

## Antecedents

- El limfoma o malaltia de Hodgkin és una neoplàsia que afecta el teixit limfàtic. La simptomatologia comprèn el creixement dels nòduls limfàtics, melsa i altres teixits immunitaris, així com febre, pèrdua de pes, fatiga, sudoració nocturna i prujja.
- El tractament inicial comprèn la quimioteràpia i/o la radioteràpia; s'assoleix la remissió fins al 80% dels casos, però les taxes de recaiguda oscil·len entre el 10% i el 40%. El tractament de les recidives i de les formes refractàries inclou també quimioteràpia, seguida d'autotrasplantament de moll de l'ós quan sigui viable.
- Brentuximab vedotina és un anticòs conjugat dirigit a cèl·lules tumorals que expressen el receptor CD30, i que un cop unit i internalitzat allibera intracel·lularment el component vedotina, el qual origina la mort cel·lular apoptòtica. Va ser aprovat el 2012 per l'Agència Europea del Medicament (EMA) per al tractament sistèmic de segona línia en adults amb limfoma de Hodgkin CD30+ en recaiguda o refractari a tractament previ.
- L'autorització de brentuximab vedotina es va basar en les dades d'un assaig clínic en fase II, l'estudi NCT00848926 que en va avaluar l'eficàcia i la seguretat, en comparació a placebo, en limfoma de Hodgkin en recaiguda o refractari després de quimioteràpia a altes dosis, en pacients que hagin estat sotmesos a autotrasplantament de progenitors hematopoètics.<sup>1</sup>
- La variable principal d'eficàcia va ser la taxa de resposta avaluada per un comitè independent. La taxa de resposta global va ser del 75%. La mediana estimada de supervivència global va ser de 40 mesos (IC 95% 28,7-61,9). En una actualització de les dades posterior a l'autorització, la supervivència global als 5 anys va ser del 41% (IC 95% 31%-51%).
- El mes de desembre de 2012, en el marc del Programa d'harmonització, es va avaluar la utilització de brentuximab vedotina per al tractament de pacients adults amb limfoma de Hodgkin CD30+ en recaiguda o refractari a tractament previ. Es va recomanar el seu ús segons criteris clínics en pacients amb Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) 0-2 i  $\leq 65$  anys, candidats a autotrasplantament i amb refractarietat a dues línies de quimioteràpia, o que hagin recaigut després de dues línies de quimioteràpia, o candidats a un al·lotrasplantament. Es recomana un seguiment de la resposta als 3-4 cicles des de l'inici del tractament, i no superar els 8 cicles de tractament.<sup>2-4</sup>

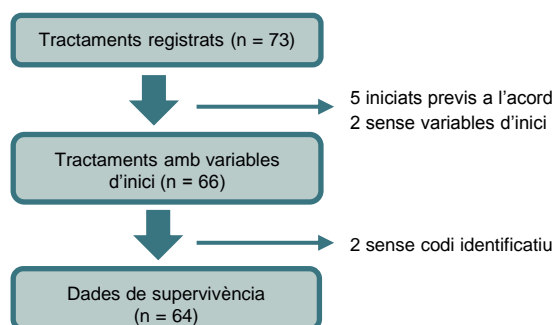
## Metodologia

- S'han seleccionat les dades enregistrades pels prescriptors per als pacients amb limfoma de Hodgkin CD30+ tractats amb brentuximab al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) i inclosos al Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut entre l'1 de gener de 2015 i el 30 de juny de 2018.
- L'estimació del nombre de cicles i la durada del tractament es va fer d'acord amb les dades de facturació.
- La valoració de la resposta es va realitzar a partir de la resposta al tractament segons criteris de Cheson i/o la discontinuació del tractament per transplantament hematopoètic o altres causes.
- Per a l'anàlisi de la supervivència, s'ha fet un creuament de les dades de l'RPT amb el Registre central de persones assegurades (RCA), per obtenir l'estat vital i, en el seu cas, la data de la defunció.
- La despesa del tractament farmacològic es va calcular a partir de les dades de facturació registrades des de l'1 de gener de 2015 fins al 31 de maig de 2018.

## Resultats

- A l'RPT es van registrar 73 pacients en el període estudiat (figura 1). Es van excloure 2 casos que no tenien les variables clíniques d'inici i 5 que havien iniciat el tractament abans de l'establiment de l'acord sobre criteris d'ús del medicament.
- El nombre de pacients avaluats a l'informe ha estat de 66. Per manca d'informació en la identificació creuada, només s'han pogut analitzar les dades de mortalitat i de facturació per a 64 casos.

**Figura 1.** Flux de pacients



\* Un pacient va realitzar dos tractaments en el període de temps avaluat.

- En el moment d'iniciar el tractament, els pacients tenien una edat mitjana (DE) de 45,7 (16,2), i 2 de cada 3 casos tractats van ser homes. Únicament 8 pacients presentaven una edat superior als 65 anys a l'inici del tractament (taula 1).
- La majoria dels pacients tractats tenien un ECOG 0-1 (n = 64; 95%) i un estadi Ann-Arbor III o IV (n = 50; 74%). No es van observar diferències significatives de l'ECOG dels pacients entre homes i dones (taula 2).
- La meitat dels pacients presentaven símptomes clínics típics com febre, sudoració nocturna i pèrdua de pes (n = 33; 49%). Per a aquests paràmetres tampoc es van observar diferències significatives segons el sexe.

## Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- Segons les variables enregistrades, 44 (67%) pacients complien tots els criteris clínics establerts en l'acord d'harmonització.
- Per als 23 casos (34%) d'incompliment, les raons van ser l'edat (n = 3; 4%), l'objectiu de tractament (n = 9; 13%), el nombre de tractaments previs (n = 5; 7%) i la combinació de l'edat i objectiu del tractament (n = 5; 7%) o la combinació

## Dades de seguiment

- S'han analitzat les dades de resposta clínica en 55 pacients (83% del total de pacients).
- En 22 pacients (40% dels enregistrats, 32% dels tractats), s'ha informat una resposta al tractament (completa o parcial, amb o sense trasplantament de progenitors hematopoètics), mentre que en 33 pacients (60% dels enregistrats, 68% dels tractats) s'observa una absència de resposta amb progressió de la malaltia o un empitjorament de l'estat general del pacient. No es van observar diferències de resposta al tractament entre homes i dones (taula 3).
- En 12 pacients (22%) s'ha enregistrat un trasplantament de progenitors hematopoètics després del tractament.

**Taula 1.** Edat i sexe dels pacients tractats

	Dona (N = 22)	Home (N = 44*)	Total (N = 66*)
Mitjana (anys)	42,1	47,5	45,7
Mediana (anys)	41,5	44,5	44
DE (anys)	15,5	16,5	16,2
Rang (anys)	20-83	18-83	18-83
Percentils			
25	32	36	35
50	41,5	44	44
75	52	59	56
< 20 anys (%)	0 (0)	2 (4)	2 (3)
20 - 65 anys (%)	21 (95)	36 (80)	57 (85)
> 65 anys (%)	1 (5)	7 (16)	8 (12)

\* Un pacient va realitzar dos tractaments en el període de temps avaluat.

**Taula 2.** Distribució de l'ECOG basal segons el sexe

	Dona n (%)	Home n (%)	Total n (%)
ECOG 0	11 (50)	20 (44)	31 (46)
ECOG 1	10 (45)	23 (51)	33 (49)
ECOG 2	1 (5)	2 (5)	3 (5)
Total	22 (100)	45 (100)	67 *(100)

\* Un pacient va realitzar dos tractaments en el període de temps avaluat.

- La mediana de tractaments rebuts prèviament a l'episodi actual va ser de 2. En 6 casos es va rebre un tractament previ, en 33 casos dos tractaments, en 17 tres, en 8 quatre i en 1 cinc.

d'edat, objectiu de tractament i nombre de tractaments previs (n = 1; 1%).

- En 55 pacients (83% del total de pacients) s'ha registrat informació de seguiment de dades clíniques, amb 95 seguiments informats. La informació del primer seguiment es va fer als 3-4 cicles segons les recomanacions de l'acord en 40 (73%) d'aquests pacients.

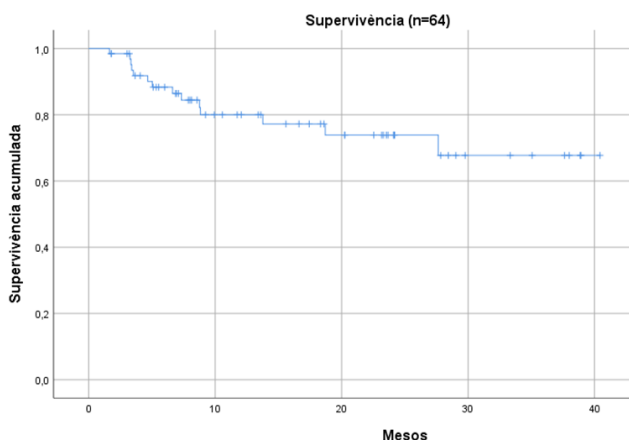
**Taula 3.** Resultats per a l'avaluació principal de resposta al tractament, per sexe

	Dona n (%)	Home n (%)	Total n (%)
Resposta (RC + RP)	8 (40)	14 (40)	22 (40%)
No resposta	12 (60)	21 (60)	33 (60)
Total	20 (100)	35 (100)	55 (100)

RC: resposta completa; RP: resposta parcial, segons criteris de Cheson.

- S'han analitzat les dades de supervivència global per a 64 pacients (97% dels pacients avaluats) (figura 1). D'aquests, 14 pacients (22%) havien mort i 52 continuaven vius en el moment del tall. La mediana de temps de seguiment de la cohort va ser de 12 mesos. No es va assolir el 50% d'esdeveniments, per la qual cosa no es va poder estimar la mediana de supervivència, però l'estimació de la mitjana de SG (IC 95%) va ser de 31,2 mesos (24,1-33).

**Figura 2.** Corba Kaplan-Meier d'estimació de la SG global per a la població analitzada



- Considerant tota la població, sense excloure els casos que manquen variables, es disposa de dades de mortalitat per a 69 dels 73 pacients. La mediana de temps de seguiment per a aquesta cohort va ser de 20 mesos. No es va assolir el 50% d'esdeveniments per poder estimar la mediana de supervivència, i en aquest cas, l'estimació de la mitjana de SG (IC 95%) va ser de 37,5 mesos (32,7-42,4).
- La durada mitjana (DE) del tractament va ser de 4,8 (3) cicles, la mediana (Q25-Q75) de 4 cicles (3-6), i la moda de 4 cicles.
- De 60 tractaments finalitzats, es va enregistrar el motiu de discontinuació en 47 casos (78%). El principal motiu de discontinuació va ser la progressió de la malaltia (n = 24; 51%).

## Despesa i impacte pressupostari

- Des de l'any 2015 s'han registrat entre 16 i 22 pacients nous per any. L'estimació realitzada a l'informe tècnic (amb data de juliol de 2014) era d'uns 15-20 pacients a l'any.
- La despesa total durant el període de temps analitzat ha estat de 2.527.587€ per als 64 pacients dels quals es disposa d'informació, amb una despesa anual aproximada de 722.167 € des de l'any 2015 (taula 4).
- L'estimació realitzada a l'informe tècnic (amb data de juliol de 2014) per a la despesa total anual va ser de 1.223.505 – 1.631.340 €/any, tot considerant una mitjana de 9 cicles de tractament.
- La mitjana de la despesa per pacient dels tractaments amb brentuximab per malaltia de Hodgkin en recaiguda o refractari a tractament previ durant el període 2015-2018 ha estat de 39.494 € (rang: 6.032 € - 144.780 €).<sup>1</sup>

**Taula 4.** Despesa per any.

Any	Despesa (€)	IP (€)	Increment (%)	Nre. pa. nous	Nre. pa. tractats
2015	533.868	-	-	16	16
2016	582.124	+48.256	+9	17	19
2017	998.369	+416.245	+71	22	28
2018*	413.226	-	-	10	18

\*Dades disponibles fins a la facturació de maig de 2018.

## Anàlisi per centres

- Existeixen 13 centres amb algun tractament enregistrat a l'RPT. Tres centres tenen dades de resultats en salut per a 10 pacients o més, i han concentrat el 53% dels pacients facturats i contribueixen al 52% de la informació sobre SG analitzada.
- En aquests 3 centres les dades de compliment global dels criteris d'indicació varien entre 57% i 100%, la taxa de resposta varia entre 30% i 56% i la despesa mitjana per pacient entre 32.355 € i 41.365 €.
- La interpretació d'aquests valors ha de considerar que no es disposa de dades sobre variabilitat en la gravetat, complexitat i comorbiditats dels casos en cada centre.

## Comparació de les dades de l'RPT amb les dades publicades

- La població inclosa a l'RPT era més gran, amb un estat funcional similar i amb una prevalença de símptomes clínics típics superior (49%) que la de l'assaig clínic pivot (34%) (taula 5).
- La mediana (rang) de tractaments previs a l'assaig pivot va ser de 3,5 (1-13), la qual és superior als 2 tractaments (0-5) dels pacients registrats a l'RPT. A més, tots els pacients de l'assaig havien rebut un trasplantament previ, comparat amb un 31% a l'RPT (taula 5).
- La durada del tractament a l'RPT ha estat inferior a la de l'assaig (taula 5).
- El percentatge de resposta reportat a l'RPT (21% del total, 40% dels enregistrats) és inferior a les respostes observades a l'assaig clínic pivot (74%) (taula 6).
- L'estimació de la mediana de supervivència global no s'ha assolit amb els pacients inclosos a l'RPT.

**Taula 5.** Comparació de les característiques basals dels pacients registrats a l'RPT amb les dels pacients de l'assaig pivot

Característiques basals	Pivot	RPT
N	102	67*
Edat (mediana)	31	44
Homes (%)	48 (47%)	45 (67%)
ECOG		
0	42 (41%)	31 (46%)
1	60 (59%)	33 (49%)
2	-	3 (5%)
Presència símptomes B	35 (34%)	33 (49%)
Nre de tractaments previs	3,5	2
Trasplantaments previs	102 (100%)	21 (31%)
Durada (mediana cicles)	9	4**

**Taula 6.** Comparació dels resultats dels pacients registrats a RPT amb les dels pacients de l'assaig pivot

Resultats en salut	Pivot	RPT
Resposta completa	35 (34%)	3 (5%)
Resposta parcial	41 (40%)	11 (16%)
Malaltia estable	22 (22%)	1 (2%)
Progressió de la malaltia	3 (3%)	23 (34%)
No avaluable	1 (1%)	29 (43%)
SG (mesos)	22,4	NA

NA: No aplica.

\*Un pacient va realitzar dos tractaments en el període avaluat.

\*\*Dades estimades segons facturació.

## Conclusions

- De 73 pacients tractats amb brentuximab vedotina i registrats a l'RPT entre gener de l'any 2015 i maig de 2018, 66 tenien registrada la informació mínima sobre la indicació, amb una edat mitjana (DE) de 45,7 (16,2) anys, dels quals 44 (67%) són homes i 22 (33%) dones.
- Els criteris establerts en el dictamen (edat, ECOG, número de línies prèvies, objectiu de tractament) s'han complert en 44 pacients (66%).
- La durada mitjana del tractament (DE) va ser de 4,8 (3) mesos i la mediana (Q25-Q75) de 4 cicles (3-6). La mediana de temps de seguiment (IC 95%) de la cohort analitzada va ser de 12 mesos (5,9 a 23,6 mesos).
- En els 55 casos avaluables per resultats, el percentatge de pacients amb resposta al tractament (definida com a resposta completa o parcial) va ser del 40% (n = 22).
- El període de seguiment dels pacients és curt, per la qual cosa no s'ha pogut fer una estimació de la mediana de supervivència global. L'estimació de la mitjana de supervivència global ha estat de 31,2 mesos (IC 95% 24,1-33).
- Des de l'any 2015 s'han tractat al voltant de 19 nous pacients anuals amb una despesa anual en torn a 722.167 €. La despesa total acumulada en brentuximab des de 2015 ha estat de 2.527.587 €.
- S'han fet tractaments en 13 centres, i 3 centres tenen més de 10 casos amb seguiment informat; en aquests la taxa de resposta varia entre el 30 i 56% i el cost per pacient entre 32.355 € i 41.365 €.

## Bibliografia

- Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ 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 30:2183-89. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646316/>
- Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de brentuximab vedotina en el tractament sistèmic en adults amb limfoma de Hodgkin CD30+ en recaiguda o refractari a tractament previ. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/brentuximab-LH/informe\\_brentuximab\\_LH\\_LACG.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/brentuximab-LH/informe_brentuximab_LH_LACG.pdf)
- Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre brentuximab vedotina en el tractament sistèmic en adults amb limfoma de Hodgkin CD30+ en recaiguda o refractari a tractament previ. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/brentuximab-LH/dictamen\\_brentuximab\\_LH.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/brentuximab-LH/dictamen_brentuximab_LH.pdf)
- Variables d'inici i seguiment clínic requerides pel Registre de pacients i tractaments MHDA del CatSalut en relació amb l'ús brentuximab vedotina en el tractament sistèmic en adults amb limfoma de Hodgkin CD30+ en recaiguda o refractari a tractament previ. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/brentuximab-LH/variables\\_brentuximab\\_LH.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/brentuximab-LH/variables_brentuximab_LH.pdf)

---

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Jan Thomas De Pourcq, Miriam Umbria, Jose Expósito, Marta Roig, Montse Gasol, Anna Feliu, Alba Prat, Antoni Vallano i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

**Informe d'avaluació de resultats de brentuximab vedotina en el tractament sistèmic en adults amb limfoma de Hodgkin CD30+ en recaiguda o refractari a tractament previ. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018**



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>