



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

***Brentuximab vedotin***  
***Linfoma di Hodgkin (CD30+)***  
***recidivante o refrattario***

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)**

Raccomandazione d'uso n. 47  
luglio 2015

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Cavo Michele - Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*  
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*  
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova – Az. Osp. Reggio Emilia*  
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*  
Musuraca Gerardo - *Ematologia, IRST Meldola (FC)*  
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova – Az. Osp. Reggio Emilia*  
Re Francesca - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*  
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*  
Zuffa Eliana - *Ematologia, Az. USL Ravenna*

### Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, Area Farmaco, Servizio Assistenza Territoriale RER*

### Area Farmaco e Dispositivi Medici, Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna

Carati Daniela - *Area Farmaco e Dispositivi Medici - RER*  
Sapigni Ester - *Area Farmaco e Dispositivi Medici -RER*  
Trapanese Maria - *Area Farmaco e Dispositivi Medici - RER*

.....  
© Regione Emilia-Romagna 2015

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Brentuximab vedotin (Linfoma Hodgkin, CD30+, recidivante o refrattario). *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali*, luglio 2015.

## Indice

Presentazione	pag. 4
Contesto clinico	pag. 6
<b>Valutazioni generali del gruppo di lavoro</b>	pag. 7
Raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	pag. 9
Bibliografia	pag. 10
Appendice 1. Metodologia	pag. 11

## Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di brentuximab vedotin, nella terapia del linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## Quesito clinico

Nei pazienti adulti con linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario, è raccomandabile l'impiego di brentuximab vedotin, dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure dopo almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non sono un'opzione terapeutica?

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

- ADCETRIS® è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario:

1. in seguito a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure
2. in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non è un'opzione terapeutica.

- ADCETRIS® è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemicamente recidivante o refrattario.

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

Nei pazienti adulti con linfoma di Hodgkin (CD30+) recidivante o refrattario, è raccomandabile l'impiego di brentuximab vedotin, dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure dopo almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non sono un'opzione terapeutica?

### Raccomandazione

**Positiva  
forte**

Nei pazienti adulti con linfoma di Hodgkin (CD30+), recidivante o refrattario, dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure dopo almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non sono un'opzione terapeutica, **brentuximab vedotin dovrebbe essere utilizzato** (nella maggior parte dei pazienti)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità ALTA** ★★★★★

**rapporto benefici/rischi favorevole** 😊

### Indicatore di monitoraggio

Il Panel concorda nel definire un tasso di utilizzo **atteso intorno al 70%** dei pazienti con linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario, dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure dopo almeno due precedenti regimi terapeutici.

## Contesto clinico

Il Mieloma Multiplo (MM) è una patologia maligna dei linfociti B caratterizzata da una crescita non controllata delle plasmacellule all'interno del midollo osseo ed accompagnata da ben note manifestazioni cliniche quali anemia, lesioni ossee, alterazioni della funzionalità renale, ipercalcemia ed infezioni ricorrenti. Il MM rappresenta l'1% di tutti i tumori maligni, il 10-15% delle neoplasie emopoietiche, ed il 2 % delle cause di morte per cancro. Per molti anni melphalan e prednisone hanno rappresentato il trattamento standard di questa patologia, con il trapianto di cellule staminali riservato a pazienti selezionati. Con le nuove conoscenze in campo biomolecolare sono ora disponibili farmaci a differente meccanismo d'azione, antiangiogenetico ed antiproteosomico, quali il talidomide, la lenalidomide e il bortezomib, che hanno migliorato significativamente la prognosi di questi pazienti.

Le principali linee guida disponibili sono quelle SIE italiane ([http://sie.hematology.it/it/linee\\_guida.html](http://sie.hematology.it/it/linee_guida.html)) e quelle ASH americane (<http://www.hematology.org/>).

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito clinico

Nei pazienti adulti con linfoma di Hodgkin (CD30+), recidivante o refrattario, è raccomandabile l'impiego di brentuximab vedotin, dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure dopo almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non sono un'opzione terapeutica?

### Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: *brentuximab vedotin*

#### Studi registrativi

Gli studi registrativi di brentuximab vedotin (BV) sono:

- due studi, (SG 035-00 e SG 035-002), di fase 1, per la definizione della dose, su pochi pazienti (12 pz) con malattie ematologiche recidivanti/refrattarie CD30 positive.
- Gli studi principali riguardano uno studio di fase 2, a braccio singolo in aperto di BV (1.8 mg/kg per infusione EV al gg 1 di un ciclo di 21 gg) nel trattamento del **linfoma Hodgkin** recidivante/refrattario, dopo polichemioterapia e trapianto di midollo osseo (TMO)[SG 035-003; Younes A. et Al. JCO 2012]; e uno studio nel **linfoma anaplastico** a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario [SG 035-004].
- Esistono anche dati di supporto per valutare l'efficacia di BV in pazienti con Linfoma di Hodgkin, precedentemente trattati con polichemioterapia, ma non ancora sottoposti ad auto-trapianto; tali dati sono stati prodotti come dati aggregati relativi a pazienti inclusi negli studi di fase 1-2, Japanese-only study (TB-BC010088) and Named Patient Programmes (NPPs) con una numerosità di 56 pazienti, 40 dei quali avevano ricevuto BV alla dose di 1,8 mg/kg ogni 3 settimane (come da posologia registrata)

Dopo la registrazione del farmaco è stato pubblicato l'aggiornamento dello studio registrativo di brentuximab vedotin dopo un periodo di osservazione di circa 3 anni. (Gopal AK et Al. Blood 2015)

#### Younes A. et Al. JCO 2012– studio SG 035-003

Lo studio principale nel linfoma di Hodgkin CD30-positivo, recidivante o refrattario è uno studio di fase II, a braccio singolo, in aperto, con brentuximab vedotin (1.8 mg/kg per infusione EV al gg 1 ogni 21) dopo polichemioterapia e trapianto di midollo osseo (TMO).

Sono stati inclusi 102 pazienti, il 71% dei quali aveva una malattia refrattaria primaria, il 42% aveva una malattia refrattaria alle precedenti terapia, il numero mediano dei precedenti regimi terapeutici, escluso il trapianto autologo di midollo osseo, è stato di 3.5 (range 1-13). La totalità dei pazienti era stata sottoposta a trapianto autologo di midollo osseo, l'89% aveva ricevuto un solo trapianto, l'11% ne aveva ricevuti 2. Il numero mediano di cicli di trattamento effettuati è stato 10, con un range di 1-16.

**L'esito principale** è stato il **tasso di risposta obiettiva** valutato da una commissione indipendente. Fra gli esiti secondari sono stati considerati la durata della risposta, tasso di remissione completa, Progression Free Survival (PFS), Overall survival (valutati da una commissione indipendente) e analisi della sicurezza.

Referenza	Intervento	controllo	Esito principale	Esiti secondari
Younes A. et Al. JCO 2012	Brentuximab vedotin (1.8 mg/Kg e.v. al gg 1 di ogni 21)	Nessuno Studio a braccio singolo	Tasso di risposta obiettiva (ORR)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Durata della risposta</li><li>• Tasso di remissione completa (RC%)</li><li>• Progression Free Survival (PFS)</li><li>• Overall survival</li><li>• Safety</li></ul>

Il tasso di risposta obiettiva è stato del 75% (95%CI: 64.9%-82.6%); il 34% dei pazienti ha raggiunto una risposta completa (95%CI: 25.2% - 44.4%); il tasso di controllo della malattia complessivo (remissione completa+ remissione parziale+ malattia stabile) è stato raggiunto per il 96% dei pazienti. La **durata mediana della risposta** per i pazienti che hanno raggiunto una risposta obiettiva è stata di 6.7 mesi (95% CI: 3.6-14.8 mesi); per i pazienti che avevano raggiunto una risposta completa, la durata della risposta è stata di 20.5 mesi (95% CI: 10.8 - non stimato); La stima della **sopravvivenza globale a 12 mesi** è del 89%. La **progression free survival** per i pazienti che raggiungevano la risposta completa è stata di 21.7 mesi.

**Per quanto riguarda gli aspetti di sicurezza**, la popolazione era costituita da tutti pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio; gli eventi avversi più frequenti (> del 10%) correlati al trattamento, di ogni grado, sono stati: neuropatia periferica sensoriale (42%), nausea (35%), fatigue (34%), neutropenia (19%), diarrea (18%), piressia (14%), vomito (13%), artralgia (12%), etc.

Il 55% dei pazienti aveva avuto un evento avverso di grado 3 o maggiore, fra cui l'8% era costituito da neuropatia periferica sensoriale, altri casi erano costituiti da alterazione dei parametri di laboratorio: neutropenia per il 20%, trombocitopenia 8% e anemia 6%. Non sono stati osservati casi di neutropenia febbrile.

20 pazienti hanno avuto eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento, principalmente a causa della neuropatia periferica; il 47% dei pazienti invece ha subito dei ritardi nel trattamento per eventi avversi, per neutropenia (16%) e neuropatia (13%). Non ci sono stati morti nei 30 giorni successivi all'ultima somministrazione del farmaco.

Rimane comunque difficile definire l'attribuzione degli eventi avversi al farmaco in studio considerato che si tratta di eventi osservati nell'ambito di un solo studio a braccio singolo in una popolazione pesantemente pretrattata con disfunzioni immunologiche correlate alla malattia. (Franzke et al, 2006).

#### **Gopal AK et Al. Blood 2015**

I pazienti inclusi nello studio registrativo sono stati seguiti per un periodo di osservazione mediano di circa tre anni. La **durata della risposta**, dopo un follow-up mediano di 33 mesi, nei pazienti che avevano raggiunto la risposta parziale è stata di 11.2 mesi (95% CI: 7.7-18.7 mesi), nei 34 pazienti con risposta completa non è stata raggiunta (95% CI: 20.5 mesi - n.r.). All'ultimo follow-up, 18 (25%) pazienti con risposta obiettiva erano ancora in studio e in remissione senza iniziare una nuova terapia. Per quanto riguarda la **sopravvivenza globale**, 48/102 pazienti erano ancora vivi dopo circa 3 anni, la stima della OS era di 40.5 mesi (95%CI: 28.7, - n.r.). La **progression free survival a 3 anni**, per tutti i pazienti, è risultata di 9.3 mesi; nei pazienti che avevano raggiunto la risposta parziale è risultata di 6.9 mesi e nei pazienti con malattia stabile di 5.8 mesi; non è stata raggiunta la stima della PFS per i pazienti con risposta completa.

## **Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:**

**Validità interna:** niente da rilevare

**Coerenza tra studi:** Un solo studio di fase III

**Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare

**Stime imprecise:** niente da rilevare

**Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

### **Conclusione sulla qualità delle evidenze:**

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **ALTA**



## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (12 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di brentuximab vedotin nel trattamento del linfoma di Hodgkin (CD30+) recidivante o refrattario.

*Bilancio  
Benefici/rischi  
FAVOREVOLE*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato FAVOREVOLE da tutti i membri del panel presenti.

*Positiva forte*

**La raccomandazione** è stata definita come POSITIVA FORTE da tutti i membri del panel presenti.

## Raccomandazione

**Positiva  
forte**

Nei pazienti adulti con linfoma di Hodgkin (CD30+), recidivante o refrattario, dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure dopo almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non sono un'opzione terapeutica, **brentuximab vedotin deve essere utilizzato** (nella maggior parte dei pazienti)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità ALTA** ★★★★★

**rapporto benefici/rischi favorevole** 😊

## Indicatore di monitoraggio

Il Panel concorda nel definire un tasso di utilizzo **atteso intorno al 70%** dei pazienti con linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario, dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure dopo almeno due precedenti regimi terapeutici.

## Bibliografia

EMA. Assessment report for brentuximab vedotin. Adcetris® 19 July 2012.

EMA/702390/2012

disponibile on line: [http://](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf)

[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf)

[document\\_library/EPAR\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf)

[\\_Public\\_assessment\\_report/human/002455/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf)

[WC500135054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf)

Younes A. et Al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; (30): 2183-2189.

Gopal AK et Al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125 (8): 1236- 43

Younes A. et Al. Brentuximab Vedotin (SGN-

35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. *N Engl J Med* 2010;363:1812-21.

*Pro B. et Al.* Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol* 30:2190-2196. © 2012

### Legenda

#### Qualità delle evidenze:

alta ★★★★★

moderata ★★★★☆

bassa ★★★☆☆

Molto bassa ★☆☆☆☆

#### Valutazione benefici/rischi:

☺ favorevole

☹ incerto

☹ sfavorevole

**PS:** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in *Am. J. Clin. Oncol.*: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html).

**PFS:** Progression free survival

**OS:** Overall Survival

**RR:** Response Rate

**PSA:** Prostate Specific Antigene

**PSA RR:** Response Rate relativo al PSA

## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di brentuximab vedotin
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione