

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de brentuximab vedotina (Adcetris®) para el tratamiento de pacientes adultos no tratados previamente con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio IV en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD)

IPT, 46/2022. V1

Fecha de publicación: 07 de junio de 2022<sup>†</sup>

El linfoma de Hodgkin (LH) supone el 10% de los linfomas. Su incidencia en EE. UU. es de 2.7 casos por 100,000 habitantes y año con una mayor incidencia en varones (3,0/10<sup>5</sup>) que en mujeres (2,3/10<sup>5</sup>) (1), y de 2,44/10<sup>5</sup> en Europa con 12158 casos nuevos por año (2). Su incidencia está decreciendo a 1,8% por año en los últimos 10 años (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 31,5% del total de casos de nuevo diagnóstico, y un segundo pico en mayores de 55 años que supone el 30% de casos (1).

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

La distinción entre LHc y LHPLN es importante desde varios puntos de vista entre ellos el terapéutico. El LHc, se caracteriza por la presencia de las células de Reed–Sternberg y Hodgkin que son consistentemente positivas para CD30 y CD15, y en <40% de los casos positivas para CD20. En cambio, en el LHPLN no hay células de Reed–Sternberg y Hodgkin 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 (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), enfermedad en recidiva, o enfermedad en progresión. Para la valoración del PET-TAC se utiliza la escala de 5 puntos de Deauville (6). En el LHc se requiere valorar la sintomatología sistémica relacionada, empleando la designación de estadio A (ausencia síntomas) o B (para su presencia) ya que tiene interés pronóstico y terapéutico a diferencias de otros linfomas (5). No obstante, cuando se usa inmunoterapia, conviene revisar las respuestas de acuerdo a las salvedades del grupo LYRIC (7).

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 11 de febrero de 2020.

El LH es una enfermedad con altas tasas de curación, con una supervivencia a 5 años del 87% para los pacientes diagnosticados en el periodo 2009-2015 (1). Se ha objetivado un aumento de supervivencia a 5 años de un 4% anual entre 2007-2015 (1).

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

Tras el diagnóstico de la enfermedad, el tratamiento inicial se realiza en base al estadio (precoz vs avanzado) y factores pronósticos existiendo diversos criterios pronósticos para los estadios localizados y avanzados. 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 reservándose la radioterapia para enfermedad residual/enfermedad voluminosa inicial tras la quimioterapia (10-12).

Los regímenes de tratamiento poliquimioterápico más empleados en primera línea actualmente son fundamentalmente el ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) y en menor medida el BEACOPP escalado (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, y prednisona), si bien este último tiene una elevada toxicidad.

## BRENTUXIMAB VEDOTINA (ADCETRIS®)

El brentuximab vedotina (BV) (Adcetris®), se designó como medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el 15-1-2009.

El 06/02/2019 se aprobó una nueva indicación de BV: tratamiento de pacientes adultos con (LH) CD30+ en estadio IV sin tratamiento previo en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD). La aprobación del BV para esta indicación se basa en un estudio pivotal fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, estudio ECHELON-1 (C25003) (13).

Otras indicaciones aprobadas de BV son:

- el tratamiento de pacientes adultos con (LH) CD30+ 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. (aprobación el 25/10/2012).

-el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario. (aprobación el 25/10/2012).

- el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (aprobación 26 /05/ 2016).

- el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico. (aprobación el 9/11/2017).

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. Se recomienda profilaxis primaria con apoyo

de factores de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes desde la primera dosis independientemente de su edad.

- En caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada de grado 2-3 se requiere ajuste de dosis según ficha técnica. Si es de grado 4, se debe interrumpir el tratamiento con BV.
- Empleo en insuficiencia renal o con insuficiencia hepática moderada o grave: 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 (SGN-35) 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 (13)

##### Metodología.

Ensayo multicéntrico, aleatorizado, en fase III, abierto, en 1334 pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con LHC avanzado (estadio III-IV) 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  $\leq 2$ , 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 Hodgkin 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 cardiaca 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/m<sup>2</sup> de doxorubicina, 6 mg/m<sup>2</sup> de vinblastina y 375 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazina), o con ABVD (25 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, 10 UI de bleomicina/m<sup>2</sup>, 6 mg/m<sup>2</sup> de vinblastina y 375 mg/m<sup>2</sup> 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, debido a que la SLP convencional no evalúa de forma precisa la intención curativa de la quimioterapia en 1ª línea (7). 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  $\geq 3$  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).

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.

#### Resultados.

##### *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.

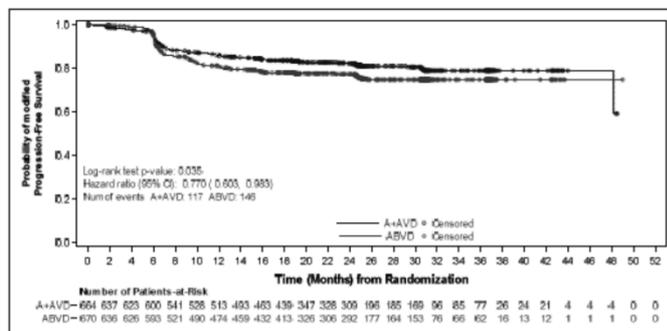
Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. 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 (IT y estadio IV)**

	Población con intención de tratar (IT)			Pacientes con enfermedad en estadio IV (indicación aprobada) <sup>a</sup>		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Hazard Ratio estratificado y valor de p	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Hazard Ratio no estratificado y valor de p
Número de eventos (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (IC del 95% [0,60, 0,98])	77 (18)	102 (24)	0,71 (IC del 95% [0,53, 0,96])
SLPm <sup>b</sup> estimada por CRI <sup>d</sup> en el año 2 (%)	82,1 (IC del 95% [78,8, 85,0])	77,2 (IC del 95% [73,7, 80,4])	Valor de p = 0,035	82,0 (IC del 95% [77,8, 85,5])	75,3 (IC del 95% [70,6, 79,3])	Valor de p = 0,023
Supervivencia global <sup>c</sup> Número de fallecimientos (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (IC del 95% [0,45, 1,18])	14 (3)	26 (6)	0,51 (IC del 95% [0,27, 0,97])
			Valor de p = 0,199			Valor de p = 0,037

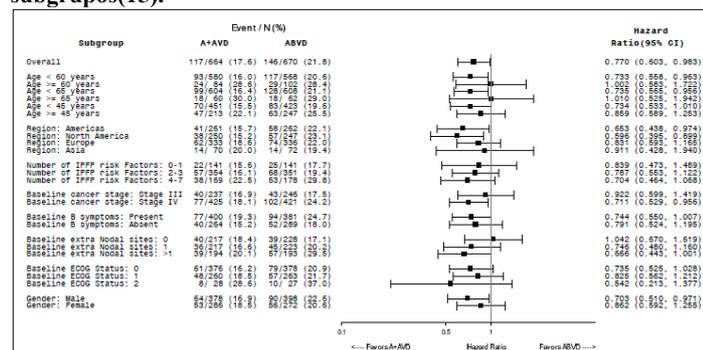
<sup>a</sup>Se reflejan los datos para estadio IV por tratarse de la indicación aprobada, sin que implique una eficacia diferencial con el resto de pacientes en SLPm o SG.  
<sup>b</sup>En el momento del análisis, el tiempo de seguimiento de la SLPm para ambos brazos era de 24,6 meses  
<sup>c</sup>Datos derivados de un análisis provisional de SG  
<sup>d</sup>Comité de Revisión Independiente

**Figura 1. Análisis de Kaplan-Meier de SLPm por el Comité de Revisión Independiente (variable principal) en la población ITT (15).**



El resultado del análisis de subgrupos pre-especificado para la SLPm se muestra en la Figura 2. 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.

**Figura 2. Resultados de la variable principal (SLPm) por subgrupos(15).**



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), vinorelbine, dacarbazine, ABVD= doxorubicin (Adriamycin), bleomycin, vinorelbine, and dacarbazine. CI=confidence interval, IRF=interim review facility, NE=not estimable.

**Objetivo primario del estudio (SLPm):**

La combinación BV-AVD mostró ser significativamente superior al ABVD en el 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, el % 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 1).

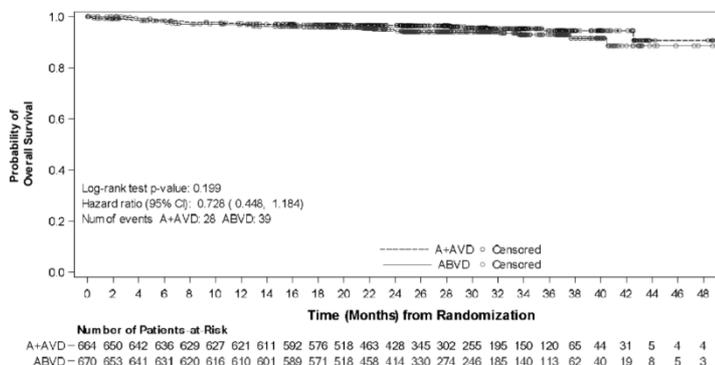
Se realizó, dentro del subgrupo de pacientes en estadio IV (indicación autorizada), un análisis de subgrupos post-hoc, si bien la naturaleza de este análisis impide determinar su aplicabilidad.

**Objetivo secundario del estudio (SG):**

El análisis intermedio de supervivencia global (SG) presentado a dos años de seguimiento es inmaduro (abril 2017), realizado cuando sólo habían ocurrido 67 eventos (un 5% de la población ITT). Está planeado un análisis maduro de supervivencia cuando ocurran 112 fallecimientos, lo que se prevé que ocurra a los 4 años de la aleatorización del último paciente. Si bien se está a la espera de datos maduros de SG, los datos disponibles muestran:

- En la población ITT no hubo diferencias significativas en supervivencia global a los 2 años (96,6% en BV-AVD (95% CI, 94,8 - 97,7) vs 94,2% en ABVD (95% CI, 92,0 - 95,9), lo que corresponde a un hazard ratio estratificado de 0,73 ((IC del 95%, 0,45-1,18, p =0,199) (Figura 3).

**Figura 3. Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia global en la población ITT (análisis intermedio con 5% de eventos sobre población total) (15).**



- El análisis de SG para el subgrupo de pacientes en estadio IV sugiere mejores resultados (HR 0,507, IC95% 0,265-0,971) que en pacientes en estadio III (HR de 1,216, IC95% 0,563-2,630), con una interacción dudosa. Sin embargo el hecho de que el resultado global del estudio es no significativo para SG, intermedio y de escasa madurez, dificulta considerar un beneficio diferencial entre ambos subgrupos.
- Por su parte, el análisis según la presencia de afección extranodal obtuvo un HR de 0,431 (95% CI, 0,218-0,852) en pacientes con afección extranodal, si bien no se aportan datos del subgrupo alternativo (pacientes sin afección extranodal), por lo que no se puede comprobar la posible diferencia de este dato aislado.

*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.
- En el caso de la población en estadio IV, un 10,5% de los pacientes tratados con BV-AVD (n = 45) y el 16,3% de los que recibieron tratamiento con ABVD (n = 69) recibieron un tratamiento de rescate con quimioterapia posterior (reducción relativa de riesgo 35%). Un 6,8% de los pacientes tratados con BV-AVD recibieron un trasplante y quimioterapia en altas dosis (n = 29) en comparación con un 8,8% de los que recibieron el tratamiento con ABVD (n = 37), (reducción relativa de riesgo 22%).

*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 significativas desde un punto de vista clínico entre los dos grupos de la población ITT y de estadio IV. Además, se trata de una variable exploratoria y es difícil de interpretar debido al diseño abierto del ensayo (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.

## Seguridad

Los datos de seguridad de brentuximab vedotina en combinación con quimioterapia se basan en el estudio pivotal ECHELON-1 fase III, (13), y en un ensayo fase I (SGN35-009) con 51 pacientes (26 con BV-AVD, 25 con BV+ABVD).

### Ensayo ECHELON-1 (13)

La población analizada para seguridad 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, artralgia, 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%), y neutropenia (3% vs <1%), neumonitis (<1% vs 2%).

### Toxicidad pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial)

Fue más frecuente en el grupo de ABVD.

- grado  $\geq 3$  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%), 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  $\geq 60$  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  $\geq 3$  (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 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. Neuropatía de grado  $\geq 3$  ocurrió 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 cómo 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 5º o 6º.

#### 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 cual 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.

## **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 (16, 17). En un metaanálisis, 6 ciclos de BEACOPP escalado se asoció 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 (17).

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%) (18).
- La aparición de toxicidad pulmonar por bleomicina disminuye la supervivencia global a 5 años (63% VS 90%) especialmente en pacientes >40 años (18).
- La administración concomitante de BV y bleomicina está contraindicada, debido a la toxicidad pulmonar inaceptable que ocurre al combinarlos.

**BV-AVD.** El BV-AVD es una nueva opción de tratamiento de primera línea en pacientes adultos en estadio IV, basado en los resultados de un estudio aleatorizado fase 3, ECHELON-1 (13). En resumen, los principales hallazgos de este estudio fueron:

- El BV empleado en combinación con AVD mostró un beneficio modesto en SLP sobre ABVD que no se pone de manifiesto por el momento en mejora de la SG en un análisis intermedio (13). 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.
- De forma no preespecificada, se ha llevado a cabo un análisis de algunos subgrupos, dentro a su vez del subgrupo de pacientes en estadio IV. En los pacientes con estadio IV y afección extraganglionar, se obtuvo un HR de 0,69 (IC95% 0,50-0,94) para SLPm. Dado que se trata de un análisis post hoc de subgrupos dentro a su vez de un subgrupo que no presenta interacción, este dato carece de fiabilidad para ser aplicable en la práctica clínica.
- El análisis de subgrupos para SG por estadios, realizado a partir del análisis provisional inmaduro, que no presentó diferencia significativa, mostró un aparente beneficio en estadio IV (HR 1,216; IC95% 0,563-2,630) en estadio III y 0,507; IC95% 0,265-0,971 en estadio IV). Estos datos, con interacción estadística dudosa, con un resultado global del estudio no significativo para SG, en un análisis intermedio y de escasa madurez, son insuficientes para sustentar un beneficio en SG para pacientes con estadio IV. En similar situación se encuentra el hallazgo de un HR de 0,431 (IC95%, 0,218-0,852) en SG para pacientes con afección extranodal. En este caso, al no aportarse datos del subgrupo alternativo, ni siquiera es posible analizar estadísticamente la posible diferencia, y no se puede considerar de forma fiable un beneficio para SG en este subgrupo. Estos análisis

de subgrupos para SG no figuran en la publicación original (19).

- Menos pacientes tratados con BV-AVD (un 33% menos) 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.
- 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 ECHELON-1 puede estar sobreestimada comparada con la práctica actual, ya que no se incorporó la recomendación de suspender la bleomicina tras el segundo ciclo en aquellos que alcanzan PET-TAC negatividad tras este ciclo (20).
- 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 profilaxis con 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. Según datos publicados a 3 años de seguimiento la NP continuó resolviéndose o mejorando en ambos brazos, 78% vs 83% (A+AVD y ABVD) respectivamente.
- En los pacientes mayores de 60 años, si bien el BV-AVD no demostró ser más eficaz (no aumentó la SLPm ni la supervivencia global), sí que 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.

#### Guías

**Guías ESMO:** De acuerdo con las guías ESMO (11) en pacientes de ≤ 60 años se recomienda ABVD (6 ciclos) o BEACOPP escalado (4-6 ciclos) seguido opcionalmente por radioterapia. Cuando se utiliza ABVD, se debe considerar la eliminación de la bleomicina en los ciclos 3º-6º cuando el PET-TAC tras el segundo ciclo es negativo (definido como un Deauville de ≤ 3), especialmente en los pacientes mayores y en aquellos con riesgo incrementado de toxicidad pulmonar.

En los pacientes de > 60 años, las guías ESMO recomiendan no utilizar el régimen BEACOPP ya que se ha descrito un aumento de mortalidad relacionada con el tratamiento en esta población. En estos pacientes, el ABVD es el tratamiento estándar. Debido a la toxicidad de pulmonar asociada a la bleomicina en este grupo de pacientes con más de 2 ciclos de ABVD, se recomienda omitir la bleomicina después del segundo ciclo.

En las guías ESMO la recomendación que se da a la combinación BV-AVD es de (I-II, C) debido a la mayor incidencia de neuropatía y toxicidad hematológica pese a la mejor SLPm comparada con el ABVD.

**Guías NCCN:** En las guías NCCN (12) para los pacientes en estadio III-IV se recomienda 3 regímenes de quimioterapia:

- ABVD (2A) que es el régimen de preferencia-
- BEACOPP escalado (2A) para pacientes de < 60 años con un IPS  $\geq 4$ .
- BV-AVD (2B). La recomendación es de grado 2A en pacientes seleccionados (sin neuropatía, con IPS  $\geq 4$  o con contraindicaciones para la bleomicina).

La recomendación del uso de bleomicina tras 2 ciclos de ABVD y PET negativo es la misma que en las guías ESMO.

En las guías NCCN no se recomienda el uso de G-CSF con el régimen ABVD.

No se ha comparado el régimen BV-AVD con el BEACOPP escalado.

No obstante, tanto la guía ESMO como la NCCN admiten que el tratamiento del LHC actual en estadio avanzado debe estar adaptado al resultado del PET-TC tras el 2º ciclo.

Según la "Guía de práctica clínica de GELTAMO para el tratamiento de Linfoma de Hodgkin 2019" (21):

- El tratamiento recomendado en pacientes con LH en estadio avanzado es 6 ciclos de ABVD (Grado de recomendación A).
- Seis ciclos de BEACOPP escalado es una alternativa terapéutica en pacientes menores de 60 años y con Índice de Pronóstico Internacional (IPI)  $> 2$ . (Grado de recomendación A).
- ABVD 6 ciclos y BEACOPP escalado 6 ciclos son tratamientos adecuados para los pacientes con LH en estadio avanzado, pudiendo realizarse cambios en los mismos en función de la respuesta metabólica *interim* (PETi) (Grado de recomendación A).
- BV en combinación con AVD está aprobado por la EMA en pacientes con LH de nuevo diagnóstico en estadio IV (Grado A).

Actualmente, el BV está autorizado en 3 fases distintas en el LH CD30+: como tratamiento de primera línea en adultos con enfermedad en estadio IV; 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 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.

Por ello se plantea la interrogante de cuando emplear el BV en el LH, ya que su uso previo plantea incógnitas sobre su uso en fases posteriores de la enfermedad. La extensión del seguimiento de los pacientes a 10 años prevista en el estudio ECHELON-1 (C25003) (13), 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 IV sin tratamiento previo en combinación con AVD.

### Eficacia

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

Se obtuvo un beneficio significativo en SLPm (HR 0,77, IC 95% 0,60, 0,98), con una SLP a los dos años de 82,1% vs. 77,2% en el global del estudio, que incluía pacientes con estadios III y IV. El beneficio por subgrupos fue consistente en pacientes con estadio IV, con SLPm a los 2 años de 82,0% vs. 75,3%.

Este beneficio se puede considerar modesto, y se está a la espera de datos finales y más maduros de SG, variable en la que por el momento no se ha constatado un beneficio. El análisis de subgrupos disponible sobre estos datos, no permite considerar de forma fiable un beneficio diferencial en SG para pacientes con estadio IV o en otros subgrupos de pacientes.

Con BV-AVD hubo menor necesidad (10,5%) de tratamiento quimioterápico de rescate o trasplante en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con ABVD (16,3%), con una reducción relativa del 35%. Esto supone una importante disminución de las toxicidades asociadas a estos tratamientos más intensivos.

En los pacientes de edad avanzada ( $\geq 60$  años) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre BV-AVD y ABVD (subgrupos no preespecificados).

### Seguridad

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.

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

### Adecuación

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.

### Posicionamiento

Para los pacientes  $< 60$  años con LHC en estadio IV el BV-AVD es una opción junto con ABVD y BEACOPP escalado. BV-AVD podría ser una opción de preferencia sobre ABVD en pacientes con factores de riesgo para toxicidad por bleomicina. El ABVD o BEACOPP sería de preferencia en aquellos con neuropatía al diagnóstico del LH.

Para los pacientes  $\geq 60$  años con LHC en estadio IV, las opciones a emplear son ABVD y BV-AVD. Este último presenta la ventaja de menor toxicidad pulmonar aunque con mayor riesgo de eventos relacionados con neutropenia y neuropatía manteniendo una eficacia al menos igual que el ABVD.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de ADCETRIS® (brentuximab vedotina) en pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio



*IV sin tratamiento previo en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbacina (AVD).*

## 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 2.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2019 Feb 2018. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf).
13. 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):331-44.14. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A; ECHOLON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331-44. doi: 10.1056/NEJMoa1708984.
20. 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.
21. "Guía de práctica clínica de GELTAMO para el tratamiento de Linfoma de Hodgkin 2019". Disponible en: [https://www.geltamo.com/images/PDF/Guia\\_Geltamo\\_LH\\_2019.pdf](https://www.geltamo.com/images/PDF/Guia_Geltamo_LH_2019.pdf)



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de uso en el  
Ámbito Hospitalario de Euskadi**

**Rafael de la Cámara**

Servicio de Hematología. Hospital de la Princesa, Madrid

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Foro Español de Pacientes y la han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.