



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.º 012-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE BRENTUXIMAB EN PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES CON DISEMINACIÓN EXTRACUTÁNEA, PROGRESIVO O REFRACTARIO A AL MENOS UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA

**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

Marzo, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Celina Herrera Cunti – Médico Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de brentuximab en pacientes adultos con linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes con diseminación extracutánea, progresivo o refractario a al menos una línea de quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

BV	Brentuximab vedotina
CHOP	Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
DEC	Diseminación extracutánea
DLP	Desórdenes linfoproliferativos CD30+
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECL	Enfermedad cutánea localizada
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IgG1	Inmunoglobulina G1
LCCT	Linfoma cutáneo de células T
LCPCG	Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
MA	Meta-análisis
MF	Micosis fungoide
MMAE	Monomethyl auristatin E
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RC	Respuesta completa
RS	Revisión sistemática
QT	Quimioterapia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TRO	Tasa de respuesta objetiva
TRO4	Tasa de respuesta objetiva de 4 meses de duración

CONTENIDO

<u>I.</u>	<u>RESUMEN EJECUTIVO</u>	6
<u>II.</u>	<u>INTRODUCCIÓN</u>	10
<u>A.</u>	<u>ANTECEDENTES</u>	10
<u>B.</u>	<u>ASPECTOS GENERALES</u>	11
<u>C.</u>	<u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BRENTUXIMAB</u>	14
<u>III.</u>	<u>METODOLOGÍA</u>	16
<u>A.</u>	<u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	16
<u>B.</u>	<u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	16
<u>C.</u>	<u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS</u>	17
<u>IV.</u>	<u>RESULTADOS</u>	18
<u>A.</u>	<u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	19
<u>B.</u>	<u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	20
<u>i.</u>	<u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	20
<u>ii.</u>	<u>ENSAYOS CLÍNICOS</u>	23
<u>V.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	32
<u>VI.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	35
<u>VII.</u>	<u>RECOMENDACIONES</u>	37
<u>VIII.</u>	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	38
<u>IX.</u>	<u>MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	41

I.

RESUMEN EJECUTIVO

- Los linfomas cutáneos primarios de células T (LCCT) son un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides de células T que se originan en la piel. La entidad más frecuente es la micosis fungoide (MF), seguida de los desórdenes linfoproliferativos CD30+, que incluye al linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPCG). Se desconoce la frecuencia de LCPCG, pero en general representa un 9 % de todos los LCCT. En Perú, en un estudio llevado a cabo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud en el 2008, se reportó que de una cohorte de 67 pacientes con LCCT, dos de ellos presentaron LCPCG. La sobrevida global (SG) del LCPCG a los cinco años es del 90 %. Y alrededor del 10 % de los casos de LCPCG se presentan o cursan con diseminación extracutánea (DEC), en su mayoría a los ganglios linfáticos regionales y en menor frecuencia, a otros órganos.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con quimioterapia sistémica (QT) con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (QT CHOP), metotrexato, interferón alfa, y QT con gemcitabina, doxorubicina y platinos para el tratamiento de los pacientes con LCPCG y DEC. En general, CHOP es la terapia de primera línea, y luego de progresión o enfermedad refractaria, se elige de forma subsecuente cualquiera de los otros medicamentos mencionados. Metotrexato es el más comúnmente usado en pacientes con LCPCG y DEC luego de progresión o refractariedad a tratamiento previo (QT CHOP y/o QT con otros agentes citotóxicos).
- En el año 2017 y 2018, la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA), respectivamente, aprobaron el uso de brentuximab vedotina (BV) para el tratamiento de pacientes con LCPCG que hayan recibido terapia sistémica previa. En ese sentido, se solicitó al IETSI evaluar la eficacia y seguridad del uso de BV, con el fin de valorar si representa una alternativa terapéutica que podría ofrecer un beneficio adicional a metotrexato en el tratamiento de pacientes adultos con LCPCG y DEC, progresivo o refractario a al menos una línea de quimioterapia, en términos de SG, calidad de vida, tasa de respuesta objetiva (TRO), sobrevida libre de progresión (SLP) y eventos adversos (EA).
- A partir de la búsqueda sistemática de la literatura llevada a cabo hasta enero de 2019, se incluyeron dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de Estados Unidos, y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de Europa, y un ensayo clínico aleatorizado

(ECA) fase III, como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO. No se identificaron evaluaciones de tecnologías sanitarias o revisiones sistemáticas que hayan evaluado BV en la población de interés del presente dictamen.

- La GPC de la NCCN recomienda que los pacientes con LCPCG y DEC, con progresión o refractariedad al tratamiento primario, deben usar alguna otra alternativa que no haya sido previamente utilizada (BV de preferencia, y metotrexato, QT CHOP o interferón alfa como alternativas). Es decir, para la población de la pregunta PICO, los tratamientos recomendados en la GPC de la NCCN son BV y metotrexato. Mientras tanto, la GPC de la ESMO recomienda BV y QT con múltiples agentes para el tratamiento de pacientes con LCPCG y DEC. Sin embargo, esta GPC no precisa recomendaciones para pacientes que han progresado o presentan refractariedad de la pregunta PICO. Las recomendaciones de ambas GPC en relación a BV están basadas en el ECA pivotal ALCANZA, el cual fue incluido como evidencia indirecta para ayudar a responder la pregunta PICO de interés del presente dictamen.
- El ECA ALCANZA es un estudio de etiqueta abierta de fase III, multicéntrico, financiado por el fabricante de BV, Millennium Pharmaceuticals, Inc. El ECA ALCANZA comparó BV con terapia estándar de elección del investigador (i. e. metotrexato o bexaroteno) en 128 pacientes adultos con LCCT CD30 + (i. e. LCPCG y MF CD30+) que habían recibido al menos una línea de terapia sistémica previa (i. e. de una a cuatro líneas). Sin embargo, sólo incluyó a un 8.5 % de pacientes con LCPCG y DEC tanto ganglionar como sistémica, los cuales son la población de interés del presente dictamen.
- Respecto a la pregunta PICO de interés, el ECA ALCANZA no ha reportado a la fecha resultados de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente tales como la SG, ni a la calidad de vida, en la población específica de pacientes con LCPCG, ni LCPCG y DEC. Esto se debe a que el estudio no tuvo dentro de sus objetivos la evaluación de la SG; y los resultados de calidad de vida se presentaron de manera conjunta para toda la población del estudio (incluidos los pacientes con MF CD30+), los cuales no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes totales de las escalas medidas entre los grupos de tratamiento. Entre los resultados al momento disponibles, específicamente para los pacientes con LCPCG, se encontraron diferencias entre los tratamientos en la tasa de respuesta objetiva a los 4 meses (TRO4) (12/16, 75 % vs 3/15, 20 %, diferencia de 55.0 %, IC 95 % 19.7 – 80.4, p no reportado) y en la SLP (6/16, 37.5 % vs 19/15, 60 %; 27.5 meses vs 5.3 meses; HR=0.25, IC 95 % 0.08 – 0.79, p no reportado). Y para los pacientes con LCPCG y DEC específicamente, la TRO4 se

presentó en 4/7 y 0/4 pacientes en los grupos asignados a BV y terapia estándar, respectivamente. No se reportaron los resultados de SLP para este subgrupo de pacientes. Es de notar que en este estudio se realizaron múltiples comparaciones sin el debido ajuste estadístico y que los resultados obtenidos para la población de interés provienen de un subgrupo de pacientes con un tamaño de muestra pequeño. Todo esto incrementa los errores tipo I y II. Asimismo, al ser un análisis de subgrupo se pierde la asignación aleatoria hacia los grupos de intervención. Por último, dado que el ECA ALCANZA tuvo un diseño de etiqueta abierta y siendo que la evaluación de los desenlaces blandos o subjetivos, como TRO4 y SLP, quedaron a criterio del investigador, existe un elevado riesgo de sesgo de medición (o sesgo de información) en la evaluación de éstos desenlaces. Todo lo mencionado previamente compromete de manera importante la validez de los resultados observados.

- Otra limitación relevante está referida a que, a la fecha, se desconoce en qué medida, en el caso de los linfomas cutáneos, los efectos que se observan en los desenlaces subrogados TRO4 y SLP son predictores de un beneficio en los desenlaces de relevancia clínica para los pacientes como la SG y la calidad de vida. Por lo tanto, se desconoce la relevancia clínica de los resultados de eficacia de BV reportados en el ECA ALCANZA en nuestra población de interés.
- Respecto al análisis de la seguridad del ECA ALCANZA, en la población en la que se evaluaron los EA (66 en el grupo BV y 62 en el grupo terapia estándar), no se encontraron diferencias entre BV y terapia estándar respecto a la proporción de EA serios (28.8 % vs 29.0 %), EA totales (95.5 % vs 90.3 %), EA de grado 3 y 4 (41 % vs 47 %, RR 0.82, IC 95 % 0.65 – 1.04, $p = 0.12$, calculado por el Equipo Técnico del IETSI) y total de fallecidos (mortalidad) (24 % vs 23 %, RR = 1.07, IC 95 % 0.57 – 2.01, $p = 0.82$, calculado por el Equipo Técnico del IETSI) al final del estudio. Los EA más frecuentemente reportados con BV incluyen la neuropatía periférica y los EA gastrointestinales (e. g. náuseas, vómitos, diarrea). Por otro lado, BV, comparado con la terapia estándar, triplicó el riesgo de discontinuación del estudio a causa de EA con resultados estadísticamente significativos (24 % vs 8 %; RR 3.0, IC 95 % 1.17 – 7.71, $p = 0.022$, calculado por el Equipo Técnico del IETSI). Asimismo, se reportaron un total de cuatro muertes durante el tratamiento con BV (debido a progresión de enfermedad, sepsis, embolismo pulmonar y lisis tumoral), mientras que no se informó si hubo muertes durante el tratamiento con la terapia estándar.
- En conclusión, existe una incertidumbre alrededor del balance riesgo-beneficio de BV, en comparación a metotrexato. Esto, debido a que no se ha evaluado

desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como SG o calidad de vida en la población de interés del presente dictamen. Asimismo, los resultados obtenidos del ECA ALCANZA como la TRO4 o la SLP presentan varias limitaciones cuales le restan validez a lo observado. A lo mencionado previamente se le suma un perfil de seguridad de BV con mayor riesgo de presentar discontinuación del tratamiento por EA. En ese sentido, no existen argumentos técnicos que justifiquen la recomendación de BV en la población de la pregunta PICO, siendo además que es un medicamento de alto costo (costo total de S/ 803,520.00 por paciente) y que existe una alternativa disponible en el Petitorio Farmacológico, como es metotrexato, el cual es recomendado en las GPC internacionales y cuenta con amplia experiencia de uso en la institución.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de BV para el manejo de los pacientes adultos con LCPCG y DEC, progresivo o refractario a al menos una línea de quimioterapia.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de brentuximab vedotina (BV), comparado con metotrexato, para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPCG) y diseminación extracutánea ganglionar (DEC), progresivo o refractario a al menos una línea de quimioterapia. Así, el Dr. Brady Beltrán Gárate, médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico BV según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Pacientes con linfoma anaplásico cutáneo que ha fallado a dos líneas de quimioterapia.
I	Brentuximab EV cada 3 semanas
C	No hay comparador disponible en EsSalud
O	1. Sobrevida libre de progresión 2. Tasa de respuesta objetiva (ORR4) 3. Sobrevida global

*EV: vía endovenosa

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con la médica hematóloga Dra. Celina Herrera Cunti y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. Además, se facilitaron comunicaciones con el Dr. Brady Beltrán Gárate, médico oncólogo que presentó la solicitud al IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad de la paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto permitió que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones.

Luego de las diferentes reuniones se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con los especialistas

P	Pacientes adultos con linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes y diseminación extracutánea, progresivo o refractario [†] a al menos una línea de quimioterapia [‡] .
I	Brentuximab
C	Metotrexato*
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida global** 2. Calidad de vida 3. Eventos adversos 4. Sobrevida libre de progresión*** 5. Tasa de respuesta objetiva****

[†] Progresión constituye un tumor con evidencia de crecimiento, expansión, o diseminación, en los exámenes disponibles. La enfermedad refractaria constituye un tumor con fracaso para lograr al menos una respuesta parcial con la terapia más reciente (enfermedad que no responde al tratamiento).

[‡] Excluye pacientes con progresión o refractariedad a metotrexato.

* No se incluyó interferón alfa como comparador dado que es considerado en la institución como mejor terapia de soporte paliativo.

** Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta que el paciente fallece por cualquier causa.

*** Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta progresión del tumor o muerte, cualquiera que ocurra primero.

**** Proporción de pacientes con una reducción del tamaño del tumor de una cantidad predefinida y por un período mínimo de tiempo.

B. ASPECTOS GENERALES

Los linfomas son neoplasias del sistema linfático. Se dividen en los linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin (LNH). Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) son un subgrupo de LNH que afectan la piel, en la que existe un crecimiento descontrolado de los linfocitos T de localización primariamente cutánea. Los LCCT tienen una tasa de incidencia anual de 7.5 por millón de habitantes en los Estados Unidos (Korgavkar, Xiong, y Weinstock 2013). Dentro del subgrupo de pacientes con LCCT, se distinguen varios subtipos en relación a los marcadores presentes en la membrana celular de los linfocitos atípicos (Sokołowska-Wojdyło, Olek-Hrab, y Ruckemann-Dziurdzińska 2015). Así, mediante el uso del marcador CD30, la Organización Mundial de la Salud reconoce el subtipo de desórdenes linfoproliferativos (DLP) CD30+, el cual se clasifica a su vez en dos entidades: la papulosis linfomatoide y el linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPCG)(Swerdlow et al. 2016). Los DLP CD30+ causan cerca el 25 % al 30 % de todos los LCCT, y representan la segunda entidad más frecuente de LCCT luego de la micosis fungoide (MF). La mayoría de los pacientes con DLP CD30+ tienen una evolución

indolente, con un excelente pronóstico. Sin embargo, el 30 % de ellos presentan progresión de enfermedad, con una mortalidad cercana al 8 % (Calzado-Villarreal, Polo-Rodríguez, y Ortiz-Romero 2010).

Particularmente, el LCPCG es un subtipo de DLP CD30+ que afecta fundamentalmente a pacientes de edad avanzada. Se caracteriza por producir nódulos o tumores cutáneos grandes con tendencia a la ulceración, aislados o múltiples, de crecimiento lento y distribución localizada o multifocal. Se desconoce la prevalencia del LCPCG, pero representa cerca del 9 % de todos los LCCT, con una proporción hombre mujer de 3:2 (Orphanet 2014). En Perú, en un estudio llevado a cabo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud, se reportó que de una cohorte de 67 pacientes con LCCT, dos de ellos presentaron LCPCG (Bletrán Gárate et al. 2008).

Para definir histológicamente al LCPCG se necesita evidenciar, en los estudios de inmunohistoquímica de la biopsia de piel, una expresión del CD30+ en más del 75 % de las células neoplásicas, además de una pérdida variable de los antígenos CD2, CD3 o CD5, y una falta de expresión del antígeno epitelial de membrana y del CD15. Además, son necesarias pruebas adicionales como exámenes de sangre y de imágenes para diferenciar las formas cutáneas de las extracutáneas (Brown, Fernandez-Pol, y Kim 2017).

En su evolución, el LCPCG presenta diseminación extracutánea (DEC) en el 10 % de los casos, y son los ganglios linfáticos del cuello, axila e ingle los sitios de mayor afectación, aunque puede haber diseminación extraganglionar o sistémica. Los síntomas generales normalmente están presentes en los casos de DEC, e incluyen pérdida del apetito, pérdida de peso, fatiga y sudoración nocturna (síntomas B) (Sauder, O'Malley, y LeBoeuf 2017). En general, los pacientes con LCPCG presentan una tasa de supervivencia a los cinco años de alrededor del 90 %. Se desconocen los datos pronóstico de los pacientes con LCPCG y DEC (Bekkenk et al. 2000; Liu et al. 2003).

El tratamiento del LCPCG depende de la extensión de la enfermedad. En términos generales, el LCPCG y DEC puede tratarse con alguno de los siguientes esquemas del grupo terapia sistémica primaria: metotrexato, interferón alfa, quimioterapia (QT) con múltiples agentes (i.e. ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona [CHOP]), o BV. En todos los casos se puede asociar radioterapia en el sitio del tumor primario con intención curativa o paliativa. Además, en caso de recaída o recurrencia¹, se puede mantener el mismo tratamiento sistémico primario si se observa algún beneficio clínico. Por otro lado, se debe elegir otro tratamiento sistémico primario si no hay ningún tipo de

¹ Cáncer o tumor que ha recurrido después de lograr una respuesta con la terapia más reciente, generalmente después de un período de tiempo durante el cual no se pudo detectar el cáncer. El cáncer puede regresar al mismo lugar que el tumor original (primario) o a otro lugar en el cuerpo (metastásico) (NCI 2019).

respuesta (refractario²), o si se evidencia sólo una respuesta parcial³ al régimen inicial. Si existe enfermedad refractaria o intolerancia a todos los esquemas del grupo de terapia sistémica primaria, se recomienda la terapia sistémica categoría C de MF (e. g. gemcitabina, doxorubicina, platinos)(NCCN 2018).

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con los siguientes tratamientos sistémicos para LCPCG: QT CHOP, metotrexato, interferón alfa, gemcitabina, doxorubicina y platinos. Generalmente, la primera línea de tratamiento suele ser QT CHOP; y la segunda línea metotrexato o QT con los otros agentes citotóxicos (i. e. gemcitabina, doxorubicina, platinos). Dichos medicamentos pueden usarse de forma secuencial en la enfermedad progresiva o refractaria al tratamiento sistémico de primera línea. En general, la QT con CHOP, como tratamiento sistémico de primera línea, alcanza una respuesta completa del 88 %, pero la recurrencia puede ocurrir hasta en un 62.5 % de pacientes. Los datos de respuesta con otros agentes son limitados (Sauder, O'Malley, y LeBoeuf 2017).

Si bien, en EsSalud, metotrexato es el agente estándar para el tratamiento de pacientes con LCPCG y DEC con enfermedad progresiva o refractaria a al menos una línea de quimioterapia (i. e. QT CHOP y/o QT con otros agentes citotóxicos), BV ha sido propuesto como una alternativa de tratamiento que podría ofrecer un beneficio adicional a metotrexato. Por ello, se solicitó al IETSI la evaluación de BV como una tecnología que **podría presentar un mejor** perfil de eficacia y seguridad que metotrexato, en los pacientes que por sus características específicas son candidatos a recibirla.

En tal sentido, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de BV, comparado con metotrexato, en pacientes con LCPCG y DEG, progresivo o refractario a al menos una línea de quimioterapia.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BRENTUXIMAB

² Cáncer que fracasa en lograr al menos una respuesta parcial con la terapia más reciente, es decir, que no responde al tratamiento. El cáncer puede ser resistente al comienzo del tratamiento o puede volverse resistente durante el tratamiento. También se llama cáncer resistente (NCI 2019).

³ Evidencia de disminución en el tamaño de un tumor, o en la extensión del cáncer en el cuerpo, en respuesta al tratamiento. También se llama remisión parcial (NCI 2019).

BV es un anticuerpo conjugado, el cual está formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD30 (IgG1), unido de forma covalente a MMAE (*monomethyl auristatin E*), un agente anti-microtúbulos. Este anticuerpo conjugado es producido mediante tecnología ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. Es elaborado por la compañía farmacéutica Millennium Pharmaceuticals, Inc. ®. Se comercializa con el nombre de Adcetris ®, y sus derechos de comerciales le pertenecen a *Seattle Genetics* ® en Estados Unidos y Canadá, y a *Takeda Group* ® para el resto del mundo.

La actividad antineoplásica de BV, según datos no clínicos, se debería a la unión del conjugado a las células que expresan el receptor CD30, seguido de la liberación del MMAE al espacio intracelular. La unión del MMAE a la tubulina dentro de las células neoplásicas alteraría la red de microtúbulos, generando interrupción del ciclo celular y por consiguiente muerte celular (FDA 2018).

Estudios preliminares mostraron que BV puede producir una respuesta de hasta el 100 % en pacientes con LCPCG, pero con una alta prevalencia de eventos adversos (EA), especialmente neuropatía periférica (83 %) (Duvic et al. 2015). Posteriormente, tanto en marzo del 2017 y en agosto del 2018, *Food and Drug Administration (FDA)* (FDA 2018) y *European Medicines Agency (EMA)* (EMA 2018), respectivamente, aprobaron Adcetris para el tratamiento de pacientes con LCPCG que hayan recibido terapia sistémica previa, basados en el ensayo clínico aleatorizado ALCANZA (Prince, Kim, et al. 2017).

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), BV está aprobado para su uso en Perú, con fecha de vencimiento al 15 de octubre del 2020 con registro sanitario BE01027. Tiene fabricación italiana y es distribuida en el Perú por *Takeda S.R.L.* ®. Adcetris viene en vial de 50 mg de uso intravenoso (PERUDIS 2018).

La dosis de BV recomendada para el tratamiento de LCPCG y DEC, con progresión a al menos una línea de quimioterapia, es de 1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada tres semanas, hasta por 16 ciclos (FDA 2018).

Su uso concomitante con bleomicina está contraindicado debido a toxicidad pulmonar. Los EA más frecuentes (>20 %) son neutropenia, anemia, neuropatía sensorial periférica, náuseas, fatiga, constipación, diarrea, vómitos y pirexia. Por ello, los pacientes que reciben BV deben ser monitorizados para neuropatía periférica, anafilaxis, toxicidad hematológica, infecciones serias y oportunistas, síndrome de lisis tumoral, toxicidad hepática, toxicidad pulmonar, reacciones cutáneas serias, complicaciones gastrointestinales, toxicidad embriológica y fetal.

BV, y, específicamente MMAE, sufre metabolismo hepático a través de las enzimas CYP3A4/5. Por ello, interacciona con otros medicamentos que son sustrato de la misma enzima (e. g. ketoconazol y rifampicina), y necesita ajuste de dosis en pacientes con hepatopatía moderada y severa, y en pacientes con compromiso renal severo.

En el Perú, el costo de adquisición de BV es de aproximadamente S/ 16,740.00 por un vial de 50 mg. Considerando el precio de adquisición de cada ampolla, con la dosis de 1.8 mg/kg cada tres semanas, para el tratamiento de un paciente de 70 kg, se necesitaría en promedio tres viales por paciente por dosis, por lo que el costo por dosis o ciclo de tratamiento ascendería a S/ 50,220.00 por paciente, y el costo anual (16 ciclos) a S/ 803,520.00 por paciente⁴.

⁴ Precios sugeridos por parte de Takeda S.R.L., representante de *Takeda Group* ® en Perú.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de BV, comparado con metotrexato, para pacientes con LCPCG y DEC, progresivo o refractario a al menos una línea de quimioterapia. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed y en Cochrane Library. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Haute Autorité de Santé* (HAS) y la *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) y el Ministerio de Salud del Perú (MINSa). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en cáncer, tales como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Perú, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *American Society of Clinical Oncology*, *American Cancer Society*, *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *Association for Cancer Physicians*, *Association of European Cancer Leagues*, *Cancer Australia*, *Cancer Council Australia*, *Canadian Cancer Society* y *Health Canada*. Asimismo, para disminuir el sesgo de publicación, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados en la página web www.clinicaltrials.gov, que respondan a la pregunta PICO del dictamen.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

En la búsqueda de información se utilizaron los siguientes términos Mesh⁵ y términos libres:

Población de interés: "Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell" (término Mesh), "Primary Cutaneous CD30 positive Large T Cell Lymphoma", "Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma".

⁵ Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

Intervención: "Brentuximab vedotin" (término Mesh suplementario), "Adcetris".

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal como se presenta en el flujograma en la sección IV. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica y fecha de búsqueda se describen en las tablas 1 a 4 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

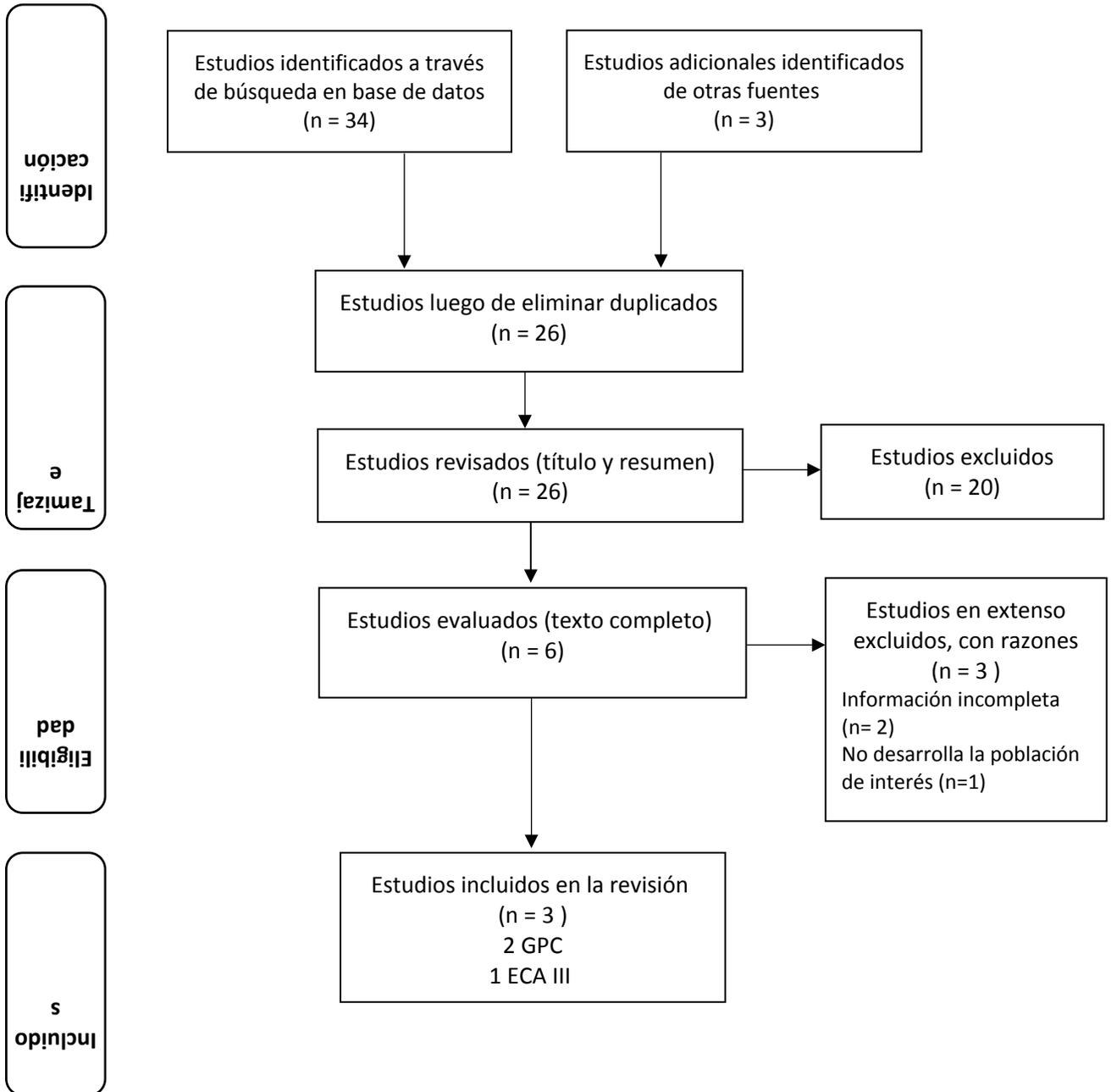
En general, tanto la búsqueda sistemática, así como la selección de los estudios, se llevaron a cabo por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de forma ciega y por separado. Específicamente, los registros obtenidos luego de la búsqueda en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importadas al programa de gestión de referencias *EndNote™ X9* (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) donde se fusionaron, para luego eliminar los duplicados. Después se generó un archivo con la extensión «*Refman RIS*», el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). En dicho aplicativo, se realizó la evaluación de los títulos y resúmenes de los registros, y se seleccionó aquellos que guardaban relación con la pregunta PICO validada para su evaluación a texto completo.

En la selección de estudios se priorizaron las RS, MA, ECA de fase III, ETS y GPC que permitan responder a la pregunta PICO validada. La búsqueda estuvo limitada a las publicaciones dentro de los últimos tres años.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 21 de noviembre del 2018.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



Abreviaturas: n=número; RS: revisión sistemática; GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Primary Cutaneous Lymphomas (Version 1.2019 – November 21, 2018) (NCCN 2018).
- European Society for Medical Oncology (ESMO) - Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (ESMO 2018).

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Sociedad Argentina de Hematología (SAH) - Linfomas. Guías de Diagnóstico y Tratamiento (2017)(SAH 2017). Se excluyó la guía de SAH dado que, en la sección de linfomas cutáneos, no se mencionan recomendaciones específicas de tratamiento para el LCPCG.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

No se encontró ninguna ETS que haya evaluado BV para los pacientes con LCPCG. El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)(NICE 2017) del Reino Unido está actualmente en proceso de evaluación de BV para los LCCT CD30+, que incluiría recomendaciones para el LCPCG, con probable fecha de publicación en mayo del 2019. Por otro lado, el *Scottish Medicines Consortium* (SMC)(SMC 2018) de Escocia refiere que, dado que la empresa que la manufactura BV no ha solicitado su evaluación, éste medicamento no cuenta con aprobación de uso para pacientes con LCPCG en su sistema sanitario.

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Prince et al., 2017 - Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial (Prince, Kim, et al. 2017).

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Prince et al., (2017) - Patient-reported outcomes and quality of life in patients with cutaneous T cell lymphoma: results from the phase 3 ALCANZA study (Prince, R. Dummer, et al. 2017).
- Horwitz et al., (2017) - Updated analyses of the international, open-label, randomized, phase 3 alcanza study: longer-term evidence for superiority of brentuximab vedotin versus methotrexate or bexarotene for CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)(Horwitz et al. 2017).

Los estudios mencionados corresponden a posters presentados en conferencias de Hematología. No pueden ser evaluados en extenso dado que contienen información incompleta. La información de ambos posters está incluida en el estudio de Prince, et al., 2017, evaluado en extenso en el presente dictamen.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

-
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Primary Cutaneous Lymphomas (Version 1.2019 – November 21, 2018)(NCCN 2018)

Ésta es una guía sobre el manejo de los linfomas cutáneos primarios realizada por la NCCN en los Estados Unidos. La guía de la NCCN realiza recomendaciones clasificadas en cuatro categorías, según la evidencia científica y el consenso del panel de miembros

de la NCCN. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización (<https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>). Para asignar el nivel de evidencia de una recomendación se considera la calidad, cantidad y consistencia de la información disponible, la cual queda al voto de los panelistas para determinar, finalmente, la categoría de recomendación de la NCCN⁶.

La GPC de NCCN recomienda la terapia sistémica primaria para el tratamiento de pacientes con LCPCG y DEC. Dentro del grupo de terapia sistémica primaria, recomienda varias opciones de tratamiento: BV, metotrexato y QT CHOP (las tres con categoría 2A), e interferón alfa (categoría 3), indicando además que la terapia sistémica de elección o preferida es BV (categoría 2A). Asimismo, la NCCN refiere que, cuando existe respuesta parcial, refractariedad o intolerancia a alguno de los medicamentos del grupo de terapia sistémica primaria, se escoge otro medicamento del mismo grupo que no haya recibido anteriormente. Además, agrega que generalmente, cuando hay recaída, el LCPCG responde bien al mismo tratamiento. Finalmente, la GPC de la NCCN recomienda la radioterapia local como alternativa terapéutica en todas las fases, tanto en monoterapia o en adyuvancia⁷, con intención curativa o paliativa (categoría 2A).

Las recomendaciones de la GPC de la NCCN en relación a BV se sustentaron en los resultados del ECA fase III ALCANZA, el cual se comenta más adelante en el presente dictamen. Los panelistas argumentaron que ECA ALCANZA mostró que los pacientes con LCPCG asignados a BV alcanzaron una mayor tasa de respuesta objetiva (TRO) de más de cuatro meses de duración (TRO4) y una mayor proporción de respuesta completa (RC) que los pacientes que recibieron terapia estándar de elección del investigador (i. e. metotrexato o bexaroteno). Por otro lado, recalcaron que, debido a la alta tasa de neuropatía sensorial grado 1 o 2 que se presentaron en los pacientes asignados a BV (83 %), se necesitan más estudios para optimizar la dosis y así minimizar la incidencia de este EA.

En conclusión, para la población de pregunta PICO, los tratamientos recomendados en la GPC de la NCCN son BV y metotrexato, ambas clasificadas con la misma categoría de recomendación. Sin embargo, la NCCN argumenta una preferencia por el tratamiento con

⁶ Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada;

Categoría 2A: Según las pruebas de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada;

Categoría 2B: según la evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada;

Categoría 3: En función de cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de la NCCN en cuanto a que la intervención es apropiada.

⁷ Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de que el cáncer vuelva.

BV en base a los resultados del estudio ALCANZA, el cual, como se detalla más adelante, presenta limitaciones metodológicas que amenazan la validez interna del estudio y que cuestionan la extrapolación de sus resultados a nuestra población de interés.

Dentro de las limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE 2009), se encontró una falta de información acerca de los criterios para seleccionar la evidencia y formular las recomendaciones, y una falta de una revisión por expertos externos antes de su publicación. Además, algunos de los miembros del panel que elaboraron la guía declararon presentar conflicto de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de *Seattle Genetics*®, empresa que comercializa BV en Estados Unidos y Canadá.

European Society for Medical Oncology (ESMO) - Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (ESMO 2018)

La GPC para el manejo los linfomas cutáneos primarios de ESMO se desarrolla de acuerdo a los procedimientos estandarizados disponibles en la página web www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology. Esta guía utilizó el sistema de graduación de *Infectious Diseases Society of America*⁸ para clasificar el nivel de la evidencia y el grado de las recomendaciones.

En los casos de LCPCG y DEC, la GPC de la ESMO recomienda BV (II, B) y QT sistémica con múltiples agentes (no refieren cuáles) (no tienen nivel de evidencia ni grado de recomendación). La ESMO no precisa si alguno de los tratamientos es de primera elección, o cuál es el esquema luego de progresión o enfermedad refractaria a una línea de tratamiento sistémico.

Cabe mencionar que la GPC de la ESMO recomienda BV basado en el ECA fase III ALCANZA, el cual se analiza más adelante en el presente dictamen. Los panelistas

⁸ Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos.

Grados de recomendación de la A, a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales. D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.

argumentaron que, según el ECA ALCANZA, BV mostró mejores resultados respecto a TRO4 y RC, en comparación con terapia de elección del investigador (metotrexato o bexaroteno) en los pacientes con LCCT CD30+.

En conclusión, la GPC de ESMO no hace recomendaciones precisas para la población específica de la pregunta PICO. Asimismo, no se precisa las líneas de tratamiento previas a BV, qué agentes se pueden utilizar como QT sistémica (no mencionan a metotrexato como una opción), ni los esquemas de tratamiento luego de progresión o enfermedad refractaria.

Dentro de las limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE 2009), se encontró que la revisión externa por pares se realizó de forma anónima, las recomendaciones no fueron claras y precisas respecto a la población de interés del presente dictamen, ni tampoco se describieron los efectos secundarios y los riesgos de los tratamientos propuestos. Además, algunos de los panelistas declararon presentar conflicto de interés dado que recibieron estipendios por parte de la empresa farmacéutica que comercializa BV en Europa, *Takeda Group*®.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS

Prince et al., 2017 - Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial (Prince, Kim, et al. 2017)

El estudio ALCANZA es un ECA multicéntrico, de etiqueta abierta, de fase III financiado por el laboratorio *Millennium Pharmaceuticals, Inc.*, fabricante de BV fue incluido como evidencia indirecta para derivar las conclusiones del presente dictamen. El ECA ALCANZA tuvo como objetivo el comparar la eficacia y seguridad de BV frente a la terapia estándar de elección del investigador (i. e. metotrexato o bexaroteno) para el tratamiento de pacientes con LCCT CD30+ con tratamiento previo.

Los criterios de selección fueron pacientes adultos con MF CD30+ que habían recibido al menos una terapia previa sistémica, y pacientes adultos con LCPCG CD30+ que hayan recibido al menos una terapia previa sistémica o radioterapia, ambos con buena funcionalidad (ECOG⁹ 0 a 2). Los autores consideraron el diagnóstico histológico de CD30+ si en una o más biopsias de piel el marcador CD30 se encontraba positivo en más del 10 % de las células tumorales del infiltrado linfóide. Se excluyeron a los pacientes con

⁹ ECOG: del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*, es una escala que mide el estado funcional el cual incluye niveles del 0 al 5, y un mayor valor indica mayor incapacidad.

progresión tanto a metotrexato y bexaroteno. La aleatorización a los tratamientos se realizó en una razón 1:1, y se estratificó según el diagnóstico de entrada (i. e. MF CD30+ o LCPCG). Los tratamientos asignados fueron 16 ciclos de BV, con ciclos cada 3 semanas de 1.8 mg/kg; o terapia estándar de elección del investigador que incluía metotrexato oral de 5 a 50 mg semanales hasta por 48 semanas, y bexaroteno oral diario con dosis blanco de 300 mg/m² hasta por 48 semanas. Se permitió ajustar la dosis según la presentación de EA. Los tratamientos se descontinuaron cuando se evidenció progresión de enfermedad o toxicidad severa. También se permitió el uso de terapias subsecuentes después de la progresión a la medicación del estudio.

El ECA ALCANZA estudió como desenlace primario la tasa de pacientes que alcanzaron una respuesta objetiva (TRO)¹⁰ de al menos cuatro meses de duración (TRO4), y entre los desenlaces secundarios de interés la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta completa (RC), SLP, calidad de vida, EA, y la inmunogenicidad de BV. Cabe resaltar que no evaluaron dentro de sus desenlaces a la SG. Para evaluar la TRO4 se analizó el puntaje de respuesta global usando escalas aprobadas por la *International Society of Cutaneous Lymphomas* y la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*. El puntaje incluye la escala mSWAT que evalúa los aspectos dermatológicos; el análisis radiológico, la cual evalúa la invasión ganglionar y/o visceral; y el análisis patológico para evaluar el conteo de células malignas de Sézary en sangre en los pacientes con MF. El desenlace SLP se evaluó utilizando tanto los criterios EMA¹¹ como FDA¹².

La calidad de vida se evaluó utilizando la escala Skindex-29, la cual mide tres dimensiones (i. e. síntomas cutáneos, emociones y funcionalidad) en una escala del 0 al 100 (a más puntaje, mayor sintomatología y peor calidad de vida); y la escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) que evalúa la funcionalidad de los pacientes incluidos (a más puntaje, mejor calidad de vida). Estas escalas de calidad de vida se evaluaron antes que los pacientes reciban los tratamientos asignados en cada ciclo par de sus visitas, al final del tratamiento, y durante el seguimiento post-tratamiento. Por un lado, la escala FACT-G es usada específicamente para enfermedades neoplásicas (King MT, 2014). Por otro lado, la escala Skindex-29 es específica para las enfermedades

¹⁰ TRO se define como la proporción de pacientes que presentan una reducción del tamaño del tumor de una cantidad predefinida y/o desaparición completa del tumor por un período mínimo de tiempo.

¹¹ Según la EMA, la SLP se evalúa realizando conteo de todos los eventos a pesar de dos o más faltas a los controles o si inicia terapia subsecuente. La SLP la definen como el tiempo que ocurre desde la aleatorización hasta lo que ocurra primero, progresión o muerte. Se usaron los criterios dermatológicos, radiológicos y patológicos para evaluar progresión.

¹² Según la FDA, la SLP se evalúa excluyendo a los pacientes que faltaron al último control o iniciaron terapia subsecuente. Definen SLP como el tiempo desde aleatorización hasta progresión objetiva del tumor o muerte, cualquiera que ocurra primero. Se usaron los criterios dermatológicos, radiológicos y patológicos para evaluar progresión.

cutáneas (Chren 2012). Además, cada dominio de la escala Skindex-29 es evaluado por separado, pero en la interpretación se deben considerar los resultados tanto en conjunto como por separado. A la fecha, no se cuenta con evidencia que brinde información sobre los puntajes que reflejan un cambio clínico significativo en la calidad de vida cuando se usa este instrumento en múltiples evaluaciones a lo largo del tiempo (Both et al. 2007, Prinsen et al. 2010).

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se consideró un poder del 90 % para detectar un 30 % de mejora del TRO4 entre los dos grupos de tratamientos (70 % en el grupo BV vs 40 % en el grupo de terapia estándar), utilizando el estadístico chi-cuadrado con un alfa bilateral de 0.05 y una tasa de abandono del 10 %. Asimismo, se llevó a cabo un análisis jerárquico de los desenlaces secundarios clave luego de evaluar la TRO4. Sin embargo, no se realizó un debido ajuste del alfa para múltiples comparaciones, ya que, luego de asignar un peso de forma arbitraria de 0.2 para la SLP, 0.1 para el dominio de síntomas de la escala Skindex-29 de calidad de vida, y de 0.7 para la RC, siguiendo el procedimiento de Holm. No se indicó si este ajuste fue pre especificado o *ad-hoc*, y tampoco se mostraron los niveles de significancia (alfa) ajustados correspondientes a estos desenlaces secundarios.

El análisis de la eficacia (TRO4 y SLP) se realizó con la población de intención de tratar (ITT) (64 vs 64), y los EA en los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento asignado (66 vs 62). Los resultados de calidad de vida con la escala Skindex-29 se evaluaron inicialmente en 55/64 y 45/64 pacientes del grupo BV y terapia estándar, respectivamente. Posteriormente, se perdió un buen número de pacientes durante la evaluación de este instrumento, dado que solo permanecieron en el análisis 20/64 y 17/64 pacientes, respectivamente, al finalizar el seguimiento.

Resultados

Luego de una mediana de 22.9 meses (IC 95 % 18.4 – 26.1) de seguimiento, se incluyeron 64 en el grupo BV y 64 en el grupo terapia estándar de elección del investigador (total de 128 pacientes de población ITT). De ellos, 97 (76 %) tenían MF CD30+; y 31 (24 %) tenían LCPCG. Del grupo de pacientes con LCPCG, se incluyeron tanto a los pacientes con enfermedad cutánea localizada (ECL) (20/128 pacientes, 15.5 % del total), así como a los pacientes con DEC (11/128, 8.5 % del total). Del subgrupo de pacientes con LCPCG y DEC, 7 (7/128, 5.4 % del total) fueron asignados al grupo BV, y 4 (4/128, 12.9 %) al grupo terapia estándar. Los pacientes incluidos tuvieron entre 1 y 4 líneas de tratamiento sistémico previo. No se reportaron cuáles tratamientos, ni cuántos correspondían a recaída o recurrencia, progresión o refractariedad. Treinta y ocho (59.4 %) pacientes en el grupo de BV y 47 (73.4 %) pacientes en el grupo de la terapia

estándar recibieron terapia subsecuente luego de progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

A continuación, se reportan los resultados para los desenlaces contemplados en la pregunta PICO. Los desenlaces de eficacia se reportan en los pacientes con LCPCG y con LCPCG y DEC (éste último es la población de interés del presente dictamen). Cuando esta información no estaba disponible, se reportaban los hallazgos para la población total.

Sobrevida global (SG)

No se reportó ningún dato relacionado a SG en el ECA ALCANZA (no fue parte de los objetivos del estudio).

Tasa de respuesta objetiva total y a los 4 meses (TRO y TRO4)

Para el subgrupo de pacientes con LCPCG, aquellos asignados a BV (12/16, 75 %) tuvieron una mayor TRO4 que aquellos asignados a terapia estándar (3/15, 20 %), lo que resultó en una diferencia absoluta del 55.0 % (IC 95 % 19.7 – 80.4, valor de p no reportado). En cuanto al TRO, los resultados fueron similares a los de TRO4 (12/16, 75 % vs 5/15, 33 %). En el análisis crudo, luego de 22.9 meses de seguimiento, BV aumentó el riesgo de presentar una TRO4 en comparación con terapia estándar (75 % vs 20 %; RR 3.75, IC 95 % 1.31 – 10.73, p = 0.014)¹³.

Específicamente para la población con LCPCG y DEC, los pacientes asignados a BV, comparados con el grupo terapia estándar, tuvieron una mayor proporción de TRO4 (4/7, 57 % vs 0/4, 0 %) y TRO (4/7, 57 % vs 0/4, 0 %). Sin embargo, el análisis crudo, luego de 22.9 meses de seguimiento, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre BV y terapia estándar respecto a la TRO4 (57 % vs 0 %; RR 5.6, IC 95 % 0.37 – 83.67, p = 0.209)¹⁴.

Sobrevida libre de progresión (SLP)

No se reportaron los resultados de SLP de los pacientes con LCPCG y DEC. Para el subgrupo de pacientes con LCPCG, la mediana de SLP fue de 27.5 meses en el grupo BV (6/16, 37.5 %) y de 5.3 meses en el grupo terapia estándar (9/15, 60 %), resultando en una diferencia de 22.2 meses (HR=0.25, IC 95 % 0.08 – 0.79, valor del p no reportado). Sin embargo, el análisis crudo de los datos mostró que, en los pacientes LCPCG, luego de 22.9 meses de seguimiento, no se detectaron diferencias estadísticamente

¹³ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.

¹⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.

significativas respecto a la SLP entre el grupo BV y terapia estándar (RR 0.6, IC 95 % 0.29 – 1.33, $p = 0.222$)¹⁵.

Calidad de vida

No se reportaron los resultados de calidad de vida para el subgrupo de pacientes con LCPCG, ni con LCPCG y DEC. En la población total del estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, al comparar BV con terapia estándar, en los resultados del puntaje total de las escalas Skindex-29 (-20.05, desviación estándar [DE] 17.4 vs -8.6, DE 13.3) y FACT-G (3.27, DE 14.1 vs 3.24, DE 15.7) al final del estudio.

Eventos Adversos (EA)

La población en la que se evaluaron los EA correspondió a aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento evaluado (66 en el grupo BV y 62 en el grupo terapia estándar). Los pacientes asignados a BV, frente a terapia estándar (i. e. metotrexato y bexaroteno), tuvieron una similar proporción de EA totales (63/66, 95.5 % vs 56/62, 90.3 %), EA serios (19/66, 28.8 % vs 18/62, 29.0 %), y total de fallecidos (mortalidad) (16/66, 24 % vs 14/62, 23 %) al final del estudio. Asimismo, a pesar que se reportó una menor proporción de EA severos (grado 3 y 4) a favor de BV, en comparación con terapia estándar (27/66, 41 % vs 29/62, 47 %), esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (RR 0.82, IC 95 % 0.65 – 1.04, $p = 0.12$).

Aunque no se reportaron diferencias entre ambos tratamientos en los EA totales, EA serios, EA severos y la mortalidad al final del estudio, se observó que BV, comparado con la terapia estándar, triplicó el riesgo de discontinuación del estudio a causa de EA, diferencia que fue estadísticamente significativa (16/66, 24 % vs 5/62, 8 %; RR 3.0, IC 95 % 1.17 – 7.71, $p = 0.022$)¹⁶.

Asimismo, el estudio reportó que ocurrieron cuatro muertes durante el tratamiento con BV o hasta 30 días de la última dosis. No se reportó si hubo muertes durante el tratamiento con terapia estándar. De las muertes ocurridas durante el tratamiento con BV, los autores atribuyeron que tres fueron por causas no relacionadas al tratamiento (uno por progresión de enfermedad, uno por sepsis y uno por embolismo pulmonar) y solo uno a causa del tratamiento (síndrome de lisis tumoral).

Los EA más frecuentes en el grupo BV fueron la neuropatía periférica (44/66, 67 %), y de ellos la neuropatía sensorial periférica (30/66, 45 %); además de náusea (24/66, 36 %),

¹⁵ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.

¹⁶ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.

diarrea (19/66, 29 %) y fatiga (19/66, 29 %). Mientras tanto, en el grupo terapia estándar, los EA más frecuentes con metotrexato fueron pirexia (7/25, 28 %) y fatiga (5/25, 20 %).

Análisis crítico

El ECA ALCANZA no responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen. En primer lugar, la población del estudio no fue representativa de nuestra población de interés, que son los pacientes con LCPCG y DEC luego de progresión o refractariedad a al menos una línea de quimioterapia. Es decir, de la población total del estudio, solo 11/128 (8.5 %) pacientes tenían LCPCG y DEC tanto ganglionar como sistémica. El resto de pacientes tenían diagnóstico de MF CD30+ (n=97/128, 76 %) o LCPCG con enfermedad cutánea localizada (ECL) (20/128, 15.5 %). Además, se desconoce las líneas de tratamiento sistémico previos que recibieron los pacientes, y qué proporción de ellos presentó progresión, enfermedad refractaria o recaída. Por otro lado, el comparador terapia estándar incluyó el análisis conjunto de dos medicamentos (metotrexato y bexaroteno), siendo sólo uno de ellos (metotrexato) de interés para el presente dictamen. El otro comparador (bexaroteno) no se encuentra disponible en EsSalud.

El ECA ALCANZA no mostró ningún beneficio relacionado a la SG, ni a la calidad de vida en la población total del estudio, ni en la población de interés. Ello debido a que el estudio no tuvo dentro de sus objetivos la evaluación de la SG. Y, respecto a la calidad de vida, presentaron los resultados para toda la población, incluidos los pacientes con MF CD30+, pero no se mostraron los resultados para el subgrupo de pacientes con LCPCG, y con LCPCG y DEC. Es más, en la población total del estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados del puntaje total de las escalas Skindex-29 y FACT-G, las cuales fueron usadas para evaluar la calidad de vida. En consecuencia, no está claro el beneficio clínico de BV, comparado con metotrexato, en términos de desenlaces finales y clínicamente relevantes como la SG y la calidad de vida en la población de la pregunta PICO.

Por otro lado, dicho estudio si ha mostrado diferencias entre BV y la terapia estándar en los desenlaces subrogados TRO4, TRO y SLP para el grupo de pacientes con LCPCG y con LCPCG y DEC. Para el subgrupo de pacientes con LCPCG y DEC (población de interés del presente dictamen), la TRO4 fue de 4/7 pacientes en el grupo asignado a BV y 0/4 pacientes en el grupo asignado a la terapia estándar. Los resultados de SLP no se informaron para este subgrupo. Sin embargo, cabe resaltar que existieron algunas limitaciones que afectaron la fiabilidad y la validez interna de los resultados de TRO4, TRO y SLP. Primeramente, el estudio tuvo un importante riesgo de error aleatorio debido

a que se realizaron múltiples comparaciones para diversos subgrupos (i. e., diagnóstico de MF CD30+ o LCPCG), pero se desconoce si la corrección del alfa para múltiples comparaciones fue pre especificada o *ad-hoc*, y si consideró estos subgrupos para dicho ajuste. Asimismo, considerando el diseño de etiqueta abierta, y el uso de desenlaces blandos o subjetivos que quedaron a criterio del investigador, se eleva el riesgo de sesgo de medición (o sesgo de información) en la evaluación de estos desenlaces. En especial, la SLP tuvo un mayor componente de subjetividad debido a que estuvo conformada principalmente por eventos de progresión. Además, tanto la SLP, la TRO y la TRO4 no han demostrado aún, en estudios empíricos, ser desenlaces subrogados¹⁷ válidos para predecir una mayor SG o una mejor calidad de vida en la población de interés del presente dictamen. Por todo lo mencionado, se desconoce la relevancia clínica de los resultados de eficacia de BV, comparados con terapia estándar, reportados en el ECA ALCANZA en la población de la pregunta PICO.

Sobre los resultados de seguridad, BV, comparado con terapia estándar, presentó una similar proporción de EA totales (95.5 % vs 90.3%), EA serios (28.8 % vs 29 %), EA severos (41 % vs 47 %) y fallecidos (mortalidad) (24 % vs 23 %) en la población total del estudio, al final del seguimiento (mediana de 22.9 meses). Sin embargo, según los cálculos realizados por el Equipo Técnico del IETSI, los pacientes asignados a BV tuvieron tres veces el riesgo de discontinuar el tratamiento por EA, comparados con aquellos asignados a terapia estándar (24 % vs 8 %; RR 3.0, IC 95 % 1.17 – 7.71)¹⁸ en la población total del estudio. Además, es relevante mencionar que durante o hasta 30 días después del tratamiento, cuatro pacientes fallecieron en el grupo asignado a BV. Mientras tanto, el estudio no se hace referencia a los fallecidos durante el tratamiento con terapia estándar. Esto introduce una gran preocupación por el riesgo de muerte que se presenta mientras dura el tratamiento con BV en la población total del estudio. Al respecto, es de notar la escasa información en relación a estos EA fatales de manera comparativa durante el tratamiento con BV y la terapia estándar (i. e. mientras dura la exposición al tratamiento asignado), ya que esta información tampoco esté disponible en el sitio web *clinicaltrials.gov*. Considerando además que, el grupo terapia estándar incluyó dos medicamentos (i. e. metotrexato y bexaroteno) con diferentes mecanismos de acción y, por ende, diferentes perfiles de seguridad. Todo lo mencionado dificulta el análisis del perfil de seguridad de BV, comparado con metotrexato, en la población de la pregunta PICO. Ya que existe la posibilidad de un peor perfil de seguridad con BV al compararlo con terapia estándar, aunque no existe información disponible para demostrarlo.

¹⁷ Los desenlaces subrogados son aquellos marcadores (e. g. prueba de laboratorio, imagen radiográfica, signo físico u otra medida, etc.) que predicen o suponen un beneficio clínico, pero indirectamente.

¹⁸ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.

En resumen, los resultados del ECA ALCANZA no muestran un claro beneficio neto con BV comparado con metotrexato, en pacientes adultos con LCPCG y DEC, progresivo o refractario a al menos una línea de quimioterapia. Este estudio evaluó desenlaces subrogados (i. e. TRO4, TRO y SLP) a corto plazo (22.9 meses) que, en base a estudios empíricos, no han mostrado correlacionarse o predecir una mejor calidad de vida ni una mayor SG en la población total del estudio. Además, dado el diseño de etiqueta abierta y el uso de estos desenlaces blandos o subjetivos, los resultados podrían encontrarse potencialmente afectados por sesgos asociados con el investigador. Sumado a ello, no se han reportado resultados específicos para los desenlaces de SG o calidad de vida en la población con LCPCG, ni en la población de interés del presente dictamen, por lo que se desconoce el beneficio de BV, comparado con metotrexato, sobre los desenlaces clínicamente importantes desde la perspectiva del paciente. Así, considerando la incertidumbre alrededor de la seguridad con BV en la población del estudio, con el cual existe la posibilidad de un peor perfil de seguridad al compararlo con terapia estándar, en términos de discontinuación del tratamiento por EA y EA fatales, aunque no existe información disponible para demostrarlo. En consecuencia, con la evidencia mostrada en el ECA ALCANZA, no es posible identificar un balance favorable del riesgo-beneficio con BV en comparación con metotrexato.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen evalúa la eficacia y seguridad del BV, en comparación con metotrexato, para el tratamiento de los pacientes adultos con LCPCG y DEC, progresivo o refractario a al menos una línea de quimioterapia. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura. Así, se incluyeron dos GPC, una realizada por la *NCCN de Estados Unidos* y otra por la *ESMO de Europa*, y un ECA de fase III: el estudio *ALCANZA*, que aporta evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO planteada en la presente evaluación. No se identificaron RS ni ETS de agencias internacionales que hayan evaluado la pregunta PICO de interés.

Ambas GPC incluidas recomiendan BV como tratamiento de los pacientes con LCPCG y DEC. La GPC de la *NCCN* la coloca como tratamiento preferido, y brinda como alternativas con la misma categoría de recomendación a metotrexato, QT con CHOP e interferón alfa. Además, indica que todas ellas se pueden usar de forma subsecuente cuando existe progresión o enfermedad refractaria. La GPC de *ESMO* recomienda a ambas, tanto a BV y QT con múltiples agentes como alternativas terapéuticas, pero no presenta opinión respecto a cuál es el tratamiento de elección, cuáles son los agentes de QT alternativos (no especifica el uso de metotrexato), y cómo son los esquemas de tratamiento luego de progresión o enfermedad refractaria. De esta manera, para la población de la pregunta PICO, la GPC de la *NCCN* indica a BV y metotrexato como alternativas de tratamiento válidas. Pero, las recomendaciones de la GPC de la *ESMO* no son claras ni precisas para la población de la pregunta PICO. A pesar de las recomendaciones disímiles, ambas guías, en relación a BV, tienen como referencia a los resultados del ECA *ALCANZA*, publicados por Prince et al., 2017.

El ECA *ALCANZA* es un estudio de fase III de etiqueta abierta multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de BV comparado con terapia estándar de elección del investigador (i.e. metotrexato o bexaroteno) en los pacientes con LCCT CD30+ (i. e. MF CD30+ y LCPCG) luego de 22.9 meses de seguimiento. El ECA *ALCANZA* corresponde a evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Esto debido a que el dicho estudio incluyó tanto a pacientes con MF CD30+ y con LCPCG. Es más, del subgrupo de pacientes con LCPCG, 20 pacientes (15.5 %) presentaron ECL (enfermedad cutánea localizada), y sólo 11 pacientes (8.5 %) corresponden a aquellos que presentaron DEC, tanto ganglionar y sistémica. Esto es de gran relevancia, ya que los pacientes con ECL, en su gran mayoría, responden muy bien a tratamientos locales, tales como la radioterapia y la cirugía. Mientras que, el tratamiento sistémico con quimioterapia en este grupo de pacientes sólo se recomienda cuando existe enfermedad rápidamente progresiva (*ESMO* 2018), o lesiones multifocales (*NCCN* 2018). Por otro lado, es importante señalar que los pacientes incluidos habían recibido al menos

una línea de tratamiento previo. Sin embargo, el estudio no especifica si aquellos pacientes habían experimentado recurrencia, progresión o si fueron refractarios al tratamiento previamente recibido. Es decir, no se tiene información si los pacientes incluidos recibieron el tratamiento asignado como terapia subsecuente de segunda línea en adelante, como terapia de rescate, o ninguna.

Asimismo, el comparador de BV usado en el ECA ALCANZA involucró un análisis conjunto de dos medicamentos diferentes dentro de terapia estándar (i. e. bexaroteno y metotrexato), del cual, sólo uno de ellos corresponde a nuestro comparador de interés (metotrexato). Es de notar entonces que bexaroteno no se encuentra disponible en EsSalud para la población de interés del presente dictamen. Sobre metotrexato en el ECA ALCANZA, las dosis fueron semanales y quedaron al criterio del investigador (i. e. dosis desde 5 mg a 50 mg). Ello resulta en que dicho comparador no estuvo estandarizado, lo que puede haber condicionado a que se produzca una variabilidad del efecto entre los pacientes sometidos a este fármaco. Además, para la prescripción de bexaroteno o metotrexato se tuvo en cuenta, entre otros factores, la disponibilidad del medicamento en el centro de estudio. Se desconoce qué criterios se tuvieron en cuenta para elegir entre bexaroteno o metotrexato cuando ambos medicamentos estaban disponibles. Al ser este estudio de etiqueta abierta, este hecho incrementa sustancialmente el riesgo de sesgo de selección, ya que el tratamiento queda a discreción de los investigadores. No obstante las diferencias previamente mencionadas, el ECA ALCANZA constituye evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen y fue seleccionado, a pesar de estas limitaciones, por representar la evidencia más cercana, disponible a la fecha en la literatura, respecto a la eficacia y seguridad de BV en comparación a metotrexato para la población de interés.

El ECA ALCANZA no ha mostrado los resultados de los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG y la calidad de vida, en los pacientes con LCPCG ni con LCPCG y DEC. Ello debido a que el estudio no tuvo entre sus objetivos la evaluación de la SG; y porque presentaron los resultados de calidad de vida para toda la población del estudio, incluido de los pacientes con MF CD30+. Así, en la población total, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados del puntaje total de las escalas Skindex-29 y FACT-G utilizadas para evaluar la calidad de vida. En consecuencia, no está claro el beneficio clínico de BV, comparado con metotrexato, en términos de desenlaces finales y clínicamente relevantes como la SG y la calidad de vida en la población de la pregunta PICO.

Con respecto a los resultados de TRO4, TRO y SLP específicos para nuestra población de interés, esto es, pacientes con LCPCG y DEC, los hallazgos reportados en el ECA fueron exploratorios, debido a que su diseño no contempló el análisis por este subgrupo.

Al respecto, es de notar que el análisis por subgrupos presenta una pérdida de la aleatorización inicial en vista de que, en el diseño, la aleatorización de los tratamientos no fue estratificada considerando los pacientes con LCPCG y DEC (sino a los pacientes MF CD 30+ y LCPCG), lo que podría conllevar a la detección de asociaciones espurias. Por otro lado, en el estudio, el tamaño de la muestra para los pacientes con LCPCG y DEC no fue lo suficientemente grande (7 en el grupo de BV vs 4 en el grupo de terapia estándar) como para realizar conclusiones comparativas en relación a los desenlaces evaluados; en otras palabras, el estudio no tuvo la potencia suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en nuestra población de interés. Todo ello incrementa el riesgo de errores sistemáticos (sesgos) y errores aleatorios en los resultados de los pacientes con LCPCG y DEC. En consecuencia, los resultados correspondientes a este grupo de pacientes se consideran exploratorios, y solo sirven para generar hipótesis que requieren ser probadas en futuros ensayos clínicos.

Con respecto a los resultados de TRO4, TRO y SLP de los pacientes con LCPCG, existen serias limitaciones, que generan incertidumbre alrededor del beneficio clínico de BV comparado con terapia estándar, respecto a estos desenlaces. Los IC de los resultados de TRO4 (IC 95 % 19.7 – 80.4, valor de p no reportado) y SLP (IC 95 % 0.08 – 0.79, valor de p no reportado) que se reportan en el estudio son amplios, lo que muestra una gran variabilidad en torno al efecto de BV en los pacientes con LCPCG. Ello resulta del pequeño tamaño de muestra (16 pacientes vs 15 pacientes) de este grupo de pacientes, lo que resta confiabilidad a los resultados de TRO4, TRO y SLP correspondiente a los pacientes con LCPCG. Asimismo, se desconoce si la corrección del alfa para múltiples comparaciones fue pre especificada o *ad-hoc*, y si consideró los subgrupos de diagnóstico para dicho ajuste. Además, se desconoce cuántos pacientes fueron asignados a bexaroteno y cuántos a metotrexato en los grupos LCPCG. Cabe resaltar que, el ECA ALCANZA tuvo un diseño de etiqueta abierta, lo que coloca un riesgo de sesgo de medición en el análisis de los desenlaces subrogados TRO4, TRO y SLP, ya que éstos dependen del criterio clínico del investigador. En especial, la SLP tuvo un mayor componente de subjetividad debido a que estuvo conformada principalmente por eventos de progresión. Todo esto puede repercutir sobre la validez de los resultados de TRO4, TRO Y SLP.

Del mismo modo, se desconoce si en el caso de los linfomas cutáneos, los efectos que se observan en los desenlaces subrogados TRO4, TRO y SLP predicen un beneficio en los desenlaces de relevancia clínica, como la SG y la calidad de vida. De hecho, tanto la SLP, la TRO y la TRO4 no han demostrado aún, en estudios empíricos, ser desenlaces subrogados¹⁹ válidos para predecir una mayor SG o una mejor calidad de vida en la

¹⁹ Los desenlaces subrogados son aquellos marcadores (e. g. prueba de laboratorio, imagen radiográfica, signo físico u otra medida, etc.) que predicen o suponen un beneficio clínico, pero indirectamente.

población de interés del presente dictamen. Es importante mencionar que las principales instituciones académicas de linfoma cutáneo (Olsen et al. 2011) destacan la importancia de utilizar desenlaces finales (i. e. SG y calidad de vida) en pacientes con enfermedad avanzada, o que hayan fallado a terapias estándar, como lo es la población de interés del presente dictamen. Así, considerando la ausencia del reporte de los resultados de SG y calidad de vida en los pacientes con LCPCG y con LCPCG y DEC, existe una alta incertidumbre sobre la relevancia clínica de los resultados de eficacia de BV, comparados con terapia estándar, reportados en el ECA ALCANZA en nuestra población de interés.

En relación a la seguridad en la población total del estudio, aunque no se reportaron diferencias entre ambos tratamientos en los EA totales, EA serios, EA severos y mortalidad al final del estudio, existieron diferencias estadísticamente significativas en contra de BV en el riesgo de discontinuación del tratamiento a causa de los EA. Es decir, BV, comparado con la terapia estándar, triplicó el riesgo de discontinuación del estudio a causa de EA (24 % vs 8 %; RR 3.0, IC 95 % 1.17 – 7.71, $p = 0.022$, calculado por el Equipo Técnico del IETSI). Asimismo, se reportaron un total de cuatro muertes durante el tratamiento con BV (debido a progresión de enfermedad, sepsis, embolismo pulmonar y lisis tumoral), mientras que no se hace referencia al número de muertes durante el tratamiento con la terapia estándar. Es de notar la escasa información sobre la seguridad de BV y terapia estándar en relación a estos EA fatales durante el tratamiento asignado. Es decir, no es posible determinar de forma comparativa los EA que llevaron a muerte durante la exposición a BV y terapia estándar. Por ello, esperamos que en un futuro próximo la información en relación a los EA fatales durante el tratamiento con BV y terapia estándar esté disponible en el sitio web *clinicaltrials.gov*.

De este modo, en base en la evidencia indirecta del ECA ALCANZA, no se ha mostrado ningún beneficio clínico en los desenlaces de relevancia, tales como la SG o la calidad de vida para la población de la pregunta PICO. Asimismo, no está claro el beneficio de BV, en comparación con metotrexato, en relación con los desenlaces subrogados TRO4, TRO y SLP. Además, considerando la incertidumbre alrededor del perfil de seguridad con BV en comparación con metotrexato en los pacientes de la pregunta PICO, con el cual existe la posibilidad de un peor perfil de seguridad al compararlo con terapia estándar, en términos de discontinuación del tratamiento por EA y EA fatales, aunque no existe información disponible para demostrarlo. En consecuencia, no es posible determinar si el balance riesgo beneficio es favorable para BV.

Es importante tener en cuenta que, en los últimos años, tanto la FDA y la EMA han aprobado el 70 % de los medicamentos oncológicos evaluados para comercialización en base a desenlaces subrogados que actúan como sustitutos de desenlaces de relevancia clínica, con el fin de facilitar su uso mientras que se reúne evidencia en torno a su eficacia

a largo plazo. Sin embargo, en más de la mitad de éstos, las evaluaciones posteriores no han mostrado mejoría en los desenlaces relevantes de interés para los pacientes. Ello a costa de un alto precio, y en algunos casos, de una alta toxicidad (Davis et al. 2017)(Kim y Prasad 2015). En el caso de los linfomas cutáneos, a la fecha se desconoce si los beneficios que se observan en los resultados de los desenlaces subrogados (TRO4 y SLP) predicen un beneficio en los resultados de los desenlaces de relevancia clínica (SG y calidad de vida). Además, las principales instituciones académicas relevantes de ésta área²⁰ destacan la importancia de utilizar la SG (o mortalidad) como desenlace en los estudios que evalúan linfomas cutáneos en estadios finales o avanzados, o que hayan fallado a terapias estándar, tal como nuestra población de interés (Olsen et al. 2011). Al respecto, cabe reiterar que el ECA ALCANZA no mostró resultados de mortalidad en el subgrupo de pacientes con LCPCG, ni aquellos con LCPCG y DEC, por lo que la eficacia en términos de desenlaces finales y clínicamente relevantes aún se encuentra pendiente.

Cabe mencionar que la implementación de una tecnología como BV implica un alto costo (se estima un costo total de 16 ciclos por paciente de S/ 803,520.00), con lo cual, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para sistemas públicos de servicios de salud. Esto quiere decir que, con los recursos limitados con los que cuenta una institución pública como EsSalud, la financiación de BV causaría más bien dificultades para financiar otras intervenciones eficaces y seguras disponibles en la actualidad para los asegurados, lo cual no es posible justificar con la evidencia actual respecto al beneficio neto de BV en relación a los desenlaces de relevancia clínica. Ello impide recomendar técnicamente el uso de BV en la población de la pregunta PICO.

²⁰ La International Society for Cutaneous Lymphomas, el United States Cutaneous Lymphoma Consortium y la Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la evidencia científica disponible a la actualidad en relación a la eficacia y seguridad de BV comparada con metotrexato en pacientes adultos con LCPCG y DEC, progresivo o refractario a al menos una línea de quimioterapia, en términos de SG, calidad de vida, TRO, SLP y EA.
- Nuestra revisión de la evidencia disponible hasta enero del 2019, permitió identificar al estudio ALCANZA como la principal fuente de información para la evaluación de los efectos de BV en nuestra población de interés.
- El ECA ALCANZA es un estudio de etiqueta abierta de fase III financiado por la industria que comparó BV vs. terapia estándar de elección del investigador (i. e. metotrexato y bexaroteno) en pacientes adultos con LCCP CD30+ (LCPCG y MF CD30 +) con uso previo de al menos una línea de terapia sistémica.
- El ECA ALCANZA constituye evidencia indirecta para derivar las conclusiones del presente dictamen, dado que solo el 8.5 % de la población del estudio corresponde a los pacientes con LCPCG y DEC que habían recibido al menos una línea de terapia sistémica previa. Además, el comparador constituyó un análisis combinado de dos medicamentos, de cual sólo metotrexato es de interés.
- Sus resultados no mostraron un beneficio neto con BV, comparado con metotrexato, en la población de interés del presente dictamen. Primero, dado el diseño de etiqueta abierta y el uso de desenlaces blandos o subjetivos, como los de TRO4, TRO y SLP, los resultados podrían encontrarse potencialmente afectados por sesgos asociados con el investigador. Además, estos desenlaces subrogados (i. e. TRO4, TRO y SLP) no han demostrado ser predictores de una mejor calidad de vida o una mayor SG en los pacientes con linfomas cutáneos. Sumado a ello, no se han reportado resultados específicos para los desenlaces de SG o calidad de vida en la población con LCPCG, ni en la población de interés del presente dictamen, lo que genera una incertidumbre alrededor de un beneficio de BV, comparado con metotrexato, sobre los desenlaces clínicamente importantes desde la perspectiva del paciente. Asimismo, dada la incertidumbre alrededor de la seguridad con BV, evidenciada en el estudio ALCANZA, no es posible identificar un balance favorable del riesgo-beneficio con BV en comparación con metotrexato.
- En el contexto de EsSalud, se requiere de inversiones en tecnologías costo-efectivas favorables, que muestren un claro beneficio en los desenlaces de

relevancia clínica para el paciente. Este no es el caso de BV para la población de la pregunta PICO.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, no aprueba el uso de BV para el manejo de los pacientes adultos con LCPCG y DEC, con progresión o refractariedad a al menos una línea de quimioterapia.

VII. RECOMENDACIONES

El equipo evaluador se mantiene en actitud de espera a la aparición de nueva evidencia proveniente de ECA fase III, de buena calidad metodológica que aporte información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad de BV para el manejo de los pacientes adultos con LCPCG y DEC, con progresión o refractariedad a al menos una línea de quimioterapia.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bekkenk, M. W., F. A. Geelen, P. C. van Voorst Vader, F. Heule, M. L. Geerts, W. A. van Vloten, C. J. Meijer, y R. Willemze. 2000. «Primary and Secondary Cutaneous CD30(+) Lymphoproliferative Disorders: A Report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the Long-Term Follow-up Data of 219 Patients and Guidelines for Diagnosis and Treatment». *Blood* 95 (12): 3653-61.

Beltrán Gárate, Brady, Domingo Morales Luna, Pilar Quiñones Ávila, Fernando Hurtado de Mendoza, Luis Riva Gonzales, Alejandro Yabar Berocal, Esther Cotrina Montenegro, y Karem Portugal Meza. 2008. «Linfomas cutáneos primarios: estudio retrospectivo clinicopatológico durante el periodo 1997 - 2004 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud, Lima, Perú». *Acta Médica Peruana* 25 (2): 81-84.

Both, Hilde, Marie-Louise Essink-Bot, Jan Busschbach, y Tamar Nijsten. 2007. «Critical Review of Generic and Dermatology-Specific Health-Related Quality of Life Instruments». *Journal of Investigative Dermatology* 127 (12): 2726-39. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701142>.

Brown, RYanne A., Sebastian Fernandez-Pol, y Jinah Kim. 2017. «Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma». *Journal of Cutaneous Pathology* 44 (6): 570-77. <https://doi.org/10.1111/cup.12937>.

Calzado-Villarreal, L., I. Polo-Rodríguez, y P. L. Ortiz-Romero. 2010. «Síndrome linfoproliferativo CD30+ cutáneo primario». *Actas Dermo-Sifiliográficas* 101 (2): 119-28. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2009.07.019>.

Chren, Mary-Margaret. 2012. «The Skindex Instruments to Measure the Effects of Skin Disease on Quality of Life». *Dermatologic Clinics* 30 (2): 231-36, xiii. <https://doi.org/10.1016/j.det.2011.11.003>.

Davis, Courtney, Huseyin Naci, Evrim Gurpinar, Elita Poplavska, Ashlyn Pinto, y Ajay Aggarwal. 2017. «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 (Clinical Research Ed.)* 359 (octubre): j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>.

DIGEMID. 2018. «Buscador de Precios de Medicamentos». 22 de noviembre de 2018. http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=4344*3&total=1*1&con=50**mg&ffs=16&ubigeo=15&cad=ADCETRIS*50**mg*Inyectable.

Duvic, Madeleine, Michael T. Tetzlaff, Pamela Gangar, Audra L. Clos, Dawen Sui, y Rakhshandra Talpur. 2015. «Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (32): 3759-65. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.3787>.

EMA. 2018. «Adcetris | European Medicines Agency». 3 de agosto de 2018. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/adcetris>.

ESMO. 2018. «Primary Cutaneous Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines». 1 de enero de 2018. <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Primary-Cutaneous-Lymphoma>.

FDA, Center for Drug Evaluation and. 2018. «Approved Drugs - Brentuximab Vedotin». WebContent. 20 de marzo de 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm601947.htm>.

Horwitz, Steven M., Julia J. Scarisbrick, Reinhard Dummer, Madeleine Duvic, Youn H. Kim, Jan Walewski, Sean Whittaker, et al. 2017. «Updated Analyses of the International, Open-Label, Randomized, Phase 3 Alcanza Study: Longer-Term Evidence for Superiority of Brentuximab Vedotin Versus Methotrexate or Bexarotene for CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL)». *Blood* 130 (Suppl 1): 1509-1509.

Kim, Chul, y Vinay Prasad. 2015. «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 Internal Medicine* 175 (12): 1992-94. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5868>.

King MT , et. al. 2014. «The Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) and Functional Assessment of Cancer-General (FACT-G) Differ in Responsiveness, Relative Efficie... - PubMed - NCBI». 1 de enero de 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24125895>.

Korgavkar, Kaveri, Michael Xiong, y Martin Weinstock. 2013. «Changing Incidence Trends of Cutaneous T-Cell Lymphoma». *JAMA Dermatology* 149 (11): 1295-99. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5526>.

Liu, Howard L., Richard T. Hoppe, Sabine Kohler, Jeff D. Harvell, Sunil Reddy, y Youn H. Kim. 2003. «CD30+ Cutaneous Lymphoproliferative Disorders: The Stanford Experience in Lymphomatoid Papulosis and Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma». *Journal of the American Academy of Dermatology* 49 (6): 1049-58. <https://doi.org/10.1016/S0190>.

NCCN. 2018. «National Comprehensive Cancer Network. Primary cutaneous Lymphomas». 2018, 21 de noviembre de 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf.

NCI. 2019. «Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute». 1 de enero de 2019. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>.

NICE. 2017. «Brentuximab Vedotin for Treating CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. National Institute for Health and Care Excellence.» 5 de diciembre de 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10201>.

Olsen, Elise A., Sean Whittaker, Youn H. Kim, Madeleine Duvic, H. Miles Prince, Stuart R. Lessin, Gary S. Wood, et al. 2011. «Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis

Fungoides and Sézary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (18): 2598-2607. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0630>.

Orphanet. 2014. «Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes». marzo de 2014. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=300865.

PERUDIS. 2018. «Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos». 1 de enero de 2018.

http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE01027%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLÓGICO%20%20&varx=.

Prince, H. Miles, Youn H. Kim, Steven M. Horwitz, Reinhard Dummer, Julia Scarisbrick, Pietro Quaglino, Pier Luigi Zinzani, et al. 2017. «Brentuximab Vedotin or Physician's Choice in CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA): An International, Open-Label, Randomised, Phase 3, Multicentre Trial». *Lancet (London, England)* 390 (10094): 555-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31266-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7).

Prince, H. Miles, R. Dummer, S. Whittaker, S. Horwitz, M. Duvic, J. Scarisbrick, P. Quaglino, et al. 2017. «PATIENT-REPORTED OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CUTANEOUS T CELL LYMPHOMA: RESULTS FROM THE PHASE 3 ALCANZA STUDY». En *Hematological Oncology POSTER PRESENTATIONS*. Vol. 35. s2. Hematological Oncology. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.2438_110.

Prinsen, Cecilia A. C., Robert Lindeboom, Mirjam A. G. Sprangers, Catharina M. Legierse, y John de Korte. 2010. «Health-Related Quality of Life Assessment in Dermatology: Interpretation of Skindex-29 Scores Using Patient-Based Anchors». *Journal of Investigative Dermatology* 130 (5): 1318-22. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.404>.

SAH. 2017. «Linfomas. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología.» <http://sah.org.ar/docs/2017/009-Linfomas.pdf>.

Sauder, Maxwell B., John T. O'Malley, y Nicole R. LeBoeuf. 2017. «CD30+ Lymphoproliferative Disorders of the Skin». *Hematology/Oncology Clinics of North America* 31 (2): 317-34. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.11.006>.

SMC. 2018. «Brentuximab Vedotin (Adcetris). Scottish Medicine Consortium». Scottish Medicine Consortium. 9 de julio de 2018. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brentuximab-vedotin-adcetris-non-submission-smc2098/>.

Sokołowska-Wojdyło, Małgorzata, Karolina Olek-Hrab, y Katarzyna Ruckemann-Dziurdzińska. 2015. «Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment». *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* 32 (5): 368-83. <https://doi.org/10.5114/pdia.2015.54749>.

Swerdlow, Steven H., Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, et al. 2016. «The 2016 Revision of the World Health

Organization Classification of Lymphoid Neoplasms». *Blood* 127 (20): 2375-90.
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 21 de noviembre del 2018.		Resultados
Estrategia	#1	Search (Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell [Mesh] OR Primary Cutaneous CD30 positive Large T Cell Lymphoma [tiab] OR Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma [tiab])	273
	#2	Search (brentuximab vedotin [Supplementary Concept] OR CAC10-1006 [tiab] OR cAC10-vcMMAE [tiab] OR Adcetris [tiab] OR SGN-35 [tiab])	456
	#3	Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSHTerms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSHTerms])	1730548
	#4	Search systematic [sb]	89476
	#5	#3 OR #4	1778548
	#6	#1 AND #2 AND #5	3

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library(https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 21 de noviembre del 2018.		Resultados
Estrategia	#1	Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell OR Primary Cutaneous CD30 positive Large T Cell Lymphoma OR Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma	21
	#2	brentuximab vedotin OR CAC10-1006 OR cAC10-vcMMAE OR Adcetris OR SGN-35	11
	#3	#1 AND #2	11

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en TRIP Database

Base de datos	TRIP Database (https://www.tripdatabase.com/#pico) Fecha de búsqueda: 21 de noviembre del 2018.		Resultados
Estrategia	#1	(Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell OR Primary Cutaneous CD30 positive Large T Cell Lymphoma)(brentuximab vedotin OR CAC10-1006 OR cAC10-vcMMAE OR Adcetris OR SGN-35)	16

Tabla 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Clinicaltrials

Base de datos	Clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/search) Fecha de búsqueda: 21 de noviembre del 2018.		Resultados
Estrategia	#1	(Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell OR Primary Cutaneous CD30 positive Large T Cell Lymphoma)(brentuximab vedotin OR CAC10-1006 OR cAC10-vcMMAE OR Adcetris OR SGN-35)	4