. Un comitè d'avaluació independent va dur a terme l'avaluació de les respostes.

La mediana d'edat va ser de 31 anys (rang 15-77). Només 3 pacients tenien una edat >65 anys. Un 75% dels pacients tenien una edat compresa entre 18-39 anys. La població era majoritàriament d'origen caucàsic.

Un 41% de pacients presentaven un ECOG 0 i un 59% un ECOG 1. El 34% dels pacients, presentaven simptomatologia B a l'inici del tractament amb brentuximab.

Tots els pacients havien rebut prèviament un autotrasplantament de progenitors hematopoètics, i 11 (11,8%) d'aquests n'havien rebut dos. Un 71% dels pacients van presentar recaiguda durant el primer any post-trasplantament, amb una mediana de temps fins a la recaiguda de 6,7 mesos. El 46% de pacients presentaven malaltia d'estadi II. Els pacients amb malaltia d'estadi III i IV van ser 26% i 20%, respectivament. El 58% de pacients presentaven malaltia en recaiguda mentre que el 42% tenien malaltia refractària.

La mediana de tractaments quimioteràpics previs, excloent l'autotrasplantament, va ser de 3,5 (rang 1-13). Tots els pacients havien rebut algun tractament previ que contenia doxorubicina i un 94% bleomicina. El 100% havien rebut vinblastina o vincristina. Un 100% de pacients havien rebut règims amb 2 o més agents alquilants. El 98% de pacients havien rebut etopòsid. L'esquema de tractament més habitual havia estat una primera línia amb ABVD (88%) seguit de tractament amb ICE (ifosfamida, carboplatí i etoposid) per la mobilització de progenitors i condicionament amb BEAM (carmustina, etopòsid, citarabina i melfalà) previ a l'autotrasplantament. La mediana de línies de tractament post-trasplantament va ser d'una línia, un 32% contenien gemcitabina i un 18% vinorelbina.

En l'anàlisi realitzada per l'FDA, hi va haver 6 discrepàncies en la valoració de la resposta al fàrmac (CDER pàg.45). Es van produir violacions del protocol en 41 pacients (40%).. D'aquestes, només 7 estaven relacionades amb la dosi administrada de fàrmac. No obstant, es va considerar que cap d'aquestes afectava a la validesa dels resultats d'eficàcia i de seguretat.

L'anàlisi comparant l'eficàcia de brentuximab amb el tractament previ va ser realitzat per l'investigador i no per un comitè independent, aquest fet podria produir un biaix en la determinació de la progressió.

Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica

Els pacients inclosos a l'assaig presentaven LH CD30+, en recaiguda o refractari després de quimioteràpia a altes dosis i que havien estat sotmesos a un autotrasplantament de progenitors hematopoètics. Cap pacient havia estat sotmès a un al·lotrasplantament. La mediana de tractaments previs sense incloure l'autotrasplantament va ser de 3,5.

A l'informe CDER, es comenta que la definició proporcionada pel laboratori de pacient refractari, no s'ha d'interpretar com a no responedor a totes les línies de tractament. Es va assumir com a pacient refractari a aquell pacient que havia assolit malaltia estable o en progressió a la última

teràpia o a aquell pacient que no havia assolit resposta completa als 3 mesos de l'inici del tractament.

La variable principal va ser la taxa de resposta global. Es considera que aquesta variable és adequada en un assaig de fase II i per a demostrar un benefici clínic en aquesta patologia. Es troba en marxa un assaig fase III en el que la variable principal és SLP i una de les variables secundàries és SG.

Tot i que el tractament en aquests pacients no està estandarditzat, podria haver-se utilitzat com a comparador un dels tractaments utilitzats en el mateix context que brentuximab .

Es considera que les dades d'eficàcia són limitades degut al baix nombre de pacients inclosos a l'estudi. Així mateix, les anàlisis per subgrups s'han d'interpretar amb precaució. Cal reconèixer la dificultat per aconseguir una mostra més elevada de pacients que complissin criteris d'assaig.

La fitxa tècnica de brentuximab aprovada per l'EMA, considera l'administració de 16 cicles de brentuximab com a màxim. No obstant, la mediana de cicles rebuts a l'assaig clínic, va ser de 9, amb una durada mediana de tractament de 27 setmanes. Només 18 pacients (17,6%) van rebre el màxim de 16 cicles de brentuximab.

Tot i no ser una contraindicació del fàrmac, es van excloure els pacients amb insuficiència cardíaca de grau III o IV. S'hauria d'utilitzar amb precaució en aquests tipus pacients degut a la falta d'estudis.

Es van incloure pocs pacients d'edat avançada (3 de 102), en aquest grup de població i en aquesta indicació les dades són limitades.

A l'inici de l'estudi, tots els pacients presentaven un ECOG 0-1.

L'avaluació de la resposta la va dur a terme un comitè d'avaluació independent seguint els criteris modificats de resposta Cheson 2007 per limfomes malignes. Es realitzaven les avaluacions mitjançant TAC als cicles 2, 4, 7, 10, 13 i 16 i a l'inici del tractament; i mitjançant PET als cicles 4, 7 i a l'inici del tractament.

La taxa de resposta global de l'estudi va ser del 75% amb una durada mediana de 6,7 mesos. Les taxes de resposta descrites amb altres tractaments són variables, entre 40 i 89%. No existeix cap tractament estàndard definit i alguns d'aquests estudis inclouen pocs pacients. Les taxes més elevades s'havien obtingut principalment en pacients que havien rebut 1 o 2 tractaments previs, mentre que els pacients de brentuximab havien estat més tractats.

La taxa d'RC obtinguda a l'estudi, va ser del 33% amb una durada mediana de resposta de 20 mesos.

A l'anàlisi de l'FDA es comenta que en el cas de l'RP, la durada excessivament curta d'aquesta (3,5 mesos), fa que representi un benefici clínic molt escàs. Així mateix, consideren que té poc sentit la valoració de la durada de la resposta global, degut a la marcada diferència en la durada de resposta entre els pacients amb RC i RP.

Dels 35 pacients amb simptomatologia B a l'inici de l'estudi, un 77% va presentar millora en la simptomatologia. No obstant, es considera que l'impacte en la simptomatologia no es pot valorar degut a l'absència d'una eina validada per comunicar els resultats en els pacients, així com per tractar-se d'un assaig obert.

L'SLP i l'SG obtingudes a l'assaig tenen un valor limitat, al no haver-hi un braç de tractament comparador. A l'anàlisi predefinida que compara l'eficàcia de brentuximab amb el tractament

immediatament anterior, l'increment d'SLP per brentuximab respecte al tractament previ va ser de 3,7 mesos, amb una HR de 0,41.

El CHMP considera que en els pacients no candidats a trasplantament ni quimioteràpia en combinació, les dades obtingudes semblen suggerir eficàcia, tot i que són necessaris resultats addicionals d'eficàcia i seguretat en aquest subgrup. Existeix també incertesa respecte al nombre de cicles necessaris per tal d'obtenir una resposta duradora o de si els pacients poden arribar a ser curats amb l'administració en monoteràpia de brentuximab.

Rellevància clínica dels resultats

L'eficàcia de brentuximab en LH, únicament ha estat demostrada a nivell de taxa de resposta. No es disposa de dades de supervivència. El benefici comparatiu de brentuximab amb altres alternatives de tractament s'ha establert basant-se en un assaig no controlat i amb les comparacions històriques fetes pel laboratori. No obstant, cal tenir en compte que l'LH és una malaltia rara i el nombre de pacients en recaiguda o refractari serà baix, i això podria justificar el disseny de l'assaig.

Les taxes de resposta global amb brentuximab van ser del 75%. La taxa d'RC va ser del 34% amb una durada de resposta de 20 mesos.

Si el pacient aconsegueix una resposta podria ser candidat a rebre un al·lotrasplantament de progenitors hematopoètics, que pot tenir finalitat curativa.

El perfil de seguretat del fàrmac encara no està del tot establert degut al nombre reduït de pacients i a la limitada experiència en l'ús d'aquest fàrmac. El CHMP considera que cal realitzar un estudi post-autorització de seguretat per tal d'obtenir suficients dades per establir el perfil de seguretat del fàrmac.

L'SLP i l'SG obtingudes a l'assaig tenen un valor limitat, al tractar-se d'un nombre petit de pacients i no disposar un braç comparador. Es troba en marxa un assaig fase III versus placebo (NCT01100502) que té previst incloure 329 pacients amb alt risc d'LH residual després d'haver rebut un autotrasplantament de progenitors hematopoètics en el que la variable principal és SLP i una de les variables secundàries és SG (el primer tall de dades està previst per gener de 2014).

5.2.c Resultats d'assaigs clínics amb altres alternatives terapèutiques

Es disposa de múltiples estudis de fase 2 on s'avalua l'eficàcia de diversos règims de quimioteràpia com a tractament de rescat per l'LH en recaiguda. No obstant, no existeixen comparacions directes entre aquests. No existeix un consens sobre quina és la teràpia d'elecció en cas de recaiguda. A més, alguns d'aquests estudis inclouen un nombre reduït de pacients.

<u>Gemcitabina-Vinorelbina-Doxorubicina liposomal (GVD) (Bartlet et al Annals Oncology 2007)</u>
Tractament de limfoma Hodgkin en recaiguda en pacients trasplantats i no trasplantats.
Estudi de fase I-II per avaluar l'eficàcia de la combinació GVD en pacients en recaiguda a tractament previ.
Es va administrar gemcitabina 1000 mg/m^2, vinorelbina 20 mg/m^2 i doxorubicina liposomal pegilada 15 mg/m^2, en pacients no trasplantats prèviament. En pacients trasplantats es va administrar gemcitabina 800 mg/m^2, vinorelbina 15 mg/m^2 i doxorubicina liposomal pegilada 10 mg/m^2.
Es va incloure 91 pacients, 36 d'ells amb trasplantament previ. D'aquests, la taxa global de resposta va ser d'un 75%, amb una resposta completa d'un 17%. En aquest grup de pacients no es van observar diferències de resposta depenent del nombre de tractaments previs de

quimioteràpia rebuts. La mediana de supervivència en aquests pacients va ser de 3,5 anys. Les toxicitats més importants que van presentar van ser trombocitopènia, leucopènia, neutropènia, mucositis. També es van descriure 3 casos de leucèmia mieloide aguda o de síndrome mielodisplàstica en pacients trasplantats.

IGEV (Santoro et al. Haematologica 2007)

Estudi de fase II on es va estudiar l'eficàcia i seguretat de l'administració de 4 cicles d'IGEV. Es va incloure 91 pacients. La mediana d'edat va ser de 30 anys. El subtipus histològic més freqüent va ser esclerosi nodular. Un 40% de pacients van ser refractaris al tractament previ i la resta van patir una recaiguda. El 77% havien rebut únicament una línia prèvia de tractament. El règims més freqüents havien estat ABVD (42%), VEBEP (32%) i ABVD/MOPP (20%). Quatre pacients havien rebut trasplantament de progenitors hematopoètics.

Es va obtenir una RC en el 54% dels pacients i RP en el 27,5%. El 86% de pacients amb resposta, van rebre quimioteràpia de condicionament seguit d'autotrasplantament de progenitors hematopoètics. L'SG als 3 anys era del 70% i l'SLP del 53%.

El tractament va tenir un perfil de toxicitat acceptable, destacant bàsicament la toxicitat hematològica. La incidència d'efectes adversos de grau 3 o 4 va ser baixa.

Gemcitabina (Santoro et al. J Clin Oncol 2000)

Estudi multicèntric de fase II en el tractament de l'LH refractari o en recaiguda després de tractament previ. Es van incloure 23 pacients, amb una mediana d'edat de 35 anys. Tots els pacients havien rebut un mínim de 2 tractaments previs, 9 havien rebut 3 tractaments i 2 més de 3 tractaments. Tots havien rebut també tractament previ amb radioteràpia. Cap pacient havia rebut un autotrasplantament de progenitors hematopoètics. Es va obtenir una taxa de resposta global de 39% i una taxa d'RC del 9%. La durada mediana de la resposta va ser de 6,7 mesos i la mediana d'SG era de 10,7 mesos. Les toxicitats van ser moderades. Cap pacient va continuar amb tractament de condicionament amb infusió de progenitors hematopoètics.

Vinblastina (Little R et al. J Clin Oncol February 1998)

Estudi retrospectiu que va estudiar els resultats de tots aquells pacients que van presentar una recaiguda després de trasplantament de progenitors hematopoètics i van rebre tractament pal·liatiu amb vinblastina. Es van tractar 17 pacients amb vinblastina a dosis de 4-6 mg/m^2 cada 1 o 2 setmanes, fins a progressió de la malaltia. Un 59% de pacients van presentar resposta, i un 12% del total van presentar RC. Amb una mediana de seguiment aproximat de 20 mesos, la mediana d'SLP i d'SG va ser de 8,3 mesos i 38,8 mesos, respectivament. El fàrmac va ser ben tolerat i els efectes adversos més freqüents van ser neutropènia i febre.

5.4 Avaluació de fonts secundàries

EMA

El laboratori va presentar a l'EMA una anàlisi de l'eficàcia de brentuximab en pacients que no haguessin rebut cap trasplantament de progenitors hematopoètics previ. Les dades es van obtenir d'estudis de fase I/II, d'un estudi que només incloïa pacients japonesos i dels *Named Patient Programmes* (NPPs).

Es disposava de dades de 59 pacients, 41 dels quals havien rebut brentuximab a la dosi utilitzada als estudis pivot. El 64% de pacients elegibles havien rebut com a teràpia de primera línia ABVD. Com a tractament de segona línia el 20% van rebre tractament amb ESHAP i el 18% amb radioteràpia.

La taxa de resposta global (dels 41 pacients amb la dosi aprovada a la fitxa tècnica) va ser del 54%, i la taxa d'RC va ser del 22%, inferiors a les taxes de resposta global i RC obtingudes a l'estudi pivot. Un 19% de pacients van ser candidats a trasplantament després del tractament amb brentuximab. En aquest estudi no es van proporcionar dades suficients d'SG ni d'SLP. Una limitació d'aquest estudi és que no queden definits els mètodes utilitzats per valorar l'eficàcia i els efectes adversos. A més, la població inclosa es considera molt heterogènia i els resultats són encara immadurs.

NICE
A data 28/12/12, brentuximab es troba en procés de preavaluació en aquesta indicació.

Scottish Medicines Consortium (SMC)
A data 28/12/2012, no s'han trobat recomanacions de l'SMC per brentuximab.

The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC-CADTH)
A data 28/12/2012, no s'han trobat recomanacions del CEDAC-CADTH per brentuximab.

United States – Department of Veteran Affairs
Consideren que el fàrmac, tot i no haver demostrat beneficis en termes d'SG i SLP, aporta benefici clínic en base a les taxes de resposta. No existeixen estudis comparatius amb altres alternatives terapèutiques. Consideren rellevant el fet que s'hagi exclòs pacients amb insuficiència cardíaca. També recomanen precaució degut al perfil d'efectes adversos. Com que els pacients inclosos no són una mostra representativa de la població anciana, recomanen precaució en aquest grup.

Guies de pràctica clínica:

NCCN Guidelines (Version 2.2012)
Es considera que els pacients refractaris a la 2a línia de quimioteràpia no han de rebre un trasplantament de progenitors hematopoètics.
Aquells pacients amb malaltia no quimiosensible després d'esquemes de quimioteràpia de segona línia, haurien de rebre tractament amb brentuximab previ al trasplantament. Així mateix, consideren brentuximab com a fàrmac d'elecció independentment de si els pacients són candidats o no a trasplantament posterior, en tots aquells pacients que presentin malaltia en progressió a almenys dos règims de quimioteràpia, o bé, després de quimioteràpia a altes dosis seguit d'autotrasplantament de progenitors hematopoètics.

ESMO (guies 2011)
En general, el tractament d'elecció en pacients amb LH refractari o en recaiguda és la quimioteràpia a altes dosis seguit d'autotrasplantament. Per tal de disminuir la càrrega tumoral s'administren règims de quimioteràpia com DHAP, IGEV, ICE. La guia indica que, el subgrup de pacients de baix risc, en recaiguda després de radioteràpia i dos cicles de quimioteràpia, poden ser candidats a rebre tractament escalat amb BEACOPP. En alguns pacients amb recaiguda tardana localitzada, es podria considerar el tractament de rescat només amb radioteràpia. Es comenta que no existeix un tractament estàndard per aquells pacients en recaiguda després de quimioteràpia més autotrasplantament. En aquells pacients joves i amb malaltia quimiosensible es pot considerar el condicionament de baixa intensitat seguit d'al·lotrasplantament. No obstant, aquesta alternativa es considera que s'hauria de realitzar en l'àmbit d'un assaig clínic.
Com a tractament pal·liatiu, es considera que es poden obtenir bones respostes millorant la qualitat de vida i augmentant la supervivència, amb règims de quimioteràpia que continguin gemcitabina amb o sense radioteràpia. També s'indica que s'estan realitzant diversos estudis amb nous fàrmacs, incloent noves molècules, anticossos monoclonals i immunotoxines.
No es contempla l'ús de brentuximab com a opció terapèutica. Únicament es fa referència al fàrmac com a possible opció terapèutica en un assaig clínic.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2010)
A les guies s'indica que en cas de recaiguda o de malaltia refractària, el tractament s'hauria d'avaluar tenint en compte els factors pronòstics i les característiques basals del pacient. El factor pronòstic més important és la durada de la resposta amb el tractament de primera línia. Altres factors són l'edat, l'estadi de la malaltia a la recaiguda, presència d'anèmia o de simptomatologia B.

El tractament d'elecció consisteix en quimioteràpia convencional en fases primerenques. Una altra alternativa és l'autotrasplantament. Es considera que la quimioteràpia convencional no té capacitat curativa però pot ser una opció vàlida per aquells pacients no candidats a trasplantament. S'indica que no existeixen estudis comparatius entre els possibles règims de quimioteràpia.

Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans sistèmic en recaiguda o refractari

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada

Es disposa de l'informe d'avaluació EPAR de l'EMA i el CDER de l'FDA.

La indicació avaluada se suporta pel següent estudi pivot:

Estudi NCT00866047 (SG035-0004):

- A Phase 2 Open Label Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma
    - Pro B et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma:Results of a Phase II Study. 2012 J Clin Oncol 30(18):2190-6

5.2.a Resultats dels assaigs clínics

Pro B et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma:Results of a Phase II Study. 2012 J Clin Oncol 30(18):2190-6
Pacients: 58 **Disseny:** fase 2, multicèntric, obert, d'un sol braç **Tractament:** Brentuximab 1,8 mg/kg cada 3 setmanes fins un màxim de 16 dosis. **Criteris d'aturada de tractament:** - Progressió de malaltia - Toxicitat inacceptable **Criteris d'inclusió:** - Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans sistèmic refractari o en recaiguda després de tractament quimioteràpic previ. - Registre documentat de l'estat ALK (anaplastic lymphoma kinase) - Presència documentada de malaltia CD30+. - Malaltia mesurable ≥ 1,5 cm per TC. - Malaltia amb afinitat per FDG (fluorodeoxy glucosa) mesurada per tomografia d'emissió de positrons (PET). - No haver rebut trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics durant les 12 setmanes prèvies. - Edat ≥18 anys. (es podia incloure ≥ 12 anys en alguns centres d'EEUU) - ECOG 0-1. - Recompte absolut de neutròfils ≥1000/µL. - Recompte de plaquetes ≥50.000/µL. - Creatinina sèrica ≤ 1,5 vegades per sobre del límit superior de la normalitat. - ALT i AST ≤ 2,5 vegades per sobre del límit superior de la normalitat. **Criteris d' exclusió:** - Trasplantament al·logènic previ - Tractament previ amb brentuximab - Insuficiència cardíaca congestiva grau III-IV - Malaltia cerebral o meníngia - Diagnòstic de limfoma de cèl·lules anaplàstiques cutani, excepte si aquest s'havia transformat en limfoma de cèl·lules anaplàstiques sistèmic. - Qualsevol infecció vírica, bacteriana o fúngica activa de grau 3 durant les dues setmanes prèvies a la primera

dosi de brentuximab.
- Neoplàsia primària que no ha estat en remissió durant un mínim de 3 anys.
- Embaràs o lactància.
- Tractament actual amb algun altre antineoplàstic o fàrmac en investigació.
- Hipersensibilitat a qualsevol component del fàrmac d'estudi.

Variable primària:
- Taxa de resposta global (resposta completa+ resposta parcial) avaluada per un comitè independent.

Variables secundàries:
- Durada de resposta.
- Taxa de remissió completa
- Supervivència lliure de progressió
- Supervivència global
- Taxa de resolució de símptomes B.
- Incidència i gravetat dels efectes adversos.

Tipus d'anàlisi: ITT

Resultats (13 Juliol 2011)		
Variable avaluada a l'estudi	**Taxa de resposta (n)**	**Durada mediana de la resposta Mesos (IC 95%)**
Variable principal		
Resposta global	86% (50)	13,2 (5,7 – NA)
Variables secundàries		
Resposta completa	59% (34)	NA (13 – NA)
Resposta parcial	28% (16)	2,1 (1,3 – 5,7)[a]
Mediana supervivència lliure de progressió (mesos)	14,3 IC95%: 6,9-NA mesos rang 0,8-23,6 mesos	
Mediana supervivència global	NA IC95%: 21,3-NA mesos.	
Taxa de supervivència als 12 mesos	71% IC95%: 57-80	

NA: No assolit; a: Dades d'informe CDER (14 gener 2011)

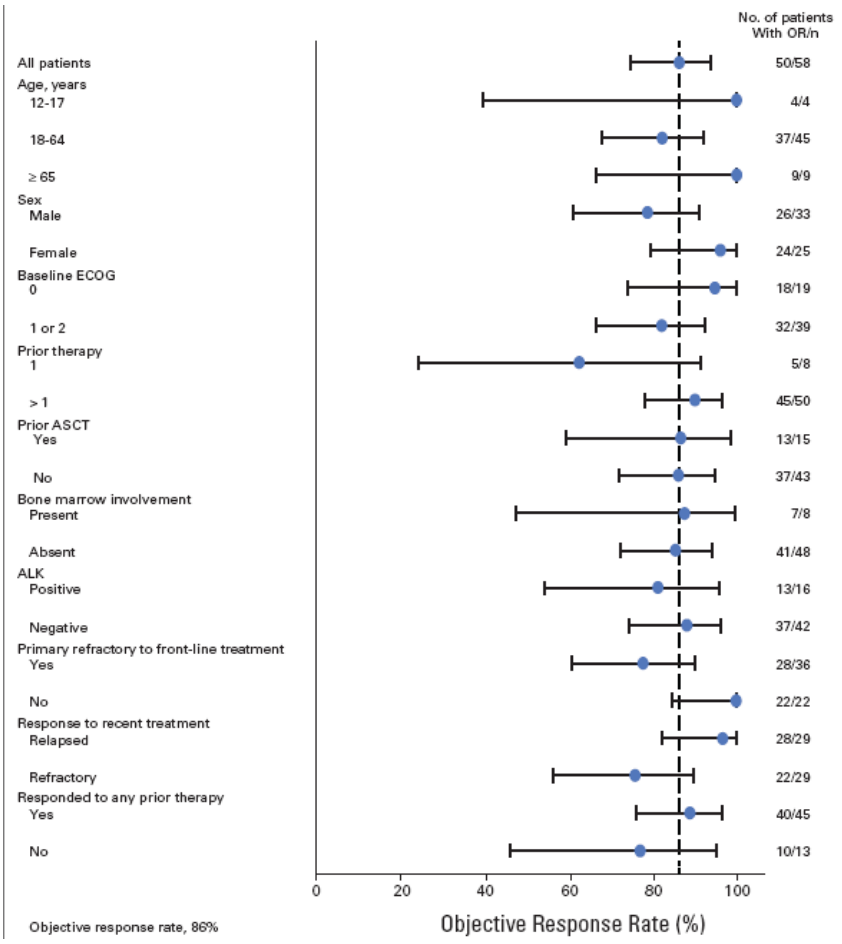
La mediana de temps fins a la resposta va ser de 5,9 setmanes (abans d'un tercer cicle), i la mediana de temps fins a obtenir resposta completa d'11,9 setmanes (abans d'un cinquè cicle). En pacients amb RC, l'SLP mediana va ser de 14,6 mesos. En aquells pacients amb RC i que no van ser candidats a trasplantament, la durada de la resposta va ser de 12,6 mesos, i pels 6 pacients que van ser al·lotrasplantats va ser de 13,2 mesos.

La mediana estimada d'SLP determinada pel comitè independent mitjançant l'anàlisi de Kaplan-Meier, va ser de 14,3 mesos (IC95%: 6,9-NA mesos) (rang 0,8-23,6 mesos).

Al moment de l'última anàlisi (2 abril 2012), 21 dels 58 pacients havien mort. La mediana d'SG mitjançant l'anàlisi de Kaplan-Meier no s'havia assolit (IC95%: 21,3-NA mesos). La taxa estimada de supervivència als 12 mesos va ser del 71% (IC95%: 57-80).

A l'anàlisi realitzada per l'investigador, comparant l'SLP de brentuximab amb el tractament quimioteràpic immediatament anterior a aquest, es va observar una supervivència igual o superior amb brentuximab en el 60% de pacients (14,3 mesos vs 5,9 mesos; HR = 0,48; p <0,001).

L'anàlisi per subgrups no va mostrar que cap subgrup de població presentés millor resposta.



En els pacients amb ALK- la taxa de resposta global va ser del 88% i la taxa d'RC de 52%. Als pacients amb ALK+ la taxa de resposta global va ser de 81% i la d'RC del 69%. La durada de resposta va ser comparable entre pacients ALK- i ALK+.

Dels 17 pacients amb símptomes B a l'inici del tractament, un 82% va experimentar la resolució de la simptomatologia. Dels 15 pacients que presentaven lesions cutànies a l'inici del tractament, el 93% va experimentar una resolució completa, amb una mediana de temps de resolució de 5 setmanes.

5.2.b Avaluació de la validesa interna i de la utilitat pràctica dels resultats.

Validesa interna

Estudi de fase II, no controlat, d'un sol braç i multicèntric, en pacients amb LACG sistèmic refractari o en recaiguda després d'un tractament quimioteràpic previ.

La mediana d'edat va ser de 52 anys, amb un rang de 14-76. Només es van incloure 9 pacients amb edat >65 anys. Hi va haver major proporció d'homes (57%) i la majoria de pacients eren d'ètnia caucàsica. El 72 % dels pacients eren ALK-.

Tots els pacients excepte un (ECOG 2) presentaven un ECOG 0 o 1. La mediana de tractaments previs rebuts va ser de 2 (rang 1-6). El 45% havia rebut tractament previ amb radioteràpia i un 26% havia rebut trasplantament previ amb progenitors hematopoètics. El 29% de pacients presentaven simptomatologia a l'inici del tractament. La meitat de pacients havien presentat recaiguda de la malaltia després del tractament previ, la resta havien estat refractaris.

Tres pacients van ser exclosos de l'anàlisi per protocol. Dos pacients no tenien el subtipus histològic correcte i el tercer no presentava un ECOG adequat segons els criteris establerts pel protocol.

Es va avaluar, com a variable secundària, la taxa de resolució de la simptomatologia en aquells pacients que inicialment presentaven símptomes. Tot i això, es considera que les taxes de resposta en variables reportades per pacients no són avaluables en un estudi d'un sol braç.

Segons l'informe presentat pel laboratori, un 50% de pacients presentaven malaltia refractària. Tal com indica l'informe CDER, la definició utilitzada per la malaltia refractària no és l'acceptada habitualment. La definició utilitzada pel laboratori va ser, pacient que en cas d'haver rebut només una quimioteràpia prèvia, hagués presentat RP, estabilització de la malaltia o progressió de la malaltia com a millor resposta. Si havia rebut més d'una teràpia prèvia, es considerava refractari, si la millor resposta havia estat estabilització de la malaltia o progressió de la malaltia. Es va considerar com a malaltia refractària primària si no s'havia obtingut RC o si s'havia recaigut durant els 3 mesos de la quimioteràpia de primera línia. Segons l'anàlisi del CDER i utilitzant els criteris acceptats, únicament el 19% (11) dels pacients presentaven malaltia refractària. D'onze pacients amb malaltia refractària, 8 van tenir RC. No es poden extreure conclusions del subgrup perquè la mostra de pacients era molt baixa.

El nombre limitat de pacients inclosos a l'estudi dificulta la interpretació adequada de variables temporals (SLP, SG) i la correcta caracterització del perfil de seguretat del fàrmac.

L'anàlisi comparant l'eficàcia de brentuximab amb el tractament previ va ser realitzat per l'investigador i no per un comitè independent, aquest fet podria produir un biaix en la determinació de la progressió.

Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica

Els pacients inclosos a l'assaig presentaven LACG sistèmic CD30+, en recaiguda o refractari després de tractament quimioteràpic previ. No podien haver rebut un autotrasplantament de progenitors hematopoètics en les 12 setmanes prèvies a l'inici del tractament. No havien d'haver estat sotmesos a un al·lotrasplantament. La mediana de tractaments previs rebuts va ser de 2.

Només una quarta part dels pacients havien rebut trasplantament previ, tractament que es podria considerar com una de les opcions terapèutiques d'elecció. La comparació amb el tractament previ sembla suggerir un benefici clínic, tot i que es tracta d'una anàlisi no realitzada per un comitè d'avaluació independent.

La variable principal va ser la taxa de resposta global. Es considera que aquesta variable és adequada en un assaig de fase II i per a demostrar un benefici clínic en aquesta patologia.

Tot i que el tractament en aquests pacients no està estandarditzat, podria haver-se utilitzat com a comparador un dels tractaments utilitzats en el mateix context que brentuximab.

Es considera que les dades d'eficàcia són limitades degut al baix nombre de pacients inclosos a l'estudi. Així mateix, les anàlisis per subgrups s'han d'interpretar amb precaució. Cal reconèixer la dificultat per aconseguir una mostra més elevada de pacients que complissin criteris d'assaig.

Tots els pacients, excepte un, presentaven un ECOG 0 o 1 a l'inici de l'estudi.

La fitxa tècnica de brentuximab aprovada per l'EMA, considera l'administració de 16 cicles de brentuximab com a màxim. No obstant, la mediana de cicles rebuts a l'assaig clínic, va ser de 7,

amb una durada mediana de tractament de 20 setmanes. Només 3 pacients (5%) van rebre el màxim de 16 cicles de brentuximab.

Cal tenir en compte les discordances en la definició de malaltia refractària. Segons el laboratori la meitat dels pacients presentaven malaltia refractària però segons els criteris de l'FDA, més restrictius i que són els habitualment acceptats, només el 20% dels pacients presentaven malaltia refractària.

L'avaluació de l'eficàcia es va fer seguint els criteris revisats de resposta per limfomes malignes (Cheson et al. 2007, JCO 25). La resposta era avaluada per TAC i PET i per l'avaluació clínica d'un oncòleg. Es realitzaven les avaluacions mitjançant TAC als cicles 2, 4, 7, 10, 13 i 16 i a l'inici del tractament; i mitjançant PET als cicles 4, 7 i a l'inici del tractament.

La taxa de resposta global de l'estudi va ser del 86% amb una durada mediana de 13,2 mesos. La taxa d'RC obtinguda a l'estudi, va ser del 59% i la durada mediana de resposta no havia estat assolida en el moment de l'anàlisi.

Dels 17 pacients (29%) amb símptomes B a l'inici del tractament, un 82% va experimentar la resolució de la simptomatologia. Dels 15 pacients que presentaven lesions cutànies a l'inici del tractament, el 93% va experimentar una resolució completa, amb una mediana de temps de resolució de 5 setmanes. No obstant, es considera que l'impacte en la simptomatologia no es pot valorar degut a l'absència d'una eina validada per comunicar els resultats en els pacients, així com per tractar-se d'un assaig obert

Tot i no ser una contraindicació del fàrmac, es van excloure els pacients amb insuficiència cardíaca de grau III o IV. També cal tenir en compte que únicament es van incloure nou pacients d'edat >65 anys, pel que cal precaució en aquest grup de població.

Segons l'informe EPAR, l'impacte clínic dels resultats és incert perquè es tracta d'un estudi d'un sol braç i existeixen alternatives de quimioteràpia que assoleixen resultats semblants. Com que es tracta d'una malaltia rara, l'opció de comparar brentuximab amb altres tractaments de segona línia no sembla factible, i no existeix cap estudi comparatiu de brentuximab amb aquestes alternatives.
Encara no s'ha assolit la mediana d'SG a l'estudi, però en la població d'estudi amb LACG sistèmic, s'ha observat un *plateau* d'SG, que suggereix que les dades d'SG són madures, tot i que encara no se'n poden extreure conclusions.

L'SLP i l'SG obtingudes a l'assaig tenen un valor limitat, al no haver-hi un braç de tractament comparador. A l'anàlisi predefinida realitzada per l'investigador i que compara l'eficàcia de brentuximab amb el tractament immediatament anterior, es va obtenir una SLP de 14,3 mesos vs 5,9 mesos (HR=0,48; p<0,001).

La majoria de pacients inclosos a l'assaig eren ALK-. En una anàlisi de subgrups post-hoc, es va determinar una taxa de resposta global del 88% i una taxa d'RC del 52% en els pacients ALK-. Als pacients amb ALK+ la taxa de resposta global va ser de 81% i la d'RC del 69%. La durada de resposta va ser comparable entre pacients ALK- i ALK+.

Rellevància clínica dels resultats

L'eficàcia de brentuximab en LACG sistèmic, ha estat demostrada a nivell de taxa de resposta. No es disposa de dades de supervivència. El benefici comparatiu de brentuximab amb altres alternatives de tractament s'ha establert basant-se en un assaig no controlat i amb les comparacions històriques fetes pel laboratori. No obstant, cal tenir en compte que l'LACG sistèmic és una malaltia rara i el nombre de pacients en recaiguda o refractari serà molt baix, i això podria justificar el disseny de l'assaig.

Les taxes de resposta global amb brentuximab van ser del 86%. La taxa d'RC va ser del 59% amb una durada mediana de resposta que no s'havia assolit encara en el moment de l'anàlisi.

Cal tenir en compte la possibilitat de que si el pacient respon al tractament amb brentuximab, podria ser candidat a rebre un al·lotrasplantament de progenitors hematopoètics, que pot tenir finalitat curativa.

El CHMP considera que cal realitzar un estudi post-autorització de seguretat per tal d'obtenir suficients dades per establir el perfil de seguretat del fàrmac.

5.2.c Resultats d'assaigs clínics amb altres alternatives terapèutiques

Existeixen pocs estudis clínics aleatoritzats on s'avaluïn les alternatives terapèutiques en LACG sistèmic refractari o en recaiguda. Aquells pacients candidats a trasplantament, poden respondre a esquemes de quimioteràpia utilitzats per limfomes agressius, com ICE, DHAP, ESHAP, GemOx, seguits de l'autotrasplantament. L'experiència es basa en informes de casos o en assaigs de fase II, on s'avalua a pacients amb limfoma no Hodgkin i on la proporció de pacients amb LACG sistèmic era baixa. Les taxes de resposta amb aquests règims varien entre un 40-50%.
En cas de recaiguda post-trasplantament, el tractament tampoc es troba estandarditzat i es disposa de poca poca evidència.

5.3 Avaluació de fonts secundàries

NICE
A data 28/12/12, no s'han trobat recomanacions del NICE per brentuximab.

Scottish Medicines Consortium (SMC)
A data 28/12/2012, no s'han trobat recomanacions de l'SMC per brentuximab.

The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC-CADTH)
A data 28/12/2012, no s'han trobat recomanacions del CEDAC-CADTH per brentuximab.

6. Avaluació de la seguretat.

6.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la freqüència o gravetat).

Cal tenir en compte que les dades de seguretat estan limitades pel número reduït de pacients dels estudis i al disseny d'un sol braç, que no permet fer atribucions dels efectes adversos al fàrmac.

Els efectes adversos més freqüents (>20%) descrits en els dos assaigs van ser neuropatia perifèrica, neutropènia, astènia, nàusees, anèmia, infecció del tracte respiratori superior, diarrea, pirèxia, *rash*, trombocitopènia, tos i vòmits.

L'FDA ha publicat una alerta de dos casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada a la utilització de brentuximab. A nivell mundial 3 de 2.000 pacients tractats amb brentuximab han patit LMP. L'informe EPAR indica, a més, que la incidència de LMP post-trasplantament és de 1,24 casos/any de cada 1.000 post-trasplantats.

La bleomicina és una quimioteràpia freqüentment utilitzada en els protocols d'hematologia. En un assaig clínic amb 25 pacients afectats de LH, l'associació de brentuximab amb bleomicina va causar efectes adversos pulmonars a 10 pacients i 2 van necessitar assistència respiratòria.

6.2-Seguretat: assaigs clínics comparatius

El perfil d'efectes adversos observat va ser consistent entre els dos estudis.

	Limfoma Hodgkin (SG035-0003) N=102 % de pacients			LACGs (SG035-0004) N=58 % de pacients		
Reacció adversa	Qualsevol grau	Grau 3	Grau 4	Qualsevol grau	Grau 3	Grau 4
Sistema sanguini i limfàtic						
Neutropènia	54%	15%	6%	55%	12%	9%
Anèmia	33%	8%	2%	52%	2%	-
Trombocitopènia	28%	7%	2%	16%	5%	5%
Limfoadenopatia	11%	-	-	10%	-	-
Sistema nerviós						
Neuropatia perifèrica sensitiva	52%	8%	-	53%	10%	-
Neuropatia motora perifèrica	16%	4%	-	7%	3%	-
Cefalea	19%	-	-	16%	2%	-
Mareig	11%	-	-	16%	-	-
Alteracions generals i del lloc d'administració						
Fatiga	49%	3%	-	41	2%	2%
Pirèxia	29%	2%	-	38%	2%	-
Calfreds	13%	-	-	12%	-	-
Dolor	7%	-	-	28%	-	5%
Edema perifèric	4%	-	-	16%	-	-
Infeccions						
Infecció del tracte respiratori superior	47%	-	-	12%	-	-
Alteracions GI						
Nàusees	42%	-	-	38%	2%	-
Diarrea	36%	1%	-	29%	3%	-
Dolor abdominal	25%	2%	1%	9%	2%	-
Vòmits	22%	-	-	17%	3%	-
Restrenyiment	16%	-	-	19%	2%	-
Alteracions de la pell						
Rash	27%	-	-	31%	-	-
Pruïja	17%	-	-	19%	-	-
Alopècia	13%	-	-	14%	-	-
Sudoració nocturna	12%	-	-	9%	-	-
Pell seca	4%	-	-	10%	-	-
Alteracions respiratòries, toràciques i mediastíniques						
Tos	25%	-	-	17%	-	-
Dispnea	13%	1%	-	19%	2%	-
Dolor orofaringi	11%	-	-	9%	-	-
Alteracions del teixit musculoesquelètic i connectiu						
Artràlgia	19%	-	-	9%	-	-
Miàlgia	17%	-	-	16%	2%	-
Lumbàlgia	14%	-	-	10%	2%	-
Dolor a les extremitats	10%	-	-	10%	2%	2%
Espasmes musculars	9%	-	-	10%	2%	-
Alteracions psiquiàtriques						
Insomni	14%	-	-	16%	-	-

Ansietat	11%	2%	-	7%	-	-
Alteracions metabòliques i nutricionals						
Disminució de la gana	11%	-	-	16%	2%	-
Disminució de pes	6%	-	-	12%	3%	-

Assaig SG035-0003

La mediana d'exposició a brentuximab va ser de 27 setmanes (rang 3-56). La mediana de cicles de tractament va ser de 9 (rang 1-16).

Els efectes adversos més rellevants de forma global van ser neuropatia perifèrica, neutropènia, reaccions infusionals i un cas de síndrome de Stevens-Johnson.

Els efectes adversos greus (grau 3 o 4) amb més freqüència (>2%) van ser neutropènia, neuropatia perifèrica, trombocitopènia, infeccions i hiperglucèmia.

Es va haver de suspendre el tractament en un 21% de pacients degut a algun efecte advers. La meitat (57%) de les aturades va ser deguda a la neuropatia perifèrica. La resta de pacients van discontinuar el tractament per alteracions hematològiques, artràlgia, dermatitis al·lèrgica, pneumonitis, embolisme pulmonar, síndrome Stevens-Johnson.

Es va haver de retardar alguna dosi en un 47% de pacients degut a efectes adversos. Les raons més freqüents van ser neutropènia (16%), la neuropatia perifèrica sensorial (13%) i la trombocitopènia (4%).

Es va haver de reduir la dosi del fàrmac a 1,2mg/kg en l'11% pacients per efectes adversos. En tots els casos menys un el motiu va ser la neuropatia perifèrica, l'altre va presentar una trombocitopènia. La majoria de reduccions de dosi es van produir entre els cicles 10 i 16.

Es va fer una anàlisi de possibles factors de risc de patir neuropatia perifèrica. Es van identificar dos subgrups amb major risc: pacients >40 anys i pacients amb glucosa plasmàtica en dejú elevada. No obstant, el reduït nombre de pacients limita els resultats d'aquesta anàlisi de subgrups. La neuropatia perifèrica va ocórrer de forma més freqüent en aquells pacients que havien rebut més de 8 cicles de tractament. La mediana de temps fins a l'aparició d'aquest efecte advers va ser de 12,4 setmanes (quatre cicles administrats). Un cop aturat el tractament, un 75% de pacients encara tenien neuropatia. En els controls a llarg termini un 46% de pacients van desenvolupar neuropatia persistent.

Es van comunicar infeccions en un 64% de pacients, la majoria (47%) van ser infeccions del tracte respiratori superior de grau 1 o 2. Es va detectar un augment de la glucosa basal en el 56% dels pacients, va haver-hi un cas de coma diabètic.

Un 14% de pacients van experimentar reaccions infusionals. No es van comunicar casos de reaccions anafilàctiques.

Altres efectes adversos de significació dubtosa van ser hemorràgia gastrointestinal, pneumonitis i embolisme pulmonar.

No es van declarar morts relacionades amb el fàrmac.

Assaig SG035-0004

Van haver-hi 14 discontinuacions de tractaments degut a efectes adversos. La causa més freqüent (n=6) va ser per neuropatia perifèrica.

La dosi va haver de ser retardada per efectes adversos en un 40%. El motiu més freqüent va ser neuropatia sensorial perifèrica (14%) i neutropènia (12%).

En set pacients es va haver de disminuir la dosi per efectes adversos. El motiu més freqüent va ser la neuropatia perifèrica. Dos d'aquests pacients finalment van haver de discontinuar el tractament per efectes adversos.

Trenta-un pacients van experimentar neuropatia de qualsevol grau. Un 14% va presentar efectes adversos neuropàtics de grau 3. Cap va presentar-ne de grau 4. La mediana de temps fins a l'inici dels símptomes va ser de 13,3 setmanes. Es va observar millora en la simptomatologia en el 81% dels pacients i una resolució completa en el 48%. La mediana del temps fins la millora o recuperació va ser de 9,9 setmanes. No es van identificar factors basals associats a un increment de risc.

En un 55% de casos es va reportar neutropènia, no obstant aquesta va ser manejable retardant la dosi, suspenent el tractament o utilitzant factors estimulants de colònies. Va presentar-se hiperglucèmia en el 34% dels pacients, i en el 6% de casos va ser severa.

En 5 pacients va haver-hi reaccions infusionals de grau 1 o 2. Un pacient va presentar síndrome de lisi tumoral després de rebre la primera dosi de brentuximab.

Va haver-hi 6 casos de mort durant els 30 dies després d'haver acabat el tractament amb brentuximab. No es van poder fer atribucions de causa amb certesa.

6.3. Precaucions d'ús en situacions especials

Contraindicacions:

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels seus excipients.

L'ús combinat de brentuximab vedotin i bleomicina causa toxicitat pulmonar.

Reaccions infusionals:

S'han notificat reaccions infusionals immediates i retardades, així com algun cas d'anafilaxi. Cal monitoritzar al pacient durant i després de l'infusió. Si es produeix una reacció infusional es pot reiniciar a una velocitat menor un cop desapareguts els símptomes. Als cicles posteriors caldrà premedicació, que pot incloure paracetamol, un antihistamínic i un corticoesteroide.

Aquestes reaccions són més freqüents i greus en els pacients amb anticossos contra brentuximab.

Als estudis pivotals es va fer una anàlisis de presència d'anticossos contra brentuximab cada 3 setmanes en pacients amb LH o LAC. Aproximadament el 35% de pacients van presentar anticossos contra el fàrmac. D'aquests pacients, la majoria van positivitzar abans de la segona dosi. El 7% presentaven positivitat persistent d'anticossos antitractament i el 62% d'aquests presentaven anticossos neutralitzants.
La presència d'anticossos anti-brentuximab no va estar acompanyada d'una disminució estadísticament significativa de les concentracions sèriques de brentuximab ni va originar una disminució de l'eficàcia de brentuximab. Tot i que la presència d'aquests anticossos no prediu

l'aparició de reaccions infusionals, es va observar una major incidència entre els pacients amb anticossos positius de forma persistent (30%) en comparació amb aquells amb positivització transitòria (12%) o aquells negatius (7%).

Població pediàtrica:
No s'ha estudiat la seguretat i eficàcia de brentuximab en població pediàtrica. Els assaigs clínics únicament van incloure a 9 pacients pediàtrics (>12 anys), número insuficient per determinar si aquest tipus de població presenta una resposta diferent a la del pacient adult.

Pacients d'edat avançada:
No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en pacients de més de 65 anys. No es disposa de dades.

Pacients amb insuficiència renal:
No s'ha estudiat l'efecte de la insuficiència renal en l'eliminació del fàrmac. Els pacients amb insuficiència renal s'han de monitoritzar estretament.

Pacients amb insuficiència hepàtica:
No s'ha estudiat l'efecte de la insuficiència hepàtica en l'eliminació del fàrmac. Els pacients amb insuficiència hepàtica han de ser monitoritzats estretament.

Embaràs:
El fàrmac es considera de categoria D.
No hi ha assaigs en aquest grup de població. No obstant, degut al seu mecanisme d'acció i als estudis en animals, brentuximab pot causar alteracions en el fetus si s'administra a dones embarassades.

Lactància:
Es desconeix si brentuximab s'excreta a través de la llet materna. Degut el risc potencial d'afectar al nadó, s'ha de valorar la suspensió de la lactància o bé del fàrmac.

Fertilitat:
No hi ha estudis de l'efecte de brentuximab en la fertilitat. Els resultats en animals semblen indicar que brentuximab podria afectar la fertilitat.
Es recomana que les dones en edat fèrtil utilitzin dos mètodes anticonceptius durant el tractament amb brentuximab i fins a 30 dies després d'haver acabat el tractament.
En estudis preclínics, el tractament amb brentuximab va originar toxicitat testicular, i podria alterar la fertilitat masculina. S'ha demostrat que la MMAE té propietats aneugèniques. S'aconsella als homes tractats amb aquest fàrmac que no engendrin un fill durant el tractament i fins a 6 mesos després d'haver acabat el tractament.

6.4. Interaccions:

Els estudis in vitro indiquen que MMAE és un substrat i un inhibidor del CYP 3A4. Es recomana la monitorització estreta d'aquells pacients que rebin tractament amb un fàrmac inhibidor potent del CYP3A4.

L'administració concomitant amb ketoconazol, inhibidor del CYP3A4 i de la glicoproteïna P, va augmentar l'exposició d'MMAE en un 73%, incrementant-se el risc de neutropènia.

L'administració concomitant amb rifampicina no va afectar l'exposició de brentuximab, no obstant va disminuir l'exposició d'MMAE en un 31%.

No s'espera que brentuximab alteri l'exposició dels medicaments metabolitzats pels enzims CYP3A4.

7. Àrea econòmica

7.1-Cost tractament/dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Es fa una estimació aproximada de preus, sense tenir en compte l'aprofitament de vials, ni els costos indirectes relacionats amb la malaltia.

Cal tenir en compte que una possible opció terapèutica després de la quimioteràpia serà el trasplantament. No s'ha considerat la despesa derivada d'aquest procediment.

Limfoma de Hodgkin en recaiguda o refractari a tractament previ.

	Brentuximab	GVD	Gemcitabina
PVL (– RD + IVA)	3.021 €	Gemcitabina 69,64 €/vial 2g, Vinorelbina 14,21 €/vial 50 mg Doxorubicina peg-liposomal 326,96 €/vial 20 mg	Gemcitabina 69,64 €/vial 2g
Posologia	1,8 mg/kg/21 dies	Gemcitabina 800 mg/m^2;d 1 i 8 Vinorelbina 15 mg/m^2;d 1 i 8 Doxorubicina peg-liposomal 10 mg/m^2; d 1 i 8	Gemcitabina 1000 mg/m^2
Dosi[1]	126 mg (3 vials)	Gemcitabina 1360 mg d 1 i 8 Vinorelbina 25,5 mg d 1 i 8 Doxorubicina peg-liposomal 17 mg d 1 i 8	1700 mg
Preu del tractament per cicle	9.063 €	821,62 €	69,64€
Preu tractament	81.567 € [2]	4.929,72 € [3]	278,56 € [4]
Preu incremental	81.288 €	4.651 €	referència

[1] Es considera un pes de 70 kg o una SC de 1,7 m^2
[2] Mediana cicles assaig : 9 cicles; el nombre màxim de cicles segons fitxa tècnica és de 16
[3] Mediana cicles GVD: 6 cicles
[4] Mediana cicles gemcitabina: 4 cicles

Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans sistèmic en recaiguda o refractari

La indicació aprovada per l'EMA per brentuximab contempla l'ús del fàrmac en recaiguda o refractarietat de LACG sistèmic després de com a mínim un tractament quimioteràpic, sense que sigui necessari haver rebut un trasplantament previ.

	Brentuximab	DHAP	Gemcitabina
PVL (+IVA – RD)	3.021 €	Cisplatí 7,14 €/vial 50 mg Citarabina 27,68 €/vial 2 g Citarabina 10,81 €/vial 500 mg	Gemcitabina 69,64 €/ vial 2g
Posologia	1,8 mg/kg/21 dies	Cisplatí 100 mg/m2 d1 Citarabina 2g/m2 /12h d2	Gemcitabina 1000 mg/m2
Dosi	126 mg (3 vials)	Cisplatí 170 mg d1 Citarabina 3.400 mg/12h d2	1700 mg
Preu del tractament per cicle	9.063 €	148,78 €	69,64 €
Preu tractament	63.441 € [1]	297,56 € [2]	278,56 € [3]

Preu incremental	63.162 €	19 €	referència

[1] Mediana cicles assaig: 7 cicles, el nombre màxim de cicles segons fitxa tècnica és de 16
[2] Es consideren 2 cicles de tractament
[3] Es considera una mediana de 4 cicles de tractament

7.2-Impacte pressupostari:

La incidència de limfoma de Hodgkin és de 2-2.7 casos/100.000 habitants/any i s'estima que a Catalunya es diagnostiquen uns 150-202 casos nous a l'any. D'aquests, uns 15-20 pacients presentaran recaiguda o refractarietat al tractament inicial i podrien ser candidats a rebre tractament amb brentuximab.

L'impacte pressupostari estimat del tractament amb aquest fàrmac, estimant una mediana de 9 cicles, és d'1.223.505 – 1.631.340 €. Per al càlcul de l'impacte pressupostari cal considerar que alguns dels pacients que presentin resposta a brentuximab seran candidats a rebre un al·lotrasplantament de progenitors hematopoètics.

La incidència de limfoma anaplàsic de cèl·lules grans sistèmic s'estima que és de 0,2 casos/100.000 habitants/any, això suposaria uns 15 casos nous a l'any. D'aquests uns 2-5 pacients hauran presentat recaiguda o refractarietat i podrien ser candidats a rebre tractament amb brentuximab.

L'impacte del tractament amb aquest fàrmac, estimant una mediana de 7 cicles, és de 126.882 – 317.205 €. Per al càlcul de l'impacte pressupostari cal considerar que alguns dels pacients que presentin resposta a brentuximab seran candidats a rebre un al·lotrasplantament de progenitors hematopoètics.

8.- Bibliografia.

- Fitxa tècnica Adcetris®.
- European Public Assessment Report (EPAR) de l'EMA d' Adcetris® 2012 (Procedure No. EMEA/H/C/002315//0000). Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf
- Informe CDER FDA d'Adcetris (19/08/2011) (Medical Review Application number: 125388Orig1s000). Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125388Orig1s000MedR.pdf
- Informe CDER FDA d'Adcetris (19/08/2011) (Medical Review Application number: 125399Orig1s000). Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125399Orig1s000MedR.pdf
- Younes A et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2012, 30(18):2183-2189.
- Pro B et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. J Clin Oncol. 2012 30(18):2190-6.
- VA Pharmacy Benefits Management Services. National Drug Monograph: Brentuximab vedotin (Adcetris). Disponible a: www.pbm.va.gov
- NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Hodgkin Lymphoma. Version 2.2012. Disponible a: http://www.NCCN.org
- Eichenauer DA et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2011; 22 (Supplement 6): vi55–vi58
- Bartlett NL et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol. 2007 Jun;18(6):1071-9
- Santoro A et al. Gemcitabine in the Treatment of Refractory Hodgkin's Disease: Results of a Multicenter Phase II Study. J Clin Oncol 2000; 18:2615-2619