



Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Título

Brentuximab en el tratamiento de distintos tipos de Linfoma.

Autores

Dario Picoli
Guadalupe Montero
Santiago Hasdeu

Fecha de realización

Julio de 2019

Fecha de última actualización

Julio de 2019

Conflictos de interés

No se presentaron. Se adjuntan declaraciones juradas.



Resumen ejecutivo:

Los linfomas son neoplasias del sistema linfático. Se dividen en los linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin (LNH). El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoproliferativa B clonal, potencialmente curable. Las tasas de supervivencia han mejorado en las últimas décadas gracias a las distintas opciones terapéuticas. La supervivencia relativa se calcula en 92% al año, 85% a los 5 años y 80% a los 10 años del diagnóstico. En Argentina, la incidencia calculada del linfoma Hodgkin es 1,5/100.000 habitantes.

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de linfomas T y B cuya incidencia en Argentina es de 7,4/100.000 habitantes. El Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG) es un tipo infrecuente de linfoma cutáneo tipo T (representa el 5% de los LNH) y expresan uniformemente CD30.

Tecnología: El brentuximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD30, se une a CD30 en la superficie de las células del linfoma y se internaliza rápidamente provocando la interrupción del ciclo celular y la apoptosis. La dosis es 1,8 mg/kg de peso por vía endovenosa cada 21 días y se recomiendan 8 a 16 ciclos. Los eventos adversos graves más frecuentes son la neuropatía periférica y la neutropenia.

Preguntas: 1- ¿En pacientes con Linfoma Hodgkin en distintos escenarios o linfoma anaplásico refractario o en recaída el tratamiento con brentuximab comparado con tratamiento habitual mejora la sobrevida global?

2- ¿En pacientes con Linfoma Hodgkin en distintos escenarios o linfoma anaplásico refractario o en recaída es seguro el tratamiento con Brentuximab comparados con tratamiento habitual?

3- ¿Cuál es el costo por tratamiento y el potencial impacto presupuestario del tratamiento con Brentuximab en los pacientes con Linfoma Hodgkin en distintos escenarios o linfoma anaplásico refractario o en recaída?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se realizó una búsqueda no sistemática de bibliografía científica priorizando la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad, guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Del ERC en pacientes LH recurrente refractario luego de TAMO, con riesgo de progresión no se hallaron diferencias en la sobrevida global al momento del análisis (HR = 1.12, IC 95% = [0.69; 1.82]) en el grupo tratado con brentuxumab. El análisis posterior del mismo estudio a los 5 años mostro que la SLP a 5 años fue del 59% (IC 95%, 51-66) con BV frente al 41%



(IC95%, 33-49) con placebo (HR 0,521; IC 95%, 0,379 -0.717). Los estudios observacionales en linfoma Hodgking clasico refractario o en recaída son de una sola rama y de baja calidad metodológica, donde no se puede evidenciar comparaciones directas. El estudio observacional más importante Europeo que involucra a más de 400 pacientes con LH clásico concluye que BV pre-aloinjerto no tuvo impacto en la enfermedad aguda de injerto contra huésped (GVHD), la mortalidad sin recidiva, la incidencia acumulada de recaída, la SLP o SG y solo redujo el riesgo de GVHD crónica (relación de riesgo = 0 · 64; IC 95% = 0 · 45-0 · 92; P <0 · 02).

Conclusión: La evidencia científica encontrada es de baja calidad. El uso de Brentuximab Vedotina en el linfoma Hodgkin clásico refractario o recaído y en el linfoma anaplásico de células grandes sistémico refractario o recaído no ha sido estudiado comparado con las alternativas disponibles en la mayoría de los casos. En estos, ha demostrado una alta tasa de respuestas, pero su impacto en la supervivencia global y en la calidad de vida es incierto.

El uso de desenlaces intermedios, como la respuesta completa o la supervivencia libre de progresión, podrían encontrarse potencialmente afectados por sesgos asociados con el investigador. Por otro lado, estos desenlaces subrogados no han demostrado ser predictores de una mejor calidad de vida o una mayor supervivencia global.

Brentuximab Vedotina presenta efectos adversos, un elevado costo, costo de oportunidad y potencial impacto en la equidad. Ante las limitadas opciones terapéuticas y el mal pronóstico de estos pacientes, la mayoría de las sociedades internacionales y financiadores de salud de países de altos ingresos lo consideran una alternativa válida. En contextos similares al nuestro, no es recomendado por Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay ni de Perú. En Argentina recomendaron no cubrir Brentuximab Vedotina el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el Instituto Nacional del Cáncer ni la COSSSPRA (Obras Sociales Provinciales). No es cubierto por el Ministerio de Desarrollo Social de Nación Argentina.

Fuerza de las recomendaciones: Recomendación débil en contra de la utilización Brentuximab en pacientes con linfoma Hodgking refractario, en pacientes con Linfoma Hodgking como terapia de puente al trasplante y en linfoma anaplásico de células grandes refractario.



Contexto:

Terminología y definición de la enfermedad:

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoproliferativa B clonal, potencialmente curable. Se define histopatológicamente por la presencia de células de Reed-Sternberg en un fondo de células inflamatorias. El antígeno de superficie característico en las células de Reed-Sternberg es CD30. Su distribución etaria muestra dos picos de incidencia, uno mayoritario en el adolescente y adulto joven (entre los 15 y 30 años) y un segundo pico en adultos mayores de 55 años. Las tasas de supervivencia han mejorado en las últimas décadas gracias a las distintas opciones terapéuticas y al mejor tratamiento de soporte. La supervivencia relativa se calcula en 92% al año, 85% a los 5 años y 80% a los 10 años del diagnóstico. En Argentina, la incidencia calculada del linfoma Hodgkin es 1,5/100.000 habitantes. Dependiendo de la etapa y otros factores pronósticos, la probabilidad de recaída después de la respuesta al tratamiento inicial es actualmente de aproximadamente 10 a 15 por ciento para el LH localizado (estadios I y II) y 20 a 40 por ciento para estadios avanzados (IIIB y IV). Aproximadamente del 40 al 50 por ciento de todas las recaídas ocurren en los primeros 12 meses después de alcanzar la remisión. El LH clásico, que representa el 95% de los casos, expresa el receptor CD30, mientras que el linfoma Hodgkin nodular a predominio linfocitario expresa el CD20 como los LNH, con ausencia del CD30.

En pacientes jóvenes elegibles para quimioterapia de dosis intensiva, la quimioterapia de rescate con trasplante autólogo de células madre (TACM) es una opción de tratamiento que se usa con frecuencia y puede considerarse un tratamiento estándar. Los pacientes que son refractarios al salvataje con la quimioterapia convencional o la recaída después de la TACM y aquellos que no son elegibles para la intensificación de la dosis están siendo tratados con nuevos agentes.

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de linfomas T y B cuya incidencia en Argentina es de 7,4/100.000 habitantes. (1) El Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG) es un tipo infrecuente de linfoma cutáneo tipo T (representa el 5% de los LNH). Se caracteriza por células linfoides pleomórficas grandes que expresan CD30, la expresión uniforme y fuerte de CD30 en todo el continuo de la enfermedad diferencia el LACG de otras formas de linfoma periférico de células T. El LACG se divide en cutáneo, sistémico ALK-positivo y sistémico ALK-negativo. Los LACG sistémicos, particularmente los ALK-negativos, conllevan mal pronóstico con una recurrencia del 40%-65% luego de la primera línea de quimioterapia. Los pacientes recaídos o refractarios son resistentes a la quimioterapia convencional (gemcitabina, cisplatino) y no existe un tratamiento establecido. (2)



Particularmente, el Linfoma Cutáneo Primario anaplásico de células grandes (LCPCG) es un subtipo de desórdenes linfoproliferativos CD30+ que afecta fundamentalmente a pacientes de edad avanzada. Se caracteriza por producir nódulos o tumores cutáneos grandes con tendencia a la ulceración, aislados o múltiples, de crecimiento lento y distribución localizada o multifocal.

El tratamiento del LCPCG depende de la extensión de la enfermedad. En términos generales, el LCPCG y diseminación extra cutánea puede tratarse con alguno de los siguientes esquemas del grupo terapia sistémica primaria: metotrexato, interferón alfa, quimioterapia (QT) con múltiples agentes (i.e. ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona [CHOP]), o BV. En todos los casos se puede asociar radioterapia en el sitio del tumor primario con intención curativa o paliativa. Además, en caso de recaída o recurrencia, se puede mantener el mismo tratamiento sistémico primario si se observa algún beneficio clínico.

Solicitud de cobertura de BV tres casos de pacientes del sistema público:

Paciente VSC: 35 años, linfoma Hodking clásico subtipo escleronodular estadio IV B. Primera línea ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina), cumple 8 ciclos. Progresa y se realiza rescate con ESHAP (etoposido, metilprednisolona, citarabina y platino). Remisión completa 09/18. Se deriva al Hospital El Cruce para autotransplante. No llega al tratamiento y recae nuevamente.

Paciente MMS: 57 años, linfoma Hodking estadio IIIA. Primera línea ABVD cumple 6 ciclos. Progresa y se realiza rescate con ESHAP, 3 ciclos. Remisión completa 02/18 luego de autotransplante en Hospital El Cruce. En 12/18 recae. Se hace rescate con IGEV. Se solicita brentuximab + bendamustida.

Paciente ALS, 45 años, linfoma T anaplásico. ESHAP, 2 ciclos. Luego Hyper CVAD + etoposido + terapia intratecal por 5 ciclos. Es evaluada en Hospital El Cruce para autotrasplante, se solicita Brentuximab tres ciclos.

Preguntas

- 1- ¿En pacientes con Linfoma Hodking en distintos escenarios o linfoma anaplásico refractario o en recaída de el tratamiento con brentuximab comparado con tratamiento habitual mejora la sobrevida global?
- 2- ¿En pacientes con Linfoma Hodking en distintos escenarios o linfoma anaplásico refractario o en recaída es seguro el tratamiento con Brentuximab comparados con tratamiento habitual?
- 3- ¿Cuál es el costo por tratamiento y el potencial impacto presupuestario del tratamiento con Brentuximab en los pacientes con Linfoma Hodking en distintos escenarios o linfoma anaplásico refractario o en recaída?



Descripción de la Tecnología:

El Brentuximab Vedotin identifica el receptor del factor de necrosis tumoral CD30, que se expresa en la superficie de las células del Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG) y del LH. El Brentuximab Vedotin está compuesto del anticuerpo monoclonal específico de CD30 cAC10 y del fármaco antitubulina monometil auristatin E, que son ligados por un conector hendible a la proteasa. El fármaco con anticuerpos conjugados se une a CD30 en la superficie de las células del linfoma y se internaliza rápidamente. Dentro de la célula, el conector es hendido de manera selectiva y el monometil auristatin E se une a la tubulina y así provoca la interrupción del ciclo celular y la apoptosis.

Dosis:

La dosis es 1,8 mg/kg de peso por vía endovenosa cada 21 días y se recomiendan 8 a 16 ciclos.

Eventos adversos más frecuentes:

Los eventos adversos graves más frecuentes son la neuropatía periférica y la neutropenia.

Tecnologías alternativas:

El tratamiento estándar para pacientes con linfoma de Hodgkin (HL) recidivante o refractario es la quimioterapia de rescate seguida de un trasplante autólogo de células madre (TACM) en pacientes que responden, que es curativa en aproximadamente la mitad de los pacientes que se someten al procedimiento. La capacidad de lograr y mantener una remisión completa (RC) antes del trasplante se ha convertido en un factor importante para una mejor sobrevida global (SG) después del trasplante. (3) Desafortunadamente, aproximadamente el 50% de los pacientes experimentarán una recaída o progresión después del TACM. Para esta población, los resultados han sido históricamente malos, con tasas medias de SG desde el momento de la recaída desde **10.5 meses hasta 27.6 meses.** (4) A pesar de que el LH es altamente curable con una primera línea de tratamiento, aproximadamente un 5 a 10 % de los pacientes son refractarios al tratamiento inicial y el 10 al 30 % recaen luego de lograr una primera remisión completa (RC). Para los pacientes con LH refractario/recaída (R/R), el tratamiento estándar consiste en quimioterapia de rescate seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. *Se considera enfermedad primaria refractaria a la progresión o falta de respuesta durante el tratamiento de inducción o dentro de los 90 días de completado el mismo.* Es importante hacer la distinción entre recaída temprana (antes de los 12 meses del tratamiento de inducción) y recaída tardía (luego de los 12 meses) dado que tienen



diferente pronóstico. Pocas estrategias terapéuticas incorporan factores de riesgo en la decisión del manejo de los pacientes R/R. No obstante, la enfermedad primaria refractaria, la recaída dentro de los 3 meses del tratamiento inicial, el estadio avanzado y un mal performance status, confieren un pronóstico particularmente malo. Se aconseja efectuar biopsia para documentar la condición de recaída o refractariedad, cuando el diagnóstico inicial no es claro, cuando la recaída es alejada, o si la misma presenta un patrón inusual.

Tratamiento de rescate: No hay consenso sobre cuál es el mejor tratamiento de segunda línea en estos pacientes. (5)

En **Linfoma T recaídos y refractarios** pueden ser considerados diversos esquemas quimioterápicos que incluyan gemcitabine si ésta no hubiese sido utilizada en la primera línea de tratamiento. La bendamustina también ha sido propuesta en estos casos. (5)

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en el listado de medicamentos esenciales de OMS versión 2019, en buscadores genéricos de Internet como google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo.

Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en el mercado y de la cobertura de la misma dentro de los siguientes sistemas de salud:

Subsector Público: Provincia de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Mendoza, Santa Fe, Rio Negro, Uruguay y Brasil, Ministerio de Desarrollo Social de la Nación

Subsector de Obras Sociales: ISSN (Neuquén), IAPOS (Santa Fé), SuperIntendencia de Servicios de Salud de la Nación. Se amplió la consulta a los nodos miembros de RedArets (Red Argentina Pública de ETS) y RedETSA (Red de ETS de las Américas).

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados hasta el mayo del 2019.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.



Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
TRIP DATA BASE/EXCELENCIA CLINICA	Brentuximab Systematic Reviews	14	6
COCHRANE DATA BASE	Brentuximab	0	0
PUBMED	((("brentuximab vedotin"[Supplementary Concept] OR "brentuximab vedotin"[All Fields]) AND ("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "hodgkin lymphoma"[All Fields])) AND ("2017/01/01"[PDAT] : "2019/01/31"[PDAT]) AND (systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp] OR Observational Study[ptyp]))	25	11

Se complementó la búsqueda en, CRD York y sitios especializados en informes de ETS, BRISA y GPC basadas en la evidencia.

Se excluyeron aquellos ensayos que usaban BV con otros tratamientos asociados excepto bendamustida.



Resultados:

Se seleccionaron dos ERC, siete estudios observacionales, dos revisiones de estudios observacionales, cinco guías de práctica clínica y cinco informes de ETS.

Tipo estudio.	Población	Intervención/ Comparación	Resultados
Moskowitz CH et al. 2015 ERC Fase III: Calidad de evidencia moderada.	329 pacientes con LH recurrente refractario luego de TAMO, con riesgo de progresión	BV vs Placebo	SLP¹ ; mejora en BV vs Placebo (HR 0,57, IC 95% 0,40-0,81; p = 0, 0013 42,9 mediana BV 24,1 mediana Placebo Sin cambios SG ² EA: neuropatía periférica 56% BV vs 16% Placebo. Neutropenia 35% vs 12%. SLP a 5 años en estudio posterior (7): 59% (IC 95 %, 51-66) con BV frente al 41% (IC95%, 33-49) con placebo (HR 0,521; IC 95%, 0,379 -0.717).
Gopal et al 2015 Serie de casos Calidad de evidencia baja	102 pacientes LH R/R con tratamientos previos	BV una sola rama	la mediana de sobrevida global y de sobrevida libre de progresión fue de 40,5 meses (IC 95%: 28,7-no estimable) y 9,3 meses (IC 95%: 7,1-12,2) respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes fueron la neuropatía periférica (42%), náuseas (35%), fatiga (34%) y la neutropenia (19%)
Bonthapally V et al 2015 Revisión de estudios observacionales: 41 estudios retrospectivos Calidad de evidencia baja.	2619 pacientes LH R/R con tratamientos previos entre 2 y 5.	BV comparado con otras terapias en forma indirecta Brentuximab vedotin (1 ensayo pivotal fase 2) Quimioterapia (8 estudios) Trasplante alogénico (21 estudios) Otras terapias (11 estudios)	SG: mediana 40,5 meses (95%IC 30,8-NA) vs 26,4 meses (95% IC 23,5-28,5) en los 40 estudios identificados (n=2518) p<0,0001 La diferencia en la mediana SVG entre BV / quimioterapia: 17,7 meses (95% IC 10,6-24,7; p<0,0001), BV /trasplante: 12,5 meses (95% IC 8,2-16,9; p<0,0001) BV /Otras terapias: 15,2 meses (95% IC 4,9-25,5; p=0,0037). Para los 11 estudios con TAMO previo la mediana fue 28,1 meses. Diferencia entre BV/quimioterapia: 19 (95% IC 12,9-25,1; p<0,0001) BV/Trasplante alogénico: 9,4 (p>0,05), BV/otras terapias: 6,8 meses (95% IC 1,2-12,5; p=0,0018)
Dada et al. 2016 Revisión de estudios observacionales: 22 estudios Calidad de evidencia baja.	903 pacientes con LH R/R 86% con 3 líneas de tratamiento previo , 58% TAMO	BV una sola rama	TRG ³ a BV fue de 62.7% (rango: 30-100%). RC ⁴ : 31.8%, RP ⁵ : 35.1%, EE ⁶ : 19.5%, SLP a 1 año: 47.6% y SG estimada al año 79.5%
O'Connor et al 2018 Estudio observacional	37 pacientes linfoma de Hodgkin refractario o un linfoma anaplásico	BV una sola rama	RG: 29 (78% [IC del 95%: 62-91]) de 37 pacientes, RC: 16 (43%), 13 pacientes RP:13 (35%). Eventos adversos: infección pulmonar de grado 3

¹ SLP: Sobrevida libre de progresión

² SG: Sobrevida global

³ TRG: Tasa de respuesta global

⁴ RC: respuesta completa

⁵ RP: respuesta completa

⁶ Enfermedad Estable



prospectivo Calidad de evidencia baja	de células T grandes, tumores CD30 positivos comprobados por biopsia		en cinco (14%) de 37 pacientes.
Pavone et al 2018 Serie de casos	70 pacientes LH R/R. 45 pacientes (64%) BV como puente al trasplante (4 ciclos) y 25 como tto. de rescate.	BV en una sola rama	TRG: 59%, RC: 26% Sin respuesta 29 pacientes (41%) a BV. TRG fue menor en pacientes con recaída temprana (45 vs 76%; p <0.03), en pacientes refractarios (29 vs 72%; p <0.005), y en pacientes tratados con BV 17 meses después del diagnóstico (39 vs 65%, p <0,05). A los 20 meses: SG: 71%, SLP: 68% Muerte: 29% <u>BV como terapia de rescate:</u> TRG: 44% (24% RC; 20% RP). La mediana de SLP fue de 9 meses (rango, 1–82). <u>BV como tratamiento puente para TMO:</u> TRG 75% después de cuatro ciclos de BV, con 5 (31%) respuesta completa y 7 (44%) respuesta parcial
Palmer 2015 Estudio prospectivo observacional Baja calidad metodológica	37 pacientes con LH en recaída luego de la terapia de inducción	BV 4 ciclos	TRG 68% (13 RC, 12 RP). Eventos adversos de grado 3/4: linfopenia (1), neutropenia (3), erupción (2) e hiperuricemia (1). 33 pacientes (89%) procedieron a TAMO, 24 (65%) en RC.
Waleski et al 2018 Serie de casos Baja calidad metodológica	60 pacientes con LH R/R positivo para CD30, más de 1 régimen de quimioterapia previa	BV en una sola rama	TRG 50%, con 12% RC; El 47% procedió a trasplante. Duración media de la respuesta de 4,6 meses y la duración media de la RC fue de 6,1 meses. Mediana de seguimiento 6 ,9 y 16 ,6m: mSLP fue de 4,8 meses (IC95%, 3,0-5,3) y la SG no se alcanzó. SG estimado fue del 86% a los 12 meses. Eventos adversos: (≥10%) fueron neuropatía periférica (35%), pirexia (18%), diarrea y neutropenia (cada 10%).
La Case 2018 Estudio observacional Baja calidad metodológica	55 pacientes (28 refractarios primarios y 27 recidivantes)	BV (1,8 mg / kg) en el día 1 y bendamustina (90 mg / m2) en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días hasta 6 ciclos. Algunos pacientes recibieron más ciclos con BV como monoterapia	TR entre 53 pacientes evaluables fue del 92,5%, RC 39 pacientes (73,6%). 40 pacientes sometidos a trasplante. 31 (25 de los cuales se sometieron a trasplante) recibieron monoterapia con BV (mediana, 10 ciclos; rango, 1-14). Mediana de 20.9 meses de seguimiento SLP estimada a los 2 años fue de 69.8% trasplantados y 62.6% para todos los pacientes.
EBMT Lymphoma Working Party Bazarbachi et al 2018 Estudio observacional retrospectivo Baja calidad metodológica	428 pacientes con LH clásico sometidos a trasplante.	210 recibieron BV previamente y 218 no recibieron antes del trasplante	Seguimiento por 41 meses. BV pre-aloinjerto no tuvo impacto en la enfermedad aguda de injerto contra huésped (GVHD), la mortalidad sin recidiva, la incidencia acumulada de recaída, la SLP o SG. Redujo el riesgo de GVHD crónica (relación de riesgo = 0 · 64; IC 95% = 0 · 45-0 · 92; P <0 · 02).
Rete Ematologica Pugliese (REP) Gaudio et al 2019 Estudio observacional retrospectivo	51 pacientes con LH clásico que recibieron trasplante	21 pacientes previamente con BV vs 51 pacientes que recibieron acondicionamiento	No se encontraron diferencias en la SLP y la SG al comparar el grupo con BV y el grupo sin BV: la SLP a 3 años grupo con BV fue del 53% (IC del 95%: 28 a 54) frente al 32% (IC del 95%: 48-104) en el grupo sin BV (p = 0.171). La SG a los 3 años fue del 62% (IC 95% 29-55) en el grupo VB frente al 44%



Baja calidad metodológica		de intensidad reducida (RIC) previo al trasplante sin BV previa.	(IC 95% 56-106) en el grupo sin BV (p = 0,335). Pacientes quimiorrefractarios en el momento del trasplante, la SLP 51% (IC 95%: 19-59) frente al 10% (95% CI 7-9) en el grupo sin BV (p = 0,013)
Prince 2017 ERC fase III Moderada calidad metodológica con alto riesgo de sesgo	128 adultos con MF CD30+ o LCPCG CD30+ que hayan recibido al menos una terapia previa sistémica o radioterapia, ECOG9 O a 2	(66)16 ciclos de BV o (62) terapia estándar de elección del investigador que incluía metotrexato oral de 5 a 50 mg semanales hasta por 48 semanas, y bexaroteno oral diario con dosis blanco de 300 mg/m ² hasta por 48 semanas.	No se reportó ningún dato relacionado a SG. En LCPCG tasa de respuesta objetiva a los 4 meses (TRO4) (12/16, 75 % vs 3/15, 20 %, diferencia de 55.0 %, IC 95 % 19.7 — 80.4, p no reportado) y en la SLP (6/16, 37.5 % vs 19/15, 60 %; 27.5 meses vs 5.3 meses; HR=0.25, IC 95 % 0.08 — 0.79, p no reportado).

¹ SLP: Sobrevida libre de progresión

¹ SG: Sobrevida global

¹ TRG: Tasa de respuesta global

¹ RC: respuesta completa

¹ RP: respuesta completa

¹ Enfermedad Estable

Brentuximab en pacientes con LH R/R:

Se publicó un ensayo doble ciego, controlado con placebo, fase 3. Incluyó pacientes con linfoma de Hodgkin clásico recurrente refractario **de riesgo desfavorable** (enfermedad refractaria que no alcanza remisión completa, recaída en menos de un año y recaída con estadios avanzados) que se habían sometido a trasplante autólogo de células madre. El análisis fue por intención de tratar. Incluyó 329 pacientes que se dividieron en dos ramas luego del trasplante, en el grupo de brentuximab vedotin (BV) recibieron tratamiento durante 1 año (n = 165) vs grupo placebo (n = 164). La supervivencia libre de progresión (SLP) mejoró significativamente en pacientes en el grupo de brentuximab vedotin en comparación con los del grupo placebo (HR 0,57, IC 95% 0,40-0,81; p = 0,0013). La supervivencia media libre de progresión fue de 42,9 meses (IC 95% 30,4-42,9) para los pacientes en el grupo de brentuximab vedotin en comparación con 24,1 meses (11,5-no estimable) para aquellos en el grupo placebo. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de brentuximab vedotin fueron neuropatía sensorial periférica (94 [56%] de 167 pacientes vs 25 [16%] de 160 pacientes en el grupo de placebo) y neutropenia (58 [35%] vs 19 [12%] pacientes). Al momento del análisis, 28 (17%) de los 167 pacientes habían muerto en el grupo de brentuximab vedotin en comparación con 25 (16%) de los 160 pacientes en el grupo de placebo. Luego de un seguimiento de 30 meses **no se hallaron diferencias en la sobrevida global al momento del análisis (HR = 1.12, IC 95% = [0.69; 1.82]).** (6)



Un análisis posterior del mismo estudio a los 5 años (AETHERA) muestra que el BV mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) vs placebo más la mejor atención de apoyo disponible. **La SLP a 5 años fue del 59% (IC 95%, 51-66) con BV frente al 41% (IC95%, 33-49) con placebo (HR 0,521; IC 95%, 0,379 -0.717)**. De manera similar, los pacientes con ≥ 2 factores de riesgo en el brazo de BV experimentaron SLP significativamente mayor a los 5 años que los pacientes en el brazo de placebo (HR, 0.424; IC 95%, 0.302-0.596). La consolidación por adelantado con BV retrasó el tiempo hasta la segunda terapia posterior, un indicador del control de la enfermedad en curso, versus placebo. La neuropatía periférica, el evento adverso más común en pacientes que recibieron BV, continuó mejorando y / o resolviéndose en el 90% de los pacientes. (7)

Dada et al publicaron en el 2016 una revisión sistemática que incluyó 22 estudios observacionales (la mayoría retriospectivos, 4 de fase 2 y 2 de fase 1, ver Anexo 1) de baja calidad metodológica. Estos registros incluyen 903 pacientes, la edad media de la cohorte fue de 31 años (rango: 26-45). De esos pacientes 86% recibieron 3 líneas de terapia sistémica anteriormente, 529 (58,7%) y 232 (25,7%) se sometieron a quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo y / o alogénico de médula ósea antes de BV respectivamente. Los estudios fueron heterogéneo. Las líneas anteriores de tratamiento con quimioterapia se informaron en 21 estudios con 18 (86%) que recibieron 3 líneas previas de terapia sistémica. La mediana de seguimiento fue de 16.1 meses (rango: 4.5-45.1). El número de ciclos administrados de BV se informó en 19 estudios, con 16 (84%) de los estudios que administraron una media de 5 ciclos durante el período de estudio. El análisis agrupado dio como resultado una tasa de respuesta global del 62,7% (respuesta completa: 31,8% y respuesta parcial: 35,1%). La tasa de enfermedad estable y enfermedad progresiva fue de 19.5% y 11.7% respectivamente. Las tasas combinadas de progresión y mortalidad a un año fueron del 52,4% y 20,5%, respectivamente. **Sin embargo, se trata de estudios observacionales con comparaciones inciertas.** (8)

O'Connor et al publica en 2018 un estudio observacional de un sola rama, los pacientes elegibles tenían 18 años o más, con una recidiva histológicamente confirmada o un **linfoma de Hodgkin refractario o un linfoma anaplásico de células T grandes, tumores CD30 positivos comprobados por biopsia**, un ECOG de 2 o menos, y habían recibido al menos un régimen de quimioterapia multiagente previo. Reclutaron 37 pacientes que recibieron tratamiento con la dosis recomendada era de 1,8 mg / kg de brentuximab vedotin y 90 mg / m² de bendamustina, que son las dosis estándar de los medicamentos cuando se administran como agentes únicos y fueron tratados por un promedio de 5 ciclos. Los puntos finales secundarios fueron la proporción de pacientes



con una respuesta general (respuesta completa más respuesta parcial), supervivencia libre de progresión (definida como el tiempo desde la inscripción hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero) y la duración de respuesta (definida como el tiempo desde la documentación de una respuesta al tratamiento, hasta la primera documentación de la progresión del tumor o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero). **En los resultados** la en la fase 2 y neutropenia de grado 3-4 en 16 (25%) de 65 pacientes en las fases 1 y 2. (9)

Gopal et al publica un estudio, financiado por el fabricante de la tecnología, en 2015 con los datos de seguimiento de una serie de casos de 102 pacientes a los 3 años de un estudio de fase 2, **la mediana de sobrevida global y de sobrevida libre de progresión fue de 40,5 meses (IC 95%: 28,7-no estimable) y 9,3 meses (IC 95%: 7,1-12,2) respectivamente.** Los eventos adversos más frecuentes fueron la neuropatía periférica (42%), náuseas (35%), fatiga (34%) y la neutropenia (19%). (10). Un meta-análisis de 2015, realizado por el fabricante de la tecnología, comparó la mediana de SG de esta serie de casos con un grupo heterogéneo de 40 estudios (19 series de casos y 21 estudios retrospectivos) con distintos esquemas terapéuticos (quimioterapia, alo-TCM) (n=2518). **La mediana de SG informado para BV fue de 40.5 (IC del 95%: 30.8 – NA) en comparación con los 26.4 meses (IC del 95%: 23.5–28.5) en los 40 estudios identificados.** La diferencia en mSG entre brentuximab vedotin y quimioterapia, trasplante alogénico de células madre (alo-TSC) y otras terapias fue de 17.7 (IC del 95%: 10.6 a 24.7; p <0,0001), 12,5 (IC del 95%: 8,2 a 16,9; p < 0,0001) y 15,2 meses (IC del 95%: 4,9 a 25,5; p = 0,0037), respectivamente. En los análisis de subgrupos y de sensibilidad el BV persistía con una mediana de SG mayor que en el grupo control. (11)

La Sociedad Europea para el trasplante de sangre y médula ósea evaluó los pacientes adultos que entre 2010 y 2014 (428) se sometieron a un trasplante para el LH clásico. Compararon los resultados de 210 pacientes que recibieron BV antes del trasplante alogénico con el de 218 pacientes que no recibieron BV. La mediana de seguimiento de los supervivientes fue de 41 meses. Los pacientes en el grupo de BV fueron sometidos a un tratamiento más intensivo (líneas de tratamiento de pre-aloinjerto medianas: 4 contra 3). Los dos grupos fueron comparables en cuanto al estado de la enfermedad, el estado de rendimiento, las comorbilidades, el trasplante autólogo anterior, el tipo de donante, el condicionamiento y el agotamiento de las células T in vivo. En el análisis multivariado, el BV pre-aloinjerto no tuvo impacto en la enfermedad aguda de injerto contra huésped (GVHD), la mortalidad sin recidiva, la incidencia acumulada de recaída, la supervivencia sin progresión o la supervivencia general (SG), pero redujo significativamente el riesgo de GVHD crónica (relación de riesgo = 0,64; intervalo de confianza del 95% = 0,45-0,92; P < 0,02). La edad avanzada, el estado de rendimiento deficiente, el uso de radioterapia previa al trasplante y la enfermedad



activa en SCT afectaron negativamente a la SG. Los pacientes con aloinjerto para HL después de la exposición previa a BV no tienen un resultado superior después del trasplante alogénico, excepto por un menor riesgo de GVHD crónica. (12).

Coincidentemente con esto un estudio observacional retrospectivo recientemente publicado de *Rete Ematologica Pugliese* (REP) compara las características de los pacientes y los resultados de 21 pacientes tratados previamente con BV vs 51 pacientes que recibieron acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) previo al trasplante alogénico de células madre sin BV previa. En total, se estudiaron retrospectivamente 72 pacientes con LH clásicos que recibieron SCT alogénico. El uso previo de VB no tuvo efecto en el injerto o en la incidencia y gravedad de la enfermedad aguda de injerto contra huésped (GVHD). De hecho, se observó una menor incidencia de GVHD crónica en el grupo de VB, con una incidencia acumulada del 43% a los 3 años frente al 47% en el grupo sin VB, aunque esto no fue estadísticamente significativo. No se encontraron diferencias en la SLP y la SG al comparar el grupo con BV y el grupo sin BV: la SLP a 3 años en el grupo tratado con BV fue del 53% (IC del 95%: 28 a 54) frente al 32% (IC del 95%: 48-104) en el grupo sin BV ($p = 0.171$). La SG a los 3 años fue del 62% (IC 95% 29-55) en el grupo VB frente al 44% (IC 95% 56-106) en el grupo sin BV ($p = 0,335$). En los pacientes quimiorrefractarios en el momento del trasplante, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la SLP cuando se comparó el grupo BV versus ningún grupo BV . (13)

LH R/R en tratamiento con BV como puente al trasplante:

Pavone et al en 2018 presenta una serie de casos tratados ($n=70$) con BV en pacientes con LH R / R, con edad ≥ 18 años, como puente para el trasplante o como tratamiento de rescate. Un total de 45 pacientes (64%) fueron tratados con BV como puente al trasplante. Veinticinco (36%) pacientes, no elegibles para trasplante, recibieron BV como tratamiento de rescate. **La tasa de respuesta global (TRG) de todo el grupo fue del 59%, incluido el 26% de respuesta completa. Veintinueve pacientes (41%) no respondieron a BV.** Los análisis univariados revelaron que la TRG fue menor en pacientes con recaída temprana (45 vs 76%; $p < 0.03$), en pacientes refractarios (29 vs 72%; $p < 0.005$), y en pacientes tratados con BV 17 meses después del diagnóstico (39 vs 65%, $p < 0,05$). En el análisis multivariado, la única variable pronóstica fue la enfermedad refractaria ($p < 0,005$). Cincuenta de los 70 pacientes (71%) estaban vivos y 34 (68%) estaban libres de enfermedad progresiva documentada después de un tiempo medio de observación de 20 meses, (rango 1-82). Veinte (29%) pacientes murieron, incluyendo 9 (12%) por enfermedad progresiva. El 2y-SG para todo el grupo fue del 70%. La mediana de la SLP estimada para todo el grupo en este estudio fue de



17 meses, (rango 1–82). El 2y-SLP en pacientes con recaída temprana fue 43%, más bajo que el 2y-SLP de los pacientes que recayeron después de 12 meses (82%; $p < 0.04$). El 2y-SLP fue 73 y 48% en la enfermedad quimiosensible y refractaria, respectivamente, $p < 0.03$. En pacientes tratados con BV como terapia de rescate, la TRG fue del 44% (24% CR; 20% PR). La mediana de SLP fue de 9 meses (rango, 1–82). La TRG y SLP de BV como tratamiento puente para TMO: la TRG en pacientes sin tratamiento previo con trasplante fue del 75% después de cuatro ciclos de BV, con 5 (31%) respuesta completa y 7 (44%) respuesta parcial. (14)

Un estudio prospectivo de una sola rama financiado por la industria farmacéutica evaluó la actividad y la tolerabilidad de brentuximab vedotin como terapia de segunda línea en pacientes con linfoma de Hodgkin que recayeron o fueron refractarios después de la terapia de inducción. BV (1,8 mg / kg) se administró por vía intravenosa el día 1 de un ciclo de 21 días para un total de 4 ciclos. Luego, los pacientes procedieron a un trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TAMO), si eran elegibles, con o sin terapia de rescate adicional, según el estado de remisión después del BV. El punto final primario fue la tasa de respuesta global (TRG). Los puntos finales secundarios fueron la seguridad, la movilización / recolección de células madre, los resultados de TAMO. **De los 37 pacientes, la TRG fue del 68% (13 remisión completa, 12 remisión parcial).** El régimen fue bien tolerado con pocos eventos adversos de grado 3/4 incluyendo linfopenia (1), neutropenia (3), erupción (2) e hiperuricemia (1). Treinta y tres (89%) pacientes pudieron proceder a TAMO, con 24 (65%) en respuesta completa en el momento de TAMO. Trece pacientes en respuesta completa, 4 en respuesta parcial y 1 en SD (49%) recibieron TAMO sin quimioterapia de combinación de rescate. (15)

Una serie de casos de Waleski et al evaluó BV (1 · 8 mg / kg por vía intravenosa una vez cada 3 semanas) en 60 pacientes (edad ≥ 18 años) con LH R/R positivo para CD30, con más de 1 régimen de quimioterapia sistémica previa, que se consideraron inadecuados para la quimioterapia multiagente. La TRG fue del 50%, con 12% RC; El 47% procedió a trasplante. La duración de la respuesta mediana fue de 4,6 meses y la duración media de la RC fue de 6,1 meses. Después de una mediana de seguimiento de 6 ,9 y 16 ,6 meses, la mediana de SLP fue de 4,8 meses (IC95%, 3,0-5,3) y la SG no se alcanzó. La tasa de SG estimada fue del 86% a los 12 meses. Los eventos adversos más comunes ($\geq 10\%$) fueron neuropatía periférica (35%), pirexia (18%), diarrea y neutropenia (cada 10%). (16)

Otro estudio de fase 1-2 evaluó la combinación de BV más bendamustina como un primer régimen de rescate en LH R/R. Un total de 55 pacientes (28 refractarios primarios y 27 recidivantes) fueron incluidos. Los pacientes recibieron BV (1,8 mg / kg)



en el día 1 y bendamustina (90 mg / m²) en los días 1 y 2 de un ciclo de 21 días hasta 6 ciclos. Después de una mediana de 2 ciclos de terapia combinada (rango, 1-6), la tasa de respuesta objetiva entre 53 pacientes evaluables de eficacia fue del 92,5%, con 39 pacientes (73,6%) que alcanzaron la RC. Cuarenta pacientes fueron sometidos a trasplante. Treinta y un pacientes (25 de los cuales se sometieron a trasplante) recibieron monoterapia con VB (mediana, 10 ciclos; rango, 1-14). Después de una mediana de 20.9 meses de seguimiento, la SLP estimada a los 2 años fue de 69.8% y 62.6% para los pacientes que recibieron trasplante y todos los pacientes, respectivamente. Treinta y un pacientes (56,4%) experimentaron reacciones relacionadas con la infusión (IRR), la mayoría de ellas se produjo durante el ciclo 2 de la terapia de combinación. (17)

BV en Linfoma Anaplásico de Células Grandes.

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

Un ERC de etiqueta abierta de fase III, multicéntrico, financiado por el fabricante de BV, Millennium Pharmaceuticals, Inc., comparó BV con terapia estándar de elección del investigador (i. e. metotrexato o bexaroteno) en 128 pacientes adultos con Linfoma Cutáneo Celulas T CD30 + (i. e. Linfoma Cutáneo Primario anaplasico de Celulas Grandes (LCTCG) y Micosis Fungoide CD30+) que habían recibido al menos una línea de terapia sistémica previa (i. e. de una a cuatro líneas). Sin embargo, sólo incluyó a un 8.5 % de pacientes con LCPCG y Diseminación Extra Cutánea (DEC) tanto ganglionar como sistémica. Entre los resultados al momento disponibles, específicamente para los pacientes con LCPCG, se encontraron diferencias entre los tratamientos en la tasa de respuesta objetiva a los 4 meses (TRO4) (12/16, 75 % vs 3/15, 20 %, diferencia de 55.0 %, IC 95 % 19.7 — 80.4, p no reportado) y en la SLP (6/16, 37.5 % vs 19/15, 60 %; 27.5 meses vs 5.3 meses; HR=0.25, IC 95 % 0.08 — 0.79, p no reportado). Específicamente para la población con LCPCG y DEC, los pacientes asignados a BV, comparados con el grupo terapia estándar, tuvieron una mayor proporción de TRO4 (4/7, 57 % vs 0/4, 0 %) y TRO (4/7, 57 % vs 0/4, 0 %). Sin embargo, el análisis crudo, luego de 22.9 meses de seguimiento, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre BV y terapia estándar respecto a la TRO4 (57 % vs 0 %; RR 5.6, IC 95 % 0.37 — 83.67, p = 0.209)14. No se reportaron los resultados de SLP de los pacientes con LCPCG y DEC. Para el subgrupo de pacientes con LCPCG, la mediana de SLP fue de 27.5 meses en el grupo BV (6/16, 37.5 %) y de 5.3 meses en el grupo terapia estándar (9/15, 60 %),



resultando en una diferencia de 22.2 meses (HR=0.25, IC 95 % 0.08 — 0.79, valor del p no reportado). Sin embargo, el análisis crudo de los datos mostró que, en los pacientes LCPCG, luego de 22.9 meses de seguimiento, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la SLP entre el grupo BV y terapia estándar (RR 0.6, IC 95 % 0.29 — 1.33, $p = 0.222$)¹⁵. Solo el 8.5 % de la población del estudio corresponde a los pacientes con LCPCG y DEC que habían recibido al menos una línea de terapia sistémica previa. Además, el comparador constituyó un análisis combinado de dos medicamentos, de cual sólo metotrexato es de interés. (18)

Guías de práctica clínica:

La guía de NCCN incluye el tratamiento con BV solo o en combinación como terapia sistémica de segunda línea para R / R HL, y también como consolidación post TACM en pacientes con enfermedad refractaria primaria, o con recaída dentro de los primeros 12 meses post tratamiento primario. (19)

La Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO, del inglés *European Society for Medical Oncology*) consideran al BV como opción de tratamiento en pacientes con recaída/refractariedad al TAMC o luego de múltiples esquemas de quimioterapia. (20)

La guía de la Sociedad Argentina de hematología plantea el BV como nuevas alternativas terapéuticas en LH R/R post trasplante o refractario a dos líneas de quimioterapia e inelegible para trasplante. **Si bien la indicación no es clara, puede considerarse como terapia puente a trasplante.** (21)

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

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

La guía del Plan de Acceso Universal de Garantías Explícitas (AUGE) del Ministerio de Salud de Chile menciona al BV como una droga en etapa de investigación, no cubriéndola revisar

La GPC de NCCN recomienda la terapia sistémica primaria para el tratamiento de pacientes con LCPCG y DEC. Dentro del grupo de terapia sistémica primaria, recomienda varias opciones de tratamiento: BV, metotrexato y QT CHOP (las tres con



categoría 2A), e interferón alfa (categoría 3), indicando además que la terapia sistémica de elección o preferida es BV (categoría 2A). Asimismo, la NCCN refiere que, cuando existe respuesta parcial, refractariedad o intolerancia a alguno de los medicamentos del grupo de terapia sistémica primaria, se escoge otro medicamento del mismo grupo que no haya recibido anteriormente. Además, agrega que generalmente, cuando hay recaída, el LCPCG responde bien al mismo tratamiento. Finalmente, la GPC de la NCCN recomienda la radioterapia local como alternativa terapéutica en todas las fases, tanto en monoterapia o en adyuvancia⁷, con intención curativa o paliativa (categoría 2A).

Evaluaciones de tecnología sanitaria:

La ETS del Intituto Nacional del Cancer en Argentina del 2013 informa que: “los estudios disponibles son aún preliminares (de fase II promisorios, se aguardan resultados de estudios de fase III que se encuentran en marcha). No obstante ello, el rol posible de este nuevo agente es sin criterio curativo, es decir en pacientes refractarios a esquemas activos como tratamiento paliativo. Las indicaciones evaluadas incluyen los siguientes escenarios: pacientes adultos con LH o LGGAs con CD30+ en recaída o refractaria al tratamiento luego de TACM o después del fracaso de al menos 2 regímenes anteriores de quimioterapia multiagente en los pacientes que no son candidatos a trasplante. Se debe tener en cuenta que en todos los estudios se han reportado eventos adversos grados 1 y 2 y los más comunes fueron neuropatía sensitiva periférica, alopecia, dolor articular e irritación en el sitio de inyección. Recomendación: **No existe evidencia que fundamente su empleo más allá de estudios de investigación.** (22).

En 2017 se actualiza este informe para Linfoma Hodking : “Basado en una baja calidad de evidencia, el tratamiento con Brentuximab vedotin en pacientes con LH recaído/refractario tiene una elevada TRO (mediana 60%), pudiendo alcanzar porcentajes de respuesta completa cercanos al 30%. El beneficio de esta terapia en la calidad de vida es desconocido por no estar reportado en los ensayos clínicos. El perfil de toxicidad es aceptable de acuerdo a los datos analizados. Su uso es limitado principalmente por falta de beneficios en SVG, aportando solamente beneficios en SLP (en ensayos de una sola rama o comparado con placebo). Se concluye que no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de Brentuximab vedotin en estos pacientes” (23)

Un informe del IECS concluye que: “La evidencia encontrada es de mala calidad. El uso de brentuximab vedotin para el linfoma de Hodgkin clásico refractario o recidivante y el linfoma anaplásico de células grandes refractario o recidivante ha demostrado una



alta tasa de respuesta, aunque faltan estudios comparativos y su impacto en la supervivencia a largo plazo es incierto. En vista de las limitadas opciones terapéuticas y el mal pronóstico, que estos pacientes tienen la mayoría de las sociedades internacionales y los patrocinadores de salud lo consideran una opción válida.

La evidencia sobre el uso de brentuximab vedotin es de baja calidad para el linfoma de Hodgkin clásico como terapia de consolidación después del trasplante autólogo de células madre, como puente para el trasplante alogénico de células madre o como tratamiento de primera línea, así como para grandes disipadores refractarios o en recaída Linfoma de células B y en micosis fungoides y síndrome de Sézary. La falta de una mejor supervivencia y la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas son la razón para no considerarlo como un tratamiento estándar y, por lo tanto, no está cubierto para estas indicaciones. (24). Se publicó una revisión de esta ETS en el 2015 que no modifica estas conclusiones. (25)

La evaluación de tecnología sanitaria de la Agencia de ETS de Francia en relación al beneficio clínico **en el tratamiento del linfoma de Hodgkin CD30 + con aumento del riesgo de recaída o progresión después del trasplante autólogo de células madre** y clínica menor informa que: la evaluación de brentuximab vedotin en esta extensión de la indicación se basa principalmente en el ensayo AETHERA mencionado previamente. (26)

Dentro de las recomendaciones del NICE aprueba el BV para tratar Linfomas cutáneos T CD30 positivo después de al menos 1 terapia sistémica. Es más probable que se use en el NHS como una alternativa a los tratamientos sistémicos para tratar enfermedades avanzadas. En este punto de la vía, las opciones de tratamiento actuales incluyen metotrexato, bexaroteno e interferón alfa. Podría usar el BV como puente para un trasplante de células madre. Sin embargo, estas estimaciones se basan en datos de personas con subtipos específicos de enfermedad avanzada (micosis fungoide en estadio IIB o más, linfoma anaplásico de células grandes y síndrome de Sézary), por lo que solo se recomienda BV para estos subtipos. También BV se recomienda como una opción para tratar el linfoma de Hodgkin con CD30 positivo en adultos con enfermedad recidivante o refractaria, solo si: ya han tenido trasplante autólogo de células madre o ya han recibido al menos 2 terapias previas cuando el trasplante autólogo de células madre o la quimioterapia con múltiples agentes no son adecuados. (27)

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-(IETSI- ESSALUD) de Perú hace un análisis de eficacia y seguridad de BV en pacientes adultos con linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes con diseminación extracutánea,



progresivo o refractario de al menos una línea de quimioterapia y en su recomendación final no aprueba el uso de BV para el manejo de los pacientes adultos con LCPCG y DEC, progresivo o refractario a al menos una línea de quimioterapia. (28) La recomendación final del mismo organismo para el tratamiento del LH R/R plantea: “las agencias reguladoras de medicamentos como la EMA y FDA podrían estar aprobando un gran número de medicamentos de alto costo y con incierto o alto perfil de toxicidad y que no aumentan o mejoran la vida. A pesar de especificar en sus programas de aprobación rápida el requerimiento a los fabricantes de conducir mayores estudios que esclarezcan los reales efectos en desenlaces relevantes para el paciente, se observa una escasez en este requerimiento por parte de los fabricantes. Esto conduce a una aceptación inadecuada de estudios preliminares e inciertos en la toma de decisiones que implican la utilización de recursos limitados para medicamentos que podrían estar dañando a los pacientes sin ofrecer ningún beneficio claro en prolongar o mejorar la vida. Brentuximab vedotin fue aprobado en base a un desenlace sustituto, la tasa de respuesta objetiva, en un ensayo de fase II abierto y sin grupo comparador; hasta la fecha (tras 6 años de uso), el fabricante no ha aportado mayor información que evalúe su efecto en desenlaces clínicos relevantes como la supervivencia global y calidad de vida. Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de brentuximab vedotin en el tratamiento de pacientes con linfoma Hodgkin (CD30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea.

En 2014 el Comité Asesor de Prescripción Medicamentos (ACPM, del inglés *Advisory Committee on Prescription Medicines*) del Departamento de Salud de Australia concluyó que es apropiado respaldar la aprobación de la indicación propuesta para BV, es decir, el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin recidivante o resistente, ya sea después o al trasplante de células madre tolerantes o después de al menos dos terapias previas cuando el TACM o la quimioterapia con múltiples agentes no son opción de tratamiento y en el linfoma anaplásico de células grandes refractario. (29)

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

Regulación en otros países:



En los EE. UU, la FDA aprobó el uso de BV en el 2011 y en noviembre de 2017 se presentó una solicitud para la aprobación de brentuximab vedotin para el tratamiento de la LH no tratado previamente según los resultados de estudios clínicos fundamentales obtenidos del Estudio C25003. En marzo de 2018, el brentuximab vedotin se aprobó para la siguiente indicación: "ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cHL en estadio III o IV sin tratamiento previo, en combinación con quimioterapia".

En la Union Europea, esta aprobada por la EMA para su uso en individuos con LHC refractario o recaído luego del auto-TCM o a dos líneas de quimioterapia (en pacientes con contraindicaciones para auto-TCM) y para LACG sistémico refractario o recaído.

En Uruguay el uso de BV no es financiado por el Fondo Nacional de Recursos. Tampoco se encuentra incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos Instituto Mexicano del Seguro Social.

El *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2018) de Escocia refiere que, dado que la empresa que la manufactura BV no ha solicitado su evaluación, éste medicamento no cuenta con aprobación de uso para pacientes con LCPCG en su sistema sanitario.

En ese sentido es importante resaltar que los países desarrollados principalmente de Europa, Australia y Estados Unidos en algunos de cuyas guías se recomienda la cobertura de Brentuximab poseen algunas diferencias sustanciales con nuestro contexto:

- Poseen una capacidad de pago muy superior
- Obtienen precios de compra mucho más bajos que los nuestros
- Tienen ampliamente cubiertas otras necesidades básicas en salud

3- Evaluación económica:	
<u>Valores:</u>	
El costo de Brentuximab obtenido desde Manual Alfa Beta para farmacéuticos al día 01/07/19 es de \$ 385.529,73 por cada vial ampolla de 50 mg.	
Brentuximab costo ampolla vial por 50 mg	\$ 385.529,73
Costo por ciclo a dosis de 1,8 mg/Kg (126 mg)	\$ 1.156.589,19



Total 8 ciclos (por paciente)	\$ 9.252.713,52
Total 16 ciclos (por paciente)	\$ 18.505.427,04
*se estableció un peso de 70 Kg	

La prevalencia del Linfoma de Hodking en la Argentina es de 1.5/100.000 habitantes.

La población de Neuquén según el último censo es de 551.266 habitantes y aproximadamente el 34% de esa población se atiende en el sistema público de salud.

Población blanco: 187.431 usuarios del sistema público de salud.

Incidencia de LH: 1.5 cada 100.000

Casos nuevos probables anuales: 3 casos (2,8)

La incidencia del LNH es de 7,5 cada 100.000.

Casos nuevos probables anuales: 14 casos.

Políticas de cobertura en el país:

El ANMAT aprobó en octubre del 2015 el Brentuximab vedotina es un medicamento para el tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario. Registrado bajo el régimen de “Condiciones Especiales” lo que implica que posee un Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad y por lo tanto el profesional tratante debe llevar un registro sistematizado del seguimiento de la eficacia y seguridad del medicamento” a los efectos de contar con tal información en el momento de la solicitud de reinscripción anual del medicamento. (27)

En este momento este tratamiento no tiene Cobertura por el Ministerio de Acción Social.

En la Argentina el BV no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio, ni es pasible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR)

Conclusiones:

La evidencia científica encontrada es de baja calidad. El uso de Brentuximab Vedotina en el linfoma Hodgkin clásico refractario o recaído y en el linfoma anaplásico de células grandes sistémico refractario o recaído no ha sido estudiado comparado con las alternativas disponibles en la mayoría de los casos. En estos, ha demostrado una alta



tasa de respuestas, pero su impacto en la sobrevida global y en la calidad de vida es incierto.

El uso de desenlaces intermedios, como la respuesta completa o la sobrevida libre de progresión, podrían encontrarse potencialmente afectados por sesgos asociados con el investigador. Por otro lado, estos desenlaces subrogados no han demostrado ser predictores de una mejor calidad de vida o una mayor sobrevida global.

Brentuximab Vedotina presenta efectos adversos, un elevado costo, costo de oportunidad y potencial impacto en la equidad. Ante las limitadas opciones terapéuticas y el mal pronóstico de estos pacientes, la mayoría de las sociedades internacionales y financiadores de salud de países de altos ingresos lo consideran una alternativa válida. En contextos similares al nuestro, no es recomendado por Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay ni de Perú. En Argentina recomendaron no cubrir Brentuximab Vedotina el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el Instituto Nacional del Cáncer ni la COSSSPRA (Obras Sociales Provinciales). No es cubierto por el Ministerio de Desarrollo Social de Nación Argentina.

Recomendaciones:

Recomendación débil en contra de la utilización Brentuximab Vedotina en pacientes con linfoma Hodking refractario, en pacientes con Linfoma Hodking como terapia de puente al trasplante y en linfoma anaplásico de células grandes refractario al tratamiento.



Referencias Bibliográficas

1. *Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* . Eichenauer DA, Engert A, Andre M, . s.l. : Ann Oncol, Vol. 25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25185243>.
2. *Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study.* . Pro B, Advani R, Brice P, et al. 30, 2012 : Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical, Vol. 18. 2190-2196.
3. *Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse.* .Sureda A, Constans M, Iriondo A, Arranz R. 4, s.l. : Ann Oncol, 2005, Vol. 16. 625-33.
4. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell. s.l. : Crump M Hematology Am Soc Hematol Educ Program. , 2008. 326-33.
5. Hematología, Sociedad Argentina de. Guías de Diagnóstico y Tratamiento 2015. [En línea] 2015. <http://sah.org.ar/docs/Guia-Completa-2015.pdf>.
6. *Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Moskowitz CH1, Nademanee A2, Masszi T3, Agura E4, Holowiecki J5, Abidi MH6, Chen A17, Stiff P8, Gianni AM9, Carella A10, Osmanov D11, Bachanova V12, Sweetenham J13, Sureda A14, Huebner D15, Sievers EL16, Chi A15, Larsen EK16, Hunder NN16, Walewski J17 y AE. (9980):1853-62, s.l. : Lancet, 2015, Vol. 385.
7. *Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse.* Craig H. Moskowitz, Jan Walewski, Auayporn Nademanee, Tamas Masszi, Edward Agura, Jerzy Holowiecki, Muneer H. Abidi, Andy I. Chen, Patrick Stiff, Simonetta Viviani, Veronika Bachanova, Anna Sureda, Teresa McClendon, Connie Lee, Julie Lisano and John Sweet. 2018, Blood, págs. 132: 2639-2642.
8. *Brentuximab vedotin in pretreated Hodgkin lymphoma patients: a systematic review and meta-analysis.* R. Dada, J. Zekri & Rawan Al Saadi. s.l. : Expert Opinion on Biological Therapy, 2016. DOI: 10.1080/14712598.2016.1180362 .
9. *Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial.* O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalac M, Falchi L, Marchi E, Turenne I, Lichtenstein R, Rojas C, Francescone M, Schwartz L, Cheng B, Savage KJ, Villa D, Crump M, Prica A, Kukreti V, Cremers S, Connors JM, Kuruvilla J. 2, Feb de 2018, Lancet Oncol., Vol. 19, págs. 257-266. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30912-9.
10. *Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma.* Gopal AK, Chen R. Smith SE. s.l. : Blood, 2015, Vol. 125. 1236-1243.
11. *Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis.* . Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, et al. 7, s.l. : Current medical research and opinion. , 2015, Vol. 31. 1377-1389.
12. *Brentuximab vedotin prior to allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a report from the EBMT Lymphoma Working Party.* Bazarbachi, A, Bormendi, I A y Finel, H. 1, s.l. : Br J Haematol, 2018, Vol. 181. 86-96.
13. Gaudio, F., Mazza, P., Mele, A. et al. 1449, s.l. : Ann Hematol , 2019, Vol. 98. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03662-6>.
14. *Brentuximab vedotin as salvage treatment in Hodgkin lymphoma naïve transplant patients or failing ASCT: the real life experience of Rete Ematologica Pugliese (REP).* M, (Annals of Hematology <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3379-5> Brentuximab vedotin as salvage treatment in Hodgkin lymphoma naïve transplant patients or failing ASCT: the real Vincenzo Pavone1 & Anna. s.l. : Annals of Hematology . <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3379-5>.
15. *Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma.* Palmer, Chen R y P., JM Martin. s.l. : Biol Blood Marrow Transplant2015;21:2136–2140., 2015, Vol. 21. 2136-2140.
16. *Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy.* walewski, J y Hellmann, A. 3, doi: 10.1111/bjh.15539. Epub 2018 Aug 30 : Br J Haematol. 2018 Nov;183(3):400-410. , 2018, Vol. 183. 400-410.
17. *Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma.* AS, La Casce, RG, Bockier y A, Sawas.
18. *Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial.* HM, Prince, y otros, y otros. 10094, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31266-7. Epub 2017 Jun 7. : Lancet., 2017, Vol. 390. 555-566.
19. NCCN. [En línea] 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkin_blocks.pdf.
20. ESMO. *Guidelines.* [En línea] <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Hodgkin-Lymphoma>.



21. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. [En línea] 2017. <http://sah.org.ar/docs/2017/009-Linfomas.pdf>.
22. Instituto Nacional del Cancer. *Indicaciones para el uso de Brentuximab. Guia de revisión rápida*. Buenos Aires : s.n., 2013.
23. *Brentuximab Vedotin para el tratamiento del Linfoma Hodking*. Buenos Aires : s.n., 2017.
24. Alva Diaz C, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. *Brentuximab vedotin in lymphomas*. Buenos Aires : Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS), 2016.
25. Klappenbach R, Bardach A, Taus R, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. *Brentuximab Vedotina en linfomas. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*, . Buenos Aires : IECS, 2016. Informe de Respuesta Rápida N° 463,.
26. Haute Autority de Sante. . *BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. ONCOLOGY New indication*. 2017.
27. ANMAT. [En línea] http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/Sintesis_tecnica_brentuximab.pdf.
28. *Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de*. Sureda A, Canals C, Arranz R., 2, s.l. : Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea, 2012, Vol. 97. 310-317.
29. *Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma*.



Anexos

Anexo 1. Tabla de estudios incluidos en revisión de observacionales de Dada et al.

Table 2: Description of studies and patients' characteristics

(Reference) Author	Study design	Number of patients	Age in years (Range)	Median prior lines of therapy	Median number of BV cycles
Fanale et al. 2012 ²⁸	Phase I	38	3 (12-82)	3	4
Sasse et al 2013 ²⁹	Retrospective	45	45 (24 – 74)	4	7
Chen et al. 2012 ²³	Retrospective	18	30.5 (23-55)	4.5	7
Gracia et al. 2014 ²²	Retrospective	24	35 (20–60)	2	5
Yang et al. 2014 ³⁰	Retrospective	22	30 (16–57)	5	5
Salihoglu et al. 2015 ³¹	Retrospective	58	26 (13–62)	4	9
Monjanel et al. 2014 ³²	Retrospective	32	35 (20–69)	4	7
Gibb et al. 2013 ³³	Retrospective	18	41.5 (21-78)	3	5.5
Zinzani et al. 2013 ³⁴	Retrospective	65	27.5 (12-66)	4	8
ForeroTorres et al. 2012 ³⁵	Phase I	7	31.5 (12-87)	3	12
Younes et al. 2012 ¹⁰	Phase II	102	31 (15-77)	3.5	10
Moskowitz et al. 2015 ³⁶	Phase II	45	31 (13–65)	6	2
Ogura et al. 2014 ³⁷	Phase II	9	41 (22–88)	3	12
Chen et al. 2014 ²⁷	Phase II	36	34 (11-59)	1	NR
Houk et al. 2014 ³⁸	Retrospective	43	34 (17-80)	3	6
Anderlini et al. 2013 ³⁹	Prospective	14	NR	4	NR
Onishi et al. 2014 ⁴⁰	Retrospective	15	30.8 (17-64)	2.5	4
Carlo-Stella et al. 2015 ⁴¹	Retrospective	16	NR	NR	NR
Perrot et al. 2014 ⁴²	Retrospective	240	30 (17-79)	6	6
Gopal et al. 2012 ¹⁴	Retrospective	24	31 (15-77)	9	8
Bartlett et al. 2014 ⁴³	Retrospective	20	30 (16- 65)	4	7
Kahrman et al. 2014 ⁴⁴	Retrospective	12	38.5 (17 – 48)	5.5	7

NR: Not reported BV: Brentuximab Vedotin



Anexo 2. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, _____ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actué como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

(firma)

(fecha)



Anexo 3. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford¹)

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuales con > 80% seguimiento; regal de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja	Cohorte retrospectiva o seguimiento	Cohorte exploratoria con buen patrón de	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes,



		calidad (por ej: <80 % de seguimiento)	o del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica		limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estndares adecuado	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Series de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"

¹ <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>



Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)²

Fuerza de la recomendación	Calidad de la Evidencia	Balace entre efectos deseables e indeseables	Preferencias	Consumo de recursos o costo
Fuerte	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser moderado o bajo
Débil	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

²<http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>