



Brentuximab vedotina en el tratamiento de linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria

IRETS 2025-011



Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria

Brentuximab vedotina en el tratamiento de linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin

IRETS 2025-011

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU) es una institución de derecho público no estatal creada por ley. Tiene a su cargo la elaboración de evaluaciones de tecnologías sanitarias, para contribuir a la toma de decisiones basadas en evidencia en los diferentes niveles del sistema sanitario de Uruguay.

El siguiente informe fue elaborado por AETSU para la toma de decisiones, a solicitud del Ministerio de Salud Pública.

Para citar este informe

Irisarri M, Medina E, Vieira A, Pintos J, Croci A. Brentuximab vedotina en el tratamiento de linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. IRETS 2025-011. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Uruguay (AETSU). Montevideo, Uruguay; 2025.

Fecha de finalización: diciembre, 2025

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

José Enrique Rodó 1840, Montevideo, Uruguay

(+598) 24015641

info@aetsu.org.uy

www.aetsu.org.uy



INFORMACIÓN PRELIMINAR

Autoría

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por miembros del Departamento Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Dra. Magdalena Irisarri

Br. Emanuel Medina

Dra. Analía Viera

Dr. Javier Pintos

Dra. Alejandra Croci

Alcance

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia, seguridad y aspectos económicos del uso de brentuximab vedotina en el tratamiento de linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. No tiene por objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses personales que puedan competir con el enfoque primario y los objetivos de este informe ni influir en su juicio profesional al respecto.



ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	7
<i>PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIONES.....</i>	<i>10</i>
1. INTRODUCCIÓN	11
2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA	12
3. OBJETIVO.....	13
4. METODOLOGÍA.....	14
5. RESULTADOS.....	15
5.1 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO	15
5.2 LINFOMA NO HODGKIN	24
5.2.1 <i>Linfoma cutáneo células T CD30+</i>	24
5.2.2 <i>Linfoma periférico de células T</i>	29
5.2.3 <i>Linfoma difuso de células B grandes CD30+</i>	32
6. REGISTRO Y POLÍTICAS DE COBERTURA	35
6.1 REGISTRO EN URUGUAY	35
6.2 REGISTRO EN OTRAS AGENCIAS DE REFERENCIA DEL MUNDO.....	35
6.3 POLÍTICAS DE COBERTURA.....	37
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS.....	43



Abreviaturas

A+AVD	doxorubicina, vinblastina y dacarbazina
A+CHP	brentuximab vedotina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona
ABVD	doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina
ABVE-PC	doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida
ACC	anticuerpo conjugado
ALK	proteína quinasa del linfoma anaplásico
AVE-PC	doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida
AVD	doxorubicina, vinblastina y dacarbazina
BEACOPP	bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona
BrECADD	brentuximab vedotina, etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina y dexametasona
BV	brentuximab vedotina
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency-Agence des Médicaments du Canada</i>
CHOP	ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
CONITEC	<i>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde</i>
DLBCL R/R	linfoma difuso de células B grandes recidivante o refractario
EA	evento adverso
ECA	ensayo clínico aleatorizado
EE. UU.	Estados Unidos
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	<i>European QoL 5-dimension</i>
EVA	escala visual analógica
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRS	<i>Hodgkin/Reed-Sternberg</i>
IgG1	inmunoglobulina G1
IPS	<i>International Prognostic Score</i>
IV	intravenosa
LACG	linfoma anaplásico de células grandes sistémico
LCT	linfoma cutáneo de células T
LCTP	linfoma de células T periférico
LDCBG R/R	linfoma difuso de células B grandes recidivante o refractario



LH	linfoma de Hodgkin
LHC	linfoma de Hodgkin clásico
LNH	linfoma no Hodgkin
Len	lenalidomida
MF	micosis fungoide
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence, Reino Unido</i>
NP	neuropatía periférica
NK	<i>Natural killers</i>
NPM	nucleofosmina
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PET	tomografía por emisión de positrones
QT	quimioterapia
RC	respuesta completa
RoB 2	<i>Risk-of-bias 2</i>
SG	sobrevida global
SLP	sobrevida libre de progresión
SMQ	<i>Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
SoF	<i>Summary of Findings</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
R	rituximab
RC	respuesta completa
RP	respuesta parcial
TACT	trasplante autólogo de células madre
TRC	tasa de reemisión completa
TRM	tasa de respuesta metabólica
TRO	tasa de respuesta objetiva
TTNT	tiempo hasta el próximo tratamiento
VEB	virus de Epstein-Barr
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana



RESUMEN

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no Hodgkin (LNH) son los dos subtipos principales de linfomas, diferenciándose por el linfocito específico que cada uno involucra. El LH presenta dos picos de incidencia significativos, uno entre los 15 y 35 años y otro a partir de los 55 años. El riesgo de presentar LNH aumenta con la edad, siendo la edad media de presentación alrededor de los 67 años.

La proteína CD30 es una proteína de la membrana celular que pertenece a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral. También es un marcador tumoral para el linfoma de Hodgkin, el linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACG), el linfoma cutáneo (LC) primario, el linfoma de células T periférico y el linfoma difuso de células B grandes.

En Uruguay, de acuerdo con la información del centro internacional de investigaciones sobre el cáncer, el LH tiene una incidencia estimada de 0,45% entre todos los casos de cáncer detectados. Los LNH ocupan el séptimo lugar en incidencia en hombres y el noveno en mujeres. En cuanto a la mortalidad, ocupa el décimo lugar en mujeres.

Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible acerca del uso de brentuximab vedotina (BV) en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHC) y con linfoma no Hodgkin (LNH).

Metodología

Se realizó a una búsqueda bibliográfica en PubMed, Epistemonikos y en la Cochrane Library, priorizándose estudios clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas con metaanálisis.

Resultados

En el LHCD30 positivo de estadio avanzado el brentuximab vedotina (BV) como tratamiento en primera línea (comparado con el tratamiento estándar) disminuyó el riesgo de progresión un 42% (HR: 0,58; IC95%: 0,44 a 0,77) en la población general, a los 4 años de seguimiento. Este efecto se observó principalmente en pacientes menores de 60 años (HR: 0,66; IC95%: 0,53 a 0,83) y en niños y adolescentes (HR: 0,41; 0,25 a 0,67), pero no en los individuos de 60 años o más (HR: 0,85; IC95%: 0,50 a 1,40).

En la población global, no se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global (SG) con BV vs. tratamiento estándar ni a los 2 ni a los 4 años de seguimiento (HR: 0,72; IC95%: 0,44 a 1,17). No obstante, a los 6 años se registraron 39 fallecimientos en el grupo con BV y 64 en el grupo con tratamiento estándar con un (HR: 0,59; IC95%: 0,40 a 0,88), por lo que el riesgo de muerte disminuyó un 41%, a favor de BV. Este efecto se constató principalmente en pacientes menores de 60 años con LHCD30+ en estadio IV, con una disminución del riesgo de muerte de 49% y 52%, respectivamente. En general, el perfil



de seguridad mostró similitud en la cantidad de eventos reportados con BV comparado con el tratamiento estándar. No obstante, se registró una notoria diferencia entre eventos adversos de grado 3 o superior (83% vs. 66%), hospitalizaciones (37% vs. 28%) y eventos adversos graves (43% vs. 27%), desfavorable con el uso de BV.

En el LHCD30+ con riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, BV disminuyó el riesgo de progresión en 43% comparado con placebo, (HR de 0,57; IC95%: 0,40 a 0,81). Resultados similares se observaron a los 5 años de seguimiento. La mediana de SG no fue estimable. En el perfil de seguridad se reportó un mayor número de neuropatía sensorial periférica (10% vs. 1%) y neutropenia (29% vs. 10%) con el uso de BV.

En el linfoma a células T CD30+, BV disminuyó el riesgo de progresión comparado con el tratamiento estándar un 73% a los 22,9 meses, (HR = 0,27; IC95%: 0,17% a 0,43%). Resultados similares se obtuvieron a los 46 meses. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en la SG entre ambos grupos de tratamiento. El perfil de seguridad mostró una mayor frecuencia de eventos adversos de cualquier grado de severidad con el uso de BV.

Se midió la calidad de vida mediante tres cuestionarios: Skindex-29, *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) y *European QoL 5-dimension* (EQ-5D). BV vs. metotrexato o bexaroteno, logró una mayor mejoría en los síntomas cutáneos con una diferencia de -18,9 puntos (IC95%: -26,6 a -11,2; $p < 0,001$), superando la diferencia mínima importante estimada entre 9 y 12,3 puntos.

El tiempo medio hasta la mejoría de la carga de síntomas, medido con un MID de 12,3 puntos en el dominio de síntomas de Skindex-29, fue más breve con BV que con el tratamiento de elección (2,1 meses vs. 5,0 meses), y la duración de esta mejoría fue más prolongada (10,6 meses vs. 3,5 meses).

En el LH a células T periférico, a los 3 años de seguimiento, el riesgo de progresión con BV disminuyó 29% comparado con el tratamiento estándar (HR = 0,71; IC95%: 0,53 a 0,93). Este efecto se mantuvo a los 5 años. Asimismo, BV redujo el riesgo de muerte un 28% (HR = 0,66; IC95%: 0,46 a 0,95). Resultados similares se observaron a los 5 años en cuanto a la reducción de riesgo de muerte. Sin embargo, no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los dos grupos de tratamiento, ni a los 3 ni a los 5 años.

En general, el perfil de seguridad fue similar al comparar BV con el tratamiento estándar, tanto a los 3 como a los 5 años de seguimiento. Sin embargo, la mediana de tiempo hasta la resolución de la neuropatía periférica que fue de 17 semanas con BV y 11,4 semanas sin BV.

En el linfoma difuso de células B grandes CD30+ recidivante o refractario, BV disminuyó el riesgo de muerte un 37% (HR 0,63, IC95%: 0,45 a 0,89) y el riesgo de progresión 47% (HR 0,53, IC95%: 0,38 a 0,73). Se describió un mayor número de eventos adversos grado ≥ 3 con BV comparado con el tratamiento estándar.



Respecto a las políticas de cobertura de BV para el tratamiento de los LHCD30 positivos y/o los LNHCD30 positivos, Brasil recomendó la no incorporación, y el Reino Unido, Francia, Alemania y España emitieron una recomendación favorable de incorporarlo en sus sistemas de salud, pero bajo ciertas condiciones.

Discusión y conclusiones

En el LHCD30+ de estadio avanzado sin tratamiento previo, la evidencia surge de dos estudios clínicos donde se mostró un aumento de la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) a corto y largo plazo, y una prolongación de la mediana de supervivencia global (SG) a largo plazo, en los pacientes tratados con BV. Del análisis de subgrupos surge que los pacientes niños, adolescentes y menores de 60 años con LHCD30+ estadio IV, son los que se favorecen del tratamiento con BV. El perfil de seguridad observado con BV fue más desfavorable que el observado con el tratamiento estándar.

En el LHCD30+ con riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, el linfoma a células T CD30 positivo periférico, el linfoma a célula T CD30 positivo cutáneo la evidencia surge de un único estudio donde se observaron resultados similares a los anteriores, respecto a la SLP, la SG, y el perfil de seguridad tanto a corto como a largo plazo.

En el linfoma difuso de células B grandes CD30+ recidivante o refractario, el uso de BV comparado con el tratamiento estándar, disminuyó el riesgo de muerte y aumentó la mediana de la SLP y se reportó un mayor número de eventos adversos grado ≥ 3 .

La calidad de vida se midió únicamente en el linfoma a célula T CD30 positivo cutáneo mostrando una mejoría en síntomas cutáneos y con una mayor duración de la mejoría en presencia de BV.

PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIONES

Linfomas de Hodgkin CD30+ en estadio avanzado, sin tratamiento previo

Brentuximab vedotina (BV) vs. el tratamiento estándar (TE) disminuye el riesgo de progresión un 42% (HR: 0,58; IC95%: 0,44 a 0,77), especialmente en pacientes menores de 60 años y en estadio IV de la enfermedad, a los 2 de seguimiento. Este efecto es probable que se mantenga a los 3 y a los 6 años de seguimiento.

BV vs. TE redujo el riesgo de muerte un 41%, (HR: 0,59; IC95%: 0,40 a 0,88), especialmente en pacientes menores de 60 años y en estadio IV de la enfermedad a los 6 años de seguimiento.

Una mayor proporción de pacientes presentó eventos adversos de grado 3 o más (83% vs.66%) y eventos adversos graves (43% vs. 27%) en el grupo con BV vs. el que recibió TE.

Linfomas de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

BV vs. placebo, en pacientes con tratamiento previo a alta dosis y TACT, disminuye el riesgo de progresión un 43%, (HR de 0,57; IC95%: 0,40 a 0,81) a los 2, 5 y a los 5 años de seguimiento.

El efecto de BV sobre la SG no fue estimable en estos pacientes.

Una mayor proporción de pacientes presentó neuropatía sensorial periférica (10% vs.1%) y neutropenia (29% vs. 10%) en el grupo con BV vs. placebo.

Linfoma cutáneo células T CD30+

BV vs. TE redujo el riesgo de progresión un 73%, (HR = 0,27; IC95%: 0,17% a 0,43%) a los 22,9 y a los 46 meses. La diferencia de la mediana de supervivencia global fue de 13,2 meses a favor de BV.

BV es probable que mejore más los síntomas cutáneos que el TE (diferencia de -18,9 puntos (IC95%: -26,6 a -11,2)).

La incidencia de EA de cualquier grado de severidad fue mayor con BV que sin BV.

Linfoma periférico de células T

BV vs. TE disminuyó el riesgo de progresión un 29%, (HR = 0,71; IC95%: 0,53 a 0,93) a los 3 y 5 años. La diferencia de la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 27,4 meses a favor de BV.

BV vs. TE redujo el riesgo de muerte un 28%, (HR = 0,66; IC95%: 0,46 a 0,95) a los 3 y 5 años. No se alcanzó la mediana de supervivencia global.

La mediana de tiempo hasta la resolución de la neuropatía periférica que fue de 17 vs. 11,4 semanas con BV comparado con ausencia de BV.

Linfoma difuso de células B grandes CD30+, recidivante o refractario.

BV vs. TE disminuyó el riesgo de progresión 47%, (HR 0,53, IC95%:0,38 a 0,73). La diferencia de la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 1,6 meses a beneficio de BV.

BV vs. TE disminuyó el riesgo de muerte un 37%, (HR 0,63, IC95%: 0,45 a 0,89). La diferencia de la mediana de supervivencia global fue de 5,3 meses a favor de BV.

La incidencia de eventos adversos grado ≥ 3 , fue superior con BV vs. el TE.

POLÍTICAS DE COBERTURA

Reino Unido, Canadá, Alemania, Francia y España recomiendan favorablemente el reembolso de BV en el LHCD30+ y en determinados LNHCD30+, en combinación con otros fármacos y con criterios de inclusión muy específicos. Todos los países aconsejaron la negociación de precios antes de su inclusión.



1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas que se originan en los tejidos linfoides.

El linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no Hodgkin (LNH) son los dos subtipos principales de linfomas, diferenciándose por el linfocito específico que cada uno involucra. Si se observa la presencia de la célula de Reed-Sternberg, el linfoma se clasifica como de Hodgkin y en caso de que dicha célula no está presente, el linfoma se clasifica como no Hodgkin.

El LH presenta dos picos de incidencia significativos, uno entre los 15 y 35 años y otro a partir de los 55 años. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 39 años, siendo muy poco frecuente en niños menores de 5 años. Sin embargo, es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en adolescentes entre 15 y 19 años (1).

El riesgo de presentar LNH aumenta con la edad, siendo la edad media de presentación alrededor de los 67 años. Si bien su frecuencia es mayor en adultos, el LNH puede desarrollarse a cualquier edad, diagnosticándose incluso en niños de forma ocasional (1).

La proteína CD30 es una proteína de la membrana celular que pertenece a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral y también es un marcador tumoral para el linfoma de Hodgkin, el linfoma anaplásico de células grandes y el linfoma difuso de células B grandes (2).

Linfoma de Hodgkin

De acuerdo con su morfología y fenotipo se clasifica en dos grupos: LH clásico (LHC) con cuatro subtipos (esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica o rico en linfocitos) y el LH con predominio linfocítico nodular (3,4).

El LHC expresa la proteína CD30 y representa el 95% de los LH mientras que el LH con predominio linfocítico nodular no la expresa (5).

El tratamiento depende del tipo de LH, el estadio de la enfermedad y los factores pronósticos.

El LHC es una enfermedad con altas tasas de curación con el tratamiento estándar en primera línea (90% en estadios iniciales y 70% en estadios avanzados). No obstante, 5% a 10% de los pacientes son refractarios y 25% a 30% recaen principalmente dentro del primer año (6).

Las alternativas terapéuticas disponibles consisten en quimioterapia (QT), radioterapia (RT), terapia dirigida, inmunoterapia, o QT más trasplante de células madre o trasplante de médula ósea (4).



En Uruguay, de acuerdo con la información del centro internacional de investigaciones sobre el cáncer, el LH tiene una incidencia estimada de 0,45% entre todos los casos de cáncer detectados. Los factores de riesgos son: sexo masculino, edad (rango etario entre 20 y 30 años y mayores de 55 años), antecedentes de infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y antecedentes familiares (7).

Linfoma no Hodgkin

El LNH comprende un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides. Las clasificaciones más frecuentes se basan en criterios histológicos, considerando el tipo de célula afectada y su morfología, así como en el ritmo de progresión del cáncer. El linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACG) es un subtipo agresivo de linfoma de células T periférico (LCTP) que representa entre el 2 y 3% de las neoplasias linfoides. Estos últimos son un grupo heterogéneo de LNH derivados de células T/NK maduras, que representan el 5-10% de los LNH en países occidentales. La mayoría de los LACG se asocian a la expresión de la proteína quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y al gen de la nucleofosmina (NPM) que resultan de traslocaciones cromosómicas asociadas con t(2;5) (p23; q35) y también la mayoría de los LACGs tienen expresión de células CD30 $\geq 75\%$ (8).

Por su parte, el linfoma cutáneo (LC) primario es un subtipo de LNH que se origina en la piel sin que haya afectación extra cutánea en el momento del diagnóstico. En los Estados Unidos se estima que la incidencia del LC es de 0,64 casos por cada 100.000 habitantes por año, de los que al menos dos tercios corresponden a linfomas cutáneos T (LCT). El tipo más frecuente de LCT (50-60%) es la micosis fungoide (MF) y sus variantes histológicas, que suponen el 3% de todos los LNH. La incidencia de la MF ajustada por edad se estima entre 0,55 casos por cada 100.000 habitantes. Se trata de una enfermedad que suele empezar por una fase eritematosa para después continuar con una fase de placas infiltradas y finalizar con una fase de lesiones tumorales. El porcentaje de células CD30+ en la MF es muy variable (0- 80%), pero es habitualmente pequeño (9) (10) (11).

2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

Brentuximab vedotina (BV) es un anticuerpo conjugado (ACC) formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor CD30 que se une de forma covalente al agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE), liberando un fármaco antineoplásico que origina selectivamente la muerte celular apoptótica de las células tumorales que expresan CD30 (10-12).

La unión del ACC a CD30 en la superficie celular inicia la incorporación del complejo ACC-CD30, que se desplaza luego al compartimento lisosomal. Dentro de la célula, se libera



una sola especie activa definida, la MMAE, mediante escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD30 (10-12).

BV debe ser administrado bajo supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos antineoplásicos. La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg, administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas (12).

Este fármaco debe administrarse a través de una vía IV específica. No debiendo mezclarse con otras sustancias ni administrarse en inyección IV rápida o en bolo. Está contraindicada su administración en caso de hipersensibilidad a BV y es conocida la incompatibilidad de BV con bleomicina debido a la elevada incidencia de toxicidad pulmonar (12).

3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe fue sintetizar la evidencia disponible acerca del uso de brentuximab vedotina (BV) en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHC) y con linfoma no Hodgkin (LNH).

Las preguntas guías de la búsqueda se presentan a continuación:

Tabla 1. Pregunta PICO 1

Participantes	Intervención	Comparación	Desenlace
LHC	BV	Tratamiento estándar	Eficacia (SG, SLP, SLE, TRO)
			Calidad de vida (herramientas validadas)
			Seguridad (eventos adversos serios, graves y severos)

Abreviaturas: BV, brentuximab vedotina; LHC, linfoma de Hodgkin clásico; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; SLE, supervivencia libre de enfermedad; TRO, tasa de respuesta objetiva.

Tabla 2. Pregunta PICO 2

Participantes	Intervención	Comparación	Desenlace
LNH (linfoma cutáneo de células T CD30+; linfoma periférico de células T CD30+ y linfoma difuso de células B grandes)	BV	Terapia estándar	Eficacia (ORR, SG, SLP, SLE, TRO)
			Calidad de vida (herramientas validadas)
			Seguridad (eventos adversos serios, graves y severos)

Abreviaturas: BV, brentuximab vedotina; LNH, linfoma no Hodgkin; ORR, respuesta global objetiva; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida libre de progresión; SLE, sobrevida libre de enfermedad; TRO, tasa de respuesta objetiva.

4. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed, Epistemonikos y en la librería Cochrane, priorizándose estudios clínicos aleatorizados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA).

El riesgo de sesgo de los ECAs se analizó con la herramienta *Risk-of-bias 2* (RoB 2) (13) y el nivel de certeza de la evidencia de cada desenlace mediante el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (14).

La misma se clasifica en 4 niveles:

- 1) **Calidad alta:** es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto.
- 2) **Calidad moderada:** la confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios.
- 3) **Calidad baja:** es probable nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.
- 4) **Calidad muy baja:** cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Se realizó la tabla *Summary of Findings* (SoF) utilizando la herramienta GRADEpro (15).

5. RESULTADOS

5.1 Linfoma de Hodgkin clásico

A partir de la búsqueda se obtuvieron 52 resultados de los cuales se seleccionaron 6 publicaciones correspondientes a 3 ECAs y 1 metaanálisis.

Yang, 2025 (16)

Revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de regímenes basados en BV como tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHC) recién diagnosticado.

Los cuatro estudios incluidos eran ECAs, multicéntricos y de superioridad, tres de los cuatro eran de fases III y uno de fase II. La población total analizada incluyó a 3.391 pacientes asignados aleatoriamente a recibir regímenes con BV (n = 1.709) o regímenes convencionales sin BV (n = 1.682). Los regímenes basados en BV variaron según el estudio: doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (A+AVD), etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina y dexametasona (BrECADD) o BV combinado con doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida (AVE-PC), mientras que los controles incluyeron doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD), eBEACOPP o doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida (ABVE-PC).

La mayoría de los estudios presentaban un riesgo de sesgo de bajo a moderado y la calidad de la RS fue evaluada como alta.

El desenlace primario de eficacia evaluado en el metaanálisis fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Otros desenlaces analizados fueron la respuesta metabólica completa (PET-EOT), la supervivencia global (SG) y la tasa de recaída.

En cuanto a los desenlaces de seguridad, se evaluaron eventos adversos de grado ≥ 3 , neutropenia febril, infecciones, leucopenia, neuropatía periférica y neoplasias secundarias.

Los resultados mostraron que BV comparado con el tratamiento estándar, en pacientes de 60 años o menos, disminuyó el riesgo de progresión un 34% (HR 0,66; IC95%: 0,53 a 0,83).

Tabla 3. BV con terapias estándar para el LHC en primera línea – Yang (metaanálisis)

Participantes: linfoma de Hodgkin clásico

Intervención: brentuximab vedotina

Comparación: terapia estándar

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza
		Terapia estándar	BV	Diferencia	
SLP Nº de participantes: 3591 (4 ECAs)	HR 0,58 (0,44 a 0,77)	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLP en niños y adolescentes (1 ECAs)	HR 0,41 (0,25 a 0,67)	-	-	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
SLP en adultos <60 años (2 ECAs)	HR 0,66 (0,53 a 0,83)	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLP en adultos >60 años (1 ECAs)	HR 0,84 (0,50 a 1,140)	-	-	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
TRM. PET 2 - Nº de participantes: 3363 (4 ECAs)	HR 1,02 (0,99 a 1,4)	1280/1646	1348/1717	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
TRM. PET respuesta completa al final Nº de participantes: 3420 (4 ECAs)	HR 1,03 (1,00 a 1,06)	1395/1671	1508/1749	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
EA grado 3 o 4 Nº de participantes: 3546 (4 ECAs)	HR 1,05 (0,80 a 1,37)	1099/1735	1177/1811	-	⊕⊕○○ Baja ^{ab}
Fiebre neutropénica Nº de participantes: 3434 (4 ECAs)	HR 1,45 (0,94 a 2,25)	290/1680	422/1754	-	⊕⊕○○ Baja ^{ab}
Leucopenia Nº de participantes: 3545 (4 ECAs)	HR 1,15 (0,82 a 1,62)	966/1446	1038/1513	-	⊕⊕⊕○ Moderada

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; TRM: tasa de respuesta metabólica; EA: eventos adversos

Borchmann 2024 (HD21), (17)

ECA de fase 3, abierto, multicéntrico que comparó el régimen PET-adaptado BrECADD (brentuximab vedotina, etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina y dexametasona) frente a BEACOPP (ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, procarbazona, prednisona, bleomicina y vincristina en dosis escaladas) como tratamiento de primera línea en pacientes adultos (≤ 60 años) con LHC en estadio avanzado. Se incluyeron 1.500 pacientes, asignados en proporción 1:1 a BrECADD (n=742) o eBEACOPP (n=740). El diseño contempló una evaluación interina mediante PET después de dos ciclos (PET-2), que determinó la duración total del tratamiento (4 a 6 ciclos).



Los dos desenlaces principales fueron la tolerabilidad (definida por la morbilidad relacionada con el tratamiento evaluada por el investigador) y la eficacia (definida por la SLP, con un margen de no inferioridad absoluta de 6 puntos porcentuales de BrECADD en comparación con eBEACOPP).

A los cuatro años del tratamiento, la MRT disminuyó del 59% a 42% al asociar al tratamiento estándar brentuximab vedotina, el riesgo de desarrollar MRT disminuyó en un 28% (riesgo relativo de 0,72; IC95%: 0,65 a 0,80), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Respecto a la SLP, en presencia de brentuximab vedotina, 94,3% (IC95%: 92,6 a 96,1) de los pacientes no tuvieron progresión de la enfermedad frente a 90,9% (IC95%: 88,7 a 93,1) con tratamiento estándar, disminuyendo el riesgo de progresión en un 34% (HR 0,66; $p = 0,035$).

A los 4 años, la eficacia de BV no es inferior a la del tratamiento estándar.

La tasa de sobrevida global fue de 98,6% (IC95%: 97,7 a 99,5%) con BV comparado a 98,2% (IC95%: 97,2 a 99,3%) sin BV. A 4 años de seguimiento no parecería haber una diferencia significativa para la SG entre ambos tratamientos. El perfil de seguridad de BV fue aceptable.

Tabla 4. BrECADD vs. eBEACOPP para LHC

Participantes: LHC

Intervención: BrECADD

Comparación: eBEACOPP

Desenlace	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza
		eBEACOPP (n=740)	BrECADD (n=742)	Diferencia	
SLP a 4 años	HR 0,66 (0,45 a 0,97)	90,9% (88,7 a 93,1)	94,3% (92,6 a 96,1)	-	-
SG a los 4 años		98,2% (97,2 a 99,3%)	98,6% (97,7 a 99,5%)	-	-
MRT	RR 0,72 (0,65 a 0,80)	430/732 59%	312/738 42%	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLE		88,2% (85,9 a 90,7)	91,4% (89,3 a 93,5)	-	-
TRC		584/716 82% (PET2 negativa)	567/713 80% (PET2 negativa)	-	-

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; BrECADD, brentuximab vedotina, etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina y dexametasona; eBEACOPP, bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona; SLP: sobrevida libre de progresión; SG: sobrevida global; MRT: morbilidad relacionada al tratamiento; SLE: sobrevida libre de eventos; TRC: tasa de respuesta completa.

Tabla 5. Seguridad (eventos adversos) BrECADD vs. eBEACOPP para LHC

Evento	eBEACOPP (n=732)		BrECADD (n=738)	
	Cualquier grado	≥Grado 3	Cualquier grado	≥Grado 3
Anemia	718 (98%)	432 (59%)	705 (96%)	220 (30%)
Trombocitopenia	682 (93%)	530 (72%)	638 (86%)	407 (55%)
Leucopenia	717 (98%)	691 (94%)	690 (93%)	641 (87%)
Infección	335 (46%)	138 (19%)	358/737 (49%)	150/737 (20%)
Trastornos cardíacos	135 (18%)	9 (1%)	153 (21%)	21 (3%)
Trastornos gastrointestinales	328 (45%)	32 (4%)	395/737 (54%)	58/737 (8%)
Neuropatía sensorial periférica	360 (49%)	17 (2%)	287/737 (39%)	10/737 (1%)
Neuropatía motora periférica	31 (4%)	1 (<1%)	28/737 (4%)	3/737 (<1%)
Trastornos renales y urinarios	90 (12%)	10 (1%)	71/737 (10%)	7/737 (1%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	347 (47%)	34 (5%)	282/737 (38%)	24/737 (3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	312 (43%)	13 (2%)	285/737 (39%)	10/737 (1%)
Alergia	37 (5%)	7 (1%)	31/737 (4%)	3/737 (<1%)
Necrosis avascular	4 (1%)	1 (<1%)	0/737	0/737
Morbilidad relacionada con el tratamiento*				
Anemia, trombocitopenia o infección de CTCAE grado 4	382 (52%)		382 (52%)	
Toxicidad orgánica de CTCAE grado 3-4	126 (17%)		139 (19%)	
Morbilidad relacionada con el tratamiento	430 (59%)		312 (42%)	

Connors, 2018 (ECHELON-1), (18).

ECA de fase 3, multicéntrico, de superioridad, que evaluó BV combinado con A+AVD vs. doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) en participantes con linfoma de Hodgkin clásico en estadio III o IV previamente no tratados. La aleatorización fue 1:1, incluyendo 664 participantes en el grupo de intervención (A+AVD) y 670 participantes en el grupo control (ABVD).

El estudio duró un tiempo mediano de seguimiento de 24,9 meses (rango: 0 a 49,3 meses). El tiempo de intervención fue de hasta 6 ciclos de 28 días cada uno (aproximadamente 6 meses). El desenlace primario de este estudio fue la sobrevida libre de progresión modificada (SLPM) y la SG fue un desenlace secundario.

Los resultados muestran que el tratamiento con BV disminuye el riesgo de progresión en un 23% (Hazard Ratio de 0,77; (IC95%: 0,60 a 0,98) en la población global. En los subgrupos de pacientes menores a 60 años y con la enfermedad en estadio IV se observaron resultados similares: ([HR: 0,73; IC95%: 0,56 a 0,96] y [HR: 0,71; IC95%: 0,53 a 0,96]), respectivamente. Sin embargo, en los pacientes de 60 años o más y con LH en



estadio III esta diferencia no fue estadísticamente significativa: ([HR: 1,01; IC95%: 0,59 a 1,73] y [HR:0,92; IC95%: 0,60 a 1,42]), respectivamente.

A dos años de seguimiento, BV disminuyó el riesgo de muerte en un 28% comparado con el tratamiento estándar, sin embargo, esa diferencia no fue estadísticamente significativa (HR 0,72; IC95%: 0,44 a 1,17).

No obstante, a los 6 años; en la población general, se registraron 39 fallecimientos en el grupo con BV y 64 en el grupo con tratamiento estándar con un (HR: 0,59; IC95%: 0,40 a 0,88), por lo que el riesgo de muerte disminuyó un 41%, a favor de BV.

En el análisis de subgrupos se constató que BV prolonga la mediana de SG en los pacientes menores de 60 años con LHCD30+ en estadio IV. El riesgo de muerte con BV comparado con el tratamiento estándar disminuyó un 52%, (HR 0,48; IC95%: 0,29 a 0,80) en el estadio IV y un 49%, (HR 0,51; IC95%: 0,29 a 0,89) en los pacientes menores de 60 años.

En cuanto a la seguridad, en una proporción mayor de pacientes se constataron eventos adversos de grado 3 o más (83% vs. 66%) y eventos adversos graves (43% vs. 27%) con BV comparado con el tratamiento estándar.



Tabla 6. A+AVD vs. ABVD para el LHC - ECHELON-1

Participantes: LHC en estadio III o IV

Intervención: BV combinado con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina

Comparación: doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza
		ABVD	A+AVD	Diferencia	
SLPM Nº de participantes: 1334 (Pivotal)	HR 0,77 (0,60 a 0,98)	146/670 (21,8%)	117/664 (17,6%)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLPM estadio III Nº de participantes: 483 (Pivotal)	HR 0,92 (0,60 a 1,42)	40/237 (16,9%)	43/264 (17,5%)	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
SLPM estadio IV Nº de participantes: 846 (Pivotal)	HR 0,71 (0,53 a 0,96)	77/425 (18,1%)	102/421 (24,2%)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLP a los 3 años Nº de participantes: 1334 (Seguimiento)	HR 0,70 (0,55 a 0,90)	76,0% (72,4 a 79,2)	83,1% (79,9 a 85,9)	7,1 %	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLP a los 3 años PET2- Nº de participantes: 1130 (seguimiento)	HR 0,69 (0,52 a 0,91)	79,5% (75,8 a 82,7)	85,8% (82,6 a 88,5)	6,3 %	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLP a los 3 años PET2+ Nº de participantes: 121 (Seguimiento)	HR 0,59 (0,33 a 1,07)	51,5% (38,2 a 63,4)	67,7% (53,8 a 78,3)	16,2 %	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
SLP a los 3 años, pacientes <60 años Nº de participantes: 1148 (Seguimiento)	HR 0,69 (0,52 a 0,91)	77,8% (73,9 a 81,1)	84,9% (81,6 a 87,7)	7,1 %	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLP a los 3 años, pacientes ≥60 años Nº de participantes: 186 (Seguimiento)	HR 0,79 (0,46 a 1,33)	66,5% (55,9 a 75,2)	70,5% (58,6 a 79,5)	4,0 %	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
SLP a los 3 años por investigador Nº de participantes: 1334 (Seguimiento)	HR 0,704 (0,550 a 0,901)	151/670 (22,5%)	109/664 (16,4%)	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
SLP a los 3 años por investigador. Estadio III Nº de participantes: 483 (Seguimiento)	HR 0,643 (0,412 a 1,004)	49/246 (19,9)	32/237 (13,5)	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
SLP a los 3 años por investigador. Estadio IV Nº de participantes: 846 (Seguimiento)	HR 0,723 (0,537 a 0,973)	100/421 (23,8)	77/425 (18,1)	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
SLP a los 6 años Nº de participantes: 1334 (Seguimiento)	HR 0,68 (0,53 a 0,86)	159/670 (23,7)	112/664 (16,8)	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
SG Nº de participantes: 1334 (Pivotal)	HR 0,72 (0,44 a 1,17)	39/670 (5,8)	28/664 (4,2)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SG seguimiento a 6 años Nº de participantes: 1334 (Seguimiento)	HR 0,59 (0,40 a 0,88)	64/670 (9,6)	39/664 (5,4)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta



SG, estadio III, seguimiento a 6 años Nº de participantes: 483 (Seguimiento)	HR 0,86 (0,45 a 1,65)	20/246 (8,1)	17/237 (7,2)	-	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
SG estadio IV, seguimiento a 6 años Nº de participantes: 846 (Seguimiento)	HR 0,48 (0,29 a 0,80)	43/421 (10,2)	22/425 (5,2)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).
IC: Intervalo de confianza; **HR:** Hazard ratio; **SLP:** sobrevida libre de progresión; **SG:** sobrevida global.

a. Amplio IC

Tabla 7. Perfil de seguridad estudio ECHELON-1

Evento	A+AVD N = 662 (%)	ABVD N = 659 (%)
Cualquier evento adverso	653 (99)	646 (98)
Evento adverso de grado ≥3	549 (83)	434 (66)
Evento adverso grave	284 (43)	178 (27)
Evento adverso que resulta en la interrupción del medicamento	88 (13)	105 (16)
Muerte durante el tratamiento [±]	9 (1)	13 (2)
Muerte debido a eventos adversos relacionados con medicamentos	8 (1)	7 (1)
Hospitalizaciones	242 (37)	186 (28)
Neutropenia		
Cualquier grado	382 (58)	295 (45)
Grado ≥3	357 (54)	260 (39)
Constipación		
Cualquier grado	279 (42)	241 (37)
Grado ≥3	11 (2)	4 (<1)



Moskowitz, 2015 (AETHERA) (19)

ECA de fase 3, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó BV como terapia de consolidación tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TACT) en pacientes adultos con LHC en riesgo de recaída o progresión. La aleatorización fue 1:1, incluyendo 165 participantes en el grupo BV y 164 en el grupo placebo. Todos los pacientes habían recibido terapia de alta dosis y TACT previo a la aleatorización, y presentaban al menos un factor de riesgo adverso. El tratamiento consistió en hasta 16 ciclos de BV (1,8 mg/kg) o placebo cada 21 días, iniciando entre los 30 y 45 días post-TACT.

El desenlace principal fue la SLP. A los 30 meses, el uso de BV disminuyó el riesgo de progresión en 43% comparado con placebo (HR de 0,57; IC95%: 0,40 a 0,81; $p=0,0013$) y esta diferencia es estadísticamente significativa. En valores absolutos se traduce en una mediana de SLP de 42,9 meses con BV contra 24,1 meses con placebo. La certeza de la evidencia para este desenlace fue alta.

Moskowitz, 2018 (AETHERA) (20)

Se realizó un análisis preespecificado de seguimiento a los 5 años de la SLP de los pacientes incluidos en el estudio clínico AETHERA. Los resultados mostraron que los pacientes asignados aleatoriamente a BV mantuvieron una SLP significativamente mayor que los pacientes que recibieron placebo. La tasa de SLP fue de 59% (IC95%: 51 a 66) con BV comparado con 41% (IC95%: 33 a 49) con placebo (HR: 0,521; IC95%: 0,379 a 0,717).

La SG no es estimable y la certeza de este desenlace fue baja. Por lo tanto, no se puede afirmar nada respecto a la magnitud del efecto de BV comparado con el tratamiento estándar.

En el perfil de seguridad se reportó un mayor número de neuropatía sensorial periférica (10% vs. 1%) y neutropenia (29% vs. 10%) en el grupo que recibió BV comparado con el que recibió placebo.

No se presentaron resultados de la calidad de vida en ninguno de los tres estudios previos.

Tabla 8. BV vs. placebo para LH - AETHERA

Participantes: LHC sometidos previamente a tratamiento de dosis altas y TACT.

Intervención: BV

Comparación: placebo

Desenlace Nº de participantes (estudio)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza
		Placebo	BV	Diferencia	
SLP (revisión independiente) Nº de participantes: 327 (Pivotal)	HR 0,57 (0,40 a 0,81)	Mediana de SLP 24,1 meses (11,5 a no estimable)	Mediana de SLP 42,9 meses (30,4 a 42,9)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SG Nº de participantes: 327 (Pivotal)	HR 1,15 (0,67 a 1,97)	-	-	-	⊕⊕○○ Baja ^a
SLP Nº de participantes: 327 (Seguimiento 5 años)	HR 0,52 (0,38 a 0,72)	41% (33 a 49)	59% (51 a 66)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; BV: brentuximab vedotina; TACT, trasplante autólogo de células madre, SLP: sobrevida libre de progresión; SG: sobrevida global.

a. Amplio IC

Tabla 9. Seguridad (eventos adversos) - AETHERA

Evento	BV (n=167)		Placebo (n=160)	
	Cualquier grado	≥Grado 3	Cualquier grado	≥Grado 3
Neutropenia sensorial periférica	94 (56%)	17 (10%)	25 (16%)	2 (1%)
Neutropenia	58 (35%)	49 (29%)	19 (12%)	16 (10%)
Infección respiratoria alta	44 (26%)	0	37 (23%)	2 (1%)
Fatiga	40 (24%)	3 (2%)	29 (18%)	4 (3%)
Neuropatía motora periférica	38 (23%)	10 (6%)	3 (2%)	1 (1%)
Náuseas	36 (22%)	5 (3%)	12 (8%)	0
Tos	35 (21%)	0	26 (16%)	0
Diarrea	33 (20%)	3 (2%)	16 (10%)	1 (1%)
Pirexia	31 (19%)	3 (2%)	25 (16%)	0
Disminución de peso	32 (19%)	1 (1%)	9 (6%)	0
Artralgia	30 (18%)	1 (1%)	15 (9%)	0
Vómito	27 (16%)	4 (2%)	11 (7%)	0
Dolor abdominal	23 (14%)	3 (2%)	5 (3%)	0
Prurito	20 (12%)	1 (1%)	12 (8%)	0
Disnea	21 (13%)	0	10 (6%)	1 (1%)
Cefalea	19 (11%)	3 (2%)	13 (8%)	1 (1%)
Espasmos musculares	18 (11%)	0	9 (6%)	0
Parestesia	16 (10%)	3 (2%)	2 (1%)	0

Abreviaturas: BV, brentuximab vedotina.

5.2 Linfoma no Hodgkin

A partir de la búsqueda se obtuvieron 59 resultados, seleccionándose finalmente 6 publicaciones correspondientes a 3 ECAs, los cuales evaluaron linfoma cutáneo a células T CD30+ (Estudio ALCANZA), linfoma periférico de células T CD30+ (Estudio ECHELON-2) y linfoma difuso de células B grandes (Estudio ECHELON-3), reportándose eficacia, seguridad y en un caso calidad de vida.

5.2.1 Linfoma cutáneo de células T CD30+

Prince, 2017 (ALCANZA – pivotal) (21)

ECA de fase 3, multicéntrico, de superioridad, que evaluó BV vs. metotrexato o bexaroteno en pacientes con linfoma cutáneo de células T CD30 positivo recidivante o refractario. La aleatorización fue en proporción 1:1, incluyendo 64 participantes en el grupo intervención y 64 participantes en el grupo control. El tratamiento se administró durante un máximo de 48 semanas, y la mediana de seguimiento fue de 22,9 meses.

El desenlace primario de este estudio fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta global objetiva que durara (desde la primera hasta la última respuesta) al menos 4 meses (ORR4).

Los análisis primarios de los datos de este estudio se realizaron 10 meses después de la última visita de fin de tratamiento del paciente (corte de datos del 31 de mayo de 2016).

Horwitz, 2021 (ALCANZA) (22)

Seguimiento del ECA ALCANZA, en el cual presentan los análisis finales de ese estudio (corte de datos, 28 de septiembre de 2019), que se llevaron a cabo para confirmar la eficacia y seguridad a largo plazo en el punto final primario del estudio (ORR4) y en otras medidas de resultado seleccionadas, incluida la tasa de remisión completa (TRC), sobrevida libre de progresión (SLP), sobrevida global (SG), tiempo hasta el próximo tratamiento (TTNT) y resolución y mejora de la neuropatía periférica (NP).

El tratamiento con BV logró una ORR4 en una proporción mayor de pacientes que el metotrexato o el bexaroteno, con una diferencia de 43% (29,1% a 58,4%). Este resultado se mantuvo en el tiempo (46 meses).

En cuanto a la SLP el BV, disminuyó el riesgo de progresión frente al control en un 73% a los 22,9 meses con un HR=0,27; (IC95%: 0,17% a 0,43%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Resultados similares se obtuvieron a los 45,9 meses. La diferencia de la mediana de la SLP entre BV y metotrexato o bexaroteno, a las 46 semanas, fue de 13,2 meses.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la SG entre ambos grupos de tratamiento a las 46 semanas de seguimiento.



En cuanto al perfil de seguridad se reportaron con mayor frecuencia eventos adversos de cualquier grado de severidad como la neuropatía sensorial SMQ en el grupo de pacientes que recibió BV comparado con el grupo control (45% vs. 4%).

Tabla 10. BV vs. metotrexato/bexaroteno para LNH

Participantes: Linfoma cutáneo de células T CD30+

Intervención: BV

Comparación: metotrexato/ bexaroteno

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo o (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza
		Metotrexato/bexaroteno	BV	Diferencia	
ORR4 Nº de participantes: 128 (Pivotal)	-	8 (13%)	36 (56%)	43,8 (29,1 a 58,4)	⊕⊕⊕⊕ Alta
ORR4 Nº de participantes: 128 (Final)	-	8 (13%)	35 (55%)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLP Nº de participantes: 128 (22,9 meses- pivotal)	HR 0,27 (0,17 a 0,43)	50/64 Mediana meses 3,5	36/64 Mediana meses 16,7	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLP Nº de participantes: 128 (45,9 meses- final)	HR 0,38 (0,25 a 0,58)	EVENTO 50/64 Mediana meses 3,5 (2,4 a 4,6)	EVENTO 42/64 Mediana meses 16,7 (15,4 a 21,6)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SG a los 3 años	HR 0,75 (0,42 a 1,32)	61,9% (47,3 a 73,6)	64,4% (50,7 a 75,2)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; BV, brentuximab vedotina; ORR4, respuesta global objetiva que dure al menos 4 meses.

Tabla 10. Eventos adversos (cualquier grado)

Evento	BV (n=66)	Metotrexato (n=25)	Bexaroteno (n=37)
Neuropatía sensorial periférica SMQ	30 (45%)	1 (4%)	0
Nauseas	24 (36%)	4 (16%)	4 (11%)
Diarrea	19 (29%)	1 (4%)	3 (8%)
Fatiga	19 (29%)	5 (20%)	12 (32%)
Vómitos	11 (17%)	2 (8%)	1 (3%)
Prurito	11 (17%)	2 (8%)	6 (16%)
Pérdida de apetito	10 (15%)	1 (4%)	2 (5%)
Rash maculopapular	7 (11%)	1 (4%)	2 (5%)
Edema periférico	7 (11%)	4 (16%)	2 (5%)
Infección en piel	2 (3%)	3 (12%)	4 (11%)

Abreviaturas: BV, brentuximab vedotina; SMQ: standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Dummer, 2020 (Calidad de vida ALCANZA) (23)

Estudio que evaluó el impacto de BV en la calidad de vida de pacientes con linfoma cutáneo de células T CD30 positivo recidivante o refractario, comparándolo con el tratamiento elegido por el médico (metotrexato o bexaroteno) dentro del ensayo fase 3 ALCANZA.

Para medir la calidad de vida se utilizaron tres cuestionarios: Skindex-29, que evalúa síntomas cutáneos, emociones y funcionamiento, donde mayores puntuaciones indican peor calidad de vida; *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G), que mide bienestar físico, emocional, social y funcional, donde mayores puntuaciones indican mejor calidad de vida; y *European QoL 5-dimension* (EQ-5D), que evalúa estado de salud general.

El objetivo secundario fue la reducción máxima desde el inicio en el dominio de síntomas del Skindex-29.

El cumplimiento del cuestionario de calidad de vida fue alto en ambos grupos (82,5-100% para los pacientes con BV y 70-100% para los pacientes del grupo control) y se mantuvo durante todo el estudio. Los resultados mostraron que BV produjo una mayor mejoría en los síntomas cutáneos en comparación con el tratamiento de elección, con una reducción media de -27,96 puntos frente a -8,62, lo que supone una diferencia de -18,9 puntos (IC 95%: -26,6 a -11,2, con un $p < 0,001$), superando el umbral de cambio



clínicamente denominado diferencia mínima importante (MID, *Minimal Important Difference*), que para este estudio se estimó entre 9 y 12,3 puntos, es decir, el cambio mínimo que los pacientes perciben como una mejoría real en sus síntomas.

El tiempo medio hasta la mejoría de la carga de síntomas, medido con un MID de 12,3 puntos en el dominio de síntomas de Skindex-29, fue más corto con BV (2,1 meses vs. 5,0 meses con el tratamiento de elección), y la duración de esta mejoría fue más prolongada (10,6 meses vs. aproximadamente 3,5 meses). Con un MID de 9,0 puntos, el tiempo hasta la mejoría fue de 2,1 frente a 3,9 meses y la duración no fue estimable en el grupo BV (por mantenerse más allá del seguimiento), frente a 4,2 meses en el grupo de tratamiento de elección.

En otras áreas de calidad de vida (como emociones y funcionamiento) las puntuaciones globales de FACT-G y EQ-5D no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. La neuropatía periférica, presente en el 67% de los pacientes tratados con BV, no afectó de forma significativa las puntuaciones de calidad de vida.

Tabla 11. Calidad de vida: diferencias desde línea de base (cuestionarios Skindex-29, FACT-G y EQ-5D)

Participantes: Linfoma cutáneo de células T CD30+

Intervención: BV

Comparación: metotrexato/ bexaroteno

Desenlace	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia puntaje basal respecto a final, cambios medios			Certeza
		Metotrexato o bexaroteno	BV	MID o Diferencia	
Total de Skindex-29	-	-0,96 (DE 18,97)	-14,84 (DE 22,68)	9 y 12,3	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Reducción máxima media	-	-8,62 [DE 17,013]	-27,96 [DE 26,877]	-18,9 (26,6, -11,2)	
Mediana de tiempo hasta la mejora de la carga sintomática		5 meses	2,1 meses		
tiempos medios respectivos hasta la mejora		3,9 meses	2,1 meses		
Dominio de las emociones	-	-1,84 (DE 18,55)	-14,43 (DE 20,90)	-	
Dominio de funcionamiento	-	-1,22 (DE 22,45)	-11,10 (DE 25,31)	-	
Total de FACT-G	-	-2,29 (DE 17,17)	0,15 (DE 16,39)	5-7	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
Total de EQ-5D EVA		SD	SD	-0,011 a 0,139	⊕⊕⊕○ Moderado ^a

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

BV, brentuximab vedotin; **IC**, Intervalo de confianza; **DE**, desvío estándar; **EE. UU.**, Estados Unidos; **EVA**, escala visual analógica; **EQ-5D**, European QoL 5-dimension; **FACT-G**, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; **RU**, Reino Unido; **SD**, sin dato.

a. riesgo de sesgo

5.2.2 Linfoma periférico de células T

Horwitz, 2018 (ECHELON-2) (24)

ECA de fase 3, multicéntrico, de superioridad, que evaluó el régimen A+CHP (BV, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) vs. CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) en pacientes adultos con linfoma periférico de células T CD30 positivo, previamente no tratados. La aleatorización fue 1:1, incluyendo 226 participantes en el grupo de A+CHP y 226 en el grupo CHOP. El estudio duró aproximadamente 3 años y 10 meses y el tiempo de intervención fue de 6 u 8 ciclos de 21 días, según evaluación clínica.

El desenlace principal fue la SLP. Los resultados muestran, a los 3 años de seguimiento, que el riesgo de progresión en presencia de BV disminuye en un 29% comparado con el tratamiento estándar (HR= 0,71; IC95%: 0,53 a 0,93), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Asimismo, la mediana de SLP fue de 48,2 meses (IC95%: 35,2 a no evaluable) en el grupo que recibió BV contra 20,8 meses (IC95%: 12,7 a 47,6) en el grupo que recibió el tratamiento estándar.

Este efecto se mantuvo a los 5 años, con una disminución, estadísticamente significativa, del riesgo de progresión igual al 30%, (HR= 0,70; IC95%: 0,53 a 0,91). Los valores absolutos mostraron una mediana de SLP de 62,3 meses (IC95%: 42,0 meses a no evaluable) comparado con 23,8 meses (IC95%: 13,6 a 60,8 meses) para el BV y el tratamiento estándar, respectivamente.

En cuanto a la SG, a los 3 años, la combinación de BV al tratamiento estándar comparado con solo el tratamiento estándar, redujo el riesgo de muerte un 28% (HR = 0,66; IC95%: 0,46 a 0,95), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Resultados similares se observaron a los 5 años en cuanto a la reducción de riesgo muerte. Sin embargo, no se alcanzó la mediana de SG en ningunos de los dos grupos de tratamiento ni a los 3 ni a los 5 años.

La diferencia en la tasa de respuesta objetiva, a los 3 años, de 11,1 (IC95%: 3,4 a 18,7) a favor de BV comparado con el tratamiento estándar, no se mantiene a los 5 años (57% vs. 50%).

El perfil de seguridad fue similar para ambos grupos de tratamiento tanto a los 3 años como a los 5 años de seguimiento, salvo la mediana de tiempo hasta la resolución de la neuropatía periférica que fue de 17 semanas con BV y 11,4 semanas sin BV. Además, se constató una mayor incidencia de diarrea de cualquier grado en el grupo con BV vs. el grupo con tratamiento estándar (38% vs. 20%), respectivamente.

Una limitación del estudio ECHELLON-2, es que a diferencia del subgrupo de linfoma anaplásico sistémico de células grandes, es el pequeño tamaño de la mayoría de los otros subgrupos histológicos (linfoma periférico de células T no especificado, linfoma angioinmunoblástico de células T, leucemia/linfoma de células T del adulto, linfoma de



células T asociado a enteropatía), que forman parte del grupo linfoma periférico de células T CD30+, lo que impide la determinación definitiva del efecto del tratamiento con BV.

Tabla 12. BV + CHP vs. CHOP para linfoma periférico de células T CD30+

Participantes: linfoma periférico de células T CD30+

Intervención: BV + ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona

Comparación: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (%) (IC95%)			Certeza
		CHOP	BV + CHP	Diferencia	
SLP	HR 0,71 (0,53 a 0,93)	124/226	95/226	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLP (Seguimiento 5 años)	HR 0,70 (0,53 a 0,91)	125/226	94/226	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SG	HR 0,66 (0,46 a 0,95)	73/226	51/226	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SG (Seguimiento 5 años)	HR 0,72 (0,53 a 0,99)	89/226	68/226	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
TRO	-	163 (72%) (65·8 a 77·9)	188 (83%) (77·7 a 87·8)	11,1 (3,4 a 18,7) p =0,0032	⊕⊕⊕⊕ Alta
TRO post recaída/progresión (Seguimiento 5 años)	-	27/54 (50%)	17/29 (57%)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
TRC	-	126 (56%) (49,0 a 62,3)	153 (68%) (61,2 a 73,7)	11,9 (3,1 a 20,8) p=0,0066	⊕⊕⊕⊕ Alta
TRC post recaída/progresión (Seguimiento 5 años)	-	16/54 (30)	11/29 (38)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Mediana SLP (meses)		20,8 (IC95%: 12,7 a 47,6)	48,2 (IC95%: 35,2 a no evaluable)		
Mediana SLP (meses) (Seguimiento 5 años)		23,8 (IC95%: 13,6 a 60,8)	62,3 (IC95%: 42,0 a no evaluable)		
Mediana SG (meses)		NA	NA		

Mediana SG
(Seguimiento 5 años) NA NA

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva; TRC: tasa de remisión completa; NA: no alcanzada

Tabla 13. Seguridad ensayo ECHELON-2

Evento	A+CHP (n=223)		CHOP (n=226)	
	Cualquier grado	Grado ≥3	Cualquier grado	Grado ≥3
Náuseas	103 (46%)	5 (2%)	87 (38%)	4 (2%)
Neuropatía sensorial periférica	100 (45%)	8 (4%)	92 (41%)	6 (3%)
Neutropenia	85 (38%)	77 (35%)	85 (38%)	76 (34%)
Diarrea	85 (38%)	13 (6%)	46 (20%)	2 (1%)
Constipación	64 (29%)	2 (1%)	67 (30%)	3 (1%)
Alopecia	58 (26%)	0	56 (25%)	3 (1%)
Pirexia	58 (26%)	4 (2%)	42 (19%)	0
Vómitos	57 (26%)	2 (1%)	39 (17%)	4 (2%)
Fatiga	54 (24%)	2 (1%)	46 (20%)	4 (2%)
Anemia	46 (21%)	30 (13%)	36 (16%)	23 (10%)
EA grave	87 (39%)	147 (66%)	87 (38%)	146 (65%)
Cualquier evento adverso	221 (99%)		221 (98%)	
Tratamiento interrumpido debido a un evento adverso	14 (6%)		15 (7%)	
Muerte por eventos adversos	7 (3%)		9 (4%)	



5.2.3 Linfoma difuso de células B grandes CD30+

Barlett, 2025 (ECHELON-3), (25)

ECA de fase 3, de superioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó BV en combinación con lenalidomida y rituximab (BV + Len + R) vs. placebo más lenalidomida y rituximab (placebo + Len + R) en pacientes con linfoma difuso de células B grandes recidivante o refractario (LDCBG R/R). La aleatorización fue 1:1, incluyendo 112 participantes en el grupo intervención y 118 participantes en el grupo control con una mediana de seguimiento de 16,4 meses, durante la cual no se reportaron pérdidas relevantes del seguimiento.

El desenlace principal fue la SG. La combinación de BV con lenalidomida y rituximab redujo el riesgo de muerte un 37%, (HR 0,63, IC95%: 0,45 a 0,89). Esto se traduce en valores absolutos a una diferencia de la mediana de la SG de 5,3 meses a favor de BV.

De igual manera, BV reduce el riesgo de progresión en 47%, (HR 0,53, IC95%:0,38 a 0,73), aumenta la mediana de la SLP 1,6 meses e incrementa la TRO un 22%. Todas las diferencias son estadísticamente significativas.

En cuanto a la seguridad, se describió un mayor número de eventos adversos grado ≥ 3 , en presencia de BV, comparado con placebo (neutropenia 43% vs. 28%); trombocitopenia (25% vs. 19%); neuropatía sensorial periférica (4% vs. 0), neumonía (11% vs. 5%). La certeza de la evidencia para estos desenlaces fue alta.



Tabla 14. BV + Len + R vs. placebo + Len + R para linfoma difuso de células B grandes

Participantes: LNH (linfoma difuso de células B grandes)

Intervención: BV Len + R

Comparación: placebo + Len + R

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza
		Placebo + Len + R	BV + Len + R	Diferencia	
SG Nº de participantes: 230	HR 0,63 IC 95 %, (0,45 a 0,89)	8,5 meses IC del 95% (5,4 a 11,7)	13,8 meses IC 95% (10,3 a 18,8)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLP Nº de participantes: 230	HR 0,53 IC del 95%, (0,38 a 0,73)	2,6 meses IC del 95%, (1,4 a 3,1)	4,2 meses IC del 95% (2,9 a 7,1)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
TRO Nº de participantes: 230	-	42% IC 95% (33% a 51%)	64% IC del 95%, (55% a 73%)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
TRC Nº de participantes: 230	-	19%	40%	-	⊕⊕⊕⊕ Alta

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; **HR:** Hazard ratio; **OR:** Odds ratio; **RR:** Riesgo relativo; **EA,** eventos adversos; **SG,** sobrevida global; **SLP,** sobrevida libre de progresión; **TRC,** tasa de respuesta completa; **TRO,** tasa de respuesta objetiva.

Tabla 15. Eventos adversos ECHELON-3

Evento	BV + Len + R (n = 112) (%)		Placebo + Len + R (n = 116), (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥3	Cualquier grado	Grado ≥3
Neutropenia	52 (46)	48 (43)	37 (32)	32 (28)
Trombocitopenia	36 (32)	28 (25)	25 (22)	22 (19)
Diarrea	35 (31)	5 (4)	27 (23)	2 (2)
Anemia	32 (29)	25 (22)	31 (27)	24 (21)
Fatiga	27 (24)	7 (6)	20 (17)	3 (3)
Neumonía	19 (17)	12 (11)	8 (7)	6 (5)
COVID-19	26 (23)	8 (7)	18 (16)	6 (5)
Neumonía por COVID-19	8 (7)	8 (7)	4 (3)	4 (3)
Astenia	24 (21)	4 (4)	14 (12)	3 (3)
Neuropatía sensorial periférica	22 (20)	5 (4)	9 (8)	0
Estreñimiento	19 (17)	2 (2)	21 (18)	0
Náuseas	17 (15)	1 (1)	19 (16)	1 (1)
Disminución del apetito	19 (17)	1 (1)	11 (9)	0
Pirexia	17 (15)	2 (2)	17 (15)	1 (1)
Hipopotasemia	15 (13)	6 (5)	9 (8)	3 (3)
Neutropenia febril	10 (9)	10 (9)	11 (9)	11 (9)

Abreviaturas: BV, brentuximab vedotina; Len, lenalidomida; R, rituximab.



6. REGISTRO Y POLÍTICAS DE COBERTURA

6.1 REGISTRO EN URUGUAY

Brentuximab vedotina (BV) está registrado con el N° 47450 - Adcetris® por el laboratorio LIBRA S.A.

Las indicaciones autorizadas son:

A) Linfoma de Hodgkin

- Indicado para pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbacina.
- Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM).
- Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario: 1) después de TACM, o 2) después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

B) Linfoma anaplásico de células grandes sistémico

- En combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo.
- Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario.

C) Linfoma cutáneo de células T

- Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo.

6.2 REGISTRO EN OTRAS AGENCIAS DE REFERENCIA DEL MUNDO

Argentina: el 15 de setiembre de 2020, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) dispone que BV está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LH en estadio III o IV sin tratamiento previo, en combinación con quimioterapia; LH en recaída o refractario; LH con riesgo de recaída o progresión tras TACM; linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario; linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo; LACGs sin tratamiento previo u otros linfomas periféricos de células T que expresan CD30, incluido el linfoma angioinmunoblástico de células T y el PTCL no especificado de otro modo, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP) (26).



Brasil: las indicaciones terapéutica de BV autorizadas por la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) son las siguientes: pacientes adultos con linfoma anaplásico sistémico de células grandes (LACG) no tratado previamente u otros linfomas de células T periféricas CD30+ (PCLC) en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP); pacientes adultos con LH CD30+ en estadio IV no tratados previamente en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina; LH con aumento de riesgo de recaída o progresión después de TACT; LH CD30+ recidivante o refractario, después de un trasplante autólogo de células madre (TACT) o luego de, al menos, dos tratamientos previos, cuando TACT o la terapia con múltiples medicamentos no es una opción terapéutica; LACG recidivante o resistente al tratamiento; linfoma anaplásico cutáneo primario de células grandes o micosis fungoide que expresan CD30+ que han recibido terapia sistémica previa (27).

Colombia: el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) aprobó en 2016 las primeras indicaciones para el uso de BV (28), agregándose nuevas en 2022. Actualmente son: LH CD30+, recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de, al menos, dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo; LH con riesgo de recaída o progresión tras TACM; LACG sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico; LACGs sin tratamiento previo y el LCCT CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

También en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en estadio IV, previamente no tratado o en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP) (29).

Unión Europea: la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), entre 2012 y 2023, aprobó el uso de BV (Adcetris) en pacientes adultos, para las siguientes indicaciones, LH CD30+:

- en estadio III o IV sin tratamiento previo, en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina; con mayor riesgo de recaída o progresión tras un trasplante autólogo de células madre;
- en recaída o refractario: tras un TCM o tras al menos dos terapias previas cuando el TCM o la quimioterapia multiagente no sean una opción terapéutica.

Asimismo, BV está indicado para el linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) no tratado previamente en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona; LACGs en recaída o refractario; linfoma cutáneo de células T CD30+ (LCCT) después de al menos un tratamiento sistémico previo (30).

Estados Unidos: la *Food and Drug Administration* (FDA), entre 2011 y 2023, aprobó el uso de este medicamento para el mismo tipo de pacientes y para las mismas indicaciones que fueron autorizadas por la EMA. En 2025 se extendió la aprobación para el tratamiento del linfoma de células B grandes (LCBG) recidivante o refractario (linfoma difuso de células B grandes [LCBGD], LCBG derivado de linfoma indolente o linfoma de



células B de alto grado), luego de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes que no sean elegibles para auto-TCMH ni para la terapia de células T CAR, en combinación con lenalidomida y un producto de rituximab (31).

6.3 POLÍTICAS DE COBERTURA

Brasil: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC)*, en su 72ª reunión ordinaria, el día 7 de noviembre de 2018, recomendó no incorporar en el Sistema Único de Salud (SUS) el BV para el tratamiento de pacientes adultos con LH refractario o en recaída después del trasplante autólogo de células madre. Se consideró que el tratamiento no fue costo efectivo en ninguno de los escenarios evaluados, incluso aplicando el descuento ofrecido por el solicitante. La incorporación con el valor propuesto generaría un gasto siete veces mayor por año de vida ajustado por calidad en comparación con lo actualmente invertido en el SUS para el tratamiento vigente (32).

Alemania: la *Gemeinsamer Bundesausschuss* el 3 de diciembre del 2020, recomienda favorablemente el uso de BV en combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP) en pacientes adultos con LACGs no tratado previamente (33).

Canadá: la *Canada's Drug Agency- Agence des Médicaments du Canada (CDA-AMC)* recomendó favorablemente el reembolso de BV en los siguientes tipos de linfomas:

- En septiembre de 2024 para pacientes de 18 años o más con LHCD30 positivo en estadio avanzado y en población pediátrica (mayores de 2 años) con LHC de alto riesgo (34).
- En diciembre de 2020 para el linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario o micosis fungoide que exprese CD30 y del LHCD30 positivo en estadio IV en combinación con AVD (35).
- En junio de 2020: para el linfoma periférico a células T y en primera línea de tratamiento para el linfoma anaplásico sistémico de células grandes (36).
- En febrero de 2018: para el tratamiento de consolidación luego del trasplante autólogo de células madre del LH con riesgo aumentado de recaída o progresión (37).
- En diciembre de 2013: en segunda línea de tratamiento para el linfoma anaplásico sistémico a células grandes luego de fallar a la poliquimioterapia (38).
- En agosto de 2013: en LH con falla al trasplante autólogo de células madre o falla luego de dos tratamientos en pacientes no candidatos al trasplante (39).



Francia: La *Haute Autorité de Santé (HAS)* recomendó favorablemente el reembolso de BV en los siguientes tipos de linfomas:

- En marzo de 2023: para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico sistémico de células grandes no tratado previamente, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP), en ausencia de la mutación ALK (ALK-) o en presencia de la mutación (ALK+) pero en pacientes con una puntuación IPI \geq 2 (40).
- En julio de 2021: para pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después del trasplante autólogo de células madre (TACT) (41).
- En abril de 2019: para la micosis fungoide (MF) CD30+ y el linfoma cutáneo primario anaplásico CD30+ en adultos después de al menos una terapia sistémica previa (42).
- En mayo de 2017: para el LHCD30 positivo con alto riesgo de recidiva o progresión post trasplante autóloga de células madre (43).
- En marzo de 2013: para el LHCD30 positivo recidivante o refractario luego de al menos dos tratamientos y cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no esté indicado (44).

Reino Unido: el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* recomendó favorablemente el reembolso de BV en los siguientes tipos de linfomas:

- En mayo de 2025: en primera línea de tratamiento para el LHCD30 positivo en estadio III o IV (45).
- En agosto de 2020: para el linfoma anaplásico sistémico de células grandes no tratado, en adultos, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (46).
- En abril de 2019: para el linfoma cutáneo de células T (LCT) CD30 positivo después de al menos una terapia sistémica en adultos, solo si: tienen micosis fungoide en estadio 2B o superior, linfoma anaplásico cutáneo primario de células grandes o síndrome de Sézary (47).
- En junio de 2018: para el LHCD30 positivo: para el LHCD30 positivo refractario o en recaída (48).
- En octubre de 2017: para el linfoma anaplásico sistémico a células grandes recidivante o refractario (49).

La compañía debe proporcionar BV cumpliendo con el acuerdo comercial para dichas indicaciones terapéuticas.

España: en diciembre de 2023, la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos recomendó favorablemente el reembolso de BV en los siguientes tipos de linfomas:

- Linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario;



- LCCT CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico (con restricción a la indicación autorizada: se restringe la financiación a pacientes con diagnóstico de micosis fungoide y linfoma anaplásico de células grandes cutáneo).
- En combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona para el LACG sin tratamiento previo (en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona).
- LH CD30+ en recaída o refractario: después de TACM o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.
- LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un TACM con restricción a la indicación autorizada: se restringe la financiación a pacientes mayores de 18 años con mayor riesgo de recidiva o progresión definido como la presencia de 2 o más factores de riesgo de los siguientes (50).

Todos los países que recomendaron favorablemente el reembolso de BV, lo hicieron bajo determinadas condiciones y con acuerdos económicos con el proveedor.

Uruguay: no se encontró información específica sobre políticas de cobertura.

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los linfomas son un grupo heterogéneo de cánceres que se originan en los tejidos linfoides. Los dos subtipos principales de linfomas son el linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no Hodgkin (LNH). Si bien pueden presentarse a cualquier edad tienen picos de incidencia en población joven con una edad promedio al momento de diagnóstico de 39 años para el LH y de 67 años para el LNH.

En este informe se analizaron específicamente los LH y los LNH CD30 positivos, los cuales representan una pequeña proporción dentro de los linfomas diagnosticados, pudiéndose considerar como enfermedades raras.

El medicamento brentuximab vedotina (Adcetris®) se encuentra autorizado para su comercialización en la Unión Europea, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo, en LH CD30 + con mayor riesgo de recaída o progresión tras un trasplante autólogo de células madre, en LH CD30+ en recaída o refractario tras un TCM o tras al menos dos terapias previas cuando el TCM o la quimioterapia multiagente no sean una opción terapéutica. Asimismo, BV está autorizado para el linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) no tratado previamente, LACGs en recaída o refractario y linfoma cutáneo de células T CD30+ (LCCT) después de al menos un tratamiento sistémico previo.

En Estados Unidos la FDA autorizó el uso de brentuximab vedotina (Adcetris®) para las mismas indicaciones que fueron aprobadas por la EMA, más una nueva indicación de



tratamiento para el linfoma de células B grandes (LCBG) recidivante o refractario (linfoma difuso de células B grandes [LCBGD], LCBG derivado de linfoma indolente o linfoma de células B de alto grado), luego de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes que no sean elegibles para auto-TCMH ni para la terapia de células T CAR, en combinación con lenalidomida y un producto de rituximab.

Otros países de la región como Argentina, Brasil y Colombia también autorizaron la comercialización de brentuximab vedotina para indicaciones similares a las que habían sido aprobadas por la Unión Europea y Estados Unidos.

A. Evidencia disponible para pacientes con linfoma de Hodgkin CD30+ (LHCD30+) de estadio avanzado sin tratamiento previo

En Uruguay, para los LH CD30+ no existe ningún tratamiento financiado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en nuestro sistema de salud.

Brentuximab vedotina fue evaluado en pacientes de 60 años o mayores con LH CD30+ sin tratamiento previo, en estadio avanzado. Evidencia con moderado a alto nivel de certeza muestra que el tratamiento con BV prolonga la SLP y reduce la morbilidad relacionada con el tratamiento (MRT). Evidencia de alta calidad en un estudio clínico mostró que BV reduce la mortalidad tras seis años de seguimiento, especialmente en pacientes menores de 60 años y con enfermedad en estadio IV.

El perfil de seguridad mostró que el tratamiento con BV aumenta de forma significativa los eventos adversos severos.

B. Evidencia disponible para pacientes con LHCD30+ en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Evidencia de alta calidad muestra que el riesgo de progresión con BV disminuye en 43%, comparado con placebo (HR de 0,57; IC95%: 0,40 a 0,81), una diferencia estadísticamente significativa. En valores absolutos, BV prolonga la SLP 18 meses frente al placebo. Este efecto se mantiene a los 5 años.

Por otro lado, no se encontraron diferencias en la SG, y la certeza de la evidencia para este desenlace fue baja.

En el perfil de seguridad se reportó un mayor número de neuropatía sensorial periférica (10% vs. 1%) y neutropenia (29% vs. 10%) en el grupo que recibió BV comparado con el que recibió placebo.

C. Evidencia disponible para pacientes con linfoma cutáneo células T CD30+

El tratamiento con BV logró una respuesta global objetiva en una proporción mayor de pacientes que el tratamiento con metotrexato o el bexaroteno, con una diferencia de 43% (29,1% vs. 58,4%). Este resultado se mantuvo en el tiempo (46 meses). El tratamiento con BV disminuyó el riesgo de progresión, comparado con el control, en un 73% a los 22,9 meses (HR=0,27; IC95%: 0,17% a 0,43%), siendo esta diferencia



estadísticamente significativa. Resultados similares se obtuvieron tras 45,9 meses de seguimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la SG entre ambos grupos de tratamiento a las 46 semanas de seguimiento.

En cuanto al perfil de seguridad se reportaron con mayor frecuencia eventos adversos de cualquier grado de severidad, tal como la neuropatía sensorial, en el grupo de pacientes que recibió BV comparado con el grupo control (45% vs. 4%). A pesar de ello, la mejoría en la calidad de vida fue clínica y estadísticamente significativa comparada con el control (evidencia de certeza moderada).

D. Evidencia disponible para pacientes con Linfoma periférico de células T

El estudio ECHELON-2 evaluó el régimen de A+CHP (BV, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) vs. CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) en pacientes adultos con linfoma periférico de células TCD 30 positivo, sin tratamiento previo.

Los resultados muestran una disminución estadísticamente significativa del riesgo de progresión con BV a los 5 años de seguimiento (HR= 0,70; IC95%: 0,53 a 0,91). Los valores absolutos mostraron una mediana de SLP de 62,3 meses (IC95%: 42,0 meses a no evaluable) comparado con 23,8 meses (IC95%: 13,6 a 60,8 meses) para el BV y el tratamiento estándar, respectivamente. Asimismo, a los tres años, la combinación de BV al tratamiento estándar comparado con solo tratamiento estándar redujo el riesgo de muerte de forma significativa (HR = 0,66; IC95%: 0,46 a 0,95). Resultados similares se observaron a los 5 años en cuanto a la reducción de riesgo de muerte. Sin embargo, no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los dos grupos de tratamiento ni a los 3 ni a los 5 años.

El perfil de seguridad fue similar para ambos grupos de tratamiento tanto a los 3 años como a los 5 años de seguimiento, salvo la mediana de tiempo hasta la resolución de la neuropatía periférica que fue de 17 semanas con BV y 11,4 semanas sin BV.

E. Evidencia disponible para pacientes con linfoma difuso de células B grandes CD30+, recidivante o refractario.

En Uruguay el FNR financia el tratamiento de inducción del linfoma difuso de células B grandes con el medicamento rituximab en primera línea de tratamiento bajo los criterios de inclusión especificados en la normativa disponible en la página web del FNR.

En el estudio ECHELON-3 se comparó BV en combinación con lenalidomida y rituximab (BV + Len + R) vs. placebo más lenalidomida y rituximab (placebo + Len + R). El desenlace principal fue la SG. La combinación de BV con lenalidomida y rituximab redujo el riesgo de muerte un 37% (HR 0,63, IC95%: 0,45 a 0,89). Esto se traduce en valores absolutos a una diferencia de la mediana de la SG de 5,3 meses a favor de BV. De igual manera, BV reduce el riesgo de progresión en 47% (HR 0,53, IC95%: 0,38 a 0,73), aumenta la mediana



de la SLP 1,6 meses e incrementa la TRO un 22%. Todas las diferencias son estadísticamente significativas.

En cuanto a la seguridad, se describió un mayor número de eventos adversos grado ≥ 3 , en presencia de BV, comparado con placebo (neutropenia 43% vs. 28%); trombocitopenia (25% vs. 19%); neuropatía sensorial periférica (4% vs. 0%), neumonía (11% vs. 5%). La certeza de la evidencia para estos desenlaces fue alta.

F. Políticas de cobertura de brentuximab vedotina

El Reino Unido, Canadá, Alemania, Francia y España recomiendan el uso de BV en determinados tipos de tumores, en combinación con otros fármacos y cuando se cumplen criterios de inclusión muy específicos para cada patología. Generalmente en todos los países se recomienda la negociación de precios antes de su inclusión.

Brasil recomendó no incorporar en el Sistema Único de Salud (SUS) el BV para el tratamiento de pacientes adultos con LH refractario o en recaída después del trasplante autólogo de células madre.



REFERENCIAS

1. Estadísticas importantes sobre el linfoma de Hodgkin | American Cancer Society.
2. Definición de proteína CD30 - Diccionario de cáncer del NCI – NCI. American Cancer Society.
3. Ann S LaCasce, MD, Andrea K Ng, MD, MPH, Jon C. Aster, MD, PhD. (19 de mayo 2022). Clinical presentation and diagnosis of classic Hodgkin lymphoma in adults. En Arnold S. Freedman, MD ed. UpToDate. [Online]; Recuperado el 25 de abril de 2024.
4. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del linfoma de Hodgkin en adultos (PDQ®)– Versión para pacientes. [Online]; 2022. Acceso 25 de abril de 2024.
5. Practice Guideline Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4): iv19-iv29. doi: 10.1093/annonc/mdy080. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. D A Eichenauer, B M P Aleman, M André, M Federico, M Hutchings, T Illidge, A Engert, M Ladetto; ESMO Guidelines
6. Guía de Práctica Clínica Linfoma de Hodgkin Clásico: Actualización en abordaje diagnóstico y terapéutico de paciente adulto GRANEL – AAHH) Coordinadora: Dra. Francisca Hernández Mohedo (Primera edición: 2019)
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global cancer observatory. World Health Organization (WHO). [Online]; 2022. Acceso 25 de abril de 2024.
8. Lymphoma Research Foundation. Entendiendo el linfoma periférico de células T. Mayo 2024.
9. MedlinePlus. Linfoma no Hodgkin. [Online]; 2025. Acceso 5 de agosto de 2025.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de brentuximab vedotina (Adcetris®) en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, en linfoma anaplásico de células grandes sistémico en primera línea. [Online].; 2022. Acceso 5 de agosto de 2025.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brentuximab Vedotina (Adcetris®) en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma T cutáneo CD30+ que requiere tratamiento sistémico. [Online].; 2019. Acceso 5 de agosto de 2025.
12. Vidal Vademecum Spain. Brentuximab vedotina (L01FX05). [Online]; 2024. Acceso 5 de agosto de 2025.
13. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019. doi: 10.1136/bmj.l4898.
14. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. [Online].; Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.
15. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2025. Disponible en: gradepro.org.



16. Yang Y, Liu SR, Wang L, Zhang R, Xie J. Frontline brentuximab vedotin-based therapy for newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol.* 2025 Jul 21;15:1636923. doi: 10.3389/fonc.2025.1636923.
17. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2024 Jul 27;404(10450):341-352. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01315-1.
18. 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 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984.
19. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. 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. *Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.
20. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood.* 2018 Dec 20;132(25):2639-2642. doi: 10.1182/blood-2018-07-861641.
21. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet.* 2017 Aug 5;390(10094):555-566. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31266-7. Epub 2017 Jun 7.
22. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Jan 19;393(10168):229-240. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
23. Dummer R, Prince HM, Whittaker S, Horwitz SM, Kim YH, Scarisbrick J, et al. Patient-reported quality of life in patients with relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma: Results from the randomised phase III ALCANZA study. *Eur J Cancer.* 2020 Jul;133:120-130. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.010.
24. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):288-298. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.00
25. Bartlett NL, Hahn U, Kim WS, Fleury I, Laribi K, Bergua JM, et al. Brentuximab Vedotin Combination for Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2025 Mar 20;43(9):1061-1072. doi: 10.1200/JCO-24-02242
26. República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional. Disposición. Referencia: 1-47-2002-332-20-9. [Online].; 2020. Acceso 5 de agosto de 2025.



27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. ADCETRIS (brentuximabe vedotina): nova indicação. [Online]; 2020. Acceso 5 de agosto de 2025.
28. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, (INVIMA). Comisión Revisora Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta No. 28. [Online].; 2016. Acceso 5 de agosto de 2025.
29. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, (INVIMA). Comisión Revisora Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta No. 12. [Online].; 2022. Acceso 5 de agosto de 2025.
30. European Medicines Agency, (EMA). Adcetris brentuximab vedotin. [Online].; 2023. Acceso 12 de agosto de 2025.
31. Food & Drugs Administration, (FDA). ADCETRIS®. Highlghits of prescribing information.. [Online].; 2018. Acceso 12 de agosto de 2025.
32. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Brentuximabe vedotina para o tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Hodgkin CD30+ refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco. [Online].; 2024. Acceso 5 de agosto de 2025.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss, (G-BA). Pharmaceutical Directive/Annex XII: Brentuximab Vedotin (New Therapeutic Indication: Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL)). [Online]; 2020. Acceso 5 de agosto de 2025.
34. Canadian Journal of Health Technologies September 2024 Volume 4 Issue 9. CADTH Reimbursement Recommendation. Brentuximab Vedotin
35. Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation. December 3, 2020.
36. Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation. June 4, 2020.
37. Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation. February 21, 2018.
38. Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation. December 5, 2013.
39. Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation. August 29, 2013.
40. Haute Autorité de Santé, (HAS). Avis sur les médicaments. Brentuximab vedotin. ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Réévaluation. Adopté par la Commission de la Transparence le 15 mars 2023.
41. Haute Autorité de Santé, (HAS). Commission de la Transparence. Avis. 21 Juillet 2021. Brentuximab vedotin. ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Réévaluation
42. Haute Autorité de Santé, (HAS). Commission de la Transparence. Avis. 3 Avril 2019. Brentuximab vedotin. ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.



43. Haute Autorité de Santé, (HAS). Commission de la Transparence. Avis. 3 Mai 2017. Brentuximab vedotin. ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.
44. Haute Autorité de Santé, (HAS). Commission de la Transparence. Avis. 6 Mars 2013. Brentuximab vedotin. ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.
45. National Institute for Health and Care Excellence, (NICE). Brentuximab vedotin in combination for untreated stage 3 or 4 CD30-positive Hodgkin lymphoma. Technology appraisal guidance. Published: 7 May 2025.
46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Brentuximab vedotin in combination for untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. Technology appraisal guidance. Published: 12 August 2020.
47. National Institute for Health and Care Excellence, (NICE). Brentuximab vedotin for treating CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. Technology appraisal guidance. Published: 24 April 2019.
48. National Institute for Health and Care Excellence, (NICE). Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma. Technology appraisal guidance. Published: 13 June 2018.
49. National Institute for Health and Care Excellence, (NICE). Brentuximab vedotin for relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. Technology appraisal guidance. Published: 4 October 2017
50. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Acuerdos de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 241.