

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT/V1/46/2022/V2/29012024/V3/29042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de brentuximab vedotina (Adcetris®) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD)

Fecha de primera publicación: 07 de junio de 2022

Fecha de segunda publicación: 29 de enero de 2024

Fecha de tercera publicación: 29 de abril de 2024

Índice

Introducción.....	1
Brentuximab Vedotina (Adcetris®).....	2
Farmacología.....	3
Farmacocinética.....	4
Eficacia.....	4
Estudio ECHELON-1.....	4
Seguridad.....	6
Discusión.....	10
Guías.....	12
Conclusión.....	12
Referencias.....	14
Grupo de expertos.....	16
Anexo.....	17

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) constituye el 10% de los linfomas. Su incidencia en EE. UU. es de 2,6 casos por 100,000 habitantes y año, con una mayor incidencia en varones ($2,9/10^5$) que en mujeres ($2,3/10^5$) (1). En Europa la incidencia es de $2,44/10^5$ con 12158 casos nuevos por año (2). Su incidencia se ha reducido en promedio un 1,6% por año entre 2010 y 2019 (1). La edad media al diagnóstico es de 39 años, con un patrón bimodal: el mayor pico de incidencia se da en adultos jóvenes (20-34 años), grupo que supone el 30,8% del total de casos de nuevo diagnóstico, y un segundo pico en mayores de 55 años que constituye el 31,6% de total de casos (1).



Los linfomas de Hodgkin se dividen principalmente en 2 grupos histológicos (3): el 95% de los casos son linfoma Hodgkin clásico (LHc), y el 5% de los casos son LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN). A su vez dentro del LH clásico (LHc) se incluyen 4 subtipos: esclerosis nodular (60-70%), celularidad mixta (20-30%), depleción linfoide (<1%), y rico en linfocitos (5%).

Es importante distinguir entre LHc y LHPLN desde varios puntos de vista, entre ellos el terapéutico. El LHc, se caracteriza por la presencia de células de Hodgkin y Reed–Sternberg que son positivas para CD30 y CD15, y en <40% de los casos positivas para CD20. En cambio, en el LHPLN no hay células de Hodgkin y Reed–Sternberg de morfología típica, y las células tumorales son CD15 y CD30 negativas en la inmensa mayoría de los casos, y generalmente CD20 positivas. Esto tiene implicaciones de cara a la inmunoterapia a emplear (anticuerpos monoclonales anti-CD30 o anti-CD20). En general, solo los LHc, y no los LHPLN son subsidiarios de tratamiento con brentuximab vedotina (BV).

La respuesta al tratamiento en el LH se evalúa según los criterios del IHP (*International Harmonization Project*) (4), actualizados recientemente (5) y se clasifican en respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) o enfermedad en progresión. Para la valoración del PET-TAC se utiliza la escala de 5 puntos de Deauville (6). Cuando se usa inmunoterapia, conviene revisar las respuestas de acuerdo a las salvedades del grupo LYRIC (7).

El LH es una enfermedad con altas tasas de curación, con una supervivencia a 5 años del 89,1% para los pacientes diagnosticados en el periodo 2011-2018. La supervivencia a 5 años en los pacientes diagnosticados con estadio IV es del 79,8%. Se ha objetivado un aumento de supervivencia a 5 años de un 4% anual entre 2011-2020 (1).

El tratamiento de primera línea para el LHc es la quimioterapia asociada en casos determinados a radioterapia local. No tiene indicación la consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), autólogo ni alogénico, en los pacientes en primera remisión completa (8).

Tras el diagnóstico de la enfermedad, el tratamiento inicial se realiza en función del estadio (precoz vs avanzado), de los factores pronósticos y de la presencia o ausencia de enfermedad voluminosa. El índice pronóstico para estadios avanzados más empleado es el *International Prognostic Score* (IPS) de Hasenclever (9), aunque apenas se usa para seleccionar el tratamiento. Los pacientes se clasifican en 3 grupos de cara al tratamiento de primera línea: estadios precoces (I-II) con pronóstico favorable; estadios precoces (I-II) con pronóstico desfavorable; y estadios avanzados (III-IV). De forma resumida, los estadios precoces se tratan con un número de ciclos de poliquimioterapia acortado (2-4 ciclos) en combinación con radioterapia limitada a campos afectos (*Involved-Field Radiation Therapy*) con 20-30 Gy o radioterapia limitada a sitio afecto (ISRT, *involved-site radiotherapy*), y los estadios avanzados con un mayor número de ciclos de poliquimioterapia, reservando la radioterapia para casos con enfermedad voluminosa inicial o enfermedad residual tras la quimioterapia. Otra opción es optar por estrategias de tratamiento guiado por PET que permiten escalar o desescalar el tratamiento en función del resultado del PET tras el segundo ciclo (10-12).

Actualmente, los regímenes de poliquimioterapia más empleados en primera línea de tratamiento son el ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) y en menor medida el BEACOPP escalado (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, y prednisona), si bien este último tiene elevada toxicidad.

Brentuximab Vedotina (Adcetris®)

Brentuximab vedotina (BV) (Adcetris®) está indicado para pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD). Está designado como medicamento huérfano por esta indicación (13). Además tiene otras indicaciones en LH que no son objeto de este informe:

- Para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM).
- Para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario después de TACM o después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el TACM o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

También tiene otras indicaciones en linfoma anaplásico de células grandes sistémico y linfoma cutáneo de células T.

La posología recomendada para el tratamiento con LHc sin tratamiento previo en combinación con quimioterapia AVD es:

- 1,2 mg/kg de BV administrados en perfusión intravenosa durante 30 min en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos. Si el peso del paciente supera los 100 kg, el cálculo de la dosis debe realizarse en función de 100 kg. Se recomienda profilaxis primaria con apoyo de factores de crecimiento (G-CSF), desde la primera dosis, para todos los pacientes adultos con LH sin tratamiento previo que reciben una terapia combinada.
- En caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada de grado 2, se debe reducir la dosis a 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas. En caso de neuropatía periférica sensorial o motora, nueva o agravada, de grado 3, se deberá aplazar el tratamiento hasta disminución de la toxicidad a un grado ≤ 2 y reiniciar luego con una dosis reducida de 0,9 mg/kg, hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas. Si la neuropatía es de grado 4, se debe interrumpir el tratamiento con BV.
- Empleo en insuficiencia renal o con insuficiencia hepática moderada o grave: Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben ser vigilados estrechamente. Se debe evitar el uso de brentuximab vedotina en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada o grave. La dosis de inicio para pacientes con insuficiencia hepática leve es de 0,9 mg/kg.

Farmacología

Brentuximab vedotina (BV) (ADCETRIS®) es un anticuerpo conjugado (ACC), formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 quimérico recombinante (inmunoglobulina G1) que se une de forma covalente mediante una molécula puente al agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE). El LHc entre otros linfomas, expresa el CD30 como un antígeno de superficie en las células malignas. La expresión de CD30 en las células tumorales del LH es independiente de cualquier característica clínica o biológica de la enfermedad.

El CD30 se expresa de forma limitada en células normales, restringiéndose a linfocitos B y T activados, débilmente en monocitos activados y eosinófilos, pero no se expresa en las células de sangre periférica ni en órganos sólidos, lo que le hace una diana atractiva.

Mecanismo de acción: BV se une a las células tumorales que expresan CD30 en su superficie. Tras su unión, el complejo se internaliza y la molécula MMAE se libera del anticuerpo monoclonal mediante una degradación proteolítica de su unión por proteasas lisosómicas. Una vez liberado, la molécula MMAE se une a la red de microtúbulos de la célula dando lugar a la detención del ciclo celular y muerte apoptótica de la célula tumoral. Además de este mecanismo de acción, el BV podría también ejercer su efecto antitumoral mediante otros mecanismos (14).

Farmacocinética

Las características farmacocinéticas en plasma y suero de la MMAE y ACC respectivamente tras la administración de BV en combinación con AVD fueron similares a las observadas en la monoterapia (15). La administración concomitante de BV no ejerció ningún efecto en la exposición de AVD (15).

La farmacocinética de BV en combinación con AVD se evaluó en 661 pacientes del estudio de fase 3 ECHELON-1 (15). Un análisis de datos de farmacocinética poblacional indicó que la farmacocinética de BV en combinación con AVD es consistente con la obtenida con monoterapia.

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

Eficacia

Estudio ECHELON-1

Diseño

El estudio ECHELON-1 (16) consistió en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, en fase III, abierto, en 1334 pacientes adultos (≥ 18 años) con LHC avanzado (estadio III-IV, según la clasificación de Ann Arbor) sin tratamiento quimio o radioterápico previo, tratados de forma aleatorizada (1:1) con dos esquemas de tratamiento: combinación BV-AVD (brentuximab vedotina, doxorubicina, vinblastina y dacarbazina) o ABVD. De los 1334 pacientes, 664 fueron aleatorizados en el grupo de tratamiento de BV+ AVD y 670 fueron aleatorizados en el grupo de ABVD. Se estratificaron en función del índice pronóstico IPS (9) en 3 grupos de riesgo (bajo (0-1), intermedio (2-3), y alto (4-7)) y la región (América, Europa, Asia). Los pacientes tenían que tener un ECOG ≤ 2 , y una función medular, hepática y renal adecuadas, definidas en el ensayo. Fueron excluidos los pacientes con neuropatía sensitiva o motora, los pacientes con linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular y aquellos con condiciones cardiovasculares definidas en el protocolo (fracción de eyección ventricular de $< 50\%$, infarto de miocardio en los 2 años anteriores, insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA, arritmias incontroladas o angina no controlada).

Se trató a los pacientes los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días, con un máximo de 6 ciclos, con BV-AVD (1,2 mg/kg de BV administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos, 25 mg/m² de doxorubicina, 6 mg/m² de vinblastina y 375 mg/m² de dacarbazina), o con ABVD (25 mg/m² de doxorubicina, 10 UI de bleomicina/m², 6 mg/m² de vinblastina y 375 mg/m² de dacarbazina).

Se consideró que el CD30 era positivo a nivel inmunohistoquímico cuando eran positivos $\geq 20\%$ de los linfocitos. En $< 1\%$ de los casos estudiados el CD 30 fue negativo.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión modificada (SLPm) evaluada por un comité de revisión independiente. La SLPm se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, fallecimiento, o progresión modificada (definida como ausencia de respuesta completa tras completar el tratamiento de primera línea, y que obligue a iniciar otra terapia antineoplásica). El momento de la progresión modificada fue la fecha del primer PET *scan* tras completar el tratamiento de primera línea en la que se muestre que no hay una respuesta completa (RC), que se determina con una puntuación de ≥ 3 en la clasificación de Deauville.

El objetivo secundario principal fue la supervivencia global.

Las respuestas se evaluaron según los criterios del IHP (*International Harmonization Project*) (4).

El análisis final para la variable principal (SLPm) se planificó para el momento en que se produjesen 260 eventos, lo que se estimó que sucedería aproximadamente 24 meses después de que el último paciente fuese aleatorizado. Para la variable secundaria clave (SG), se planificaron 2 análisis: un análisis intermedio en el momento del análisis final para la variable principal y un análisis final cuando se produjesen 112 fallecimientos, lo que se esperaba que ocurriese aproximadamente tras 5 años de seguimiento.

Resultados

No hubo diferencias significativas en las características de los pacientes y la enfermedad entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 36 años (extremos 18-83), siendo el 34% de los pacientes mayores de 45 años. Los pacientes \geq 60 años fueron 13% en el grupo BV-AVD vs. 15% en ABVD; el 64% estaban en estadio IV y el 62% tenían afectación extraganglionar.

Número de ciclos e intensidad de dosis:

- La mediana del número de ciclos recibidos fue de 6 (intervalo de entre 1 y 6 ciclos), sin diferencias entre ambas ramas.
- La intensidad de dosis fue similar para BV-AVD y ABVD.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla A1.

Objetivo primario del estudio (SLPm):

Los resultados de la población por intención de tratamiento (ITT) mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la SLPm para BV+ AVD, con un HR estratificado de 0,770 (IC del 95%, 0,603-0,983, $p=0,035$). Con una mediana de seguimiento de 24,6 meses, la proporción de pacientes con SLPm a los 2 años fue 82,1% (IC 95%: 78,8-85,0) en el grupo BV+AVD y de 77,2% (IC 95%: 73,7-80,4) en el grupo de ABVD ($p=0,035$) (Figura A1).

El resultado del análisis de subgrupos pre-especificado para la SLPm se muestra en la Figura A2; en general, los resultados del análisis de subgrupos son consistentes con los obtenidos en la población ITT. Los pacientes con enfermedad en estadio IV (HR=0,711; IC 95%: 0,529-0,956) o enfermedad extranodal (HR=0,699; IC 95%: 0,518-0,943) parecen experimentar un mayor beneficio de A+AVD en comparación con la población ITT, mientras que los pacientes en estadio III (HR=0,922; IC 95% 0,599-1,419) tuvieron peores resultados. Sin embargo, la falta de interacción entre subgrupos impide resaltar un subgrupo frente a otro para los diferentes factores estudiados, por lo que las diferencias observadas pueden ser debidas al azar.

Tratamientos de rescate: Menos pacientes en el grupo BV-AVD recibieron tratamientos de rescate posteriormente, comparado con el grupo ABVD. En la población ITT, el 10% de los pacientes tratados con BV-AVD ($n = 66$) y el 15% de los pacientes de ABVD ($n=99$) recibieron posteriormente un tratamiento de rescate de quimioterapia (reducción relativa de riesgo 33%); además, el 5% ($n=36$) de los pacientes de BV-AVD y el 8% ($n=54$) de los tratados con ABVD recibieron quimioterapia en altas dosis y trasplante. **Calidad de vida** (medido mediante el *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item Questionnaire* o EORTC-QLQ-C30): no mostró diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento (15).

El estudio ECHELON-1 tiene planeado una extensión del seguimiento de los pacientes a 10 años que valorará a largo plazo la seguridad, la supervivencia global y subsiguientes tratamientos y su respuesta.

Resultados de seguimiento a 6 años

El análisis final de la supervivencia global estaba planificado cuando se produjesen 112 muertes, lo que se esperaba que ocurriese aproximadamente a los 5 años de seguimiento. Sin embargo, este número de fallecimientos no se alcanzó en el tiempo previsto; por lo que, tras una consulta con agencias reguladoras, se llevó a cabo un análisis intermedio cuando se habían producido 103 muertes, tras una mediana de seguimiento de 73,0 meses (IC95%: 72,3-73,6) (17, 18).

Tras aproximadamente 6 años de seguimiento, se habían producido en total 39 fallecimientos en el grupo BV-AVD y 64 en el grupo ABVD (HR=0,59; IC95%: 0,40-0,88; p=0,009). La tasa de SG a los 6 años fue del 93,9% (IC95%: 91,6-95,5) en el grupo BV-AVD y del 89,4% en el grupo ABVD (figura A3). Los resultados del análisis por subgrupos son consistentes con los resultados en la población global. El efecto sobre la supervivencia global parece más beneficioso en los pacientes menores de 60 años, los pacientes en estadio IV, los de IPS de alto riesgo y los de la región de Norteamérica, mientras que la supervivencia parece menor entre los pacientes ≥ 60 años, las mujeres y los pacientes con IPS de bajo riesgo; sin embargo, los intervalos de confianza solapan ampliamente y las diferencias observadas no son significativas (figura A4).

Los resultados de SLP (evaluada por el investigador) a los 6 años de seguimiento fueron consistentes con los resultados de la variable principal del estudio, con tasas de SLP del 82,3% en el brazo BV-AVD y del 74,5% en el brazo ABVD (HR=0,68; IC95%: 0,53-0,86). En general, los resultados del análisis de subgrupos de SLP a 6 años fueron consistentes con el análisis principal, incluyendo el subgrupo de pacientes en estadio III (HR=0,60; IC 95%: 0,39-0,93) (17).

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis descriptivo de la SG utilizando datos con mediana de seguimiento de más de 7 años para la SG. En el caso de la población ITT, se registró una proporción inferior de muertes entre los pacientes aleatorizados a BV-AVD (44 muertes, 7%) en comparación con las registradas entre los pacientes aleatorizados a ABVD (67 muertes, 10%) (HR=0,61; IC 95%: 0,414-0,892). Se registraron proporciones similares de muertes entre los pacientes en estadio III aleatorizados a BV-AVD (20 muertes, 8%) y los aleatorizados a ABVD (20 muertes, 8%) (HR=1,00; IC 95%: 0,540-1,866), mientras que entre los pacientes en estadio IV, se registró una proporción inferior de muertes entre los pacientes aleatorizados a BV-AVD (24 muertes, 6%) con comparación con las registradas entre los pacientes aleatorizados a ABVD (46 muertes, 11%) (HR=0,48; IC 95%: 0,291-0,784) (18).

Seguridad

Los datos de seguridad de brentuximab vedotina en combinación con quimioterapia se basan en el estudio pivotal ECHELON-1 fase III, (16), y en un ensayo fase I (SGN35-009) con 51 pacientes (26 con BV-AVD, 25 con BV+ABVD).

Ensayo ECHELON-1

La población de seguridad analizada consistió en aquellos pacientes que habían recibido al menos una dosis de quimioterapia: 662 pacientes en el grupo BV-AVD y 659 en ABVD.

En este estudio no se detectaron nuevos riesgos o toxicidades asociados al uso de BV.

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

La incidencia de náuseas/vómitos y uso de medicación antiemética fue similar en ambos grupos.

Las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento se produjeron en el 36% de los pacientes del grupo BV-AVD y en el 19% del grupo ABVD. Entre ellas las más frecuentes fueron (BV-AVD vs ABVD): neutropenia febril (17% vs 7%), pirexia (7% vs 4%), neutropenia (3% vs <1%), y neumonitis (<1% vs 2%).

Toxicidad pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial)

Fue más frecuente en el grupo de ABVD.

- grado ≥ 3 ocurrió en <1% en el grupo BV-AVD (5 pacientes) y en el 3% en el de ABVD (21 pacientes). En el grupo ABVD hubo 11 casos fatales y ninguno en BV-AVD.
- Fue motivo de discontinuación del tratamiento en <1% de los pacientes tratados con BV-AVD (3 casos) y en el 4% del grupo ABVD (24 casos).
- La edad avanzada (>65 años) fue factor de riesgo para toxicidad pulmonar con el ABVD pero no con BV-AVD. En los pacientes del grupo ABVD desarrollaron enfermedad pulmonar intersticial el 4% de los pacientes <45 años, el 7% de los pacientes entre 45-65 años y el 23% de pacientes >65 años.

Discontinuaciones/retrasos

- Discontinuaron permanentemente la medicación por efectos adversos un 13% pacientes con BV-AVD y un 16% con ABVD. La discontinuación fue atribuida al BV en el 11% de los casos (71 pacientes) y a la bleomicina en el 16% (106 pacientes).
- En el grupo BV-AVD, más pacientes en estadio III discontinuaron el tratamiento comparados con los que tenían estadio IV (19% vs 10%) y tuvieron más efectos adversos graves comparado con los que tenían estadio IV (48% vs 40%). En cambio, en la rama de ABVD el porcentaje fue similar en los estadios III vs IV (16%).
- La neuropatía periférica (7%) y la neutropenia/neutropenia febril (1,8%) fueron las causas más frecuentes de interrupción con el esquema BV-AVD, mientras que la enfermedad pulmonar intersticial (4%) lo fue con el esquema ABVD.
- Retrasos en la administración de la dosis: ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo BV-AVD (48-49% para los cuatro fármacos de BV-AVD) que con el ciclo ABVD (del 32-33% para los 4 fármacos del ABVD). Al introducir la profilaxis primaria con G-CSF se redujeron los retrasos de administración y reducciones de dosis.
- Los efectos adversos que condujeron a modificaciones en el tratamiento quimioterápico fueron (BV-AVD vs ABVD): la neutropenia (22% vs 15%), la neutropenia febril (9% vs 4%) y la neuropatía (18% vs 5%).

Los efectos adversos que fueron más frecuentes y más significativos desde el punto de vista clínico en la rama de BV-AVD fueron la neutropenia febril y la neuropatía.

Neutropenia.

- Ocurrió más neutropenia (de cualquier grado) y neutropenia grado IV en el grupo de BV-AVD vs ABVD: 58% vs 45%, 37% vs 18%.
- Ocurrió más neutropenia febril en el grupo de BV-AVD vs ABVD: 19% vs 8% respectivamente.
- En ambos grupos la incidencia de neutropenia febril fue mayor en los pacientes de ≥ 60 años (37% vs. 17% en BV-AVD, 17% vs. 6% in ABVD), lo que es de esperar.

- Como también cabría esperar, la incidencia de neutropenia febril fue más alta en los ciclos iniciales con BV-AVD que con ABVD.

Cuando se llevaba reclutado el 75% de los pacientes, dada la mayor incidencia de neutropenia febril en la rama de BV-AVD se adoptó la decisión de administrar profilaxis primaria con G-CSF en este grupo.

El uso de profilaxis primaria con G-CSF en el grupo BV-AVD se asoció con:

- Una reducción significativa del 69% del riesgo de neutropenia, en los pacientes con BV-AVD que reciben G-CSF profiláctico frente a los que no.
- Una reducción de la neutropenia febril (del 21% al 11% en todos los ciclos, y del 11% al 1% en el primer ciclo) y de las infecciones grado ≥ 3 (del 18% al 11%), y menor necesidad de cambios/retrasos en la dosis de BV.
- Los resultados de SLPm en los pacientes tratados con BV-AVD y que recibieron profilaxis primaria con G-CSF fueron: HR=0,750, IC95%: 0,403-1,397, p=0,362. En la rama de ABVD fueron: HR=1,628 IC95%: 0,938-2,824, p=0,080.
- El uso de factores de crecimiento mieloides, como medicación concomitante o profilaxis secundaria para neutropenia, fue mayor en la rama de BV-AVD que en la de ABVD (81% vs 57%), siendo el filgrastim el más empleado (61% en BV-AVD, 43% en ABVD).

Neuropatía

- Se produjo neuropatía vinculada al tratamiento en el 67% de los pacientes con BV-AVD vs. 43% en el grupo de ABVD. Ocurrió neuropatía de grado ≥ 3 en el 11% en BV-AVD vs. 2% en ABVD.
- En el 11% de los pacientes se produjo neuropatía motora periférica. La neuropatía periférica obligó a una reducción de la dosis en el 31% de los pacientes en BV-AVD vs. 11% ABVD, a discontinuar el tratamiento en el 10% en BV-ABVD vs. 4% en ABVD, y a un aplazamiento de la dosis en el 2% en BV-AVD vs. 1% ABVD.
- En los pacientes que experimentaron neuropatía periférica, la mediana del tiempo de aparición de la neuropatía periférica fue de 8 y 7 semanas en los grupos BV-AVD y ABVD respectivamente. Entre los pacientes que experimentaron neuropatía periférica, el 61% en el grupo BV-AVD y 79% en ABVD alcanzaron la resolución o mejoría de los síntomas de la neuropatía periférica a fecha de la última visita de seguimiento. La mejoría sintomática fue definida como la mejoría de como mínimo un grado respecto al grado máximo.

Fallecimientos durante el tratamiento.

- Durante el tratamiento se produjeron 9 fallecimientos en la rama BV-AVD y 13 en la rama ABVD.
- Las causas de muerte fueron distintas en ambos grupos.
 - En el grupo BV-AVD, 7/9 fallecimientos se asociaron a neutropenia y sus complicaciones y 2 por infarto de miocardio. Todos estos casos ocurrieron en pacientes sin profilaxis con G-CSF. La mayoría de los fallecimientos ocurrió durante el ciclo 1.
 - En el grupo ABVD, 11/13 muertes se relacionaron con toxicidad pulmonar, 1 fue por fallo cardiopulmonar y otra de causa desconocida. La mayoría de los fallecimientos ocurrió durante el ciclo 5° o 6°.

Pacientes > 60 años.

- Se notificaron más acontecimientos adversos graves y modificaciones de dosis en pacientes de más edad en comparación con la población general del ensayo.

- La edad >60 años fue un factor de riesgo para la neutropenia febril en pacientes de ambos grupos (BV-AVD: 37% vs 17%; ABVD: 17% vs 6%).
- Los pacientes de más edad que recibieron una profilaxis primaria con G-CSF mostraron una incidencia menor de neutropenia y neutropenia febril que los que no la recibieron, si bien el número de pacientes que recibió G-CSF fue bajo (10/83 pacientes).
- La edad >65 años fue factor de riesgo para toxicidad pulmonar con el ABVD, pero no con BV-AVD.

Contraindicaciones: La administración concomitante de BV y bleomicina está contraindicada, debido a la toxicidad pulmonar inaceptable que ocurre al combinarlos. Es por esta razón que la bleomicina se excluye de la pauta ABVD al combinarlo con BV. Queda aún por saber cuál es mecanismo por el que la asociación de ABVD con BV provoca toxicidad pulmonar inaceptable, ya que administración secuencial no produce aumento de toxicidad pulmonar, pero este problema obliga a descartar la asociación entre bleomicina y BV.

Intervalo QT: De los estudios realizados se objetiva ausencia de prolongación del intervalo QT de importancia clínica debida a la administración de BV en dosis de 1,8 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con procesos malignos que expresan CD30.

Interacciones: La administración concomitante con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 pueden incrementar o disminuir las concentraciones de monometil-auristatina. Se recomienda monitorizar.

Resultados del seguimiento a largo plazo (17)

Tras una mediana de seguimiento de 73 meses, se habían producido un total de 39 muertes en el grupo BV-AVD y 64 en el grupo ABVD. De las 39 muertes que se registraron en el brazo BV-AVD, 32 fueron relacionadas con el LH o complicaciones del tratamiento; se produjo una muerte adicional debido a un segundo cáncer. De las 64 muertes que se registraron en el grupo ABVD, 45 estuvieron relacionadas con el LH o complicaciones del tratamiento y se produjeron 11 fallecimientos adicionales debidos a un segundo cáncer. Se produjeron 8 muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo BV-AVD y 7 en el grupo ABVD.

Requirieron tratamientos posteriores 135/662 pacientes del grupo BV-AVD (20,4%) vs. 157/659 pacientes del grupo ABVD (23,8%). Los principales tratamientos posteriores requeridos por los pacientes fueron: BV en monoterapia (1,2% vs. 7,4%), BV + quimioterapia (0,3% vs. 3,0%), radioterapia (8,2% vs. 8,2%), quimioterapia de altas dosis junto con trasplante (6,6% vs. 9,0%), inmunoterapia (2,7% vs. 4,2%), trasplante alogénico (0,6% vs. 1,8%), quimioterapia + radioterapia (0,2% vs. 0,6%).

Se reportaron neoplasias secundarias en 23 pacientes del grupo BV-AVD (3,5%) vs. 32 pacientes del grupo ABVD (4,9%). De las 23 neoplasias secundarias registradas en el grupo BV-AVD, 14 fueron tumores sólidos y 9 fueron neoplasias hematológicas. De las 32 neoplasias secundarias registradas en el grupo ABVD, 14 fueron tumores sólidos, 17 fueron neoplasias hematológicas y una fue desconocida.

La fertilidad no se evaluó formalmente, aunque sí se registró el número de embarazos. Se reportaron 114 embarazos en 82 pacientes (o parejas) del grupo BV-AVD, con 96 nacimientos vivos; y 81 embarazos en 61 pacientes (o parejas) del grupo ABVD, con 59 nacimientos vivos.

De los 443 pacientes del grupo BV-AVD que presentaban neuropatía periférica, 318 (71,8%) presentaron resolución completa y 61 (13,8%) presentaron una mejora en la última visita de seguimiento. La mediana del tiempo transcurrido desde la aparición hasta la resolución de los casos de neuropatía periférica fue de 16 semanas (rango: 0-283). En el grupo ABVD, de 286 pacientes que presentaban neuropatía periférica, 227 (79,4%) presentaron resolución completa y

22 (7,7%) presentaron una mejora. La mediana de tiempo hasta la resolución fue de 10 semanas (rango:0-343). En la última visita de seguimiento continuaban con neuropatía periférica 125 pacientes del grupo BV-AVD (18,9%) y 59 del grupo ABVD (9,0%). De los 125 pacientes del grupo BV-AVD que continuaban presentando neuropatía, 71 presentaban neuropatía de grado 1; 38 de grado 2 y de los 16 pacientes restantes, 3 habían fallecido antes de la última visita de seguimiento, 4 fueron pérdidas de seguimiento y otros 4 se retiraron del ensayo antes de la resolución o mejora de los síntomas; al menos 5 presentaban neuropatía de grado 3 o 4 en el momento de la última visita de seguimiento. De los 59 pacientes del grupo ABVD que continuaban presentando neuropatía en la última visita de seguimiento, 39 eran de grado 1, 16 de grado 2 y de los 4 restantes, 2 habían fallecido y 2 fueron pérdidas de seguimiento antes de la última visita.

Discusión

El objetivo del tratamiento del LHC es la curación, independientemente del estadio.

El tratamiento de los pacientes en estadios avanzados (III-IV) se basa en el uso de poliquimioterapia con radioterapia como medida adicional dependiendo de los casos. El estándar actual de tratamiento se considera que son los regímenes ABVD y en menor medida en nuestro medio el BEACOPP escalado.

El régimen BEACOPP escalado presenta claramente mayor toxicidad durante el tratamiento comparada con el ABVD, fundamentalmente neutropenia grado 4, mucositis e infecciones, y también mayor toxicidad a largo plazo en forma de desarrollo de mielodisplasia/leucemia aguda mieloblástica, infertilidad y menopausia precoz. El régimen ABVD raramente se asocia a infertilidad. Por ello, con el BEACOPP pese a tener mejor SLP, no se traduce en una mejor supervivencia global debido a tratamientos de rescate potencialmente eficaces tras ABVD y debido a mayor mortalidad por segundos tumores tras BEACOPP escalado en los ensayos (19, 20). En un metaanálisis, 6 ciclos de BEACOPP escalado se asociaron con un 7% de mayor supervivencia global comparado con el ABVD, si bien el régimen de 6 ciclos de BEACOPP escalado no se ha comparado nunca directamente con ABVD. Este metaanálisis incluyó 14 ensayos aleatorizados donde la supervivencia global fue un objetivo secundario en todos ellos (20). Un metaanálisis posterior concluyó que el régimen BEACOPP puede estar asociado a mejores resultados de SG y SLP que ABVD, con evidencia de calidad moderada-alta. Aunque los autores concluyen que BEACOPP también puede estar asociado a mayor toxicidad, consideran que la calidad de la evidencia es baja para detectar diferencias en seguridad a largo plazo debido al corto seguimiento de los estudios incluidos (21).

Una toxicidad relevante tanto del ABVD como del BEACOPP escalado es la toxicidad pulmonar por bleomicina.

- Son factores de riesgo para la toxicidad pulmonar inducida por bleomicina el aumento de edad, dosis acumulada, la irradiación pulmonar y la historia previa de enfermedad pulmonar (12).
- El uso de factores de crecimiento aumenta la incidencia de la toxicidad pulmonar por bleomicina (26% vs. 9%) (22).
- La aparición de toxicidad pulmonar por bleomicina disminuye la supervivencia global a 5 años (63% vs. 90%) especialmente en pacientes >40 años (22).
- La administración concomitante de BV y bleomicina está contraindicada, debido a la toxicidad pulmonar inaceptable que ocurre al combinarlos (18).

BV-AVD. El BV-AVD es una nueva opción de tratamiento de primera línea en pacientes adultos en estadio III o IV, basado en los resultados de un estudio aleatorizado fase 3, ECHELON-1 (16, 17). En resumen, los principales hallazgos de este estudio fueron:

- El BV empleado en combinación con AVD mostró un beneficio modesto en SLP sobre ABVD (16).

- En el análisis por subgrupos pre-especificados se obtuvieron resultados consistentes con el análisis en la población global, sin que sea posible establecer diferencias relevantes entre ellos.
- En un análisis posterior, a los 6 años de seguimiento, se observó una mejora estadísticamente significativa en la SG, con un HR de 0,59 (IC95%: 0,40-0,88; $p=0,009$). La tasa de SG a los 6 años fue del 93,9% (IC95%: 91,6-95,5) en el grupo BV-AVD y del 89,4% en el grupo ABVD (17). El análisis de subgrupos de la SG tras 6 años de seguimiento, así como el análisis descriptivo tras una mediana de seguimiento de más de 7 años han dado lugar a la inclusión de los pacientes en estadio III en la indicación autorizada para BV-AVD, ya que se observa que no se observó un efecto deletéreo sobre la supervivencia global de estos pacientes con el tratamiento BV-AVD, existiendo tasas de mortalidad similares entre ambos grupos de tratamiento. Aunque no existe interacción significativa, el beneficio sobre la SG de BV-AVD sobre los pacientes en estadio III parece inferior al observado sobre los pacientes en estadio IV, esto puede ser debido, al menos en parte, al menor número de eventos que se han producido en el subgrupo de pacientes en estadio III.
- Tras 6 años de seguimiento, la tasa de SLP fue del 82,3% en el brazo BV-AVD y del 74,5% en el brazo ABVD (HR=0,68; IC95%: 0,53-0,86).
- Tras dos años de seguimiento, menos pacientes tratados con BV-AVD (10% vs. 15%) tuvieron necesidad de tratamiento quimioterápico de rescate o trasplante en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con ABVD. Esto supone una importante disminución de las toxicidades asociadas a estos tratamientos más intensivos. Tras 6 años de seguimiento, la necesidad de tratamientos subsiguientes continuaba siendo inferior en el brazo BV-AVD (20,4 vs. 23,8%), con un menor requerimiento de quimioterapia a altas dosis + trasplante (6,6% vs. 9,0%), inmunoterapia (2,7% vs. 4,2%) y trasplante alogénico (0,6% vs. 1,8%).
- El BV-AVD se asocia a menor toxicidad pulmonar que el ABVD, teniendo menos discontinuaciones del tratamiento por toxicidad pulmonar (<1% BV-AVD vs 4% en ABVD). No obstante, la incidencia de toxicidad pulmonar en el ensayo ECHOLON-1 puede estar sobreestimada comparada con la práctica actual, ya que no se incorporó la recomendación de suspender la bleomicina tras el segundo ciclo en aquellos que alcanzan PET-TAC negatividad tras este ciclo (23).
- El régimen BV-AVD tiene dos toxicidades importantes que son más frecuentes que con ABVD: neutropenia y neuropatía.
 - La neutropenia febril es más frecuente con BV-AVD, si bien el uso de G-CSF reduce su incidencia a cifras similares a las observadas con el empleo de ABVD.
 - La neuropatía periférica es más frecuente con BV-AVD que con ABVD, aunque es reversible en la mayoría de los casos (70%). Su manejo requiere disminución de dosis, retraso en su administración o suspensión dependiendo de su severidad. Aunque tras 6 años de seguimiento, la mayoría de los eventos de neuropatía periférica se habían resuelto completamente, la proporción de pacientes que continuaban presentando neuropatía seguía siendo superior en el brazo BV-AVD (18,9%) que en el brazo ABVD (9,0%), si bien en la última visita de seguimiento, la mayor parte de los casos (87,2% en el grupo BV-AVD y 93,2% en el grupo ABVD) eran de grado 1 o 2.
- En los pacientes mayores de 60 años, este régimen supone un avance al evitar la toxicidad pulmonar por bleomicina, más frecuente a medida que aumenta la edad. No obstante, el riesgo de acontecimientos adversos relacionados con la neutropenia y la neuropatía periférica son más frecuentes con BV-AVD.
- La incidencia de neoplasias secundarias tras 6 años de seguimiento fue inferior en el brazo BV-AVD (3,5%) que en el brazo ABVD (4,9%).

Guías

Informe de la SEHH:

Tras la publicación de los resultados de seguimiento de 6 años del estudio ECHELON-1, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) ha publicado un informe en el que concluye que BV-AVD debe ser la combinación de elección de primera línea en los pacientes con LH estadio IV de Ann Arbor de nuevo diagnóstico (24).

Es necesario destacar que en el momento de la publicación de este informe, la indicación autorizada por la EMA de BV-AVD en primera línea estaba dirigida únicamente a los pacientes con LH en estadio IV y que posteriormente se ha autorizado una extensión de indicación para incluir también a los pacientes en estadio III.

Guías NCCN:

En las guías NCCN (12) para los pacientes en estadio III-IV se recomiendan 2 regímenes de quimioterapia de preferencia: ABVD o BV-AVD, ambos con recomendación de categoría 1. La guía considera que el régimen BEACOPP puede resultar útil en determinadas circunstancias, en pacientes seleccionados $IPS \geq 4$.

La guía NCCN advierte que el régimen BV-AVD debe ser utilizado con precaución en pacientes mayores de 60 años. En estos pacientes la guía propone, como tratamientos preferentes: ABVD; BV seguido de AVD (y BV de mantenimiento en pacientes con RC o RP y sin neuropatía); BV junto con dacarbazina; o CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona).

Actualmente, el BV está autorizado en 3 fases distintas en el LH CD30+: como tratamiento de adultos con enfermedad en estadio III o IV sin tratamiento previo, en combinación con AVD; en recaída o refractario después de trasplante autólogo de células madre o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica; tras el trasplante autólogo en pacientes con mayor riesgo de recaída o progresión. La eficacia y toxicidad de BV tras trasplante autólogo en pacientes con tratamiento previo con BV se desconoce, ya que en el estudio pivotal AETHERA fase III, aleatorizado, doble ciego de uso de BV tras trasplante autólogo en LH se excluyeron aquellos pacientes que lo habían recibido antes. No obstante, ya hay datos de seguridad que indican que el uso de BV sólo o en combinación se puede usar de forma segura en régimen de re-tratamiento, ya sea antes o después de trasplante autólogo. También existen datos que indican que el tratamiento de consolidación con BV tras trasplante autólogo resulta beneficioso independientemente de la exposición previa a BV (25).

La extensión del seguimiento de los pacientes a 10 años prevista en el estudio ECHELON-1 (C25003) (16), que valorará a largo plazo la seguridad, la supervivencia global y subsiguientes tratamientos y su respuesta, dará más información sobre estos aspectos.

Conclusión

El BV ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con AVD.

Los beneficios asociados con el empleo de BV-AVD observados en el ensayo pivotal ECHELON-1 frente a ABVD son:

Con una mediana de seguimiento de 2 años, se obtuvo un beneficio significativo en SLPm (HR 0,77, IC 95% 0,60, 0,98), con tasas de SLPm de 82,1% vs. 77,2% en la población global del estudio. Tras 6 años de seguimiento, los resultados de SLP (evaluados por el investigador) continuaban mostrando un efecto favorable para el tratamiento con BV-AVD, con un HR=0,68 (IC95%: 0,53-0,86) y tasas de SLP del 82,3% vs. 74,5% en la población global.

Tras 6 años de seguimiento, se ha observado una mejora estadísticamente significativa en la SG (HR=0,59; IC95%: 0,4-0,88) en la población global, con tasas de SG del 93,9% vs. el 89,4% en los pacientes tratados con BV-AVD vs. los tratados con ABVD, respectivamente.

A los dos años de seguimiento, los pacientes tratados con BV-AVD presentaron menor necesidad (10%) de tratamiento quimioterápico de rescate o trasplante en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con ABVD (15%), con una reducción relativa del 33%. Esto supone una importante disminución de las toxicidades asociadas a estos tratamientos más intensivos. Tras seis años de seguimiento, la necesidad de terapias antineoplásicas subsiguientes (incluyendo BV y quimioterapia, quimioterapia en altas dosis + trasplante, inmunoterapia, trasplante alogénico, quimioterapia + radioterapia y otros), en la población global, fue del 20,4% vs. 23,8% en los pacientes tratados con BV-AVD vs. los tratados con ABVD, respectivamente, lo que supone una RRR del -14,4%.

Con el uso de BV en combinación con AVD no se detectaron nuevos riesgos o toxicidades asociados al uso de BV.

La combinación BV-AVD se asocia a menor riesgo de toxicidad pulmonar comparado con el ABVD, al eliminar la bleomicina. Este hecho tiene mayor importancia en pacientes de >40 años donde la incidencia de toxicidad pulmonar por bleomicina es mayor. La toxicidad pulmonar por bleomicina disminuye la supervivencia global.

Sin embargo, la combinación BV-AVD tiene 2 complicaciones clínicamente significativas que son más frecuentes que con el ABVD: la neutropenia y neutropenia febril que se previene con los G-CSFs y la neuropatía, que es reversible en la mayoría de los casos. Aunque tras 6 años de seguimiento, la mayoría de los casos de neuropatía periférica se habían resuelto o habían mostrado una mejora, el tiempo hasta la resolución y la proporción de pacientes que continuaban presentando neuropatía seguía siendo superior en el brazo BV-AVD que en el brazo ABVD.

El aumento de edad fue factor de riesgo para la toxicidad pulmonar con ABVD.

Tras seis años de seguimiento, la incidencia de neoplasias secundarias fue del 3,5% en el brazo BV-AVD y del 4,9% en el brazo ABVD.

El régimen BV-AVD no supone un mayor grado de complicación en su administración comparado con el ABVD, si bien requiere añadir G-CSF como tratamiento de soporte rutinario en todos los ciclos.

Para los pacientes <60 años con linfoma de Hodgkin clásico en estadio III o IV el BV-AVD es una opción junto con ABVD y BEACOPP escalado. Teniendo en cuenta el beneficio observado con el uso de BV-AVD en comparación con ABVD en términos de SLPm a 2 años y el beneficio en SG a 6 años, resultados que se ven apoyados por otros efectos beneficiosos, como la menor incidencia de neoplasias secundarias y la menor necesidad de tratamientos antineoplásicos posteriores, BV-AVD se puede considerar una opción preferente sobre ABVD, aunque ABVD o BEACOPP pueden ser de preferencia en aquellos pacientes que presenten neuropatía al diagnóstico del LH.

Para los pacientes ≥60 años con LHc en estadio III o IV, las opciones a emplear son ABVD y BV-AVD. Este último presenta la ventaja de menor toxicidad pulmonar, aunque con mayor riesgo de neutropenia y neuropatía.

Referencias

1. The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma 2019 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>].
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-511.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
4. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014.
6. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-58.
7. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128(21):2489-96.
8. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1037-56.
9. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506-14.
10. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(5):704-15.
11. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement_4):iv19-iv29.
12. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma. NCCN Version 1.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Hodgkin Lymphoma. October 12, 2023. Available from:
13. Orphan Maintenance Assessment Report. Adcetris (Monoclonal antibody against human CD30 covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E). EMA/OD/0000136638. Disponible en: [ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/adcetris-orphan-maintenance-assessment-report-ii-107_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/adcetris-orphan-maintenance-assessment-report-ii-107_en.pdf).
14. Scott LJ. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma. *Drugs*. 2017;77(4):435-45.
15. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Adcetris-H-C-002455-II-0055. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf
16. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331-44.
17. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387:310-320.
18. Ficha técnica de Adcetris® (brentuximab vedotina). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_es.pdf.
19. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):805-11.
20. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*. 2011;365(3):203-12.

21. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 25;5(5):CD007941.
22. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7614-20.
23. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419-29.24.
24. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Brentuximab vedotin (Adcetris®) en el tratamiento del linfoma de Hodgkin de primera línea. 2022. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/informes-de-posicion-de-la-sehh-ips/125087-brentuximab-vedotin-adcetris-en-el-tratamiento-del-linfoma-de-hodgkin-de-primera-linea>. Acceso: marzo 2023.
25. Martínez C, de Haro ME, Romero S, Gutiérrez A, Domingo-Domènech E, González-Rodríguez AP, et al. Impact of pre- and/or post-autologous stem cell transplantation exposure to brentuximab vedotin on survival outcomes in patients with high-risk Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2023;102(2):429-437.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Resultados de eficacia para pacientes con LH sin tratamiento previo tratados con 1,2 mg/kg de ADCETRIS + AVD en los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días (análisis principal, población ITT)

	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Hazard Ratio estratificado y valor de p
Número de eventos (%)	117 (18)	146 (22)	0,77
SLPm ^b estimada por CRI ^d en el año 2 (%)	82,1 (IC95%: 78,8 - 85,0)	77,2 (IC95%: 73,7 - 80,4)	(IC95%: 0,60 - 0,98) p = 0,035

Figura A1. Análisis de Kaplan-Meier de SLPm a 2 años por el Comité de Revisión Independiente la población ITT (variable principal)

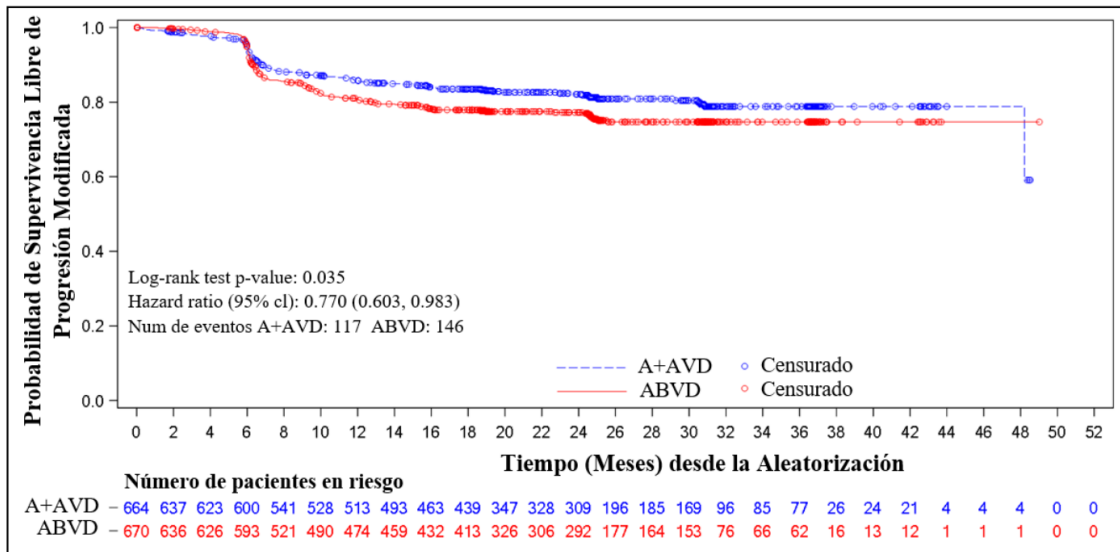
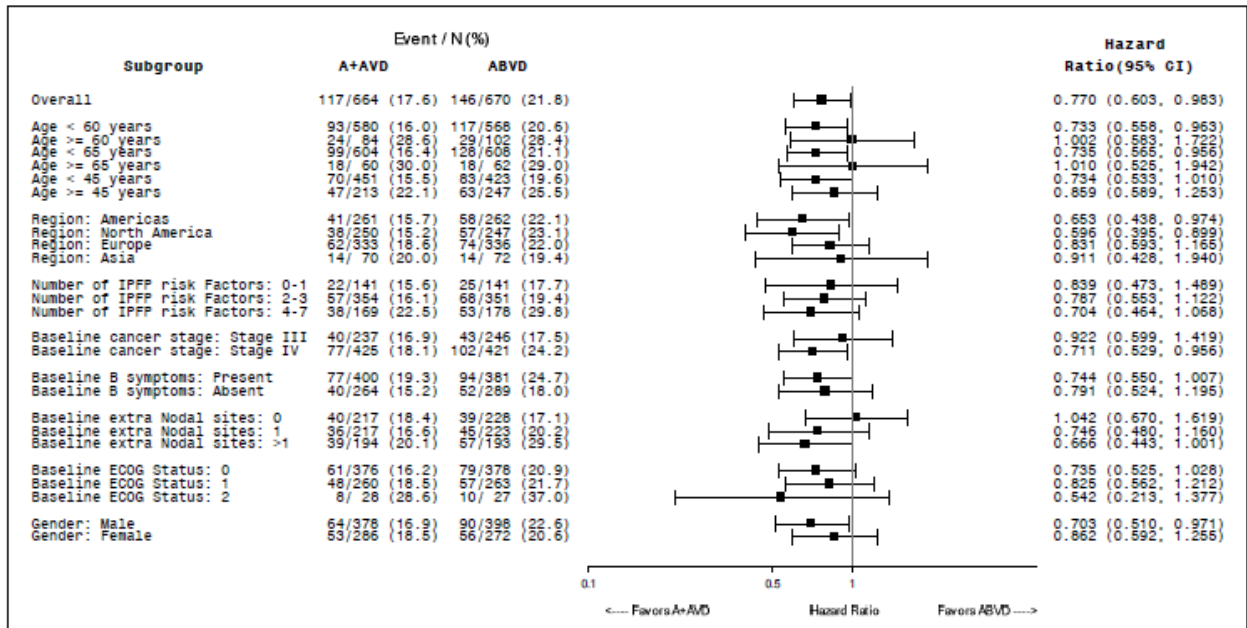


Figura A2. Resultados de la variable principal (SLPm a 2 años) por subgrupos.



Source: C25003 Figure 15.2.3.3.

The following prespecified subset analyses were not included in the statistical analysis plan: age dichotomized around 45 and 65, ECOG status 0 vs 1 vs 2, and gender. The hazard ratio (A+AVD/ABVD) and 95% CI are based on an unstratified Cox's proportional hazard regression model with treatment as the explanatory variable. A+AVD=brentuximab vedotin (Adcetris) plus doxorubicin (Adriamycin), vinblastine, dacarbazine, ABVD=doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vinblastine, and dacarbazine, CI=confidence interval, IRF=independent review facility, NE=not estimable.

Figura A3. Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia global en la población global (mediana de seguimiento a 6 años).

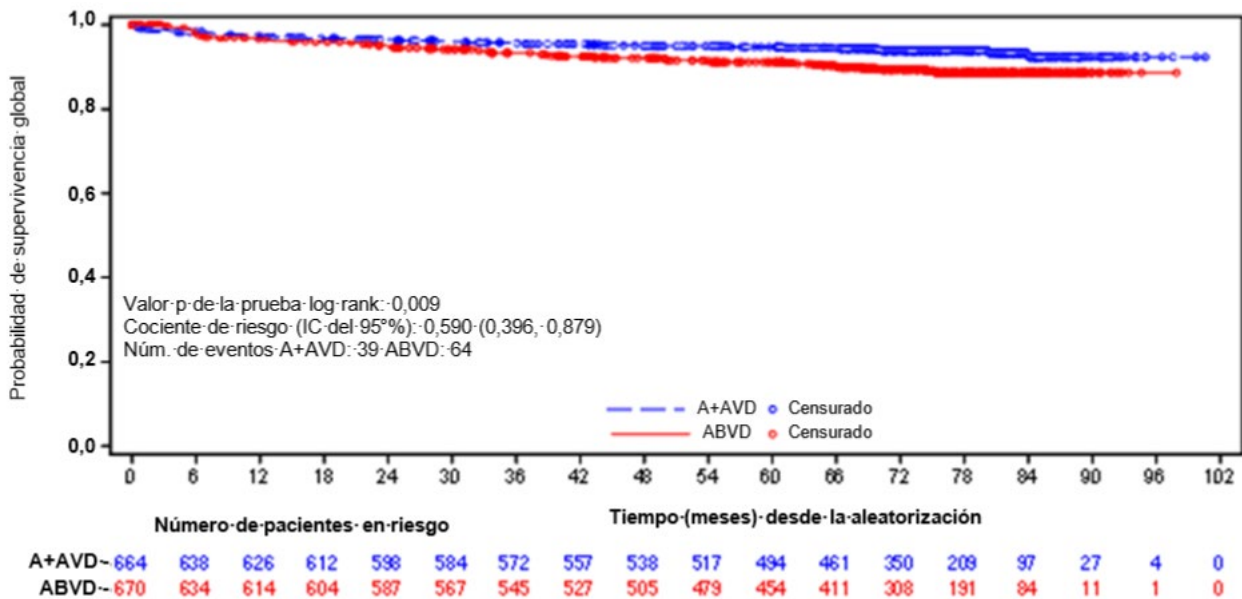


Figura A4. Análisis de subgrupos para la SG en el análisis intermedio (mediana de seguimiento de 73 meses).

