



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE BRENTUXIMAB VEDOTIN EN
PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN CD30+ QUE HAN
RECAÍDO O TIENEN ENFERMEDAD REFRACTARIA AL MENOS A
DOS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIAS PREVIAS Y NO SON
CANDIDATOS A RECIBIR TRASPLANTE DE CÉLULAS
HEMATOPOYÉTICAS**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Julio, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
5. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ que han recaído o tienen enfermedad refractaria al menos a dos líneas de quimioterapias previas y no son candidatos a recibir trasplante de células hematopoyéticas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

BSH:	British Society for Haematology
ECOG PS:	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA:	European Medicines Agency
ESMO:	European Society for Medical Oncology
FAB:	French-American-British
FDA:	Food and Drug Administration
G-CSF:	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDT:	High-dose chemoradiotherapy
ASCR:	Autologous stem-cell rescue
HR:	Hazard Ratio
IC:	Intervalo de Confianza
LMA:	Leucemia Mieloide Aguda
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
OMS:	Organización Mundial de la Salud
RC:	Remisión Completa
RR:	Riesgo Relativo
RTCC:	Radioterapia dirigida al campo comprometido
SMD:	Síndrome mielodisplásico
TACM:	Trasplante autólogo de células madre
TDA:	Quimioterapia de dosis alta
BCSH:	British Committee for Standards in Haematology
BSBMT:	British Society of Blood and Marrow Transplantation

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. GENERALIDADES	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	11
III. METODOLOGÍA	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA.....	13
IV. RESULTADOS	14
A. SINOPSIS DE EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA	15
V. DISCUSIÓN	19
VI. CONCLUSIONES	23
VII. RECOMENDACIONES	25
VIII. BIBLIOGRAFÍA	26

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El linfoma Hodgkin (LH) es un tipo de trastorno hematológico maligno caracterizado por células B linfáticas malignas generalmente originadas en los ganglios. El tratamiento es guiado por el estadiaje de la enfermedad. La tomografía por emisión de positrones (PET) se ha convertido en una herramienta importante en el estadiaje, así como en la toma de decisiones durante la evolución de los pacientes con LH.
- La mayoría de los pacientes con LH lograrán una remisión completa después del tratamiento inicial y conseguirán control de la enfermedad a largo plazo. Sin embargo, se observarán recaídas entre el 10 y 15% de los pacientes con pronóstico favorable (estadios I y II) y entre el 15 al 30% de los pacientes con enfermedad más avanzada.
- Para los pacientes que sufren una primera recaída o son refractarios primarios existen recomendaciones generales, que consisten en administrar quimioterapia con multiagentes y luego proceder con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TCH). Sin embargo, para los pacientes que sufren una segunda y subsecuente recaída, las recomendaciones son escasas y poco claras.
- No hay criterios estrictos para definir el que un paciente sea o no tributario a (TPH) o quimioterapia intensa. Sin embargo, se considera que el TPH autólogo, por lo general, no se recomienda en pacientes con LH refractario o en recaída, a menos que haya habido una respuesta adecuada a terapia de rescate previa (al menos una respuesta parcial). Por lo dicho, se puede reconocer a dos grupos en quienes el TPH no sería una opción: personas con un estado físico frágil que no sea lo suficientemente adecuado para tolerar el tratamiento (TPH o quimioterapia multiagente), y aquellos en los que el tratamiento recibido previamente no prediga un desenlace favorable luego del TPH autólogo.
- Las agencias reguladoras del medicamento aprobaron de manera acelerada el uso de brentuximab vedotin en base a un ensayo de fase II, abierto y sin grupo control (Younes et al). Esta aprobación condicional se otorga cuando el comité basa su opinión en datos que no están aún completos, en resultados considerados sustitutos como la tasa de respuesta. Esta aprobación condiciona a la compañía que produce brentuximab vedotin a brindar mayor información respecto a la sobrevida de los pacientes del estudio publicado por Younes et al. Adicionalmente, la compañía se comprometió a llevar a cabo un estudio adicional para evaluar los efectos de beneficio y daño en una población más grande. Este estudio se trata de un ensayo de fase IV en 60 pacientes que aún está en progreso y no se han publicado los resultados finales.
- Las recomendaciones de las GPCs consultadas recogen las indicaciones para las cuales las agencias reguladoras del medicamento autorizaron el uso de brentuximab vedotin, sin describir un análisis crítico de la calidad de la evidencia, así como su debida correspondencia con la dirección y la fuerza de la recomendación. Además, ambas GPCs incluyeron a miembros que recibieron

financiamiento, pertenecen al directorio o son consultores de Takeda, el comercializador de Brentuximab vedotin. No obstante, estas mismas guías agregan opciones adicionales al uso de brentuximab vedotin para los pacientes con múltiples recaídas, que incluyen la quimioterapia combinada o de un solo agente, con o sin radioterapia.

- La ETS realizada por NICE recomendó brentuximab vedotin para la población con enfermedad recurrente o refractaria después de al menos dos tratamientos previos y que no son candidatos a TCH, solamente si el fabricante de brentuximab vedotin cumplía con aplicar un descuento al precio del medicamento. El comité evaluador de NICE concluyó que la evidencia de la efectividad clínica de brentuximab vedotin para la población de interés, procede de muy pocos estudios de un solo brazo, ofreciendo una limitada base de evidencia. Asimismo, el ICER calculado no fue considerado como costo efectivo, por lo tanto, no se recomendó el uso de brentuximab vedotin para los casos con recaídas a dos o más líneas de quimioterapias y que no eran candidatos a recibir TCH. Tras esta primera conclusión, el Departamento de salud del Reino Unido llegó a un acuerdo con el fabricante de brentuximab vedotin respecto a un descuento en su costo, este fue el factor clave para cambiar la recomendación, inicialmente en contra, a una a favor.
- El estudio de Younes et al en el que se basaron las agencias evaluadoras para aprobar su uso en pacientes con LH que recayeron o fueron refractarios a dos o más líneas de quimioterapia y que no son tributarios de TCH, fue un ensayo de fase II sin grupo control cuyo objetivo fue mostrar si brentuximab vedotin tenía algún tipo de actividad como la tasa de respuesta objetiva, por lo que, sus resultados deben ser considerados como preliminares. Estos potenciales beneficios no han sido corroborados en un ensayo de fase III, que a diferencia de los ensayos de fase II, incluyen desenlaces primarios que representan un beneficio clínico directo al paciente como la SG.
- Además, este estudio de Younes et al con diseño de un solo brazo y de fase II impide realizar una interpretación confiable del efecto de brentuximab vedotin en desenlaces de tiempo hasta evento como la SLP y la SG, debido a los efectos confusores de la historia natural de la enfermedad y falta de un grupo control. Asimismo, el número limitado de pacientes en este ensayo de fase II también impidió una caracterización adecuada del perfil de toxicidad de brentuximab vedotin
- Aparte de estas limitaciones metodológicas, el estudio de Younes et al., no ha sido incluido en la presente evaluación debido a que los pacientes evaluados en este estudio no son representativos de la población de interés de esta evaluación. En el estudio de Younes et al, un criterio de inclusión fue que el paciente haya recibido un TCH autólogo, y todos los pacientes tuvieran un buen puntaje en la estado general o funcionalidad (ECOG 0-1). Así, se está excluyendo a pacientes que solo recibieron quimioterapia y ningún TCH y a pacientes que debido a su fragilidad no son tributarios a recibir un TCH
- Respecto a la seguridad de brentuximab-vedotin, la neuropatía periférica fue el EA más común afectando a un poco más de la mitad de los pacientes (54.9%)

que provocaron que el 21% descontinuaran el tratamiento y el 18% reduzcan la dosis. Después de casi 9 meses, cerca de la mitad de los afectados con neuropatía periférica no habían resuelto este efecto adverso. La neuropatía sensorial irreversible puede ser una condición incapacitante. El 73% de los pacientes desarrolló neutropenia, anemia o trombocitopenia, pudiendo ser mayor el porcentaje de pacientes afectados con mielosupresión si consideramos que por protocolo solo se requería un hemograma el primer día de cada ciclo.

- Actualmente, existe un estudio de fase IV con solo 60 pacientes, que aún no ha publicado sus resultados. Este estudio incluyó a pacientes con LH que no eran candidatos a recibir TCH, pero todos los pacientes tenían buen estado de funcionamiento con ECOG de 0-1 y no debían haber recibido un TCH previo. Es decir, se trata de pacientes con un buen estado general, por lo que pueden ser considerados para recibir un TCH, lo cual se contrapone con la población de interés para esta evaluación, que incluye a pacientes que debido a su fragilidad no son tributarios de TCH. Aún se desconocen los resultados de este estudio pequeño de fase IV, aunque la población incluida no representa la población de interés de la presente evaluación.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, no aprueba el uso de brentuximab vedotin para el tratamiento de pacientes con LH que son refractarios o recurrentes a dos o más líneas de quimioterapia y que no son tributarios a TCH.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin como tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ que han recaído o tienen enfermedad refractaria al menos a dos líneas de quimioterapias previas y no son candidatos a recibir trasplante de células hematopoyéticas. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Ivan Fernandez Vertiz, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Dr. Miguel Ticona Castro, médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martin y Dr. Alejandro Kobashigawa, médico oncólogo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen quienes a través de sus respectivos comités farmacoterapéuticos y siguiendo la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de productos farmacéuticos según las siguientes preguntas PICO:

La pregunta PICO inicialmente remitida por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins fue la siguiente:

P	Pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico (CD 30 +) refractario a más de dos líneas de tratamiento. No tributario a quimioterapia ni candidato a trasplante autólogo.
I	Brentuximab vedotin 1,8mg/kg EV día cada 3 semanas.
C	Manejo paliativo. No tratamiento. Quimioterapia de altas dosis ICE aug, DHAP.
O	Remisión objetiva. Respuesta completa. Sobrevida libre de progresión. Supervivencia global. Mejorar calidad de vida. Proceder a trasplante alogénico en casos individualizados.

La pregunta PICO remitida por Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen fue:

P	Pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario, después de al menos dos líneas de quimioterapia.
I	Brentuximab vedotin 1.8 mg/Kg vía endovenosa (perfusión) cada 3 semanas.
C	Quimioterapia. Gemitabina/Vinorelbina/Doxorubicina Liposomal (GVD).
O	Supervivencia global 40.5 meses, respuesta objetiva 75%, respuesta completa 34%, eventos adversos manejables y reversibles.

Después de las reuniones técnicas realizadas con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO inicial para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Paciente adulto con Linfoma Hodgkin (CD30+) refractario a más de dos líneas de quimioterapia, no tributario de trasplante de médula ósea ni quimioterapia
I	Brentuximab vedotin
C	Mejor terapia de soporte
O	Sobrevida Global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

B. GENERALIDADES

El linfoma Hodgkin (LH) es un tipo de trastorno hematológico maligno caracterizado por células B linfáticas malignas generalmente originadas en los ganglios. El LH se distingue del linfoma no-Hodgkin por la presencia de una minoría de células neoplásicas – las células Reed-Sternberg y sus variantes – en un fondo inflamatorio compuesto por un número variable de linfocitos pequeños, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos (referido también como histiocitos), células plasmáticas, y fibroblastos, frecuentemente asociados con depósitos de colágeno y fibrosis. Las células Reed-Sternberg típicamente expresan las proteínas de superficie celular CD15 (en el 85% de los casos) y CD30 (en el 98.4% de los casos) (1), un marcador de activación de linfocitos.

El LH está separado de otros linfomas de células B en base a sus características clínico patológicas únicas, y puede ser dividido en dos grupos principales en base a la apariencia e inmuno-fenotipo de las células tumorales: el LH clásico y el LH predominantemente nodular linfocítico. El tipo clásico del LH, se subdivide en cuatro subtipos, en base a las diferencias de las células tumorales y la composición del fondo reactivo: esclerótico nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y escaso en linfocitos (2).

Se considera al LH una enfermedad poco frecuente, y representa aproximadamente el 10% de los casos de linfoma. Su incidencia en Europa se estima en 2.4 casos por cada 100,000 habitantes (3). Su distribución en cuanto a la edad tiene una curva bimodal (4), en la que presenta una incidencia incrementada en personas jóvenes de entre 15 a 30 años de edad, y en adultos de 55 años o más (5). No se conocen factores de riesgo claramente definidos asociados el desarrollo de LH. Se conocen algunos factores asociados como factores familiares, exposición a virus – como el virus Epstein-Barr, e inmunosupresión (4).

La enfermedad se manifiesta usualmente con linfadenopatía supradiaphragmática al momento del diagnóstico, siendo más frecuente las adenopatías cervicales, las del mediastino anterior, supraclaviculares, y axilares. Las adenopatías inguinales se ven

con menor frecuencia. Adicionalmente, un aproximado del tercio de los pacientes presenta síntomas B como fiebre, sudoración nocturna, y pérdida de peso. Muchos pacientes presentan además prurito crónico. También pueden afectarse tejidos extra-nodales por invasión directa o diseminación hematológica, siendo los más frecuentemente comprometidos el bazo, pulmón, hígado, y médula ósea (6).

El tratamiento es guiado por el estadiaje de la enfermedad. La radiografía de tórax y la tomografía computarizada (TC) con contraste del cuello y del abdomen son mandatorias. Adicionalmente, se debe realizar una tomografía por emisión de positrones (PET) para el estadiaje y la evaluación de la respuesta en el linfoma siempre cuando esta herramienta de diagnóstico esté disponible (7). Debido a la alta sensibilidad del PET/TC para evaluar el compromiso de la médula ósea, ya no se requiere una biopsia de la médula ósea en los pacientes que pueden ser evaluados con PET/TC. Sin embargo, se debe realizar una biopsia de la médula ósea si no está disponible el examen con PET/T.

Como regla general, los pacientes con enfermedad en estadio temprano son tratados con una combinación de estrategias utilizando cursos abreviados de quimioterapia de combinación seguido de radioterapia del sitio afectado, mientras que aquellos con enfermedad en estadio avanzado reciben cursos más largos de quimioterapia sin radioterapia (6).

Se ha observado que hasta un 30% de pacientes con LH serán refractarios al tratamiento primario de quimioterapia o tendrán una recaída luego de ésta (5). Los pacientes con resistencia primaria (progresión o no respuesta durante la terapia de inducción o dentro de los 90 días posteriores a la compleción del tratamiento), o con recaída, representan una pequeña proporción de los casos de LH. Para pacientes refractarios o en recaída, la quimioterapia de alta dosis (TDA) seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (TPH autólogo) se ha convertido en el tratamiento de elección (8,9). Así, para estos pacientes, están disponibles diferentes opciones de tratamiento, como la quimioterapia convencional, la quimioterapia de rescate seguida de TDA y el TPH autólogo, la TDA seguido de TPH autólogo, la radioterapia de rescate, el TPH alogénico, el TPH alogénico de intensidad reducida, y diferentes opciones de tratamiento no curativas (10).

Para la presente evaluación, nuestra población de interés comprende pacientes con LH CD30+ refractario a más de dos líneas de quimioterapia, no tributarios de trasplante de médula ósea ni quimioterapia intensa. No hay criterios estrictos para definir el que un paciente sea o no tributario a TPH o quimioterapia intensa. Sin embargo, se considera que el TPH autólogo, por lo general, no se recomienda en pacientes con LH refractario o en recaída, a menos que haya habido una respuesta adecuada a terapia de rescate previa. Esto usualmente significa al menos una respuesta parcial. Así, se puede reconocer a dos grupos en quienes el TPH no sería una opción: pacientes con un estado físico frágil que no sea lo suficientemente adecuado para tolerar el tratamiento (TPH o quimioterapia multiagente), y aquellos en los que el tratamiento recibido previamente no prediga un desenlace favorable luego del TPH autólogo.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Brentuximab vedotin es un conjugado anticuerpo-droga formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor CD30 del factor de necrosis tumoral que es expresado en las células tumorales del LH (11). Es comercializado con el nombre ADCETRIS®, por Seattle Genetics en Estados Unidos y Canadá, y por Takeda Group en el resto del mundo. Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab vedotina en polvo para solución para perfusión. La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg, administrada en infusión endovenosa una vez por 30 minutos cada 3 semanas. Esto corresponde a un ciclo. La duración del tratamiento es recomendada hasta por 16 ciclos, o hasta que haya progresión de enfermedad, o presencia de toxicidades intolerables.

Brentuximab vedotin cuenta con aprobación por parte de la Agencia Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos. La aprobación se dio en agosto de 2011 y fue mediante el mecanismo de aprobación acelerada que autorizó su uso para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ luego de falla a TPH autólogo, o luego de falla a dos regímenes previos de quimioterapia multiagente en pacientes que no son candidatos a TPH autólogo (12). Este mecanismo de aprobación acelerada de la FDA considera que existe evidencia sobre un efecto en un desenlace sustituto, el cual puede ser considerado como un probable predictor de beneficio clínico. La idea de este mecanismo es otorgarle al paciente un acceso temprano a medicamentos que tengan potencial, mientras que los estudios van verificando y caracterizando el beneficio clínico esperado.

En el caso de brentuximab vedotin, la aprobación acelerada para esta población se basó en un ensayo clínico de fase II de Younes 2012 et al (13). Este ensayo no tuvo grupo comparador, e incluyó 102 pacientes con LH que habían recaído luego de TPH autólogo. El desenlace principal fue la acción antitumoral, medido como tasa de respuesta objetiva, que fue 73% (95% CI, 65-83%); la mediana de duración de respuesta fue 6.7 meses, y la tasa de respuesta completa fue 32% (95% CI, 23-42%). Se reportaron eventos adversos serios en 31% de los pacientes, siendo los más comunes neuropatía periférica motora, dolor abdominal, embolia pulmonar, neumonitis, neumotórax, pirexia. A los cinco meses de haber sido aprobado, la FDA añadió una advertencia (boxed warning) en la etiqueta de brentuximab vedotin debido a que se presentaron tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección cerebral grave que puede ser fatal. También se añadió una advertencia de contraindicación del uso de brentuximab vedotin con bleomicina.

Posteriormente, en octubre de 2012, la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency – EMA) (14) también aprobó brentuximab vedotin para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en recaída o refractario:

1. después de trasplante autólogo de células madre o
2. después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

Esta aprobación por parte de la EMA está bajo monitoreo adicional, que significa que su aprobación continúa siendo monitoreada de manera más intensiva que otras medicinas. Adicionalmente, esta aprobación es condicional. La aprobación condicional se otorga cuando el comité basa su opinión en datos que no están aún completos, pero que indican que los beneficios de la medicina superan sus riesgos. Según la página de la EMA, la compañía que produce brentuximab vedotin tiene pendiente dar información respecto a la sobrevida de los pacientes del estudio presentado (Younes 2012 et al).

Adicionalmente, la compañía se comprometió a llevar a cabo un estudio adicional para evaluar los efectos de beneficio y daño en una población más grande; pero, del cual aún no hay datos disponibles hasta el momento.

En el Perú este producto farmacéutico tiene registro sanitario N° BE01027 bajo el nombre comercial ADCETRIS 50mg, sin embargo, a la fecha no se ha encontrado precio referencial de venta al público, en el observatorio de precios de DIGEMID.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura publicada sobre brentuximab vedotin en el tratamiento de pacientes con LH CD30+ refractario a más de dos líneas de quimioterapia, no tributario de trasplante de médula ósea ni quimioterapia. La búsqueda se hizo en las bases de datos Medline y Tripdatabase. Adicionalmente, se realizaron búsquedas en los portales web de entidades que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica: The Cochrane Library, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, National Guideline of Clearinghouse (NGC), European Society For Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos, y The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) de Escocia.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se decidió utilizar términos de búsqueda amplios, debido a que la búsqueda específica inicial arrojó muy pocos resultados. Para la búsqueda final en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Población: Paciente adulto con Linfoma Hodgkin (CD30⁺) refractario a más de dos líneas de quimioterapia, tributario a trasplante de médula ósea.
"hodgkin lymphoma" OR "hodgkin disease"
- Intervención:
"Brentuximab vedotin" OR "adcetris"
- Comparación: Mejor terapia de soporte previo a trasplante
"support therapy" OR "best support therapy"
- Desenlace:
"overall survival" OR "progression-free survival" OR "quality of life" OR "adverse events"

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La literatura encontrada se seleccionó en base a los siguientes criterios generados de la pregunta PICO:

1. Guías de Práctica Clínica.
2. Revisiones sistemáticas y Meta-análisis.
3. Ensayos aleatorizados controlados con terapia de soporte, en los que el grupo de intervención reciba brentuximab vedotin.
4. Evaluaciones de tecnología.

D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

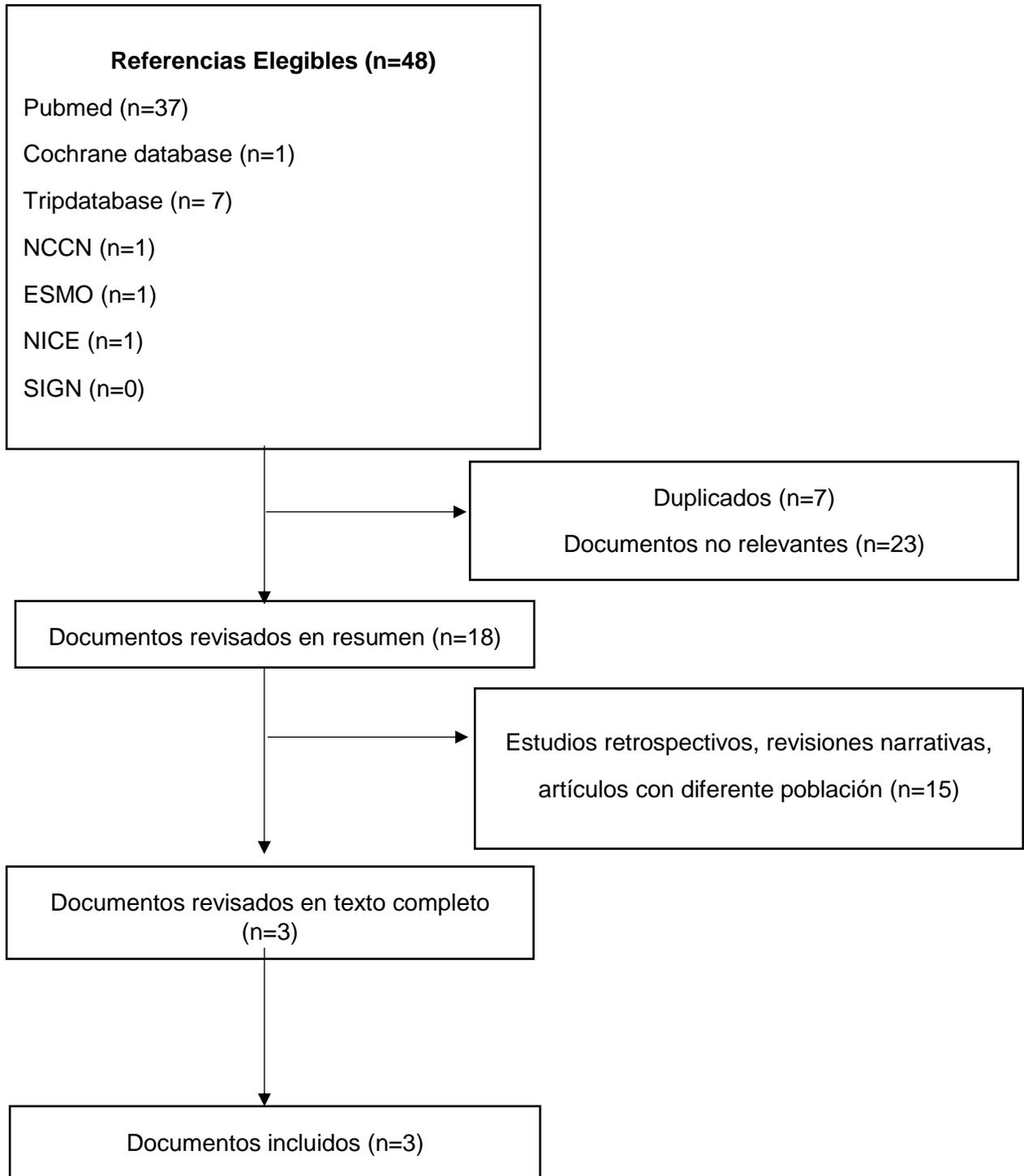
La búsqueda se enfocó en revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica, y ensayos controlados aleatorizados de fase III.

La literatura encontrada fue inicialmente seleccionada según su relevancia a partir del título y resumen (en los casos en que haya estado disponible). Luego de esta primera etapa, los artículos seleccionados se revisaron a texto completo para determinar su elegibilidad final, evaluación y extracción de datos.

Los resultados de las búsquedas en cada base de datos y fuentes fueron consolidados en un gestor de referencias.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de Brentuximab en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma Hodgkin (CD30+) refractario a más de dos líneas de quimioterapia, no tributario de trasplante de médula ósea ni quimioterapia, según la pregunta PICO establecida. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:

Guías de Práctica Clínica (GPC): se incluyeron dos GPC, una del National Comprehensive Cancer Network y una de la European Society for Medical Oncology. Ambos elaborados por paneles auspiciados por el fabricante.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS): Solo se identificó una ETS que evaluó brentuximab en el marco de una pregunta PICO similar a la pregunta de nuestro interés. ETS realizada por NICE.

B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Versión 3. 2016 (15)

Esta guía recomienda el uso de brentuximab vedotin como una opción terapéutica en los pacientes con LH que han fallado al menos a dos regímenes de quimioterapia multiagente previos. Sin embargo, esta guía no menciona que esta indicación aprobada por la FDA, es para pacientes que no son tributarios de TPH. Esta guía recoge las indicaciones para las cuales las agencias reguladoras del medicamento autorizaron el uso de brentuximab vedotin, aunque lo hace de manera incompleta y sin una sección metodológica que explique la evaluación de la evidencia y la correspondencia con las recomendaciones que realizó el panel de evaluadores.

Asimismo, la guía describe una lista de opciones terapéuticas para terapia sistémica de segunda línea o subsecuente, que comprenden los siguientes: (en orden alfabético)

- Brentuximab vedotin
- C-MOPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) (categoría 2B)
- DHAP (dexametasona, cisplatino, citarabina a altas dosis)
- ESHAP (etoposido, metilprednisolona, citarabina a altas dosis y cisplatino)
- GCD (gemcitabina, carboplatino, dexametasona)
- GVD (gemcitabina, vinorelbina, liposomal doxorubicina)
- ICE (ifosfamida, carboplatino, etoposido)
- IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina)
- MINE (etoposido, ifosfamida, mesna, mitoxantrona)
- Mini-BEAM (carmustina, citarabina, etoposido, melfalan)

El documento publicado de esta guía no contiene la descripción de los métodos utilizados para evaluar la calidad de la evidencia, ni cómo esta se tradujo en la formulación de las recomendaciones. Además, varios de los miembros del panel

declararon haber recibido financiamiento de investigación y/o pertenecen al directorio, son consultores, y/o han recibido honorarios como conferencistas de Seattle Genetics/Takeda, el comercializador de brentuximab vedotin. Consecuentemente, la calidad de esta guía no es adecuada.

European Society for Medical Oncology – ESMO (2014). Hodgkin’s lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (16)

Los autores de la guía ESMO consideran que, debido a que brentuximab vedotin ha sido también aprobado para el tratamiento de pacientes con recurrencia de enfermedad luego de al menos dos líneas de tratamiento y que no son candidatos a TDA seguida de TPH autólogo, su uso también puede ser considerado en este grupo de pacientes. Sin embargo, esta recomendación se limita a la autorización comercial, ya que no hacen una evaluación crítica de la evidencia con la que apoyan esta recomendación.

Por otro lado, la guía agrega otras recomendaciones para los pacientes con múltiples recaídas y que no tienen otras opciones de tratamientos. Para estos pacientes, esta guía sugiere que con quimioterapia paliativa con un solo agente (como la gemcitabina o bendamustina) y/o la radioterapia regional, se pueden conseguir tasas de remisión aceptables, calidad de vida aceptables y prolongación de la supervivencia. Estas recomendaciones son referenciadas con ensayos de fase II (16,17), aunque no desarrolla ninguna evaluación de la calidad de los estudios ni su correspondencia con la recomendación a favor.

Como declaración de conflictos de interés, A. Engert reportó haber recibido financiamiento para investigación y ser conferencista para Takeda, el fabricante de brentuximab vedotin. Al igual que la guía de NCCN, los miembros del panel desarrollador de la guía ESMO tienen conflictos de intereses con el medicamento brentuximab vedotin.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS

National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Lymphoma (Hodgkin’s, CD30-positive) - Brentuximab vedotin [ID722] (18)

Esta ETS desarrollada por NICE recomienda el uso de brentuximab vedotin en pacientes con LH CD30+ que han recaído o tienen enfermedad refractaria al menos a dos terapias previas y no son candidatos a recibir TCH autólogo, ni quimioterapia con multiagentes, solamente si el fabricante de brentuximab vedotin cumple con ofrecer un descuento en su adquisición. Es decir, esta recomendación a favor de su uso está condicionada a que el fabricante cumpla con el acuerdo de ofrecer este medicamento a un menor precio de adquisición.

Inicialmente, la compañía fabricante del producto presentó al comité evaluador de NICE información proveniente de un grupo de pacientes que participaron en estudios de fase I y II, un estudio en pacientes solamente japoneses, y uno de un programa de pacientes (n=59; pero solo 41 pacientes usaron la dosis recomendada de Brentuximab vedotin de 1.8 mg/kg cada 3 semanas). La ETS no presenta las referencias de estos dos pequeños estudios aportados inicialmente por los fabricantes de brentuximab vedotin, pero presenta un resumen de sus resultados principales agregados. De los 41 pacientes con las dosis recomendadas, 22 consiguieron alguna respuesta objetiva (22/41, 54%) y solo

9 obtuvieron respuesta completa (9/41, 22%). Solo ocho pacientes de 41 (19%) pudieron ser elegibles para recibir un trasplante autólogo.

Luego, a pedido de los evaluadores de NICE, la compañía brindó evidencia adicional: un estudio de fase IV en progreso, de un solo brazo, abierto y multicéntrico C25007 (n=60); y un estudio observacional retrospectivo del “mundo real” en varios centros del Reino Unido (n=78). Los desenlaces agrupados de estos nuevos dos estudios mostraron que el 50% de los pacientes consiguieron alguna respuesta (RP=30% y RC=20%) y que la tasa de TCH post Brentuximab vedotin fue del 53%.

El comité evaluador de NICE consideró que la población proveniente de estos dos últimos estudios no era representativa de pacientes que recayeron o fueron refractarios al menos a dos tratamientos previos y para quienes no era adecuado el TCH autólogo o quimioterapia a base de multiagentes. Como se puede observar, los pacientes de estos dos últimos estudios obtuvieron una alta tasa de TCH, lo cual contrasta con los pacientes de interés, que debido a su fragilidad general o a la ausencia de alguna respuesta favorable a tratamientos previos, tienen escasa probabilidad de tener desenlaces favorables después de un tercer tratamiento. Por lo tanto, el comité evaluador de NICE reconoció que la población incluida en los dos últimos estudios presentados por la compañía fabricante de brentuximab vedotin (estudio de fase IV y el retrospectivo del “mundo real”) representaban una población con mejores condiciones generales y para quienes brentuximab vedotin podría actuar como un puente para el TCH, concluyendo que esta población solamente reflejaba un subgrupo de los pacientes objetivo de la evaluación y con mejor estado funcional.

El comité evaluador de NICE reconoció que la evidencia respecto al uso de brentuximab vedotin en la población de interés estaba asociada con un alto grado de incertidumbre, debido a que se trataba de evidencia procedente de estudios de un solo brazo o de diseño observacional retrospectivo. La información agrupada del estudio observacional retrospectivo y el de fase IV de un solo brazo también presentaban problemas. En el estudio de fase IV existía incertidumbre si los datos del estudio podrían ser generalizados a la población del Reino Unido debido a que el 88% de los pacientes no provenían del Reino Unido. Esto tenía implicancias en la práctica clínica, la cual podría ser bastante diferente de la aplicada en el Reino Unido. Además, en este estudio de fase IV, una proporción de pacientes (18%), había recibido solamente un tratamiento previo, por lo que no reflejaba la autorización de comercialización de brentuximab vedotin. El comité evaluador concluyó que estas diferencias se reflejaron en los desenlaces observados de la tasa de TCH.

Respecto a la información que la compañía fabricante brindó acerca de la efectividad clínica de brentuximab vedotin en los pacientes con LH refractarios o recurrentes a más de dos tratamientos previos y que no eran candidatos a TCH, el comité evaluador de NICE concluyó que ésta constituía una evidencia limitada. Aunque el comité evaluador consideró que la información agrupada del estudio de fase IV y retrospectivo era mejor que la primera información que proveyó la compañía fabricante, ésta aún estaba asociada con un alto nivel de incertidumbre. A pesar de que se trataba de un estudio de diseño metodológico inferior, el comité consideró que los datos del estudio observacional retrospectivo proveían de la información más relevante para estimar la efectividad clínica de Brentuximab vedotin.

Entonces, solo se consideró la información del estudio observacional retrospectivo (estudio del “mundo real”) para estimar la efectividad de brentuximab vedotin en el análisis económico, debido a que el comité evaluador consideró que contenía

información de pacientes atendidos en el Reino Unido y que por lo tanto reflejaba más a los pacientes que se veían en la práctica clínica. No obstante, a pesar de que el comité evaluador de NICE acordó que la información que aportaba el estudio era la más apropiada para ser incluida en el modelo económico, cualquier conclusión respecto a la costo-efectividad de brentuximab vedotin basada en esta evidencia debería ser tomada con considerable cautela.

Sin embargo, a pesar de considerar esta evidencia con alto grado de incertidumbre en el modelo económico y después de varios ajustes por la naturaleza del diseño del estudio retrospectivo, el ICER calculado para esta población estaba significativamente por encima del rango normal para ser considerado como costo-efectivo para los recursos del sistema nacional de salud del Reino Unido. Además, el comité de NICE acordó que esta población no cumplía con los criterios de “fin de la vida” (sistema de evaluación que NICE implementó para elevar las utilidades de un medicamento en caso de que pueda extender la sobrevida en un mínimo de 3 meses en pacientes con una condición médica de baja prevalencia y con una sobrevida menor a los 24 meses). Por lo tanto, el comité evaluador de NICE no recomendaba brentuximab vedotin como un tecnología sanitaria costo-efectiva para el uso de los recursos del sistema sanitario del Reino Unido.

Después de esta conclusión de no recomendación del medicamento, el Sistema de Salud del Reino Unido y la compañía (Takeda) llegaron a un acuerdo que establecía la aplicación de un descuento en el costo del medicamento brentuximab vedotin. Mediante este acuerdo, la compañía aceptó los términos del esquema de acceso del paciente, el cual hace referencia a los acuerdos realizados en torno a los descuentos económicos que proporciona la compañía fabricante al el Departamento de salud del Reino Unido. Los términos financieros del acuerdo entre la compañía y el Departamento de salud del Reino Unido fueron confidenciales.

Respecto a los dos estudios que se evaluaron en la ETS de NICE, el estudio de fase IV se identificó en la página de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) (20) y aunque no se encuentra reclutando pacientes, aún está en progreso para la observación de los desenlaces de tiempo hasta evento como la SLP y la SG. El estudio observacional retrospectivo del “mundo real” no ha sido referenciado en el documento de la ETS de NICE, publicado en su correspondiente página web.

Estudio excluido de esta evaluación

Para este dictamen no se incluyó al estudio de Younes et al 2012 (13) debido a que no representa a la población descrita en la pregunta PICO. Este estudio fue un ensayo de fase II, de un solo brazo, cuyo objetivo primario fue determinar la eficacia anti-tumor del agente brentuximab vedotin (1.8 mg/kg administrado vía intravenosa cada 3 semanas) en términos de la tasa de respuesta objetiva, en pacientes que habían recaído después de recibir un TPH autólogo. De manera secundaria se midieron los desenlaces de tiempo hasta evento como la SLP y la SG. En este estudio se reportó una tasa de RO de 75% con una RC en el 34% de los pacientes, la mediana de la SLP se estimó en 5.6 meses y no se ha reportado la SG.

El estudio publicado por Younes et al 2012 ha sido excluido de esta evaluación debido a que se incluyeron a pacientes con LH que habían recaído después de recibir un TCH autólogo, incluso una proporción de los pacientes recibieron dos TCH. Es decir, era un criterio de inclusión por protocolo que los pacientes recientemente hayan recibido un TCH autólogo. Además, todos los pacientes incluidos tenían un ECOG de 0-1, con lo

que se excluye a un importante grupo de pacientes de interés de esta evaluación que debido a su estado de fragilidad no son tributarios de un TCH. Por último, en este estudio la definición de refractario al tratamiento consideraba a pacientes que no respondieron al tratamiento reciente, excluyendo nuevamente a nuestra población de interés, que son aquellos que no respondieron a ningún tratamiento, y que debido a no tener ninguna respuesta favorable previa no son tributarios de un TCH.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la evidencia disponible a la fecha respecto al uso de brentuximab vedotin para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma Hodgkin (CD30+) refractario o recurrente a más de dos líneas de quimioterapia, no tributarios a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Así, se identificaron dos guías de práctica clínica realizadas por NCCN (2016) y ESMO (2014) y una ETS, desarrollada por NICE.

Las GPCs consultadas solo se limitan a repetir las indicaciones para las cuales las agencias reguladoras del medicamento autorizaron el uso de brentuximab vedotin, aunque la GPC de la NCCN no especifica si se trata de pacientes que son tributarios o no de recibir TCH. Ambas guías no desarrollan una evaluación crítica de la calidad de la evidencia ni describen la correspondencia de esta evaluación con las recomendaciones formuladas. En su lugar, las guías solo referencian al estudio de Younes et al 2012, el único estudio de fase II sin grupo comparador en el que se basaron la FDA y EMA para la autorización acelerada de Brentuximab vedotin. Además, ambas GPC incluyeron a miembros que recibieron financiamiento, pertenecen al directorio o son consultores de Takeda, el comercializador de Brentuximab vedotin. No obstante, estas mismas guías agregan opciones adicionales al uso de brentuximab vedotin para los pacientes con múltiples recaídas, que incluyen quimioterapia combinada o de un solo agente, con o sin radioterapia.

Recientemente, la ETS desarrollada por NICE ha formulado una recomendación condicionada del uso de brentuximab vedotin para los casos de LH que han recaído o tienen enfermedad refractaria al menos a dos terapias previas y no son candidatos a recibir TCH autólogo. Es decir, que la recomendación a favor de su uso está condicionada solo si el fabricante de brentuximab vedotin cumple con ofrecer un descuento en su adquisición. Esta ETS evaluó dos estudios facilitados por el fabricante: un ensayo de fase IV en progreso y un estudio retrospectivo del “mundo real” que incluyó pacientes atendidos en centros del Reino Unido. Después de valorar ambos estudios, el comité evaluador de NICE consideró utilizar solo la información procedente del estudio retrospectivo del “mundo real” a pesar de su diseño metodológico limitante y desestimó los datos del estudio de fase IV, debido a que la gran mayoría de los pacientes no provenían del Reino Unido, además de que una proporción de pacientes (18%), había recibido solamente un tratamiento previo, por lo que no reflejaba la autorización de comercialización de brentuximab vedotin. NICE decidió incluir solo los datos provenientes del estudio observacional retrospectivo del “mundo real” debido a que consideró que proveía de información más relevante para estimar la efectividad clínica de Brentuximab vedotin, aunque reconoció que la evidencia que proveía era limitada y tenía alto grado de incertidumbre.

Cuando se realizó el análisis económico, el ICER calculado para esta población estaba significativamente por encima del rango normal para ser considerado como costo-efectivo para los recursos del sistema nacional de salud del Reino Unido. Además, el comité de NICE acordó que esta población no cumplía con los criterios de “fin de la vida” y que, por lo tanto, no recomendaba a brentuximab vedotin como una tecnología

sanitaria costo-efectiva para el uso de los recursos del sistema sanitario del Reino Unido. Entonces, se llegó a un acuerdo del costo del medicamento brentuximab vedotin entre la compañía (Takeda) y el Departamento de salud del Reino Unido, por el que se aplicó un descuento en su adquisición. Los términos financieros del acuerdo entre la compañía y el Departamento de salud del Reino Unido fueron confidenciales. Así, la evaluación que realizó NICE inicialmente concluyó que brentuximab vedotin no era costo efectivo para los recursos del sistema de salud del Reino Unido, y por lo tanto no se recomendaba el uso de este medicamento en la población de interés. Solo después de considerar el descuento del medicamento, es que el comité evaluador de NICE decidió cambiar la dirección de la recomendación a favor del su uso.

El estudio de Younes et al 2012, en el cual se basó la aprobación de la FDA y la EMA, no ha sido incluido en el presente dictamen. Esto se debe a que los pacientes evaluados en este estudio no son representativos de la población de interés de esta evaluación. En el estudio de Younes et al, era un criterio de inclusión el que el paciente haya recibido un TCH autólogo, y que todos los pacientes tuvieran un buen puntaje en el estado general o funcionalidad (ECOG 0-1). La población que nos interesa está compuesta de pacientes que han recaído o son refractarios a dos o más líneas de quimioterapia y no son tributarios de recibir un TCH. Esto significa que pueden ser pacientes que solo hayan sido tratados con quimioterapia y no hayan recibido algún TCH, mientras que en el estudio de Younes et al, era un criterio haber recibido un TCH. Además, un paciente es considerado como no tributario de TCH debido a su fragilidad, condición que puede traducirse en valores altos de ECOG, esto se contradice con el buen estado general de los pacientes incluidos en el estudio de Younes et al. Por último, tal como lo determinó la evaluación de la FDA, la gran mayoría de los pacientes en el estudio de Younes et al había obtenido alguna RC o RP, no sería representativa de los pacientes que fueron refractarios a todas las líneas y que bien podrían formar parte de la población de interés de esta evaluación.

A pesar de ello este estudio no encaja de manera precisa con la pregunta PICO de interés del presente dictamen, se discute brevemente a continuación por ser el estudio con el cual se aprobó la comercialización de brentuximab vedotin por la FDA y la EMA, pero que tiene muchas limitaciones metodológicas y resultados preliminares. El ensayo publicado por Younes et al., 2012, fue un ensayo de fase II, de un solo brazo, cuyo objetivo primario fue determinar la eficacia anti-tumor del agente brentuximab vedotin (1.8 mg/kg administrado vía intravenosa cada 3 semanas) en términos de la tasa de respuesta objetiva, en pacientes que habían recaído después de recibir un TPH autólogo. De manera secundaria se midieron los desenlaces de tiempo hasta evento como la SLP y la SG. En este estudio se reportó una TRO de 75% con una RC en el 34% de los pacientes, la mediana de la SLP se estimó en 5.6 meses y no se ha reportado la SG. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos resultados provienen de un ensayo de fase II, abierto, pequeño y sin grupo de comparación, cuyos resultados deben ser considerados como preliminares. Además, estos potenciales beneficios no han sido corroborados en un ensayo de fase III, que a diferencia de los ensayos de fase II, incluyen desenlaces primarios que representan un beneficio clínico directo al paciente. En un ensayo de fase II, solo se requiere que el desenlace primario represente algún tipo de actividad como la tasa de respuesta objetiva, que fue el caso del estudio de Younes et al.

Adicionalmente, existen otros problemas inherentes en los ensayos de fase II por los que sus resultados aún son inciertos y carecen de robustez. En los diseños de fase II, la tasa de error tipo I es típicamente más grande que aquella en estudios de fase III, y

que justamente hacen que solo se requieran muestras pequeñas. Puede resultar inadecuado aceptar resultados provenientes de estudios preliminares e inciertos en la toma de decisiones que impliquen la utilización de recursos limitados, cuando se han identificado en la literatura científica varios ensayos de fase II de un solo brazo con resultados prometedores, que han terminado con resultados negativos o inconsistentes al progresar a ensayos de fase III.

Como se mencionó previamente, la evaluación que la FDA realizó sobre brentuximab vedotin en pacientes con recaídas después de dos o más líneas de quimioterapia, se basó en el estudio de Younes et al., y aunque describió varias limitaciones metodológicas, aprobó su comercialización de manera acelerada. Dentro de las limitaciones señaladas por la FDA, se menciona que fue inapropiada la denominación de población de estudio como pacientes refractarios o en recaída, cuando las definiciones de enfermedad refractaria primaria y enfermedad refractaria utilizadas en este estudio no eran consistentes con las aceptadas en la comunidad médica. En el estudio de Younes et al, de los pacientes calificados como enfermedad refractaria, el 88% de ellos tuvieron una RC o RP a alguna línea de tratamiento previas. Asimismo, el 65% de los calificados como enfermedad refractaria primaria tuvo una RC o RP a líneas de tratamiento subsecuentes. Solo nueve de los 102 pacientes incluidos en este estudio nunca habían tenido una RP o RC a ninguna línea de tratamiento. Debido a esto, la autorización de la FDA cambió el término en su aprobación de “pacientes refractarios o en recaída”, a “pacientes con falla a tratamiento”. Esto se traduce en que la mayoría de la población del estudio había tenido alguna respuesta previa a quimioterapia, sea parcial o completa, de modo que los resultados podrían ser distintos si se incluyera pacientes que no hubieran tenido al menos respuesta parcial a la quimioterapia. Esto toma particular importancia considerando que los pacientes con enfermedad refractaria tienen menor probabilidad de obtener alguna remisión o respuesta favorable después de una tercera línea de tratamiento.

La FDA resaltó igualmente que este estudio con diseño de un solo brazo y de fase II impide realizar una interpretación confiable del efecto de brentuximab vedotin en desenlaces de tiempo hasta evento como la SLP y la SG, debido a los efectos confusores de la historia natural de la enfermedad y falta de un grupo control. Asimismo, el número limitado de pacientes en este ensayo de fase II también impidió una caracterización adecuada del perfil de toxicidad de brentuximab vedotin. Otro problema que notó la evaluación de la FDA fue la discordancia entre la duración de la RC y RP. La mediana de la duración de la respuesta global fue de 6.7 meses, pero la mediana de la duración de la respuesta en aquellos que obtuvieron RC fue de 20 meses mientras que en aquellos con RP solo fue de 3.5 meses. Debido a la marcada diferencia entre la duración de la respuesta de pacientes con RC y pacientes con RP, la FDA cuestionó el valor de combinar ambos tipos de respuesta, además de señalar que una duración de 3.5 meses en la RP no era clínicamente significativa.

Respecto al ensayo de fase IV que NICE no consideró relevante para su evaluación de ETS, se encuentra aún en progreso y no se ha publicado ningún resultado. Pero, además presenta otras limitaciones metodológicas que aumentan la incertidumbre de sus potenciales resultados. El objetivo es evaluar el efecto de brentuximab vedotin en pacientes con LH refractario o en recaída y que no hayan recibido TPH previo y sean considerados no aptos para TPH. No obstante, este estudio pequeño (n=60) padece de las mismas limitaciones del estudio de fase II publicado por Younes et al. El objetivo primario es medir la TRO y de manera secundaria los desenlaces de tiempo hasta evento como la SG y la SLP. Es un estudio abierto y no tiene grupo comparador con el

cual contrastar los efectos potenciales de brentuximab vedotin, y requiere de un tiempo de seguimiento importante para conocer su perfil de seguridad. Además, se puede observar que solo se incluyeron a pacientes que no recibieron un TCH, excluyendo así a los pacientes que dentro de su curso de enfermedad recibieron en algún momento un TCH. Otro criterio de inclusión fue tener un buen estado funcional (ECOG 0-1), excluyendo a pacientes frágiles que se encontrarían en la práctica clínica y que por lo tanto serían considerados no aptos para trasplante o quimioterapia intensa.

Respecto a la seguridad de brentuximab-vedotin, la neuropatía periférica fue el EA más común afectando a un poco más de la mitad de los pacientes (54.9%) que provocaron que el 21% descontinuaran el tratamiento y el 18% reduzcan la dosis. Treinta días después de la última dosis de brentuximab vedotin el 75% de los afectados aun no resolvían la afección y después de un largo seguimiento (36 semanas después de la última visita) el 46% de los afectados persistían con neuropatía, significando que después de casi 9 meses, cerca de la mitad de los afectados con neuropatía periférica no habían resuelto este efecto adverso. La neuropatía sensorial irreversible puede ser una condición incapacitante y se ha citado como una razón importante de discontinuación de la administración de brentuximab, indicando el impacto de este EA. Solo el 17% (18 pacientes) recibieron los 16 ciclos y el 38% de los pacientes descontinuaron el tratamiento por varias razones incluyendo los eventos adversos (20%), decisión del paciente (7%), y decisiones del investigador (11%). Otro evento adverso importante observado fue la mielosupresión. El 73% de los pacientes desarrollo neutropenia, anemia o trombocitopenia. El 25% sufrió de supresión de dos líneas y el 9% tres líneas. Respecto al riesgo de mielosupresión, la evaluación de la FDA destaca que el estudio de Younes et al., esta subestimada debido a que por protocolo solo se requería un hemograma solo el primer día de cada ciclo y que por lo tanto la seguridad de brentuximab estaría mejor caracterizada si se obtuviera los nadir del recuento de células sanguíneas en el futuro.

VI. CONCLUSIONES

- Se ha observado que hasta un 30% de pacientes con LH serán refractarios a la quimioterapia de inducción primaria o tendrán una recaída luego de esta. Tras una primera recaída, es una alternativa aceptable la quimioterapia de rescate (asociada o no con radioterapia) para ofrecer el TCH en pacientes seleccionados. En los pacientes con una segunda o subsecuente recaída la probabilidad de lograr una respuesta favorable disminuye progresivamente con cada recaída. Las toxicidades están asociadas con las terapias previas, las comorbilidades y otras consideraciones para elegir la estrategia terapéutica. Los pacientes con resistencia primaria (progresión o no respuesta durante la terapia de inducción o dentro de los 90 días posteriores a la compleción del tratamiento) tienen menor probabilidad de obtener respuestas favorables con tratamientos consecutivos.
- Las agencias reguladoras del medicamento aprobaron de manera acelerada el uso de brentuximab vedotin en base a un ensayo de fase II, abierto y sin grupo control (Younes et al). Esta aprobación condicional se otorga cuando el comité basa su opinión en datos que no están aún completos, en resultados considerados sustitutos como la tasa de respuesta. Esta aprobación condiciona a la compañía que produce brentuximab vedotin brindar mayor información respecto a la sobrevivencia de los pacientes del estudio presentado (Younes 2012 et al). Adicionalmente, la compañía se comprometió a llevar a cabo un estudio adicional para evaluar los efectos de beneficio y daño en una población más grande. Este estudio se trata de un ensayo de fase IV en 60 pacientes que aún está en progreso y aun no se han publicado los resultados finales.
- Las GPCs consultadas solo se limitan a repetir las indicaciones para las cuales las agencias reguladoras del medicamento autorizaron el uso de Brentuximab vedotin, aunque la GPC de la NCCN no especifica si se trata de pacientes que son tributarios o no de recibir TCH. Ambas guías no desarrollan una evaluación crítica de la calidad de la evidencia ni describen la correspondencia de esta evaluación con las recomendaciones formuladas. Además, ambas GPCs incluyeron a miembros que recibieron financiamiento, pertenecen al directorio o son consultores de Takeda, el comercializador de Brentuximab vedotin. No obstante, estas mismas guías agregan opciones adicionales al uso de brentuximab vedotin para los pacientes con múltiples recaídas, que incluyen la quimioterapia combinada o de un solo agente, con o sin radioterapia.
- La ETS realizada por NICE recomendó brentuximab vedotin para la población con enfermedad recurrente o refractaria después de al menos dos tratamientos previos y que no son candidatos a TCH, solamente si el fabricante de brentuximab vedotin cumplía con aplicar un descuento al precio del medicamento. El comité evaluador de NICE concluyó que la evidencia de la efectividad clínica de brentuximab vedotin para la población de interés, procede de muy pocos estudios de un solo brazo, ofreciendo una limitada base de evidencia. Asimismo, el ICER calculado no fue considerado como costo efectivo, por lo tanto, no se recomendó el uso de brentuximab vedotin para los casos con recaídas a dos o más líneas de quimioterapias y que no son candidatos a recibir TCH. Tras esta primera conclusión, el Departamento de salud del Reino Unido llegó a un acuerdo con el fabricante de brentuximab vedotin respecto a un descuento en su costo, este fue el factor clave para cambiar la recomendación inicialmente en contra a una a favor.

- El estudio de Younes et al no ha sido incluido en la presente evaluación debido a que los pacientes evaluados en este estudio no son representativos de la población de interés de esta evaluación. En el estudio de Younes et al, era un criterio de inclusión el que el paciente haya recibido un TCH autólogo, y todos los pacientes tuvieran un buen puntaje en la estado general o funcionalidad (ECOG 0-1). Así, se está excluyendo a pacientes que solo recibieron quimioterapia y ningún TCH, pacientes que debido a su fragilidad no son tributarios a recibir un TCH o pacientes que nunca obtuvieron una RC o RP.
- Actualmente, existe un ensayo de fase IV que aún está en progreso. Este estudio incluyó a 60 pacientes con al menos una recaída a un tratamiento previo. Aunque aún no se han publicado sus resultados, los criterios de inclusión de este estudio limitan la población de interés. Por ejemplo, era un criterio de elegibilidad el tener una puntuación ECOG de 0 a 1, excluyendo así a los pacientes que debido a su fragilidad no son candidatos a recibir TCH y que forman parte de la población de interés.
- Respecto a la seguridad de brentuximab-vedotin, la neuropatía periférica fue el EA más común afectando a un poco más de la mitad de los pacientes (54.9%) que provocaron que el 21% descontinuaran el tratamiento y el 18% reduzcan la dosis. Después de casi 9 meses, cerca de la mitad de los afectados con neuropatía periférica no habían resuelto este efecto adverso. La neuropatía sensorial irreversible puede ser una condición incapacitante. El 73% de los pacientes desarrolló neutropenia, anemia o trombocitopenia, pudiendo ser mayor el porcentaje de pacientes afectados con mielosupresión si consideramos que por protocolo solo se requería un hemograma solo el primer día de cada ciclo.
- El estudio de Younes et al en el que se basaron las agencias evaluadoras para aprobar su uso en pacientes con LH que recayeron o fueron refractarios a dos o más líneas de quimioterapia y que no son tributarios de TCH, fue un ensayo de fase II sin grupo control cuyo objetivo fue mostrar si brentuximab vedotin tenía algún tipo de actividad como la tasa de respuesta objetiva, por lo que, sus resultados deben ser considerados como preliminares. Estos potenciales beneficios no han sido corroborados en un ensayo de fase III, que a diferencia de los ensayos de fase II, incluyen desenlaces primarios que representan un beneficio clínico directo al paciente como la SG.
- Además, este estudio de Younes et al con diseño de un solo brazo y de fase II impide realizar una interpretación confiable del efecto de brentuximab vedotin en desenlaces de tiempo hasta evento como la SLP y la SG, debido a los efectos confusores de la historia natural de la enfermedad y falta de un grupo control. Asimismo, el número limitado de pacientes en este ensayo de fase II también impidió una caracterización adecuada del perfil de toxicidad de brentuximab vedotin.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, no aprueba el uso de brentuximab vedotin para el tratamiento de pacientes con LH que son refractarios o recurrentes a dos o más líneas de quimioterapia y que no son tributarios a TCH

VII. RECOMENDACIONES

Otras alternativas de tratamiento pueden ser de beneficio para el tratamiento de pacientes con Linfoma Hodgkin CD30+ refractario a dos líneas de quimioterapia y que no son tributarios a TPH o quimioterapia. Las guías de práctica clínica internacionales consideran otros medicamentos y regímenes paliativos. Las alternativas identificadas pueden ser propuestas para ser evaluadas. Asimismo, los médicos especialistas de la institución pueden reconocer otras alternativas existentes en el mercado peruano y enviar sus propuestas para ser evaluadas.

Se recomienda actualizar este dictamen preliminar ante la publicación de nueva evidencia de calidad, proveniente de ensayos clínicos controlados, aleatorizados de fase III, sobre el efecto de Brentuximab vedotina en desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como son la supervivencia global o calidad de vida.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, Hansmann ML, Hübner K, Franklin J, et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol.* 1997 Oct;151(4):1123–30.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20).
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
4. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1996 Sep;9(3):401–16.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
6. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016 Jun;91(4):434–42.
7. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. The role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the ICML Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; in press.
8. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 1993 Apr 24;341(8852):1051–4.
9. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *The Lancet.* 2002 Jun;359(9323):2065–71.
10. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011;117(16).
11. Senter PD, Sievers EL. The discovery and development of Brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Nat Biotechnol.* 2012 Jul 10;30(7):631–7.
12. de Claro RA, McGinn K, Kwitkowski V, Bullock J, Khandelwal A, Habtemariam B, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: Brentuximab vedotin for the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma or relapsed systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012 Nov 1;18(21):5845–9.
13. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of Brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Jun;30(18):2183–2189.
14. European Medicines Agency (EMA) Adcetris: EPAR - Public assessment report. November, 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. 2016.

16. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep 1;25(suppl 3): iii70-iii75.
17. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2615–9.
18. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):456–60.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma. *Technology Appraisal Guidance*. 28 June 2017.
20. National Institutes of Health. Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01909934. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01909934>.