



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. ° 060-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BRENTUXIMAB VEDOTIN EN EL
TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN (CD30+), CON
RECAÍDA/RECURRENCIA POST TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 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

Diciembre, 2017



LISTA DE ABREVIATURAS

AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CE	Comité Evaluador
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
DMC	<i>Data Monitoring Committee</i> (Comité de monitoreo de la información)
EA	Eventos adversos
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Administración de Drogas y Medicamentos
GPC	Guías de práctica clínica
LH	Linfoma de Hodgkin
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NP	Neuropatía periférica
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TDA	Quimioterapia de alta dosis
TCH	Trasplante de células hematopoyéticas
TPH autólogo	Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	4
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS.....	11
III. METODOLOGÍA	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
IV. RESULTADOS	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	15
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	17
iii. ESTUDIOS PRIMARIOS.....	18
V. DISCUSIÓN	22
VI. CONCLUSIONES	27
VII. RECOMENDACIONES	30
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El linfoma de Hodgkin (LH) es una enfermedad de rara ocurrencia que representa el 0.5 % de la incidencia de todas las neoplasias malignas. Su curva de distribución en cuanto a la edad es bimodal, presentando una incidencia incrementada en jóvenes de entre 15 a 30 años de edad, y en adultos de 55 años o más. 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.
- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible respecto a los efectos de beneficio y perfil de toxicidad de brentuximab vedotin en comparación a la mejor terapia de soporte en pacientes con linfoma Hodgkin (CD30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea (TCH). En general, con cada recaída, los pacientes tendrán cada vez menores probabilidades de lograr remisión completa sostenida y menores opciones de tratamiento.

En la actualidad, no existe un consenso general de cuáles son las opciones de tratamiento ni el orden de las mismas para los pacientes con recaídas y que hayan recibido un TCH, tampoco existe evidencia clara y rigurosa de las alternativas terapéuticas para estos tipos de pacientes. Desde que las agencias evaluadoras de medicamentos como la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) aprobaron de manera acelerada el uso de brentuximab en el LH recurrente, las guías han incluido también a este agente en sus recomendaciones. Así, la guía ESMO repite la indicación aprobada por las agencias reguladoras de medicamentos sobre el uso de brentuximab vedotin, mientras que en la guía NCCN no existe una recomendación clara para estos pacientes, solo un listado de opciones subsecuentes a la quimioterapia de segunda línea, que incluyen regímenes en base a medicamentos disponibles en el petitorio.

- Brentuximab vedotin ha sido evaluado en pacientes con LH CD30+ recurrente/refractario post TCH autólogo en un estudio pequeño de fase II, abierto y sin grupo comparador (Younes et al., 2012), cuyo objetivo primario era examinar la tasa de respuesta global; de manera secundaria evaluaron la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG). La tasa de respuesta objetiva global fue 75 %, la mediana de la SLP fue 5.6 meses y tras

un periodo aproximado de 2 años de seguimiento, se calculó una mediana de SG de 22.4 meses. Sin embargo, el diseño del estudio de Younes et al., no fue riguroso, al admitir una muestra pequeña y con alta probabilidad de error tipo I, pero suficiente para responder al objetivo primario que era examinar si brentuximab vedotin tenía alguna actividad anti-tumoral en términos de la tasa de respuesta objetiva, la cual es clínicamente menos relevante que la SG. En base a los resultados de este estudio, las agencias reguladoras autorizaron la comercialización del producto farmacéutico para los casos de LH recurrente/refractario.

- Posteriormente Chen et al., 2016 publicaron en un reporte breve los resultados del seguimiento a mayor plazo (mediana: 35.1 meses) de los 102 pacientes incluidos en el estudio de Younes et al., 2012. Durante este periodo de observación, las tres cuartas partes de los pacientes descontinuaron en algún momento el uso de brentuximab, para recibir subsecuentemente una media de 3.5 tratamientos antineoplásicos. La mayoría de estos medicamentos posteriores al uso de brentuximab fueron regímenes de quimioterapia combinadas o de agente únicos, los cuales se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Por tanto, la tasa de supervivencia reportada a los 5 años (en promedio es 41 %) resultado de múltiples intervenciones, incluyendo quimioterapia que se encuentra disponible en la institución.
- Respecto a los efectos tóxicos, Younes et al., reportaron que la quinta parte de los pacientes descontinuaron el tratamiento con brentuximab vedotin debido a eventos adversos (EA), principalmente a la neuropatía periférica (NP). La cuarta parte de los pacientes tuvieron EA serios. Los eventos adversos más comunes de grado ≥ 3 reportados en el 55 % de los pacientes fueron: neutropenia (20 %), neuropatía sensitiva periférica (8 %), trombocitopenia (8 %) y anemia (6 %). Entre los 56 pacientes que sufrieron de NP, la resolución de los síntomas se observó en 20 pacientes (36 %) durante el primer análisis realizado en agosto del 2010. No se realizó un análisis de la toxicidad con brentuximab vedotin en los 12 meses adicionales.
- Por otro lado, teniendo en cuenta que la NP es el evento adverso más frecuente con brentuximab vedotin, el reporte de Chen et al., resulta impreciso. Considerando que se trata de un estudio de mayor tiempo de seguimiento, los autores solo se limitaron a describir a los 56 pacientes afectados con NP reportados anteriormente en la publicación por Younes et al., implicando que no aparecieron más casos de NP en este mayor tiempo de seguimiento, lo cual resulta inverosímil. Además, no especificaron el porcentaje de pacientes que descontinuaron el tratamiento durante este periodo, las razones de la interrupción, ni el promedio de ciclos administrados. En conclusión, el estudio

de Chen et al., no aporta evidencia importante respecto a la eficacia relativa, ni la toxicidad de brentuximab vedotin en la población de interés.

- Brentuximab vedotin constituye uno de muchos medicamentos que las agencias reguladoras de medicamentos aprobaron por medio de mecanismos rápidos y en base a un estudio abierto de fase II, sin grupo comparador y donde el desenlace primario fue la tasa de respuesta objetiva, el cual no es de relevancia clínica. A pesar de que estas aprobaciones requieren que los fabricantes realicen estudios posteriores a fin de demostrar sus efectos en prolongar o mejorar la vida, no se ha identificado algún estudio al respecto. Aparte del estudio de Younes et al., 2012, existe publicado un reporte breve descriptivo (el artículo de Chen et al) que no aporta con ninguna evidencia de la eficacia clínica o seguridad de brentuximab vedotin.
- Existe información que evidencia que los mecanismos de aprobación anticipada o rápida solo están haciendo disponibles medicamentos costosos, con un perfil tóxico alto o poco claro, y cuyo beneficio en desenlaces clínicos relevantes como la prolongación y mejora de la vida permanecen inciertos. Una revisión sistemática (Davis et al., 2017) de las aprobaciones de usos de medicamentos en oncología por la EMA en el periodo 2009-2013, reveló que los medicamentos ingresan al mercado para ser comercializados sin evidencia de beneficio en desenlaces clínicos de relevancia para el paciente como son la sobrevida o la calidad de vida. Así, en esta revisión sistemática (RS) se observó que no había evidencia de aumento de la sobrevida en el 65 % de las indicaciones aprobadas. Después de un mínimo de 3.3 años de estar en el mercado, de las 44 indicaciones sin evidencia, solo la mitad de ellas aportaron información de beneficio en la sobrevida o calidad de vida, significando que se siguen administrando medicamentos a los pacientes cuyo beneficio en la sobrevida o calidad de vida permanecen inciertos. Dentro de este grupo de indicaciones que fueron aprobados de manera acelerada, y en espera de información posterior que verificara su impacto en desenlaces clínicos, están las tres indicaciones para las que se aprobó el uso de brentuximab vedotin; y tras seis años de estar disponible no se cuenta con ningún estudio que demuestre o niegue del potencial beneficio clínico que se consideró en base a un desenlace subrogado o sustituto.
- Estos resultados sugieren que las agencias reguladoras de medicamentos como la EMA y FDA podrían estar aprobando un gran número de medicamentos de alto costo y con incierto o alto perfil de toxicidad y que no aumentan o mejoran la vida. A pesar de especificar en sus programas de aprobación rápida el requerimiento a los fabricantes de conducir mayores estudios que esclarezcan los reales efectos en desenlaces relevantes para el paciente, se observa una escasez en este requerimiento por parte de los

fabricantes. Esto conduce a una aceptación inadecuada de estudios preliminares e inciertos en la toma de decisiones que implican la utilización de recursos limitados para medicamentos que podrían estar dañando a los pacientes sin ofrecer ningún beneficio claro en prolongar o mejorar la vida. Brentuximab vedotin fue aprobado en base a un desenlace sustituto, la tasa de respuesta objetiva, en un ensayo de fase II abierto y sin grupo comparador; hasta la fecha (tras 6 años de uso), el fabricante no ha aportado mayor información que evalué su efecto en desenlaces clínicos relevantes como la supervivencia global y calidad de vida.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de brentuximab vedotin en el tratamiento de pacientes con linfoma Hodgkin (CD30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en el tratamiento del linfoma Hodgkin (CD30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Eduardo Fernández Vertiz, médico hematólogo del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la autorización de uso del producto farmacéutico brentuximab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente preguntas PICO inicial:

P	Paciente con diagnóstico de linfoma de Hodgkin CD30+ refractario/recurrente post trasplante de medula ósea
I	Brentuximab vedotin 1.8 mg/k cada 3 semanas
C	Terapia paliativa
O	Respuesta global objetiva (respuesta parcial y completa) Incremento de la supervivencia libre de progresión Incremento de la supervivencia global Duración de la respuesta

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original 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+), recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea
I	Brentuximab vedotin
C	Mejor terapia de soporte
O	Sobrevida Global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El linfoma de Hodgkin (LH) es un tipo de trastorno hematológico maligno caracterizado por proliferación de células B linfáticas malignas generalmente originadas en los ganglios. La edad promedio del diagnóstico es alrededor de los 38 y 44 años en las mujeres y en varones respectivamente, con ocurrencia de la muerte alrededor de los 64 y 60 años respectivamente. El LH se caracteriza por la proliferación de células linfoides y por la presencia de las células grandes atípicas, las células de Reed-Sternberg cuya superficie expresa el antígeno CD30. La OMS ha clasificado el LH en dos categorías (Harris 1999):

- El linfoma de Hodgkin clásico (95 %) que incluye cuatro subtipos histológicos: LH esclerosis nodular (40-70 %), de celularidad mixta (30-50 %), rico en linfocitos y de escasos linfocitos.
- Linfoma de Hodgkin predominantemente linfocítico nodular (5 %).

El tratamiento es guiado por el estadiaje de la enfermedad. 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 con o sin radioterapia (Ansell 2016).

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 ésta (Siegel 2015). 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 (Linch 1993, Schmitz 2002). Así, para estos pacientes, están disponibles diferentes opciones de tratamiento, como la quimioterapia convencional, la quimioterapia de rescate seguida de TDA y el TCH autólogo, la TDA seguido de TCH autólogo, la radioterapia de rescate, el TCH alogénicos, el TPH alogénicos de intensidad reducida, y diferentes opciones de tratamiento no curativas (Kuruvilla 2011).

Sin embargo, algunos pacientes seguirán sufriendo recaídas subsecuentes tras recibir quimioterapias y un TCH autólogo. Las opciones de tratamiento para estos pacientes dependerán del número de recaídas, la naturaleza de los tratamientos previos y la condición física del paciente. En general, con cada recaída, los pacientes tendrán cada vez menores probabilidades de lograr remisión completa sostenida y menores opciones de tratamiento disponibles. En la actualidad no existe un consenso claro de cuáles son las opciones terapéuticas ni el orden de las mismas para los pacientes con recaídas y que hayan recibido un TCH, tampoco existe evidencia clara y rigurosa de las alternativas terapéuticas para estos tipos de pacientes. Es así, que las guías han hecho recomendaciones consensuadas de diferentes combinaciones de agentes

quimioterapéuticos, sin ningún orden de relevancia. Desde que las agencias evaluadoras de medicamentos como la FDA y EMA aprobaron de manera acelerada el uso de brentuximab en el LH recurrente, las guías han incluido también a este agente en sus recomendaciones.

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI ha evaluado previamente brentuximab vedotin para dos indicaciones de LH CD30+ recurrente/refractario a \geq dos líneas de quimioterapia: Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 en pacientes no tributarios a TCH y Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 035-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 en pacientes tributarios de TCH. Ambas evaluaciones no identificaron evidencia que sustente la eficacia clínica de brentuximab vedotin en comparación a la mejor terapia de soporte, por lo que, el uso de brentuximab vedotin no fue aprobado para su uso en estas dos indicaciones dentro de la institución.

Toda la evidencia disponible acerca de brentuximab vedotin en LH CD30+ refractario/recurrente se limitaba a un número limitado de estudios pequeños no controlados, cuyos objetivos principales fueron examinar la actividad anti-tumoral de brentuximab vedotin en términos de la tasa de respuesta objetiva. La tasa de respuesta objetiva es un desenlace subrogado, es decir que por sí solo no representa un beneficio directo al paciente como la prolongación de la vida y mejora de la calidad de vida, sino que indica que el medicamento tiene alguna actividad anti-tumoral y, por tanto, se puede progresar a un estudio de mayor nivel metodológico como los ensayos clínicos aleatorizados y controlados. De manera secundaria se midieron desenlaces de tiempo hasta evento como la SLP y la SG. Además, sin la inclusión de un grupo de control contra el cual contrastar los resultados observados en el grupo de brentuximab vedotin, no es posible deducir alguna información de la eficacia de este medicamento, por lo que, los resultados presentados no constituyen ninguna evidencia de que brentuximab vedotin ofrezca beneficios clínicos superiores al uso de la mejor terapia de soporte.

Así, una nueva solicitud de autorización de uso fue enviada al IETSI para evaluar la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en pacientes con LH CD30+ recurrentes y/o refractarios post trasplante de médula ósea, en comparación a mejor terapia de soporte. En consecuencia, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible respecto a los efectos de beneficio y toxicidad de brentuximab vedotin en comparación a la mejor terapia de soporte en pacientes con linfoma Hodgkin (CD30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Brentuximab vedotin (ADCETRIS®) 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 (Senter 2012). Cada vial contiene 50 mg de brentuximab vedotin 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 tres semanas; esto corresponde a un ciclo. La duración del tratamiento es recomendada hasta por 16 ciclos, o hasta que haya progresión de la enfermedad, o presencia de toxicidades intolerables.

Brentuximab vedotin fue aprobado para su comercialización por la *Food Drug Administration* (FDA) en 2011, posteriormente en 2012 la *European Medicine Agency* (EMA) también aprobó su comercialización. Ambas autorizaciones se realizaron mediante el mecanismo de aprobación rápida. Los usos aprobados en LH CD30+ fueron para: 1) después de falla a TPH autólogo, y 2) después de falla a dos regímenes previos de quimioterapia multiagente en pacientes no candidatos a TPH autólogo. El mecanismo de aprobación rápida 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. Este mecanismo tiene como finalidad otorgarle al paciente un acceso temprano a medicamentos que tengan potencial, mientras que los estudios van verificando y caracterizando el beneficio clínico esperado. La 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.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en el tratamiento del linfoma Hodgkin (CD30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadore: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

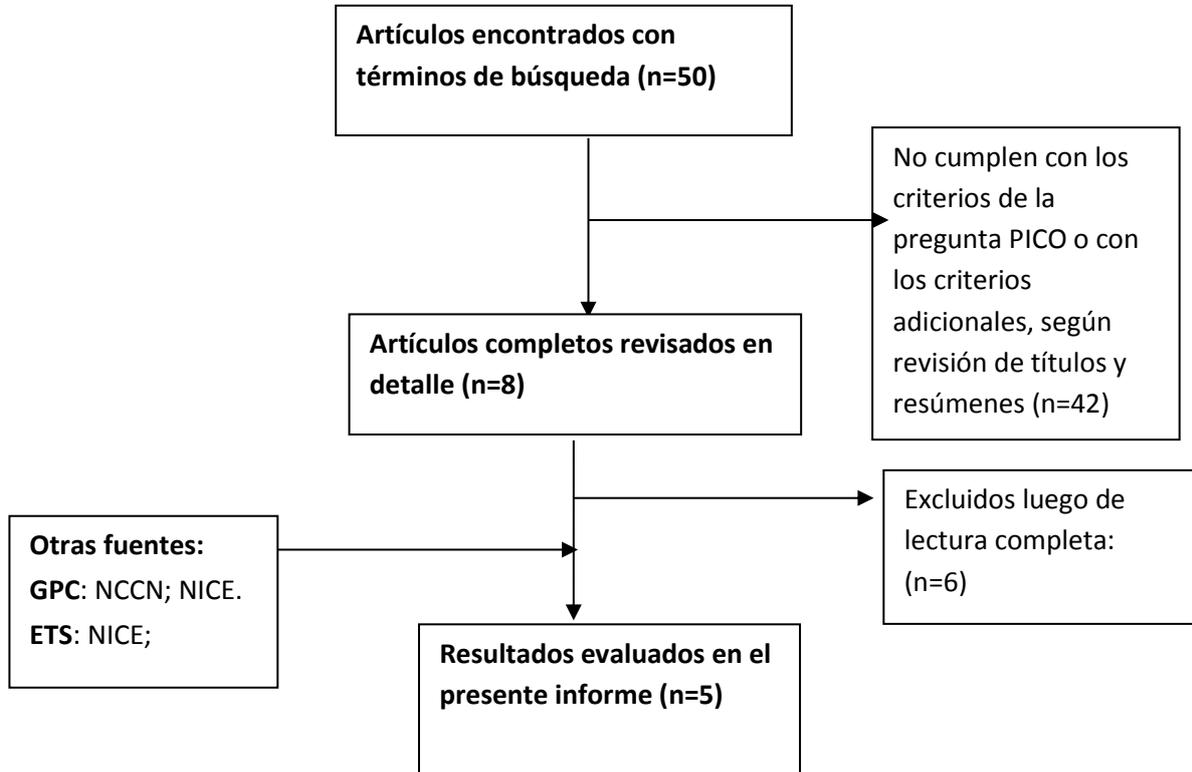
- **Hodgkin Lymphoma**: "hodgkin lymphoma", "hodgkin disease", "refractory", "chemotherapy resistant", "chemotherapy failure", "chemotherapy ineligible", "chemotherapy refractory", "chemotherapy relapsed", "chemotherapy non

responders", "chemotherapy non responsive patients", "chemotherapy nonresponders", "chemotherapy nonresponsive".

- **brentuximab vedotin**: brentuximab OR "brentuximab vedotin" OR adcetris

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de brentuximab vedotin en el tratamiento del linfoma Hodgkin (CD30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea.

Guías de práctica clínica

Documentos incluidos

- ESMO-2014 European Society for Medical Oncology – “Hodgkin’s lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (Eichenauer 2014).
- National Comprehensive Cancer Network 2017. NCCN Guidelines Version 1.2017 Hodgkin Lymphoma.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Documentos incluidos

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) – “Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma” (NICE 2017).

Estudios primarios

Documentos incluidos

- Younes et al., 2012 - Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin’s Lymphoma.
- Chen et al 2016 – “Five-Year Survival Data Demonstrating Durable Responses From a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma”.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

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

En esta guía se recomienda el uso de brentuximab vedotin como una opción de tratamiento en pacientes con LH y que han fallado a un TCH autólogo, en base al estudio de Younes et al., 2012 que mostró una tasa global de respuesta de 75 % con

el uso de brentuximab vedotin. Esta recomendación esta graduada como III B, que significa que la evidencia proviene de estudios de cohorte prospectivos con fuerte o moderada evidencia de eficacia, pero con un beneficio limitado. Alternativamente, esta guía recomienda incluir a los pacientes en ensayos clínicos que investigan nuevos agentes.

Otra opción de tratamiento recomendada es el TCH alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (RIC-aSCT), pero solo para pacientes jóvenes y quimio sensibles en buen estado general que recaen después de quimioterapia de alta dosis y TCH autólogo. Esta recomendación esta graduada como III C que significa que la evidencia proviene de estudios de cohorte prospectivos con insuficiente evidencia de eficacia, o los beneficios no superan los riesgos o las desventajas. Sin embargo, se menciona que el RIC-aSCT no es un manejo estándar en el LH y debe ser realizado en el contexto de un ensayo clínico de investigación.

La recomendación que esta guía hace respecto a brentuximab vedotin no contiene información suficiente de la evaluación de la calidad de la evidencia realizada por el grupo desarrollador de la guía, así como tampoco la correspondencia de la dirección y fuerza de la recomendación con la calidad de la evidencia. Es decir, cuáles fueron los desenlaces que se consideraron claves o secundarios, la evaluación del riesgo de sesgo, la confianza de los resultados de un estudio abierto, sin grupo comparador y el balance riesgo-beneficio. Además, los miembros del panel desarrollador de la guía ESMO tienen conflictos de intereses con el fabricante del medicamento brentuximab vedotin, tal como está descrito en el documento.

National Comprehensive Cancer Network (2017). NCCN Guidelines Version 1.2017 Hodgkin Lymphoma

Esta guía no formula una recomendación específica para la población de interés del presente dictamen. Bajo el título de terapia sistémica para enfermedad refractaria o recurrente se han enumerado opciones de terapia sistémica de segunda línea y subsecuentes. Dentro de la lista de terapéutica subsecuente, se incluyen regímenes combinados disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, como C-MOPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona), everolimus, GCD (gemcitabina, carboplatino, dexametasona), MINE (etoposido, ifosfamida, mesna, mitoxantrona) y mini-BEAM (carmustina, citarabina, etoposido, melfalan).

Aparte de la ausencia de una recomendación clara para los pacientes con LH recurrente/refractario post TCH autólogo, que son la población de interés de este dictamen, esta guía adolece de muchas limitaciones metodológicas que disminuyen su calidad. Así, se puede observar que la sección de discusión, los autores han señalado que aún está en progreso. Las recomendaciones se han formulado en base a consenso de los integrantes de un panel de revisores. Es decir, que no se ha hecho una evaluación crítica de la calidad de la evidencia, que incluya valoración de los

sesgos, limitaciones metodológicas, graduación de los desenlaces en función a su relevancia clínica para el paciente, la consistencia de los estudios y la naturaleza de la evidencia.

Además, se debe mencionar que 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.

Aunque en esta guía se han señalado opciones de quimioterapia sistémica en casos de LH refractaria o recurrente, no queda claro que estén recomendados para pacientes con LHCD30+ recurrente/refractario post TCH autólogo. De manera general, y sin una evaluación crítica de la evidencia, la guía ha descrito opciones terapéuticas que incluyen regímenes múltiples disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence – NICE-2017 “Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma” (NICE 2017)

En esta ETS se recomienda el uso de brentuximab vedotin como una opción de tratamiento de pacientes con LH CD30-positivo y que han recaído o son refractarios después de un TCH autólogo, solo si el fabricante provee brentuximab vedotin al precio acordado con el sistema de salud de Inglaterra.

La evidencia que se consideró fue la derivada del estudio abierto de fase II y de un solo brazo publicada por Younes et al., 2012. El comité evaluador de NICE considero que los desenlaces presentados en el estudio mostraron el efecto anti-tumor de brentuximab vedotin medido como la tasa de respuesta, la cual es clínicamente menos relevante que la sobrevida libre de progresión (SLP). Aunque se concluyó que existía un alto grado de incertidumbre en la evidencia clínica disponible, el comité de NICE decidió tomar en cuenta los comentarios de los expertos clínicos basados en su experiencia y la comparación intra-paciente del fabricante para sugerir que existía un beneficio de brentuximab vedotin sobre la quimioterapia, aunque no se hayan comparado directamente.

El modelo económico se basó en supuestos a partir de evidencia derivada de estudios no aleatorizados y retrospectivos. Existieron incertidumbres en la estimación del riesgo de progresión, el beneficio de brentuximab vedotin en la mortalidad, y el número de ciclos de tratamiento con brentuximab vedotin. El análisis de costo-efectividad era

sensible al valor de la SLP y de la SG de brentuximab vedotin y quimioterapia incluidas en el modelo.

El arreglo comercial del precio de brentuximab vedotin consideraba que el fabricante (Takeda) había acordado con el sistema de salud de Inglaterra un esquema de acceso gestionado al paciente (*managed access agreement*). Este acuerdo comercial reemplazaba a un primer descuento simple (*patient access scheme*). El nuevo acuerdo denominado "*managed Access agreement*" incluye mayores acuerdos comerciales al acuerdo "*patient Access scheme*", lo cuales son confidenciales y no son revelados en el documento.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Younes et al 2012 - Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma

Este estudio abierto de fase II y sin grupo comparador tuvo como objetivo principal examinar la tasa de respuesta objetiva global (ORR) determinado por un grupo independiente en 102 pacientes con LH recurrente o refractario y que habían sido tratados previamente con TCH autólogo.

También se reportaron la SLP, duración de la respuesta, la SG y los eventos adversos. El análisis primario de los datos se realizó después de finalizar las visitas de tratamiento al último paciente, lo cual ocurrió en agosto del 2010. Otro análisis se llevó a cabo en marzo del 2011 para evaluar la durabilidad de la respuesta clínica y la neuropatía periférica.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes ≥ 18 años (≥ 12 años en los Estados Unidos) con LH recurrente o refractario y que había sido tratados previamente con TCH al menos 12 semanas antes de la primera administración de brentuximab vedotin.
- Puntuación en ECOG de 0-1.
- Confirmación histológica de enfermedad CD30 positiva.
- Tumor con fuerte afinidad por fluorodeoxiglucosa (FDG) en PET scan y de tamaño de al menos 1.5 cm en el CT helicoidal, evaluado por el radiólogo del centro.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Tratamiento previo con brentuximab vedotin, TCH autólogo o corticoides ≥ 20 mg/día del equivalente de prednisona durante la semana previa a la primera administración de brentuximab vedotin.
- NYHA clases III o IV de falla cardíaca crónica.
- Enfermedad cerebral o meningitis.

- Infección activa viral, bacteriana o fúngica que requiere tratamiento en las dos semanas previas a la primera administración de brentuximab vedotin.

Todos los pacientes fueron tratados con brentuximab vedotin a la dosis de 1.8 mg/kg, administrado vía endovenosa en 30 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días.

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en el desenlace primario que fue la tasa de respuesta objetiva global. Se planeó reclutar a 100 pacientes para una tasa de ORR del 29 %, lo cual permitía una tasa de exclusión ≤ 20 % con IC 95 %.

La mediana de la edad de los pacientes incluidos fue 31 años (rango 15-77 años). los pacientes estaban en buen estado general (ECOG = 0: 41 % y ECOG=1: 59 %). Todos los pacientes tenían LH CD30+. Al momento del diagnóstico inicial, el 26 % de los pacientes tenían estadio III y el 20 % tenía estadio IV. Los pacientes recibieron un promedio de 3.5 tratamientos de quimioterapia previos, y el 66 % había recibido radioterapia. Todos los pacientes habían recibido al menos un TCH autólogo. El 71 % de los pacientes fue refractario al primer tratamiento, y el 42 % fue refractario al más reciente tratamiento. El fabricante planeó administrar 16 ciclos de brentuximab vedotin, pero el número promedio de ciclos recibidos de brentuximab vedotin fue diez.

Tasa de respuesta objetiva global

Los resultados del primer análisis en agosto del 2010 realizado por el grupo independiente, fue 75 % (76/102 pacientes), incluyendo 34 % con respuesta completa (IC 95 %, 25.2 % - 44.4 %)

Desenlaces secundarios (determinados por el grupo independiente)

En el momento del primer análisis (04/08/2010), la mediana de la SLP fue 25.1 semanas (IC 95 %: 21.9 - 39.1). La mediana de la duración de la respuesta fue de 29 semanas. Para este momento, solo habían fallecido 13 pacientes (13/102, 13 %) y no se alcanzó la mediana de la SG. Para ese momento habían fallecido 28 de 102 pacientes. La sobrevida global a los 12 meses se calculó en 88 % (IC 95 % 83 % - 95 %)

Los resultados después de 12 meses adicionales (agosto 2011) fueron similares a los primeros resultados y son solo informativos. La tasa de respuesta objetiva global fue 75 % (76/102 pacientes). La mediana de la SLP fue 5.6 meses. Para esta fecha, 36 de 102 pacientes fallecieron. La mediana de la SG fue 22.4 meses (IC 95 % 21.7-límite superior no estimable)

Toxicidad

Cincuenta y seis pacientes (55 %) sufrieron de eventos de neuropatía periférica (NP) de cualquier grado de severidad. La NP apareció después de un tiempo promedio de 12.4 semanas después de iniciar el uso de brentuximab vedotin. Veinte pacientes (20 %) discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos; el más común de estos

fue la neuropatía sensorial periférica en nueve pacientes. Entre los 56 pacientes que sufrieron de NP, la resolución de los síntomas se observó en la mitad de ellos. Otros eventos adversos comunes fueron las náuseas (35 %), la fatiga (34 %) y la neutropenia (20 %). La neutropenia fue de alto grado de severidad (≥ 3) en los 20 pacientes. Adicionalmente, 48 pacientes (47 %) tuvieron que retrasar sus dosis debido a eventos adversos, en promedio, estos pacientes retrasaron el 8 % de sus dosis. Los eventos adversos que condujeron frecuentemente al retraso de las dosis fueron la neutropenia (16 %) y la neuropatía sensorial periférica (13 %). Once pacientes (11 %) redujeron las dosis de brentuximab vedotin de 1.8 a 1.2 mg/kg, 10 de ellos debido a neuropatía periférica y un paciente debido a trombocitopenia.

Chen et al 2016 – “Five-Year Survival Data Demonstrating Durable Responses From a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma”

Este fue un reporte breve de los resultados observados tras una mediana de seguimiento de 35.1 meses (rango 1.8-72.9 meses) de los pacientes incluidos en el estudio abierto de fase II publicado por Younes et al 2012.

En este periodo de seguimiento, tres cuartas partes de los pacientes recibieron subsecuentemente otros tratamientos anti cáncer después del uso de brentuximab, aunque los autores no esclarecieron el tiempo promedio tras el cual abandonaron el uso de brentuximab vedotin. De los 102 pacientes, 77 (75%) recibieron uno o varios tratamientos antineoplásicos después de brentuximab vedotin. La mayoría de estos 77 pacientes, (n=56, 73%) recibieron regímenes de múltiples o únicos agentes que se encuentran disponibles en el petitorio de EsSalud, y solo 13 pacientes (17%) pacientes recibieron retratamiento con brentuximab vedotin, diez como agente único y tres como parte de un régimen multiagente. La gran mayoría de los pacientes abandonó el tratamiento con brentuximab vedotin en algún momento no precisado de este periodo para recibir un promedio de tres tratamientos posteriores con agentes disponibles.

Los autores reportaron la tasa de mortalidad, aunque debido a la metodología del estudio deben ser tomados de manera descriptiva. Se reportaron 57 fallecidos (56%) y se estimó una tasa de SG a los 5 años del 41% (IC 95% 31-51) y una tasa de SLP de 22% (IC 95% 13-31). Sin embargo, estos resultados observados no son derivados del uso exclusivo de brentuximab vedotin, considerando que el 75% de los pacientes recibieron otros tratamientos anti cáncer después de discontinuar el uso de brentuximab, y no solo uno, sino un promedio de 3.5 tratamientos. En este reporte también se menciona que 15 pacientes consiguieron RC o recibieron TCH, considerándolos en remisión. Pero lo que no aclaran los autores es que si estos pacientes y cuántos abandonaron en algún momento el uso de brentuximab vedotin para recibir otros medicamentos anti cáncer. Los resultados presentados en este reporte son el resultado de múltiples variables, las cuales, al no estar controladas, no es posible determinar alguna asociación en particular.

Por otro lado, en el último reporte del 2010, el promedio de ciclos recibidos fue diez, en este reciente reporte no mencionan cual fue el promedio de ciclos recibidos durante este periodo de seguimiento posterior, ni el tiempo promedio después del cual los pacientes abandonaron el tratamiento con brentuximab vedotin para recibir otros tratamientos, principalmente quimioterapia. Con estos datos, no se puede aclarar cuáles son los beneficios del uso de brentuximab vedotin sobre la quimioterapia en pacientes con LH CD30+, que recurren o son refractarios post TCH.

Respecto a la toxicidad, se sabe que para el análisis del 2010 (Younes et al., 2012) el 20 % de los pacientes discontinuaron el tratamiento con brentuximab vedotin, pero los autores en este reporte a mayor plazo de seguimiento, no especifican cuantos pacientes más interrumpieron el uso de brentuximab vedotin, solo se limitan a describir el desenlace de los 56 pacientes que sufrieron este EA calculado en el análisis del 2010, implicando que durante este periodo de seguimiento no aparecieron más casos de NP, lo cual resulta inverosímil. De los 56 pacientes (55 % de los pacientes reclutados) que sufrieron NP, los autores mencionan que 41 lograron resolución completa de la afección neurológica y 8 pacientes reportaron alguna mejora. De los 15 pacientes que permanecían con NP, 11 pacientes tenían NP de grado de severidad 1 y cuatro pacientes con grado de severidad 2. Respecto a los pacientes que lograron resolución completa de la NP, este nuevo reporte, 21 pacientes adicionales lograron mejora. Sin embargo, no se reporta cuantos de los pacientes discontinuaron el tratamiento, lo cual tiene implicancias para conseguir la resolución de la NP.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta noviembre 2017, con relación al uso de brentuximab vedotin en pacientes con linfoma Hodgkin (CD30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea autólogo. La búsqueda sistemática no identificó evidencia adicional a la incluida en los dictámenes previos de este medicamento para el LH CD30+ recurrente/refractario a ≥ 2 líneas de quimioterapia y tributarios a TCH: 1) Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 035-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 para tributarios de TCH, y 2) Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 para no tributarios a TCH. Así, para responder a la pregunta PICO planteada en este dictamen se han incluido las GPC desarrolladas por ESMO (2014) y por NCCN (2017); una ETS desarrollada por NICE, un ensayo de fase II abierto y sin grupo control (Younes et al., 2012), y un reporte breve describiendo el seguimiento a mayor plazo de los pacientes incluidos en el estudio de Younes et al., 2012. Este estudio fue el único en el que se basaron las recomendaciones de las guías mencionadas y de ETS desarrollada por NICE.

Brentuximab vedotin ha sido evaluado en pacientes con LH CD30+ con recaída/recurrencia post TCH, únicamente en un ensayo pequeño de fase II, abierto y sin grupo comparador (Younes et al., 2012), cuyo objetivo primario era examinar la tasa de respuesta global. En este estudio se incluyeron a 102 pacientes con un rango amplio de edad (15-77 años) y en buen estado general (ECOG 0-1). Todos habían recibido un TCH y fallaron a un promedio de 3.5 regímenes de quimioterapia previas. Los resultados de la TRO del primer análisis (agosto del 2010) realizado por el grupo independiente, fue 75 % (76/102 pacientes), incluyendo 34 % con respuesta completa (IC 95 %, 25.2 % - 44.4 %). Los resultados después de 12 meses adicionales (agosto 2011) fueron similares a los primeros resultados y son solo informativos. La tasa de respuesta objetiva global fue 75 % (76/102 pacientes). La mediana de la SLP fue 5.6 meses. Para esta fecha, 36 de 102 pacientes fallecieron (35 %), y no se había alcanzado la mediana de la SG.

Respecto a las reacciones adversas, la neuropatía periférica (NP) fue el evento adverso más común entre los pacientes, siendo motivo importante de disminución de la dosis, retrasos en los ciclos y discontinuación del uso de brentuximab vedotin. Cincuenta y seis pacientes (55%) sufrieron de eventos de neuropatía periférica (NP) de cualquier grado de severidad, provocando que el 20 % de los pacientes discontinuaran el tratamiento. La mitad de los afectados lograron la remisión completa de los síntomas de la NP. Otros eventos adversos comunes fueron la náusea (35 %), la fatiga (34 %) y la neutropenia (20 %). La neutropenia fue de alto grado de severidad (≥ 3) en los 20 pacientes. Por otro lado, de los 16 ciclos que el fabricante planeo administrar, solo se administraron en promedio diez, esto se traduce en que se desconoce el número de ciclos necesario y que hubo poca tolerancia del medicamento.

Se debe tener en cuenta que los resultados provenientes de un ensayo de fase II, abierto, pequeño y sin grupo de comparación, deben ser considerados como preliminares, debido a la insuficiente rigurosidad del estudio. En un ensayo de fase II, solo se requiere que el desenlace primario represente algún tipo de actividad como la tasa de respuesta objetiva, tal como se describió en el estudio de Younes et al., en el cual el cálculo de la muestra se basó en este desenlace. De manera adicional se calcularon los desenlaces de tiempo hasta evento como la SLP y la SG. Además, 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. Tras los resultados de un estudio de fase II, se requiere continuar la investigación de la eficacia clínica de un agente en un estudio aleatorizado controlado con mejor terapia de soporte y en el que se incluyan desenlaces de relevancia clínica como la SG y la calidad de vida. Debido a estos problemas en los ensayos de fase II, sus resultados son aún inciertos y carecen de robustez.

Otro estudio reportó los resultados de los pacientes incluidos en el estudio de Younes et al., tras una mediana de seguimiento de 35.1 meses, periodo en el que la mayoría de los pacientes (75%) recibieron uno o varios tratamientos anti cáncer después de discontinuar el uso de brentuximab vedotin. En este periodo de seguimiento, 77 de 102 pacientes recibieron un promedio de 3.5 tratamientos anti cáncer después de brentuximab vedotin, la mayoría de ellos (n=56, 73 %) recibieron regímenes de múltiples o únicos agentes disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. La tasa de SG reportada a los 5 años fue de 41 %. Es de notar que esta tasa pertenece a una cohorte, en la que las dos terceras partes de los pacientes recibieron varios tratamientos antineoplásicos después de interrumpir el uso de brentuximab vedotin, con lo cual lo observado no puede ser atribuido únicamente al efecto de brentuximab.

Respecto a los efectos tóxicos de brentuximab vedotin y teniendo en cuenta que la NP es el evento adverso más frecuente con brentuximab vedotin, el reporte de Chen et al., resulta impreciso. Considerando que se trata de un estudio de mayor tiempo de seguimiento, los autores solo se limitaron a describir a los 56 pacientes afectados con NP reportados anteriormente en la publicación por Younes et al., implicando que no aparecieron más casos de NP en este mayor tiempo de seguimiento, lo cual resulta inverosímil. Además, no especificaron el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento durante este periodo, las razones de la interrupción, ni el promedio de ciclos administrados. En conclusión, este estudio no aporta evidencia relevante respecto a la eficacia relativa, ni del perfil de toxicidad de brentuximab vedotin en la población de interés.

Brentuximab vedotin fue aprobado de manera acelerada por la FDA y de manera condicional por la EMA en base a un solo estudio de fase II, sin grupo comparador y sin evidencia de que muestre un efecto en la prolongación de la vida o mejora de su calidad. Las agencias reguladoras de medicamentos tienen implementado unas vías de autorización que divergen de las vías tradicionales, por no exigir evidencia rigurosa

en desenlaces clínicos relevantes como el aumento de la sobrevida global o mejora de la calidad de vida. La justificación de tales aprobaciones es hacer rápidamente disponibles medicamentos que se presume ofrecen un beneficio para enfermedades serias o debilitantes sin alternativas de tratamiento disponibles, tal como es el caso de la población de interés de este dictamen, que son pacientes recurrentes/refractarios post TCH autólogo, con menores opciones terapéuticas subsecuentes. Así, la EMA otorga autorizaciones de comercialización “condicionales” con poca información y se requiere que los fabricantes generen evidencia adicional en el periodo post comercialización (Official Journal of the European Union). Por otro lado, la FDA otorga aprobaciones “aceleradas” en base a desenlaces subrogados o sustitutos (FDA. Accelerated Approval Program). Un desenlace subrogado se refiere a un marcador como una prueba de laboratorio, una imagen radiográfica, un signo físico u otra medida que se supone predice un beneficio clínico, pero no es un beneficio clínico directo. Asimismo, la FDA solicita a los fabricantes a realizar estudios posteriores para confirmar el beneficio clínico anticipado.

Pero, información disponible pone de manifiesto que estos mecanismos de aprobación anticipada solo están haciendo disponibles medicamentos costosos, con un perfil tóxico alto o poco claro, y cuyo beneficio en desenlaces clínicos relevantes como la prolongación y mejora de la vida permanecen inciertos. Una revisión sistemática realizada Davis et al., 2017 (Davis 2017) reveló que desde el 2009 al 2013, la EMA aprobó el uso de 48 medicamentos anticancerígenos para 68 indicaciones. De estas, ocho indicaciones (12 %) fueron aprobadas en base a un estudio sin grupo comparador, dentro de las cuales están incluidas las tres indicaciones para brentuximab, en LH y ALCL. En el momento de la aprobación de comercialización, había una prolongación significativa en la sobrevida solo en 24 de las 68 indicaciones (35 %). Asimismo, al momento de la aprobación comercial, había mejora de la calidad de vida solo en siete de las 68 indicaciones (10 %). Esto se traduce en que se aprobaron 44 indicaciones (65 %) sin evidencia de ganancia en la sobrevida en el momento de la autorización de comercialización, dentro de las cuales se encuentra las tres indicaciones de brentuximab vedotin. De todas las indicaciones de medicamentos anti-cáncer que la EMA aprobó para su comercialización, solo la tercera parte de ellas contaban con evidencia de un beneficio en la SG, y solo la décima parte de ellas tenían evidencia de un beneficio en la calidad de vida.

En esta misma revisión de Davis et al., 2017 se destaca que tras un importante periodo post autorización de comercialización, se aportó con evidencia de beneficio en desenlaces clínicamente relevantes solo para un pequeño número de indicaciones. De las 44 indicaciones para las cuales no había evidencia de ganancia en la sobrevida en el momento de su autorización de comercialización, en el periodo subsecuente posterior a la comercialización (mediana de 5.4 años de seguimiento) hubo evidencia de extensión de la vida en tres (7 %) y beneficio en la calidad de vida en cinco (11 %) indicaciones. Así, del total de las 68 indicaciones de tratamientos para el cáncer que la EMA aprobó, y con una mediana de 5.4 años de seguimiento, solamente 35 (51 %)

mostraron una mejora significativa en la supervivencia o la calidad de vida, mientras que 33 (49 %) permanecen siendo inciertos respecto a su potencial beneficio clínico relevante.

Hasta la fecha, desde su aprobación hace seis años, no existe evidencia de que brentuximab vedotin mejore la vida en tiempo y calidad de vida, debido a que no ha sido evaluado para estos desenlaces, por lo que el potencial beneficio clínico que se consideró derivarían a partir de un desenlace sustituto como la tasa de respuesta, no ha sido verificado. La falta de estudios que evalúen el efecto de brentuximab vedotin en la supervivencia o calidad de vida no permite saber si ofrece o no beneficios clínicos relevantes. Esta falta de información significa que se estaría recomendando medicamentos que no tienen ningún impacto en prolongar la vida o mejorar su calidad, como es el caso de brentuximab vedotin para casos de LH recurrente/refractario post TCH.

El mismo panorama se observa en las aprobaciones que otorga la FDA. Una revisión de Kim et al., (Kim 2015) muestra que la mayoría de las aprobaciones de los nuevos medicamentos para el cáncer se hacen en base a un desenlace subrogado, como la tasa de respuesta objetiva o la SLP, los cuales tienen una pobre correlación con la supervivencia global (Prasad 2015), y que muchos de estos medicamentos permanecen sin brindar evidencia respecto a su beneficio directo en la supervivencia (Faubert 2014). En el reporte de Kim et al se señala que desde 2008 al 2012, la FDA aprobó 36 de 54 medicamentos (67 %) en base a subrogados como la tasa de respuesta objetiva (TRO). La aprobación se dio en base a subrogados para todas las 15 aprobaciones aceleradas (100 %) y en 21 de 39 aprobaciones tradicionales (54 %). La medida principal de eficacia fue la tasa de respuesta evaluada por medio del tamaño o volumen del tumor en 19 de 36 aprobaciones (53 %), mientras que la SLP fue citada como la base para 17 de 36 aprobaciones (47 %). Con lo cual, la FDA otorgó aprobaciones aceptando como medidas de eficacia a un subrogado en todas las aprobaciones aceleradas, y en un poco más de la mitad de las aprobaciones tradicionales.

Así, con una mediana de 4.4 años de seguimiento, de los 36 medicamentos aprobados sin evidencia de beneficio en la SG, solo cinco medicamentos mostraron subsecuentemente mejorar la SG por medio de estudios aleatorizados. En ese pequeño subgrupo, solo uno pertenecía al grupo de las 15 aprobaciones aceleradas y cuatro al de las 21 aprobaciones tradicionales. Además, se reportó que durante este periodo 18 medicamentos fallaron en mostrar una mejora en la SG (en 6 de 15 aprobaciones aceleradas y en 12 de 21 aprobaciones tradicionales) como desenlaces primarios o secundarios. Estos resultados significan que tras un periodo importante de estar en venta al público los medicamentos aprobados en base a subrogados, solo el 14 % (n=5) de estos medicamentos demostraron algún efecto en desenlaces clínicamente relevantes, la mitad de ellos (n=18) no demostraron ningún beneficio en la SG en estudios posteriores y 36 % (n=13) medicamentos continúan siendo inciertos

si ofrecen algún efecto en la SG, debido a que aún permanecen sin ser evaluados (en 8 de 15 aprobaciones aceleradas y en 5 de 21 aprobaciones tradicionales).

Estos resultados sugieren que las agencias reguladoras de medicamentos como la EMA y FDA podrían estar aprobando muchos medicamentos tóxicos y costosos que no aumentan o mejoran la vida. A pesar de especificar en sus programas de aprobación rápida el requerimiento a los fabricantes de conducir mayores estudios que esclarezcan los reales efectos en desenlaces relevantes, se observa una escasez del cumplimiento de este requerimiento por parte de los fabricantes. Esto conduce a una aceptación inadecuada de estudios preliminares e inciertos en la toma de decisiones que implican la utilización de recursos limitados para medicamentos que podrían estar dañando a los pacientes sin ofrecer evidencia de un beneficio claro en prolongar la vida o mejorar su calidad.

VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible respecto a los efectos de beneficio y toxicidad de brentuximab vedotin en comparación a la mejor terapia de soporte en pacientes con linfoma Hodgkin (CD30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea.
- La búsqueda sistemática no identificó evidencia adicional a la incluida en los dictámenes previos de este medicamento para el LH CD30+ recurrente/refractario (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 035-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 y Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017).
- Brentuximab vedotin ha sido evaluado en pacientes con LH CD30+ con recaída/recurrencia post TCH, únicamente en un ensayo pequeño de fase II, abierto y sin grupo comparador, cuyo objetivo primario era examinar la tasa de respuesta global, de manera secundaria se evaluaron la SLP y la SG. La tasa de respuesta objetiva global fue 75 %, la mediana de la SLP fue 5.6 meses y para cuando se hizo el análisis (2011) 36 de 102 pacientes fallecieron (35 %).
- Posteriormente, se publicó un reporte breve que describió los resultados del seguimiento a mayor plazo (mediana: 35.1 meses) de los 102 pacientes incluidos en el estudio de Younes et al., 2012. Durante este periodo de observación, las tres cuartas partes de los pacientes descontinuaron en algún momento el uso de brentuximab vedotin, para recibir subsecuentemente una media de 3.5 tratamientos anti cáncer. La mayoría de estos medicamentos posteriores al uso de brentuximab vedotin fueron regímenes de quimioterapia combinadas o de agente únicos, disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Por tanto, la tasa de sobrevida reportada a los 5 años en promedio fue de 41 % resultado de múltiples intervenciones, incluyendo quimioterapia disponible.
- Respecto a los efectos tóxicos, Younes et al., reportaron que la quinta parte de los pacientes descontinuaron el tratamiento con brentuximab vedotin debido a eventos adversos, principalmente a la neuropatía periférica. La cuarta parte de los pacientes tuvieron EA serios. Los EA más comunes de grado ≥ 3 reportados en el 55 % de los pacientes fueron: neutropenia (20 %), neuropatía sensitiva periférica (8 %), trombocitopenia (8 %) y anemia (6 %). Entre los 56 pacientes que sufrieron de NP, la resolución de los síntomas se observó en 20 pacientes (36 %) durante el primer análisis realizado en agosto del 2010. No se realizó un análisis de la toxicidad con brentuximab vedotin en los 12 meses adicionales.

- Por otro lado, teniendo en cuenta que la NP es el evento adverso más frecuente con brentuximab vedotin, el reporte de Chen et al., resulta impreciso. Considerando que se trata de un estudio de mayor tiempo de seguimiento, los autores solo se limitaron a describir a los 56 pacientes afectados con NP reportados anteriormente en la publicación por Younes et al., implicando que no aparecieron más casos de NP en este mayor tiempo de seguimiento, lo cual resulta inverosímil. Además, no especificaron el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento durante este periodo, las razones de la interrupción, ni el promedio de ciclos administrados. En conclusión, este estudio no aporta evidencia importante respecto a la eficacia relativa, ni la toxicidad de brentuximab vedotin en la población de interés.
- Brentuximab vedotin constituye uno de muchos medicamentos que las agencias reguladoras de medicamentos aprobaron por medio de mecanismos rápidos y en base a un estudio abierto de fase II, sin grupo comparador y en el que el desenlace primario fue la tasa de respuesta objetiva. A pesar de que estas aprobaciones requieren que los fabricantes realicen estudios posteriores a fin de demostrar sus efectos en prolongar o mejorar la vida, no se ha identificado algún estudio al respecto. Aparte del estudio de Younes et al., 2012, existe publicado un reporte breve descriptivo que no aporta con ninguna evidencia de eficacia clínica de brentuximab vedotin.
- Una revisión sistemática de las aprobaciones de usos de medicamentos en oncología por la EMA en el periodo 2009-2013, reveló que los medicamentos ingresan al mercado para ser comercializados sin evidencia de beneficio en la sobrevida o en la calidad de vida. No había evidencia de aumento de la sobrevida en el 65 % de las indicaciones aprobadas. Después de un mínimo de 3.3 años de estar en el mercado, de las 44 indicaciones sin evidencia, solo la mitad de ellas aportaron información de beneficio en la sobrevida o calidad de vida, significando que se siguen administrando medicamentos a los pacientes cuyo beneficio en la sobrevida o calidad de vida permanecen inciertos.
- De igual manera, el mismo panorama se observa con las aprobaciones que la FDA otorga a los nuevos medicamentos para el cáncer. Durante un periodo aproximado de cuatro años, la FDA aprobó 36 de 54 medicamentos (67 %) en base a subrogados como la TRO, la duración de la RO y la SLP, y tras varios años de estar siendo comercializados, solo 5 medicamentos (14 %) demostraron ofrecer una ganancia en la sobrevida. Esto se traduce en que una gran proporción de estas aprobaciones en base a subrogados (31 medicamentos de 36, 86 %) no ofrecen un beneficio en la sobrevida. El 50 % de estos medicamentos (18 de 36) ha fallado en ofrecer ganancias en la sobrevida y el 36 % (13 de 36) permanecen sin ser evaluados para demostrar

sus efectos en la SG. Desde el 2008, la FDA ha aprobado una alta proporción de medicamentos anti cancerígenos en base a subrogados y que han fallado posteriormente en mostrar un beneficio en la sobrevida, sugiriendo que se están haciendo disponibles medicamentos costosos o tóxicos y sin efecto real en desenlaces clínicamente relevantes como la extensión de la vida.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI no aprueba el uso de brentuximab vedotin en el tratamiento de pacientes con linfoma Hodgkin (CD30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea.

VII. RECOMENDACIONES

Hasta la actualidad, no existe un consenso en los tratamientos para pacientes con LH recurrente/refractario post TCH. Las guías consultadas no son consistentes en sus recomendaciones o son poco claras para este tipo de pacientes, tampoco existe evidencia clara y rigurosa de las alternativas terapéuticas para estos tipos de pacientes. Sin embargo, se ha observado en el estudio observacional de mayor plazo que describe a los pacientes del estudio de Younes et al., el uso de quimioterapia, de agentes únicos o combinados, después de recaer con el uso de brentuximab vedotin. Esto evidencia que hasta el momento no existe un manejo estándar, consecuencia de la falta de evidencia, y esta debe ser individualizada en base al número de tratamientos anteriores, respuesta lograda y tolerabilidad de cada paciente.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol.* 1999 Dec;10(12):1419-32.
2. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016 Jun;91(4):434–42.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
4. 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.
5. 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.
6. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011;117(16).
7. 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.
8. 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.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. 2017.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Brentuximab Vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma. Technology Appraisal Guidance. 2017.

11. 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.
12. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016 Sep 22;128(12):1562-6.
13. Official Journal of the European Union. Commission Regulation (EC) No. 507/2006, of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council, 2006.
14. FDA. Accelerated Approval Program. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/healthprofessionals/ucm313768.htm>
15. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017 Oct 4;359: j4530.
16. Kim C, Prasad V. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1992-4.
17. Fauber J. FDA approves cancer drugs without proof they're extending lives. *Milwaukee Sentinel*. October 26, 2014. <http://www.jsonline.com/watchdog/watchdogreports/fda-approves-cancer-drugs-without-proof-theyre-extending-lives-b99348000z1-280437692.html>
18. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1389-1398.
19. FDA Approval for Bevacizumab. Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer in Combination with Chemotherapy. Disponible en <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-bevacizumab#Anchor-Metastati-43353>
20. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The strength of association between surrogate end points and survival in oncology: a systematic review of trial-level meta-analyses. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1389-1398.