

EL PRESENTE DEBATE ES UN DEBATE ACADEMICO Y NO REPRESENTA NECESARIAMENTE LA OPINION DEL DISERTANTE, NI UNA RECOMENDACION TERAPEUTICA

Linfoma T periférico CD30⁺:
¿Debemos usar Brentuximab
vedotin en todos los pacientes?

NO

Carolina Mahuad MD, PhD

Servicio de Hematología

Hospital Alemán

cmahuad@hospitalaleman.com



HOSPITAL ACREDITADO
JOINT COMMISSION
INTERNATIONAL

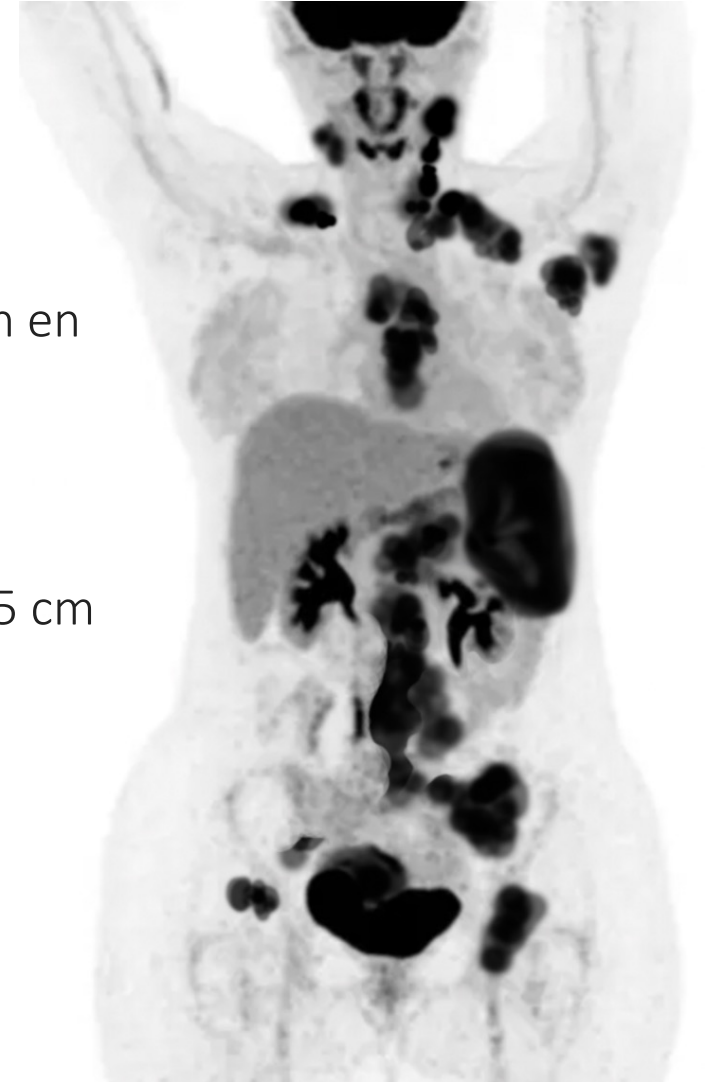


Declaración de conflictos de interés

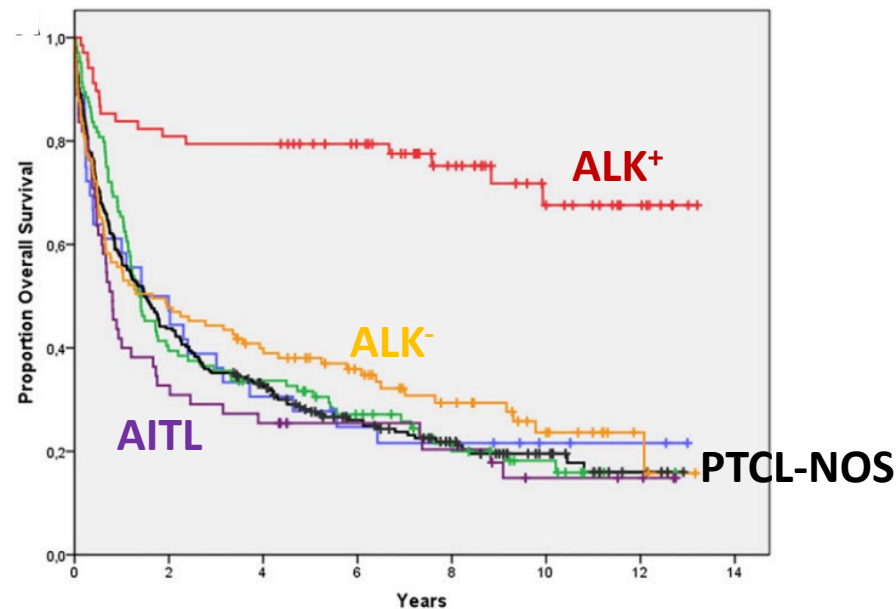
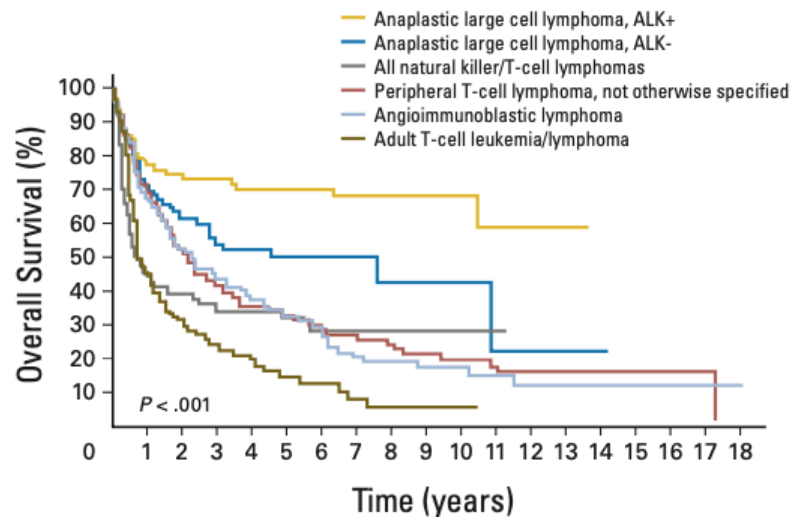
| CATEGORÍA | |
|---|--|
| Empleado | No |
| Consultor | Takeda |
| Propiedad accionaria | No |
| Fondos de investigación | No |
| Honorarios por conferencia | Roche, Raffo, Janssen, Takeda, AZ, Sandoz, BGB |
| Formar parte del grupo de oradores | Takeda, Roche, AZ, Sandoz, Janssen |
| Formar parte del comité asesor | Takeda, Roche, Raffo, AZ, BGB |
| Fondos para un miembro de mi equipo de trabajo | No |
| Becas para asistencia a congresos/ actividades científicas formativas | Novartis, Roche, Takeda, Pfizer, Janssen, Abbvie, AZ, Sandoz |
| Otros | No |

Caso clínico

- Mujer 60 años
- 2 meses de adenopatías cervicales, sudoración nocturna y un tenue rash en tronco
- Hb: 10,5, LDH 380 (VN <220) (AHA?)
- PET CT: Adenopatías supra e infra diafragmáticas y esplenomegalia de 15 cm
- Biopsia: Linfoma T periférico con fenotipo helper folicular, **CD30 <10%**



El desenlace de la mayoría de los subtipos de PTCL es pobre

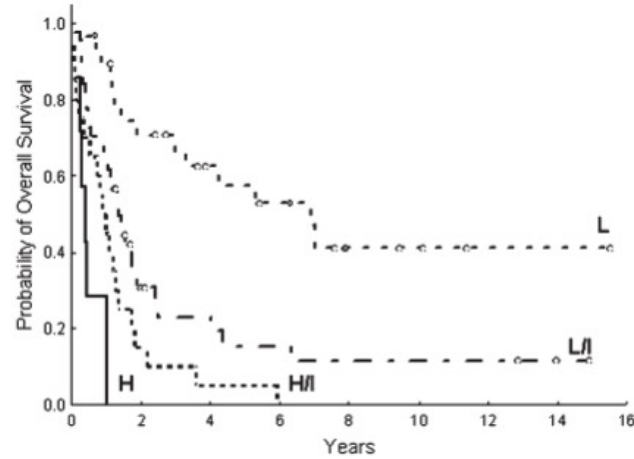
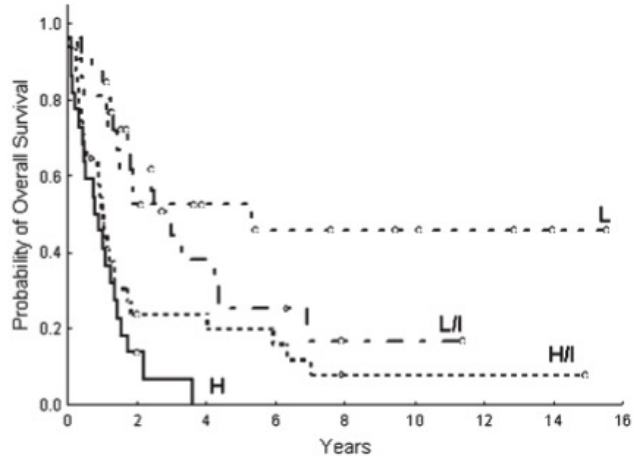


| PTCL (ITLP) | SLP 5 a | SG 5 a |
|-----------------------|---------|--------|
| ALK ⁺ ALCL | 60% | 70% |
| ALK ⁻ ALCL | 36% | 49% |
| PTCL NOS | 20% | 32% |
| AITL | 18% | 32% |

| PTCL (Suecia) | SLP 5 a | SG 5 a |
|-----------------------|---------|--------|
| ALK ⁺ ALCL | 63% | 79% |
| ALK ⁻ ALCL | 31% | 38% |
| PTCL NOS | 21% | 28% |
| AITL | 20% | 31% |

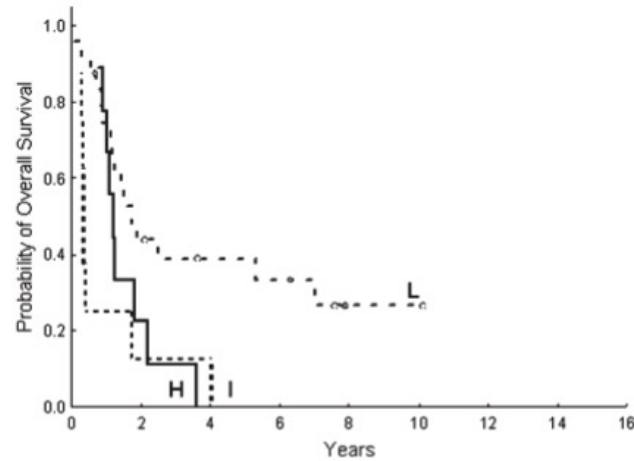
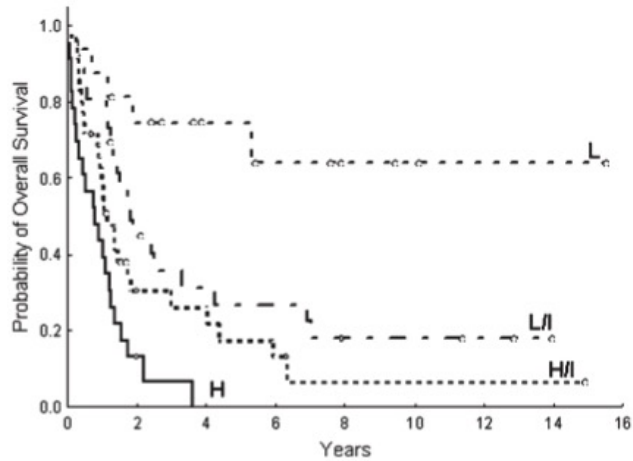
SG de los pacientes con PTCL (ALK⁺ excluidos) según los diferentes scores

IPI p<0.0001



International peripheral T-Cell lymphoma project score
IPTCLP p<0.0001

PIT p<0.0001



Modified Pronostic Index for T-Cell lymphomas
mPIT p<0.005

ECOG, extranodal, estadio avanzado, voluminoso, Ki67 alto, LDH elevada

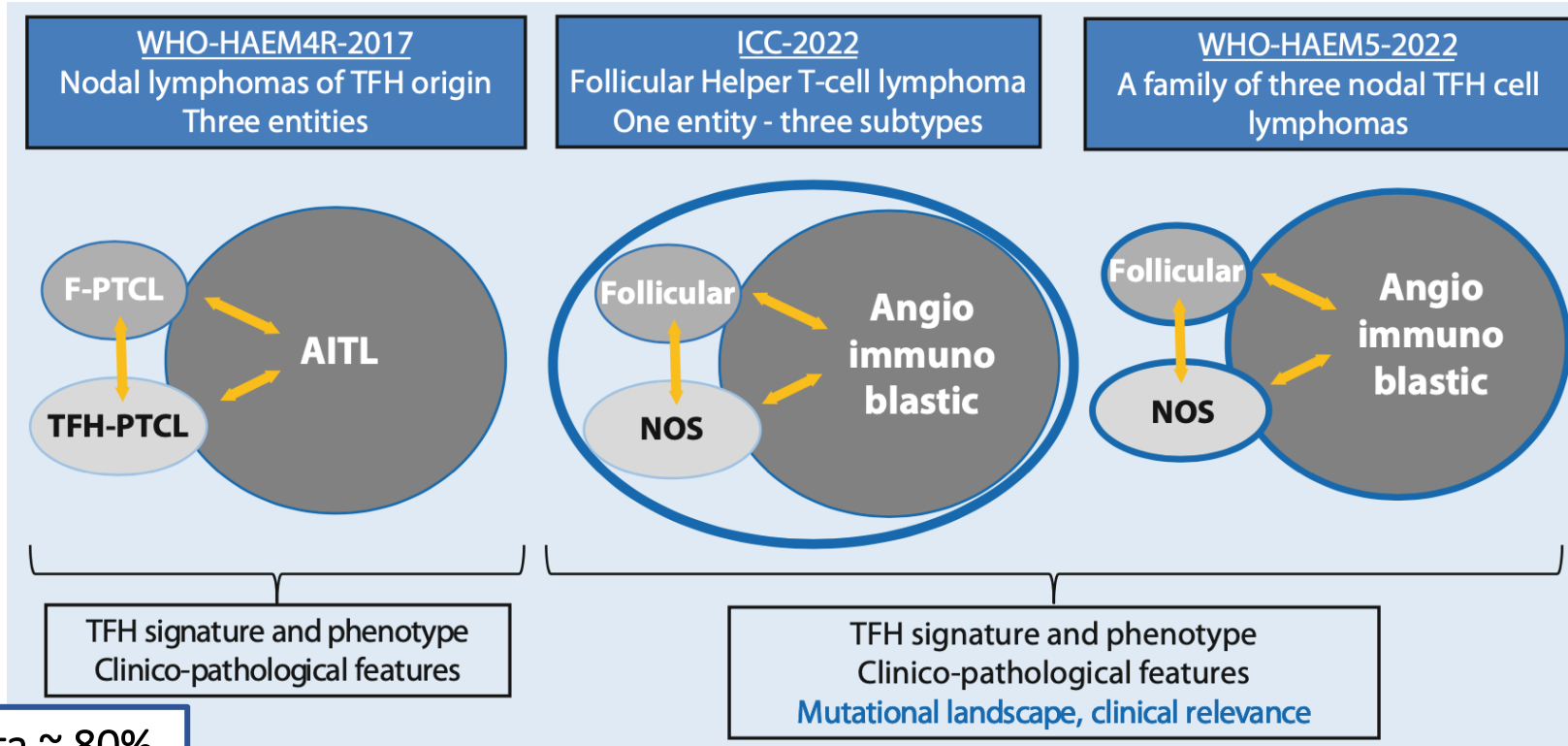
¿Cómo se trata esta paciente?

a) Brentuximab + CHOP / CHOEP

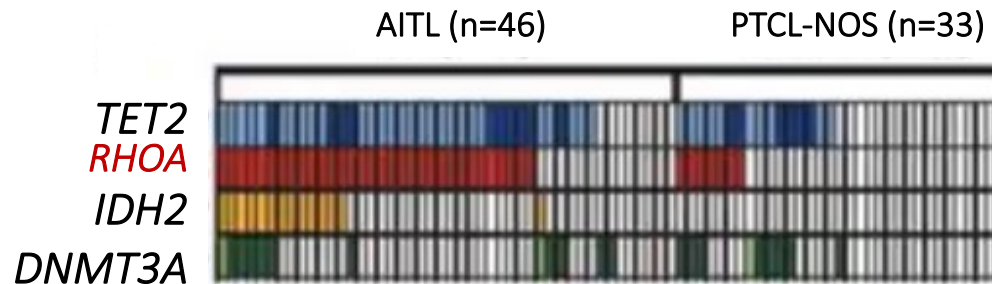
b) CHOP / CHOEP

c) otro?

Linfoma angioinmunoblástico y otros linfomas T nodales de origen THF: ¿prototipo de tratamiento personalizado?




TET2 hasta ~ 80%
 IDHE ~ 20-30%
 DNMT3A ~ 30%
 RHOA ~ 70%



Palomero et al 2014
 Sakata-Yanagimoto et al 2014
 Odejide et al 2014
 Cairns et al 2012

Linfoma angioinmunoblástico y otros linfomas T nodales de origen TFH: ¿prototipo de tratamiento personalizado?

- **Biología única:** células malignas con fenotipo THF, HEV y FDC elevadas, células B EBV⁺
- **Curso clínico único:** gammapatía policlonal, AHA, inmunodeficiencia e infección
- **Mutaciones recurrentes** en modificadores epigenéticos
- **Sensibilidad a fármacos específicos:** inhibidores de HDAC (romidepsin, belinostat, chidamida), agentes hipometilantes (5-AZA, decitabina)  **Combinaciones**

Linfomas T periféricos....

| 2017 WHO Fourth Edition | 2022 WHO Fifth Edition | Molecular and Genomic Information | Prognosis and Survival |
|-------------------------|------------------------|-----------------------------------|---|
| PTCL-NOS | PTCL-NOS | GATA3 and TBX21 subtypes | Reduced 5-year OS (19%) of GATA3 subtype compared with TBX-21 subtype (38%). TBX21-PTCL-NOS with cytotoxic signature (<i>DNMT3A</i> mutations) worse prognosis. |

Linfomas T periféricos....

| 2017 WHO Fourth Edition | 2022 WHO Fifth Edition | Molecular and Genomic Information | Prognosis and Survival |
|------------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| PTCL-NOS | PTCL-NOS | GATA3 and TBX21 subtypes | Reduced 5-year OS (19%) of GATA3 subtype compared with TBX-21 subtype (38%). TBX21-PTCL-NOS with cytotoxic signature prognosis. |
| Angioimmunoblastic T-cell lymphoma | | | Factors may predict therapies. |
| Follicular T-cell lymphoma nodal | | | |
| PTCL with TFH phenotype | | | |
| Anaplastic large cell lymphoma | Anaplastic large cell lymphoma, ALK- | | - <i>DUPSP22</i> 5-year OS 40-90% - <i>TP53</i> 5-year OS 0-17% - Triple negative intermediate prognosis |
| Previously listed under PTCL-NOS | Primary nodal EBV+ lymphoma | Upregulation of NF-κB, IFNγ, JAK/STAT3, low genomic instability | Worse prognosis than extranodal NK/T lymphoma (median OS 4.6 vs. 14.7 months) |

Enfermedades diferentes!
¿Por qué las trataríamos igual?

Consideraciones en el tratamiento de 1L de lo PTCL

- El CHOP se consideraba «estándar» para el tratamiento de todos los PTCL
- Aumento del uso del CHOEP en todos los PTCL → Sin evidencia de clase 1
- Consideraciones para la consolidación con ASCT → Sin evidencia de clase 1
- Bv-CHP en la 1.ª línea para el tratamiento del PTCL CD30+ → Existe evidencia de clase 1
- Ro-CHOP → Hay evidencia de clase 1

Consideraciones en el tratamiento de 1L de lo PTCL

- El CHOP se consideraba «estándar» para el tratamiento de todos los PTCL
- Aumento del uso del CHOEP en todos los PTCL → Sin evidencia de clase 1
- Consideraciones para la consolidación con ASCT → Sin evidencia de clase 1
- Bv-CHP en la 1.ª línea para el tratamiento del PTCL CD30+ → Existe evidencia de clase 1
- Ro-CHOP → Hay evidencia de clase 1

¿Es el CHOP “estándar” para el tratamiento de PTCL?

1002

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

April 8, 1993

COMPARISON OF A STANDARD REGIMEN (CHOP) WITH THREE INTENSIVE CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR ADVANCED NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

RICHARD I. FISHER, M.D., ELLEN R. GAYNOR, M.D., STEVE DAHLBERG, M.S., MARTIN M. OKEN, M.D.,
THOMAS M. GROGAN, M.D., EVONNE M. MIZE, JOHN H. GLICK, M.D., CHARLES A. COLTMAN, JR., M.D.,
AND THOMAS P. MILLER, M.D.

- 1138 pacientes registrados en el ensayo, 899 elegibles. Cada grupo de tratamiento contenía al menos 218 pacientes
- Working formulation para clasificar los linfomas (grupos D-H y J) → exclusivamente morfológica
- No distinguía sistemáticamente linfomas B de T
- El número específico de linfomas T NO se desglosa en la publicación original → los linfomas T se confundían fácilmente con los linfomas B de células grandes

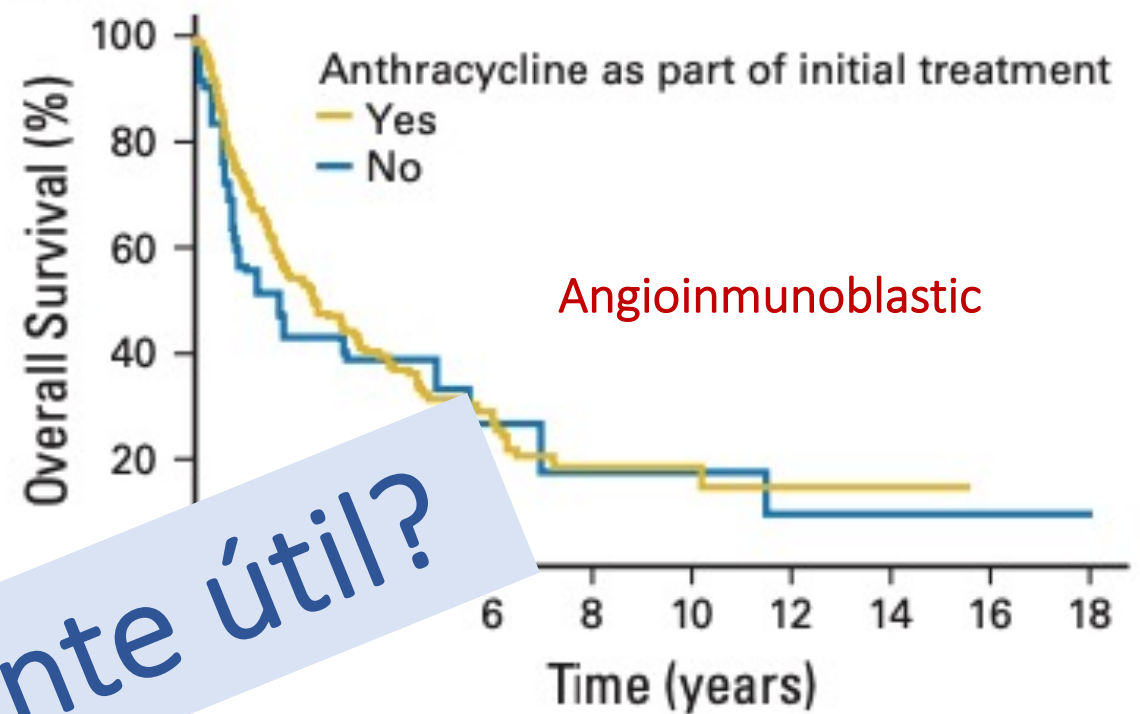
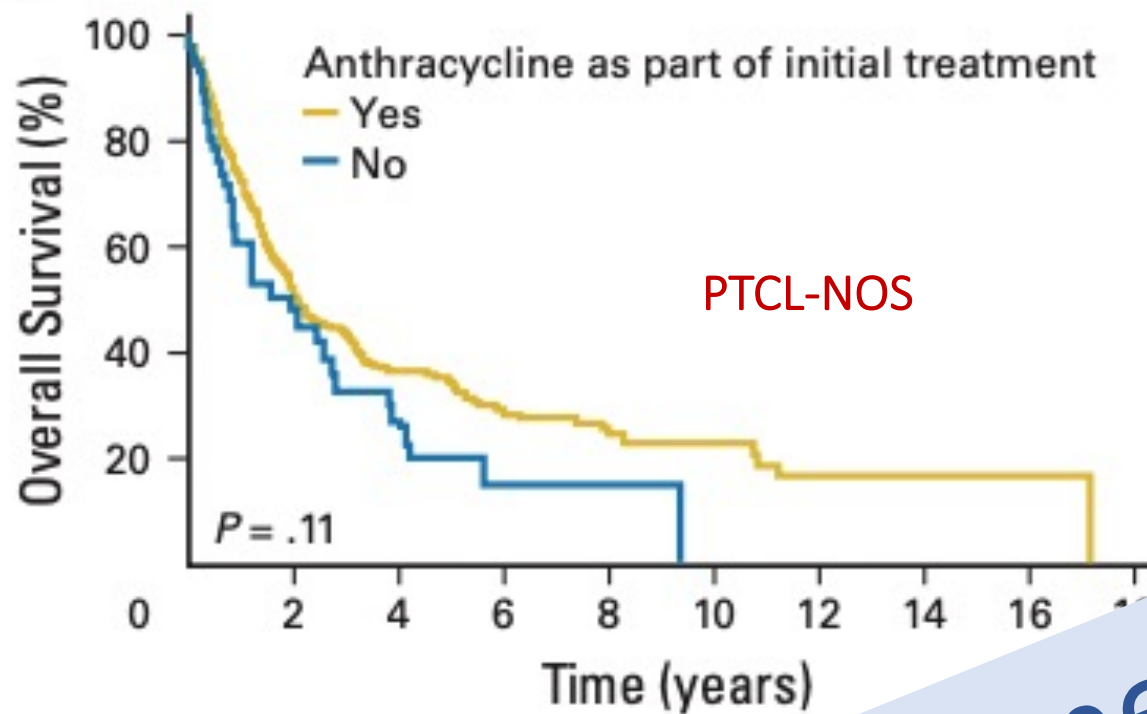
¿Es el CHOP "estándar" para el tratamiento de PTCL?



- De los 899 pacientes elegibles, aplicando la
 - Estimación conservadora → 1
 - Estimación intermedia → 1
- países occidentales. Los linfomas T según la epidemiología actual de

¿Realmente es el estándar terapéutico de los PTCL?

Antraciclinas en la estructura del tratamiento de 1L



¿Realmente útil?

Etopósido en la estructura de la 1L

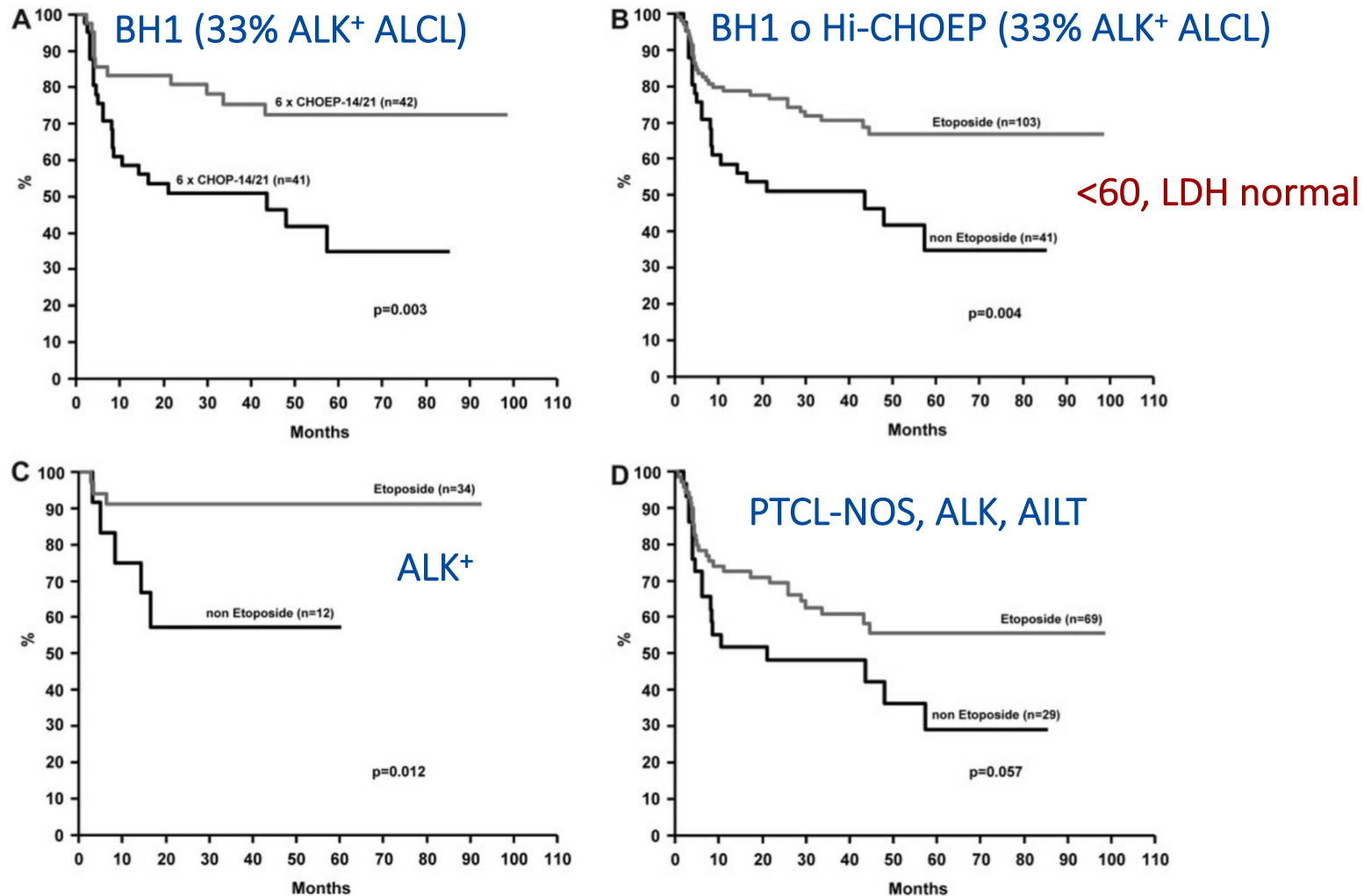
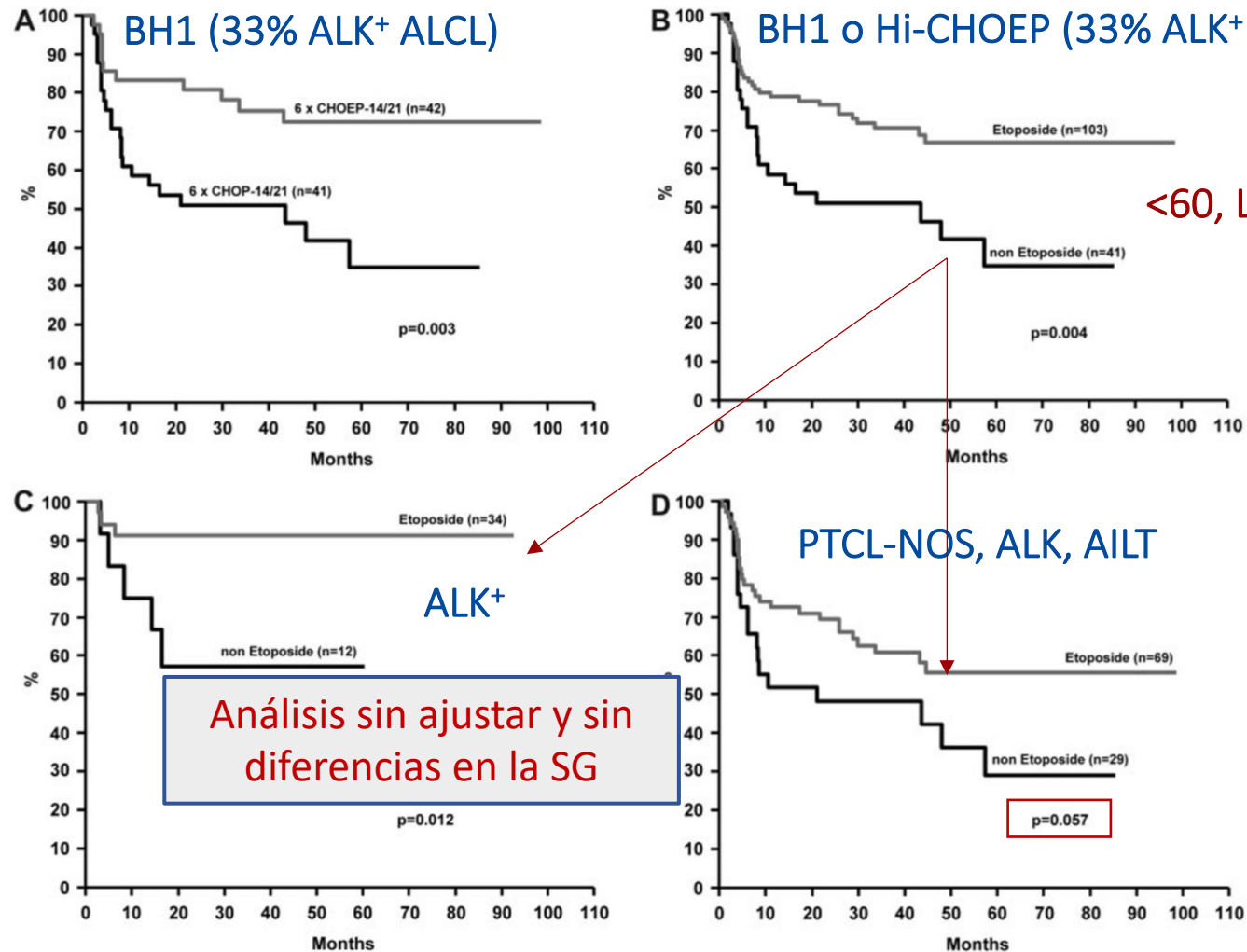


Figure 2. Event-free survival of younger patients (18-60 years, LDH ≤ UNV). Panel A refers to patients treated on the NHL-B1 trial. Panel B refer to patients treated on the NHL-B1 or Hi-CHOEP phase II/III trials. Patients who did or did not receive etoposide plus CHOP (CHOEP) are compared. Panels C and D show the EFS for patients with ALCL, ALK-positive (C), and with other major subtypes (D).

Etopósido en la estructura de la 1L



El etopósido
 NO es útil para
 nuestra
 paciente

Figure 2. Event-free survival of younger patients (18-60 years, LDH ≤ UNV). Panel A refers to patients treated on the NHL-B1 trial. Panel B refer to patients treated on the NHL-B1 or Hi-CHOEP phase II/III trials. Patients who did or did not receive etoposide plus CHOP (CHOEP) are compared. Panels C and D show the EFS for patients with ALCL, ALK-positive (C), and with other major subtypes (D).

Mejorando el desempeño del CHOP en PTCL **agregando un nuevo agente**

CHOP +

Alemtuzumab- tóxico, fase 3, >60 3y 20%

Denileukin deftitox – fase 2, SLP 2a 49%

Bevacizumab- fase 2, SLP 1a 44%, cardiotoxico

Everolimus- fase 2 SLP 2a 33%

Bortezomib- fase 1/2 RG 76% (RC65%), SLP 3a 35%

Pralatraxate- fase 2, RC 66%- SLP NA

Pralatraxate (+ CEOP) fase 2 RC 66%, SLP 2a PFS 39%

Lenalidomida (AITL ancianos) RG 54%, SLP 2a 42%

USELESS

Mejorando el desempeño del CHOP en PTCL **agregando un nuevo agente**

En progreso: CHOP +

CHP + Brentuximab vedotin (PTCL CD30+) **Fase 3** RG 83%, SG 5a 70%

Romidepsin- **Fase 3** RG 63% (RC 41.2)

Azacitidina oral- **Fase 3** RC 75% para todos y **88.2%** para PTCL TFH

Lenalidomida + CHOEP- **Fase 2** RG 69% (RC 49%), SG 2a 78%

Belinostat- **fase 1** RG 86% (**89%** AITL) RC 67%

Pralatrexate- **fase 1** RG 83.9% (RC 20 RP 6 pts)



Consideraciones en el tratamiento de 1L de lo PTCL

- El CHOP se consideraba «estándar» para el tratamiento de todos los PTCL
- Aumento del uso del CHOEP en todos los PTCL → Sin evidencia de clase 1
- Consideraciones para la consolidación con ASCT → Sin evidencia de clase 1
- **Bv-CHP en la 1.ª línea para el tratamiento del PTCL CD30+ → Existe evidencia de clase 1**
- Ro-CHOP → Hay evidencia de clase 1

Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial

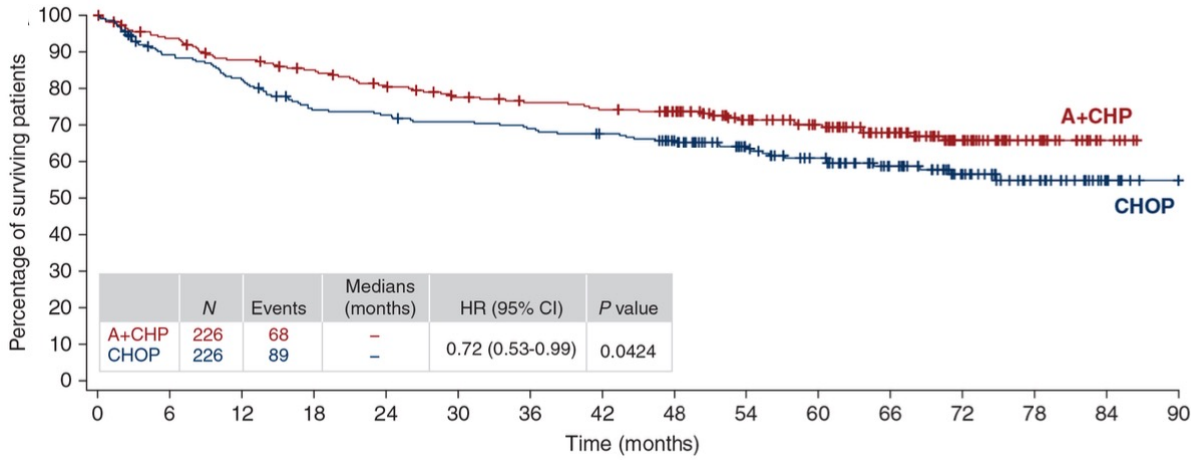
The ECHELON-2 Trial: 5-Year Results of a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin and CHP (A+CHP) Versus CHOP in Frontline Treatment of Patients with CD30-positive Peripheral T-Cell Lymphoma

- ECHELON-2: ERC fase III, doble ciego, doble ciego con comparadores activos
- Adultos, PTCL CD30+ (≥ 10 % de células), 132 centros en 17 países (**objetivo 75 % ALCL**), aleatorizados 1:1 para recibir A + CHP o CHOP x 6 cada 21 días
- **Estratificación por subtipo histológico e IPI**
- Desenlace primario: SLP según un comité de revisión central ciego con análisis por ITT
- ASCT o RT tras el tratamiento de inducción, a criterio del investigador
- Requisito de trasplante definido antes del primer ciclo de tratamiento

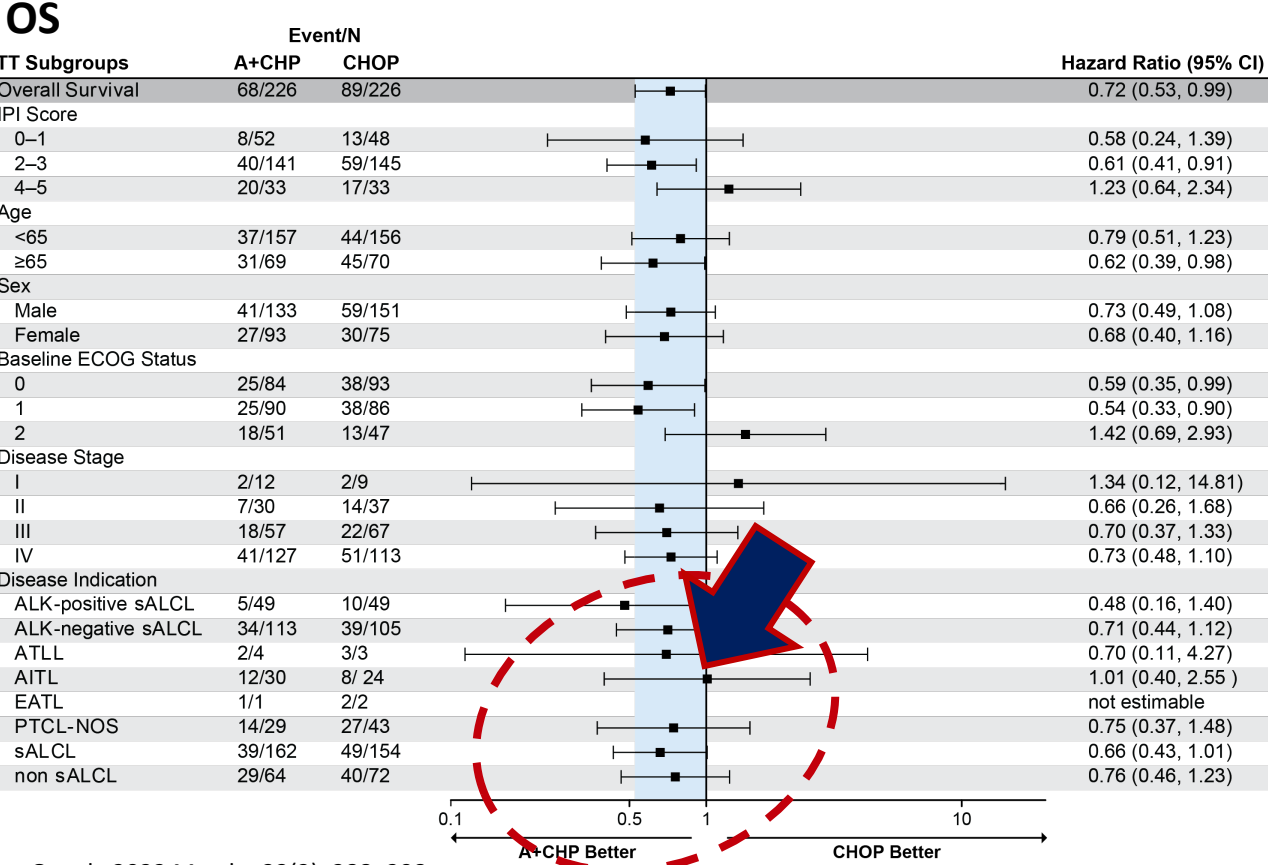
Los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad estaban bien balanceados entre los grupos (Horwitz S, et al. Reunión anual de la ASH, 2018)

| | A+CHP N=226 | CHOP N=226 |
|------------------------------|----------------|---------------|
| Age in years, median (range) | 58 (18-92) | 58 (18-83) |
| Men, n (%) | 133 (59) | 151 (67) |
| Women, n (%) | 93 (41) | 75 (33) |
| IPI Score, n (%) | | |
| 0-1 | 53 (23) | 48 (21) |
| 2-3 | 140 (62) | 144 (64) |
| 4-5 | 33 (15) | 34 (15) |
| Stage III/IV, n (%) | 184 (81) | 180 (80) |

| | A+CHP N=226 | CHOP N=226 |
|--------------------------|----------------|---------------|
| Disease diagnosis, n (%) | | |
| sALCL | 162 (72) | 154 (68) |
| ALK+ | 49 (22) | 49 (22) |
| ALK- | 113 (50) | 105 (46) |
| PTCL-NOS | 29 (13) | 43 (19) |
| AITL | 30 (13) | 24 (11) |
| ATLL | 4 (2) | 3 (1) |
| EATL | 1 (0) | 2 (1) |



Este estudio no tuvo la potencia estadística necesaria para determinar diferencias en la eficacia entre los distintos subtipos histológicos



Subset de pacientes con ALCL

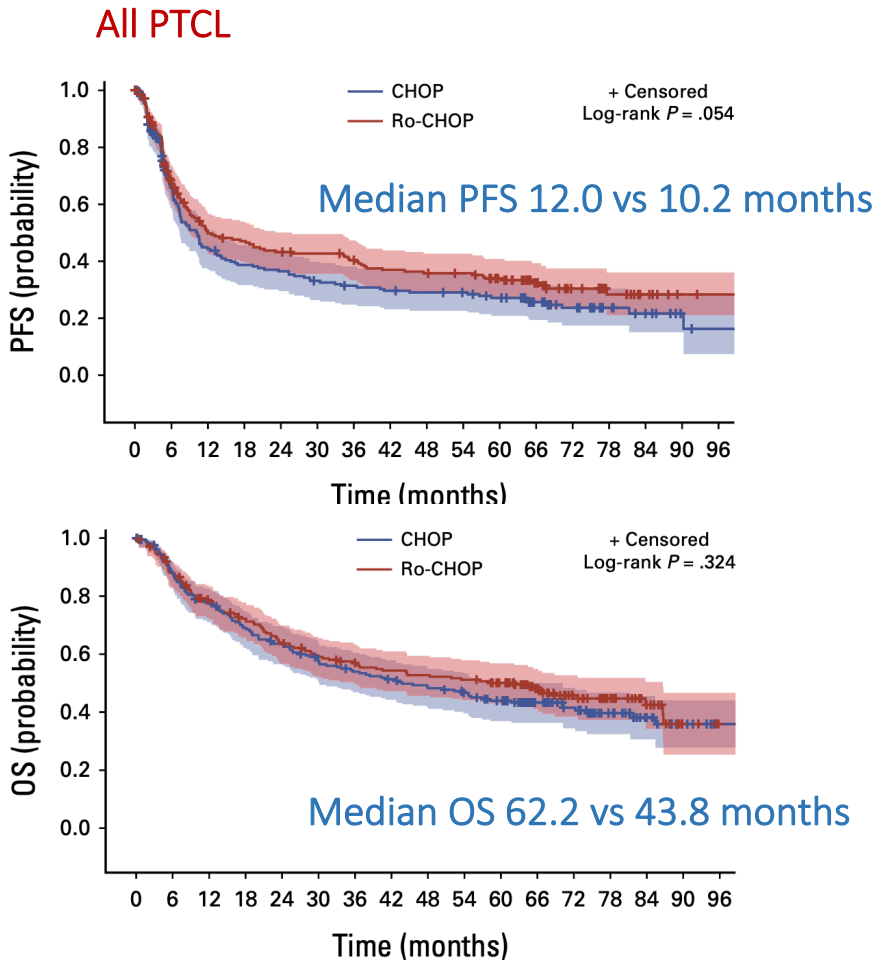
- Tratamiento con A + CHP:
 - ✓ Reducción del riesgo de SLP en un 45%
 - ✓ Reducción del riesgo de muerte en un 34 %.
 - ✓ Probabilidad de supervivencia del 77 % a los 36 meses
- No se observó aumento de la toxicidad
- **Limitaciones:**
 - ✓ Potencia **insuficiente para comparar la eficacia entre los diferentes subtipos histológicos**
 - ✓ El reducido número de pacientes en los diferentes subgrupos de ALCL → **dificulta la determinación del efecto del tratamiento en estos grupos**

Consideraciones en el tratamiento de 1L de lo PTCL

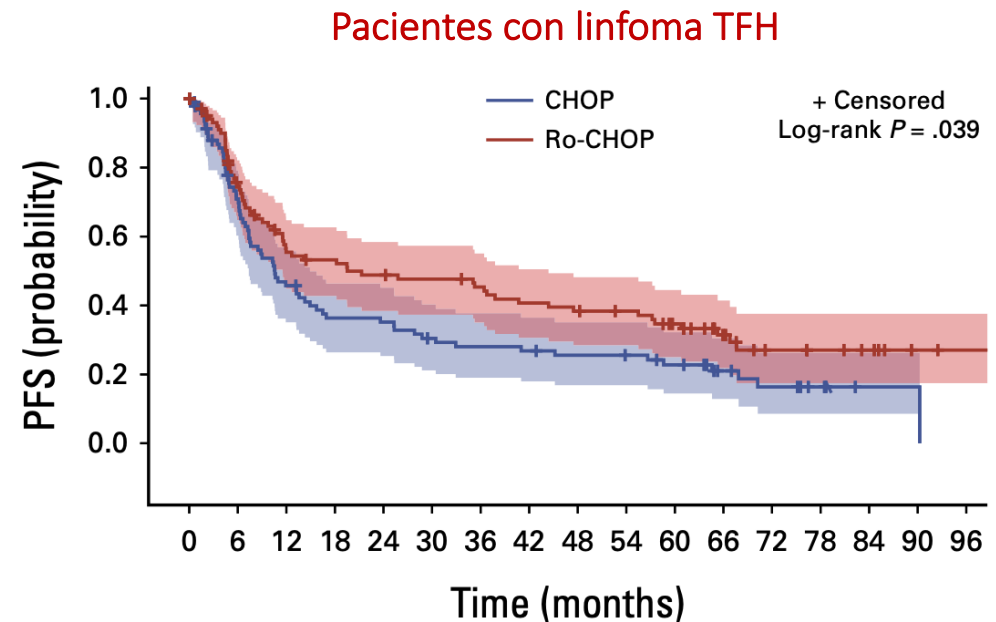
- El CHOP se consideraba «estándar» para el tratamiento de todos los PTCL
- Aumento del uso del CHOEP en todos los PTCL → Sin evidencia de clase 1
- Consideraciones para la consolidación con ASCT → Sin evidencia de clase 1
- Bv-CHP en la 1.ª línea para el tratamiento del PTCL CD30+ → Existe evidencia de clase 1
- **Ro-CHOP → Hay evidencia de clase 1**

Romidepsin Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Ro-CHOP Trial

Seguimiento medio 6 años



En un análisis exploratorio, la mediana de la SLP en el subgrupo de pacientes con linfoma TFH revisado de forma centralizada fue **significativamente mayor en el grupo de Ro-CHOP**:
19,5 frente a 10,6 meses
HR, 0,703 [IC del 95 %, 0,502 a 0,985]; p 0,039



¿Cómo se trata esta paciente?

- a) Brentuximab **X** + CHOP / CHOEP
- b) CHOP / CHOEP
- c) otro?

Preguntas a responder

1. ¿Se encuentra mi paciente adecuadamente representada en el estudio ECHELON-2?
2. ¿Qué implicancias tiene el no conocer el beneficio real de la combinación y usarla? ¿Puedo perjudicar a mis pacientes con la indicación?
3. ¿Cuál es el impacto desde la perspectiva fármaco-económica?

1. ¿Se encuentra mi paciente adecuadamente representada en el estudio ECHELON-2?

El beneficio observado en ECHELON-2 está definido por los pacientes con ALCL

ECHELON-2 comparó BV-CHP frente a CHOP en 452 pacientes con PTCL CD30⁺

Demostró una mejora significativa en SLP y SG en la población global del estudio → este beneficio no se puede atribuir de forma inequívoca a los subgrupos no-ALCL

Motivos:

- Mayoría (≈70%) eran ALCL → resultados del ensayo están estadísticamente dominados por esta población
- SLP y SG → los datos específicos sobre subgrupos no-ALCL son poco precisos y con amplia incertidumbre estadística

1. ¿Se encuentra mi paciente adecuadamente representada en el estudio ECHELON-2?

ECHELON-2 no fue diseñado ni potenciado estadísticamente para evaluar subgrupos no-ALCL

- Diseño del estudio → objetivo de enrolamiento que ~75% de los participantes tuvieran ALCL (se cumplió)
- No tiene poder estadístico suficiente para detectar diferencias significativas en subgrupos como PTCL-NOS o AITL (tamaños de muestra en estos grupos demasiado pequeños)
- En contextos en que un ensayo no está adecuadamente estratificado o no tiene tamaño muestral suficiente por subgrupo, **interpretar un resultado global como aplicable a todos los subtipos es metodológicamente incorrecto**

Aunque BV-CHP sea superior a CHOP en el conjunto de pacientes del ensayo, no está demostrado con robustez estadística que esto se aplique a subtipos distintos de ALCL

Análisis del comité evaluador → serían necesarios ensayos adicionales para caracterizar la actividad del régimen en subgrupos menos frecuentes

Preguntas a responder

1. ¿Se encuentra mi paciente adecuadamente representada en el estudio ECHELON-2?

NO

2. ¿Qué implicancias tiene el no conocer el beneficio real de la combinación y usarla?

¿Puedo perjudicar a mis pacientes con la indicación?

Falta de beneficio claro en no-ALCL

Varios análisis de expertos y reportes metodológicos han observado que:

- El beneficio de PFS y OS observado en ECHELON-2 se concentra en pacientes con ALCL → en otros subtipos la señal de beneficio es débil o no demostrada
- EMA → optado por una indicación más restringida, limitando la aprobación de BV-CHP para ALCL por la ausencia de datos robustos en otros subtipos

El beneficio global no debe generalizarse automáticamente a PTCL no ALCL sin evidencia prospectiva específica

2. ¿Qué implicancias tiene el no conocer el beneficio real de la combinación y usarla?

¿Puedo perjudicar a mis pacientes con la indicación?

Riesgo de extrapolación sin evidencia directa – EFECTO ARRASTRE -

Desde un punto de vista metodológico y clínico:

- Generalizar resultados de un subgrupo mayoritario a poblaciones minoritarias sin poder estadístico → decisiones terapéuticas no sustentadas por evidencia sólida
- PTCL: heterogeneidad biológica significativa → usar un régimen basado en datos dominados por ALCL puede sobreestimar su eficacia y subestimar toxicidades o limitaciones en otros contextos

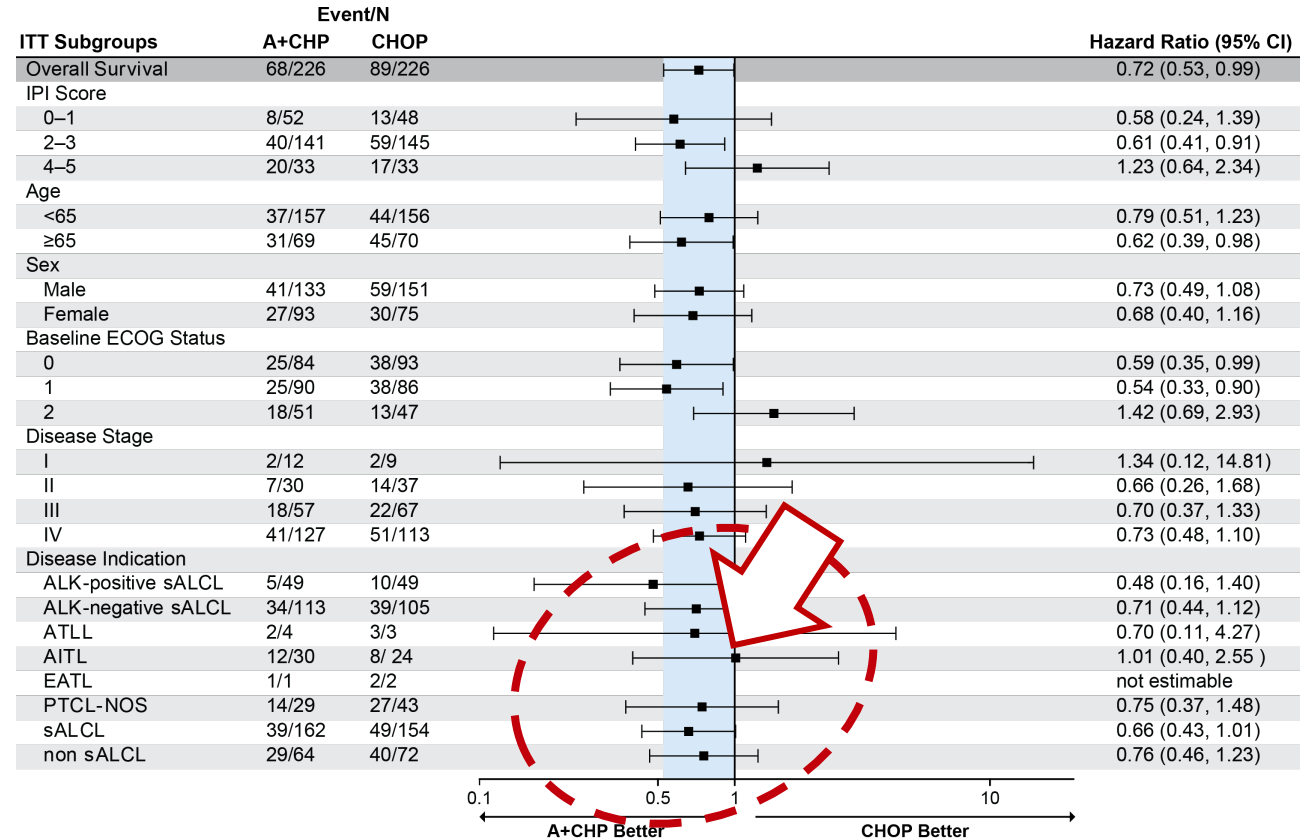
2. ¿Qué implicancias tiene el no conocer el beneficio real de la combinación y usarla?

¿Puedo perjudicar a mis pacientes con la indicación?

OS

El efecto global → **media ponderada de los efectos específicos por subgrupo**, donde el peso depende del tamaño muestral y del número de eventos

Si un subgrupo está sobrerrepresentado, su efecto domina el estimador global, lo que conduce a una **falacia de extrapolación**: se asume que el beneficio observado aplica homogéneamente a todos los subgrupos



2. ¿Qué implicancias tiene el no conocer el beneficio real de la combinación y usarla?

¿Puedo perjudicar a mis pacientes con la indicación?

Falta de poder estadístico en subgrupos minoritarios (error tipo II)

El **poder estadístico** para detectar una diferencia real depende del tamaño muestral y del número de eventos

En subgrupos pequeños:

- La probabilidad de cometer un **error tipo II** (no detectar un efecto que realmente existe) es alta
- Los intervalos de confianza son amplios → **alta imprecisión**
- La ausencia de significación estadística **no equivale a evidencia de ausencia de efecto** → tampoco permite concluir beneficio

Cuando un estudio no está diseñado ni potenciado para evaluar subgrupos específicos,
cualquier conclusión sobre estos carece de robustez inferencial

2. ¿Qué implicancias tiene el no conocer el beneficio real de la combinación y usarla?

¿Puedo perjudicar a mis pacientes con la indicación?

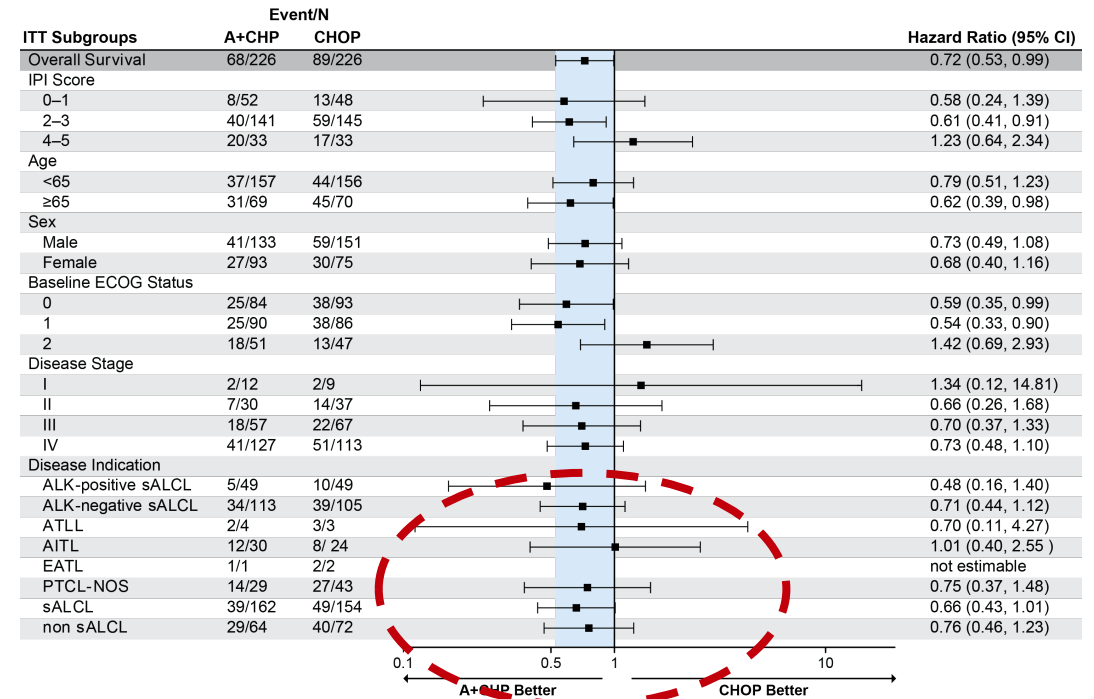
Intervalos de confianza amplios y estimaciones inestables

En subgrupos subrepresentados:

- **Intervalos de confianza amplios**, que incluyen tanto beneficio clínicamente relevante como ausencia de efecto o daño
- **Inestabilidad del estimador**, altamente sensible a pequeñas variaciones en el número de eventos

La estimación puntual (por ejemplo, un HR <1) puede ser engañosamente optimista, ya que no está respaldada por precisión estadística suficiente

OS



2. ¿Qué implicancias tiene el no conocer el beneficio real de la combinación y usarla?

¿Puedo perjudicar a mis pacientes con la indicación?

Riesgo de inferencia ecológica incorrecta

Aplicar conclusiones derivadas de un análisis poblacional agregado a individuos pertenecientes a subgrupos poco representados → **falacia ecológica**. Es particularmente relevante debido a la **heterogeneidad biológica entre subtipos**, que puede modificar de forma sustancial la respuesta al tratamiento

Problema de multiplicidad y análisis exploratorios

Los análisis por subgrupos en estudios no diseñados para ello suelen ser:

- **Exploratorios**, no confirmatorios
- No ajustados por multiplicidad, aumentando el riesgo de **hallazgos espurios (error tipo I)**
- Vulnerables a interpretaciones selectivas cuando los resultados globales son positivos

Desde un punto de vista estadístico, estos análisis no deben sustentar decisiones terapéuticas firmes

Preguntas a responder

1. ¿Se encuentra mi paciente adecuadamente representada en el estudio ECHELON-2? **NO**
2. ¿Qué implicancias tiene el no conocer el beneficio real de la combinación y usarla? ¿Puedo perjudicar a mis pacientes con la indicación?

**NO PUEDO SUSENTAR DECISIONES TERAPEUTICAS FIRMES:
Expuesto a sobreestimar su eficacia y subestimar toxicidades o limitaciones**

3. ¿Cuál es el impacto desde la perspectiva fármaco-económica?

Ineficiencia económica por ausencia de evidencia específica de beneficio

La incorporación de un tratamiento de **alto costo** en una indicación donde **el beneficio clínico no ha sido demostrado de forma robusta** → escenario de **ineficiencia alcativa**. Si los subgrupos histológicos están subrepresentados en el estudio pivotal → efecto terapéutico estimado para la población global **no puede considerarse un estimador válido del beneficio esperado** en dichos subgrupos

El **costo incremental del tratamiento puede no traducirse en un aumento real de años de vida ganados ni de calidad de vida ajustada por años (QALYs)** → **razones de costo-efectividad incremental (ICER) desfavorables**

3. ¿Cuál es el impacto desde la perspectiva fármaco-económica?

Riesgo de pagar por beneficio impulsado por otro subgrupo

Cuando el beneficio demostrado en un ensayo está dominado por un subgrupo mayoritario, el sistema de salud corre el riesgo de financiar un efecto clínico que no corresponde al grupo tratado

El pagador asume el costo de un tratamiento cuyo valor clínico fue generado principalmente por pacientes con otra entidad biológica distinta, lo cual constituye una forma de transferencia ineficiente de recursos y vulnera el principio de valor por dinero (*value-based healthcare*)

3. ¿Cuál es el impacto desde la perspectiva fármaco-económica?

Exposición a toxicidades sin ganancia terapéutica comprobada

El uso de un tratamiento sin evidencia específica de beneficio expone a los pacientes del subgrupo subrepresentado:

- **Toxicidades adicionales**, potencialmente acumulativas o irreversibles (por ejemplo, neuropatía periférica, mielosupresión, infecciones)
- Mayor **complejidad asistencial**, con incremento de internaciones, estudios complementarios y tratamientos de soporte

Estas toxicidades pueden reducir la calidad de vida y contrarrestar cualquier beneficio marginal no demostrado, empeorando aún más el perfil de costo-efectividad

3. ¿Cuál es el impacto desde la perspectiva fármaco-económica?

Costos indirectos y de oportunidad para el sistema de salud

La asignación de recursos a terapias de alto costo con evidencia incierta en subgrupos subrepresentados conlleva **costos de oportunidad relevantes**:

- Desplazamiento de recursos desde intervenciones con **beneficio comprobado**
- Limitación del acceso a diagnósticos avanzados, tratamientos estándar o cuidados de soporte para otros pacientes

Crítico en sistemas de salud con presupuestos finitos, donde la adopción de tecnologías sin respaldo sólido puede amplificar inequidades

3. ¿Cuál es el impacto desde la perspectiva fármaco-económica?

Incertidumbre clínica trasladada al pagador y al paciente

En ausencia de evidencia robusta, la incertidumbre sobre eficacia y seguridad **no se resuelve**, sino que se **transfiere** desde el ámbito de la investigación al sistema de salud y a los pacientes

Contradice los principios de evaluación de tecnologías sanitarias, que exigen que la incertidumbre residual sea razonable y proporcional al impacto presupuestario y clínico de la intervención

3. ¿Cuál es el impacto desde la perspectiva fármaco-económica?

Implicancias éticas y regulatorias

Desde una perspectiva ética, administrar un tratamiento costoso y potencialmente tóxico sin evidencia específica de beneficio en un subgrupo histológico plantea un dilema entre:

- **No maleficencia**, al evitar daños innecesarios
- **Justicia distributiva**, al garantizar un uso equitativo y racional de los recursos sanitarios

Necesidad de restricciones de indicación, uso condicionado a protocolos o generación obligatoria de evidencia adicional (*coverage with evidence development*)

Integrando los conceptos

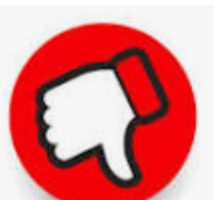
El uso de tratamientos de alto costo en subgrupos histológicos subrepresentados en los estudios pivotaes conlleva un riesgo sustancial de **exceso de costos en salud sin beneficio clínico comprobado**, junto con una **exposición innecesaria a toxicidades**

En ausencia de evidencia prospectiva específica, esta estrategia resulta clínicamente incierta, económicamente ineficiente y éticamente cuestionable, por lo que su adopción rutinaria no puede justificarse dentro de un marco de medicina basada en la evidencia y valor sanitario

Los potenciales perjuicios superan o neutralizan cualquier beneficio no comprobado

Preguntas a responder

1. ¿Se encuentra mi paciente adecuadamente representada en el estudio ECHELON-2?
2. ¿Qué implicancias tiene el no conocer el beneficio real de la combinación y usarla? ¿Puedo perjudicar a mis pacientes con la indicación?
3. ¿Cuál es el impacto desde la perspectiva fármaco-económica?



Conclusiones



- Mujer 60 años
- PTCL con **fenotipo THF** con expresión de **CD30 <10%**
- Factores de mal pronóstico

¿Trataría a esta enferma con Br-CHP?

NO

¿De tener acceso a estudio clínico/RO-CHOP?

SI/a considerar...

Gracias!!