



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° 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BRENTUXIMAB VEDOTIN EN EL
TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN CD30+ QUE HAN
RECAÍDO O SON REFRACTARIOS A DOS O MÁS LÍNEAS DE
QUIMIOTERAPIA Y QUE SON TRIBUTARIOS DE TRASPLANTE DE
CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS**

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

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

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en el tratamiento del linfoma de Hodgkin CD30+ que han recaído o son refractarios a dos o más líneas de quimioterapia y que son tributarios de trasplante de células hematopoyéticas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 035-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

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

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
A.ANTECEDENTES	6
B.ASPECTOS GENERALES	7
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES.....	8
III. METODOLOGÍA	10
A.ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	10
B.TERMINOS DE BUSQUEDA.....	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	11
D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA	11
IV. RESULTADOS.....	12
A.DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	14
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	14
V. DISCUSION	16
VI. CONCLUSIONES.....	18
VII. RECOMENDACIONES	19
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	20

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna de las células B, poco frecuente y representa el 10% de los linfomas. 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 respuesta completa después del tratamiento inicial y conseguirán remisión de la enfermedad a largo plazo. Sin embargo, recurren 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 estadios clínicos más avanzados.
- Según las guías consultadas, para pacientes que sufren una primera recaída o son refractarios primarios existen recomendaciones generales, que consisten en administrar poliquimioterapia y luego proceder con el trasplante de células hematopoyéticas (TCH). Sin embargo, para los pacientes que presentan dos o más recaídas, las recomendaciones son escasas y poco claras.
- Idealmente, se requiere de un ensayo que asegure la inclusión de la población de interés para este dictamen. Para ello, los participantes no solo deben acreditar que han recaído al menos a dos líneas de quimioterapia previas, sino que también deben acreditar que son tributarios de recibir un TCH por medio de los exámenes correspondientes.
- Actualmente, no se ha identificado ningún estudio publicado o en progreso dirigido a evaluar los efectos de brentuximab vedotin en la población con diagnóstico de LH CD 30+ que han recaído o son refractarios a dos o más líneas de quimioterapia y que son tributarios de recibir un TCH. Por lo tanto, no existe evidencia respecto a la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en esta población.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, no aprueba el uso de brentuximab vedotin para el tratamiento de pacientes con LH que son refractarios o recurrentes a dos o más líneas de quimioterapia y que son tributarios a TCH.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en el tratamiento del linfoma de Hodgkin CD30+ que han recaído o son refractarios a dos o más líneas de quimioterapia y que son tributarios de TCH. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dra. Marlies Gysse Pizarro Perea - Hematóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud de productos farmacéuticos según la siguiente pregunta PICO:

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

P	Pacientes con linfoma Hodgkin refractario a tres líneas de tratamiento y radioterapia con indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos.
I	Brentuximab vedotin 1,2mg/kg EV por 3 días cada ciclo.
C	Trasplante de progenitores en linfoma Hodgkin refractario/recaída sin brentuximab previo.
O	Remisión parcial o completa de la enfermedad previo al trasplante.

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

P	Paciente adulto con Linfoma Hodgkin (CD30 +) refractario a más de 2 líneas de quimioterapia, tributario a trasplante de médula ósea.
I	Brentuximab vedotin.
C	Mejor terapia de soporte previo a trasplante.
O	Respuesta objetiva previo a trasplante. Éxito en trasplante de médula ósea. Eventos adversos. Calidad de vida.

B. ASPECTOS GENERALES

El linfoma Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna de células, poco frecuente y representa el 10% de los linfomas. La incidencia en Europa se estima en 2.4 casos por cada 100,000 personas (1). Su curva de distribución en cuanto a la edad es bimodal (2), presentando una incidencia incrementada en jóvenes de entre 15 a 30 años de edad, y en adultos de 55 años o más (3). No hay factores de riesgo claramente definidos para el desarrollo de LH. Se conocen factores asociados como factores familiares, exposición a virus – como el virus Epstein-Barr e inmunosupresión (2).

Determinar el estadio clínico de la enfermedad en los pacientes con diagnóstico LH es crítico para la elección del tratamiento apropiado. La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET, por sus siglas en inglés) se ha convertido en una herramienta importante en el estadiaje y en la toma de decisiones durante la evolución de los pacientes con LH (4). Es práctica frecuente que los pacientes con enfermedad en estadio temprano inicialmente sean tratados con ciclos cortos de quimioterapia combinada, seguido de radioterapia del sitio afectado; mientras que aquellos con enfermedad en estado avanzado reciben ciclos más largos de quimioterapia sin radioterapia (5).

La mayoría de los pacientes con LH lograrán una respuesta completa después del tratamiento definitivo y conseguirán remisión de la enfermedad a largo plazo (ie, cura). Sin embargo, recurren 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 estadio clínico más avanzados (6,7). El objetivo del tratamiento de los casos de LH con recaída o refractarios debe ser lograr el control de la enfermedad, con la menor la toxicidad y complicaciones del tratamiento. La quimioterapia de rescate puede lograr una respuesta completa en más de la mitad de los pacientes con una primera recaída del LH o enfermedad refractaria, pero la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo requiere de un TCH autólogo.

El manejo de la primera recaída o LH refractario consiste generalmente en lograr que el paciente obtenga RC y luego proceder al TCH autólogo. Aunque no existe consenso sobre el tipo de quimioterapia inicial o la secuencia de ellas, el tratamiento comúnmente aceptado después de una primera recaída consiste en la quimioterapia de rescate. La combinación de los agentes y el número de ciclos son seleccionados en base a varios factores como la presencia de comorbilidades, la toxicidad, y otras características clínicas del paciente (8,9). Después de administrar la terapia de rescate, se realiza un examen usando el PET/CT para determinar la respuesta al tratamiento. Si el paciente obtiene RC se procede al TCH autólogo, si consigue RP se puede administrar ciclos adicionales de la quimioterapia de rescate u otros regímenes alternativos hasta lograr RC (10).

Los pacientes con dos o más recaídas requieren una evaluación más minuciosa y a diferencia de los pacientes con una primera recaída, para ellos las recomendaciones son escasas y poco claras. Estos pacientes ya habrán recibido al menos un esquema de quimioterapia de rescate, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o TCH. La probabilidad de lograr una remisión completa sostenida disminuye con cada recaída. En este contexto, las toxicidades asociadas con los tratamientos previos, las comorbilidades y otras consideraciones serán importantes para elegir la estrategia terapéutica. Las opciones de tratamiento estarán influenciadas por el número de recaídas, la naturaleza de los tratamientos previos (ie, regímenes de quimioterapia inicial y de rescate, TCH autólogo/alógeno previos, inmunoterapia) y la condición médica general del paciente y los objetivos del tratamiento (ie, tratamiento con intención curativa versus alivio de los síntomas) (11).

Actualmente se vienen desarrollando varios estudios en fases preliminares para evaluar la eficacia en términos de la respuesta objetiva y la toxicidad de varios agentes para los casos que han recaído o son refractarios a dos o más líneas de quimioterapia previas. Uno de estos agentes es brentuximab vedotin, el cual será evaluado en el presente dictamen para determinar su eficacia y toxicidad en estos casos. Se evalúa la evidencia respecto a la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en los pacientes con LH CD30+ que han recaído o son refractarios a dos o más líneas de quimioterapia y son tributarios a recibir un TCH.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

Brentuximab vedotin es un anticuerpo conjugado formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD30 (inmunoglobulina G1 [IgG1] quimérica recombinante, producida mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino) que se une de forma covalente al agente anti-microtúbulos monometil auristatina E (MMAE) (12). Su nombre comercial es ADCETRIS®. Los derechos de su comercialización pertenecen a Seattle Genetics en Estados Unidos y Canadá, y a Takeda Group para el resto del mundo. Cada vial contiene 50 mg de brentuximab vedotin en polvo para solución para perfusión. La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas (un ciclo). La duración del tratamiento es recomendada hasta por 16 ciclos, hasta progresión de enfermedad, o toxicidades inaceptables.

En agosto de 2011, la agencia Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos le otorgó una aprobación acelerada a brentuximab vedotin en su uso para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ luego de falla a TPH autólogo o luego de falla a 2 regímenes previos de poliquimioterapia en pacientes que no son candidatos a TPH autólogo (13).

El mecanismo de aprobación acelerada de la FDA se basa en que los evaluadores estiman que existe evidencia sobre un efecto en un desenlace sustituto y que consideran como un probable predictor de beneficio clínico. Esto es con la idea de darle al paciente acceso temprano a medicamentos con potencial, mientras los estudios verifican y caracterizan el beneficio clínico esperado. En el caso de Brentuximab vedotin, la aprobación acelerada para LH se basó en un ensayo clínico de fase II (14).

Este ensayo publicado por Younes et al 2012 no tuvo grupo comparador, e incluyó 102 pacientes con LH que habían recaído luego de TPH autólogo. La tasa de respuesta objetiva fue 73% (95% CI, 65-83%); la mediana de duración de respuesta fue 6.7 meses, y la tasa de respuesta completa fue 32% (95% CI, 23-42%). Se reportaron eventos adversos serios en el 31% de los pacientes, siendo los más comunes la neuropatía periférica motora, el dolor abdominal, la embolia pulmonar, la neumonitis, el neumotórax y la pirexia. Cinco meses después de su aprobación, se añadió una advertencia (*boxed warning*) en la etiqueta de brentuximab vedotin debido a que se presentaron tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección cerebral grave que puede ser fatal. También se añadió una advertencia de contraindicación del uso de brentuximab vedotin con bleomicina.

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

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

Brentuximab vedotin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre; y para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario (15).

Su aprobación por la EMA está bajo monitoreo adicional, que implica que es monitoreada de manera más intensiva que otras medicinas. Adicionalmente, su aprobación es condicional, que se da cuando el comité basa su opinión en datos que, aunque no aún completos, indican que los beneficios de la medicina superan sus riesgos. Las aprobaciones condicionales sólo pueden darse para medicamentos que satisfagan una necesidad médica no satisfecha, que implica que el medicamento busca ser usado en una enfermedad para la que no existe tratamiento disponible, y por lo tanto es importante que el paciente tenga acceso temprano al medicamento en cuestión.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura publicada sobre brentuximab vedotin en el tratamiento de LH previo a TPH, en pacientes que hayan fallado a dos líneas de quimioterapia. La búsqueda se hizo en las bases de datos Medline y Tripdatabase. Adicionalmente, se realizaron búsquedas en los portales web de entidades que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica: The Cochrane Library, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, National Guideline of Clearinghouse (NGC), European Society For Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos, y The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) de Escocia.

B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Población: Paciente adulto con Linfoma Hodgkin (CD30 +) refractario a más de 2 líneas de quimioterapia, tributario a trasplante de médula ósea.
 - "hodgkin lymphoma" OR "hodgkin disease"
 - "refractory" OR "chemotherapy resistant" OR "chemotherapy failure" OR "chemotherapy ineligible" OR "chemotherapy refractory" OR "chemotherapy relapsed" OR "chemotherapy non responders" OR "chemotherapy non responsive patients" OR "chemotherapy nonresponders" OR "chemotherapy nonresponsive"
- Intervención: brentuximab OR "brentuximab vedotin" OR adcetris
- Comparación: Mejor terapia de soporte previo a trasplante.
 - "Support therapy" OR "best support therapy"
- Desenlace:
 - "Objective response" OR transplant OR "quality of life" OR "adverse events"

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

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

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

D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

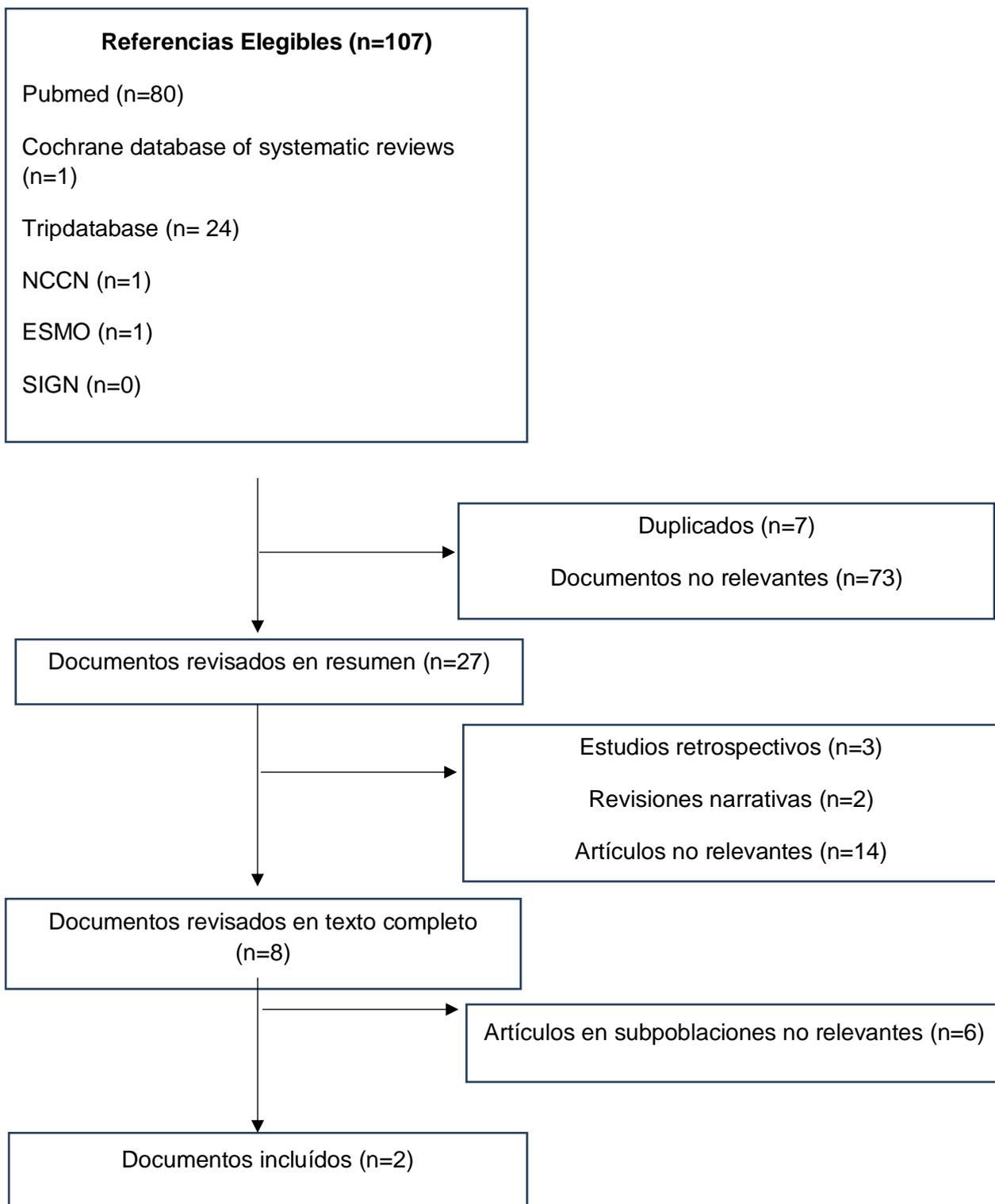
La búsqueda se enfocó en evidencia de alta calidad como revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica, y ensayos controlados aleatorizados de fase III.

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

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

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Versión 3.2016
- European Society for Medical Oncology – ESMO (2014). Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):

No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria

Revisiones sistemáticas (RS) o meta-análisis:

No se identificaron revisiones sistemáticas

Ensayos clínicos:

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- 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 no ha sido incluido en la presente evaluación debido a que incluyó a pacientes con LH que habían recaído después de recibir un TCH autólogo, incluso una proporción de los pacientes recibieron dos TCH. Es decir, era un criterio de inclusión por protocolo que los pacientes recientemente hayan recibido un TCH autólogo. Además, aunque el estudio menciona que los pacientes recibieron una mediana de 5 esquemas de quimioterapias previas, muy probablemente éstas correspondan a una secuencia administrada después de una primera recaída con el objetivo de que el paciente obtenga RC para poder luego recibir el TCH. Tal como se describió en la evaluación que realizó la FDA, la secuencia de quimioterapia más frecuente fue el de ABVD como tratamiento de primera línea (88% de los pacientes), seguida de la combinación ICE para la movilización de células hematopoyéticas (47%), luego BEAM como un régimen condicional antes del TCH (47%). Este estudio también presentó limitaciones que fueron señaladas respecto a la clasificación de la población incluida en el estudio y que fue

determinante para reconsidera la indicación que el fabricante propuso. Las discusiones sobre sus limitantes se encuentran disponibles en el Dictamen preliminar N° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 sobre la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en pacientes con LH CD30+ que ha recaído o son refractarios a dos o más líneas de quimioterapias previas y que no son candidatos a TCH (16).

B. DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Versión 3.2016 (17).

Esta guía no contiene ninguna recomendación específica para los pacientes con LH CD 30+ que han recaído o son refractarios a 2 o más líneas de quimioterapia previas y que son tributarios de TCH. Tal como se mencionó en el dictamen preliminar N° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, esta guía brevemente repite la indicación que fue autorizada por las agencias evaluadoras del medicamento, aunque lo menciona de manera incompleta. Es decir, recomienda el uso de brentuximab vedotin como una opción terapéutica en los pacientes con LH que han fallado al menos a dos regímenes de quimioterapia multiagente previos, pero no especifica que se trata de pacientes que no son tributarios de TPH.

Además, el documento publicado de esta guía no describe los métodos utilizados para evaluar la calidad de la evidencia, ni cómo esta se tradujo en la formulación de las recomendaciones. Incluso, 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, esta guía tiene una calidad metodológica baja.

European Society for Medical Oncology – ESMO (2014). Hodgkin’s lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (18).

Nuevamente, esta guía no contiene ninguna recomendación para la población de interés de esta evaluación. Cuando la guía desarrolla recomendaciones para los pacientes que han recaído o son refractarios, se centra solo en los pacientes que han sufrido una

primera recaída o son refractarios primarios. Tal como se mencionó previamente, se acepta de manera general que estos pacientes (con una primera recaída), reciban quimioterapia con múltiples agentes para conseguir una RC que los faculte a recibir un TCH. La guía ESMO se alinea con esta recomendación general [II, A] (19,20).

Respecto a los pacientes que recayeron o son refractarios a dos o más líneas de quimioterapia, esta guía sugiere que con quimioterapia paliativa con un solo agente (como la gemcitabina o bendamustina) y/o la radioterapia regional, se pueden conseguir tasas de remisión aceptables, calidad de vida aceptables y prolongación de la sobrevida. Para estos pacientes, la guía no sugiere que el TCH sea una opción de tratamiento, refiriéndose a ellos como pacientes con múltiples recaídas y que no tienen otras opciones de tratamientos. Estas recomendaciones son referenciadas con ensayos de fase II (21,22), aunque no desarrolla ninguna evaluación crítica de la información de estos estudios.

V. DISCUSION

Se realizó una revisión de la evidencia disponible a la fecha respecto al uso de brentuximab vedotin para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin (CD30+) refractario o recurrente a más de dos líneas de quimioterapia y tributarios a TCH. La búsqueda de la literatura científica no identificó ningún ensayo en esta población. Asimismo, las GPC consultadas no contienen recomendaciones para esta población.

Según las guías consultadas, para los pacientes que sufren una primera recaída o son refractarios primarios existen recomendaciones generales, que consisten en administrar quimioterapia con multiagentes y luego proceder con un TCH autólogo. Sin embargo, para los pacientes que sufren una segunda y subsecuente recaída, las recomendaciones son escasas y poco claras. Así, la mayoría de guías se limitan solo a repetir las indicaciones para las cuales autorizaron la FDA y EMA el uso de brentuximab vedotin. Pero, para los pacientes que sufren una segunda y posterior recaída, la autorización precisa que los pacientes no sean tributarios a TCH. Para la población de interés de esta evaluación no se ha identificado alguna recomendación en las guías consultadas.

Tal como se ha señalado en las GPC, se sugiere que los pacientes con múltiples recaídas no tienen otras opciones de tratamiento. Así, la guía ESMO señala que para esta población se puede alcanzar tasas de remisión aceptables, calidad de vida satisfactoria y prolongación de sobrevida con quimioterapia paliativa y/o radioterapia regional. Asimismo, las agencias evaluadoras del medicamento FDA y EMA autorizaron de manera acelerada el uso de brentuximab vedotin para casos en segunda y posterior recaída, pero para pacientes que no son tributarios de un TCH.

Dicha autorización se basó en el estudio de Younes et al., 2012. Este estudio abierto de fase II no controlado tuvo como objetivo examinar la eficacia de brentuximab vedotin en términos de la tasa objetiva en pacientes con LH CD 30+ que fallaron después de recibir un TCH. Los evaluadores de las agencias reguladoras del medicamento consideraron que podría existir un potencial beneficio clínico a partir de la tasa de respuesta objetiva. Sin embargo, aunque el ensayo principal de brentuximab vedotin realizado en pacientes con LH proclama su eficacia en base a una TRO, se han observado respuestas similares en ensayos de fase II con otros agentes. Esto implica que se están evaluando varios agentes, y hasta no tener un ensayo controlado con el cual contrastar los resultados observados y que incluyan desenlaces de relevancia clínica como la SG y la calidad de vida, los resultados de brentuximab vedotin tienen alto nivel de incertidumbre para las poblaciones para las que fue autorizado (16).

Idealmente, se requiere de un ensayo que asegure la inclusión de la población de interés para este dictamen. Para ello, los participantes no solo deben acreditar que han sufrido una segunda o posterior recaída, sino que también deben acreditar que son tributarios de recibir un TCH. Esta evaluación consiste en una serie de exámenes para determinar la elegibilidad de un paciente a recibir un TCH, e incluyen el estado de funcionamiento, las comorbilidades, la edad, la adherencia del paciente, la extensión y estado de la enfermedad, así como la sensibilidad del tumor a la terapia. Estos factores deben ser

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BRENTUXIMAB VEDOTIN EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN CD30+ QUE HAN RECAÍDO O
SON REFRACTARIOS A DOS O MÁS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA Y QUE SON TRIBUTARIOS DE TRASPLANTE DE CÉLULAS
HEMATOPOYÉTICAS

evaluados previamente para considerar si el TCH es apropiado y en base a una evaluación del riesgo-beneficio decidir si un paciente es elegible para el TCH.

Actualmente, no se ha identificado ningún estudio publicado o en progreso dirigido a evaluar los efectos de brentuximab vedotin en la población con diagnóstico de LH CD30+ que han recaído o son refractarios a dos o más líneas de quimioterapia y que son tributarios de recibir un TCH. Por lo tanto, no existe evidencia respecto a la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en esta población.

VI. CONCLUSIONES

- A la fecha, no se ha evaluado los efectos de beneficio y daño del uso de brentuximab en comparación con los de cuidados convencionales, en los pacientes con Linfoma Hodgkin CD30+ recurrente o refractario a dos o más líneas de quimioterapia y tributarios a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Las GPCs consultadas no contienen recomendaciones específicas para esta población, solo se limitan a repetir las indicaciones para las cuales las agencias reguladoras aprobaron su uso, las cuales incluyen a pacientes que han recaído a dos o más líneas de quimioterapia, pero que no son tributarios a TCH.
- Idealmente, se requiere de un ensayo que asegure la inclusión de la población de interés para este dictamen. Para ello, los participantes no solo deben acreditar que han sufrido una segunda o posterior recaída, sino que también deben acreditar que son tributarios de recibir un TCH por medio de los exámenes correspondientes.
- Actualmente, no se ha identificado ningún estudio publicado o en progreso dirigido a evaluar los efectos de brentuximab vedotin en la población con diagnóstico de LH CD 30+ que han recaído o son refractarios a dos o más líneas de quimioterapia y que son tributarios de recibir un TCH. Por lo tanto, no existe evidencia respecto a la eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en esta población.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, no aprueba el uso de brentuximab vedotin para el tratamiento de pacientes con LH que son refractarios o recurrentes a dos o más líneas de quimioterapia y que son tributarios a TCH.

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas de identificar otras alternativas existentes a ser empleadas en casos similares como éstos pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
2. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1996 Sep;9(3):401–16.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5–29.
4. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2001 Mar;86(3):266–73.
5. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(4):434–42.
6. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013; 31:684.
7. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:4234.
8. Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood* 2005; 106:1473.
9. Czyz J, Szydlo R, Knopinska-Posluszny W, et al. Treatment for primary refractory Hodgkin's disease: a comparison of high-dose chemotherapy followed by ASCT with conventional therapy. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:1225.
10. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, et al. Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010; 95:1496.
11. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;117(16).
12. 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.

13. de Claro RA, McGinn K, Kwitkowski V, Bullock J, Khandelwal A, Habtemariam B, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: brentuximab vedotin for the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma or relapsed systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012 Nov 1;18(21):5845–9.
14. 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.
15. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Adcetris. 2012.
16. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ que han recaído o tienen enfermedad refractaria al menos a dos líneas de quimioterapias previas y no son candidatos a recibir trasplante de células hematopoyéticas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 030-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. 2016.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Feb 1;31(4):456–60.
22. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000 Jul;18(13):2615–9.