



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° 024-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE BEXAROTENO EN EL
TRATAMIENTO DE MICOSIS FUNGOIDE CON PROGRESIÓN O
PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD CUTÁNEA, LUEGO DE TRATAMIENTO
LOCAL Y PROGRESIÓN A MÁS DE DOS TERAPIAS SISTÉMICAS
PREVIAS**

**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

Mayo, 2017



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - 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 del uso de bexaroteno en el tratamiento de micosis fungoide con progresión o persistencia de enfermedad cutánea, luego de tratamiento local y progresión a más de dos terapias sistémicas previas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 024–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

CA	Composite Assessment of Index Lesion Severity
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Droga
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de Práctica Clínica
LCCT	Linfoma Cutánea de Células T
MF	Micosis Fungoide
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEC	Primary end point classification
PGA	Physician's Global Assessment of Clinical Condition
PUVA	Psoraleno y radiación ultravioleta A
RAR	Receptor del ácido retinoico
RXR	Receptor X retinoide
UVB	Radiación Ultravioleta B

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	9
III. METODOLOGIA	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
IV. RESULTADOS	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	15
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	15
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS	16
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	18
V. DISCUSIÓN	23
VI. CONCLUSIONES	29
VII. RECOMENDACIONES	31
VIII. BIBLIOGRAFÍA	32

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La micosis fungoide (MF) es uno de los tipos de linfoma cutáneo de células T (LCCT) más comunes y representa aproximadamente el 5% de todos los linfomas. La MF se presenta en la piel en forma de placas, parches, pápulas, tumores, y eritrodermias. Además, la MF también puede involucrar enfermedad linfática, visceral y en médula ósea. La MF, usualmente es una neoplasia indolente; sin embargo, en algunos casos se puede comportar de forma agresiva e incluso producir la muerte. En el Perú si bien no se conoce la frecuencia de MF con exactitud, se estima que esta representa el 44% del total de linfomas cutáneos primarios.
- El tratamiento para la MF dependerá del estadio de la enfermedad y del antecedente de tratamiento previo. En la actualidad, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, dentro de las terapias sistémicas, para la población de interés, se encuentra la quimioterapia basada en gemcitabina. Sin embargo, existen otras alternativas de terapias sistémicas como el bexaroteno el cual suele ser considerado como tratamiento para refractariedad previo a gemcitabina, sobre todo en enfermedad temprana, tal como se detalla más adelante en la GPS internacionales incluidas en el presente documento. Por lo tanto, el objetivo de este dictamen es evaluar la eficacia y seguridad del uso de bexaroteno, para el tratamiento de micosis fungoide con progresión o persistencia a enfermedad cutánea, luego de tratamiento local y progresión a más de dos terapias sistémicas previas.
- A la fecha, toda la evidencia existente en torno al uso de bexaroteno como monoterapia en pacientes con micosis fungoide temprana y refractaria recae en los resultados publicados por Duvic et al., 2001, los cuales provienen de un ensayo de fase II-III, que presenta varias limitaciones y una baja calidad metodológica con alto riesgo de sesgo en varios puntos evaluados. Adicionalmente, no se presentan pruebas estadísticas que analicen las diferencias entre los grupos comparados, más aún, el grupo de comparación se da en relación a una dosis menor de bexaroteno y no frente a placebo u otro tratamiento. Por lo tanto, no es claro en qué se traducen los resultados obtenidos en dicho ensayo con respecto a los desenlaces de eficacia considerados en la pregunta PICO. Por otro lado, a pesar de existir una frecuencia baja de eventos adversos serios, la proporción de eventos adversos total es elevada.
- Adicionalmente, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud se encuentra gemcitabina como opción de tratamiento para MF. La GPC de NCCN 2017 menciona el uso de gemcitabina como una opción de tratamiento para pacientes con enfermedad temprana que han progresado a otras terapias previas, con igual

grado de recomendación que bexaroteno. Específicamente, se menciona el uso de gemcitabina para pacientes con enfermedad temprana que han progresado a tratamientos sistémicos como metotrexato e interferón alfa, lo cual se ajusta a la población de la pregunta PICO de interés.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, no aprueba el uso de bexaroteno como tratamiento para LCCT (de tipo micosis fungoide) temprana (i.e., estadios IA a IIA) con progresión de enfermedad cutánea o persistencia de enfermedad cutánea luego de tratamiento local y más de dos terapias sistémicas previas.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso de bexaroteno, para el tratamiento de micosis fungoide con progresión o persistencia de enfermedad cutánea, luego de tratamiento local y progresión a más de dos terapias sistémicas previas. Así, el médico oncólogo, Brady Ernesto Beltrán Gárate del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Pacientes mayores de 18 años con micosis fungoide temprana previamente tratados.
I	Bexaroteno 300mg/m ² VO. Indicado hasta progresión de enfermedad.
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	<ul style="list-style-type: none">• Tasa de respuesta• Duración media de respuesta

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo, Manuel Humberto Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Pacientes adultos con diagnóstico de micosis fungoide ¹ temprana (IA-IIA) con progresión o persistencia de enfermedad cutánea luego de tratamiento local (fototerapia con o sin corticoides) y al menos dos terapias sistémicas previas (metotrexato e interferón alfa).
I	Bexaroteno vía oral
C	Quimioterapia basada en gemcitabina

¹ Un tipo de linfoma cutáneo de células T

O	<ul style="list-style-type: none">● Respuesta objetiva● Sobrevida libre de progresión● Calidad de vida● Eventos adversos
---	---

B. ASPECTOS GENERALES

La micosis fungoide (MF) es uno de los tipos de linfoma cutáneo de células T (LCCT) más comunes(1). Dentro de los linfomas no Hodgkin existen los linfomas periféricos de células T, dentro de los cuales a su vez se encuentra el linfoma cutáneo de células T. Estos últimos representan aproximadamente el 5% de todos los linfomas(2). La MF se presenta en la piel en forma de placas, parches, pápulas, tumores, y eritrodermias, caracterizando por infiltración de células T con núcleo cerebriforme en dermis y epidermis(3,4). Además, la MF también puede involucrar compromiso linfático, medular, y visceral (4). Así, de acuerdo a la *European Organization for Research and Treatment* (EORTC, por sus siglas en inglés) y la OMS (Organización Mundial de la Salud), la MF correspondería a una neoplasia indolente, aunque en los estadios más avanzados podría haber compromiso sistémico y muerte (5,6).

La MF en Europa y Estados Unidos representa aproximadamente el 4% de todos los casos de linfomas no Hodgkin, con una incidencia de alrededor de seis casos por cada millón de personas al año. En el Perú, no se conoce la frecuencia de MF con exactitud, pero se estima que esta representa un 44% del total de linfomas cutáneos primarios (5).

Es de notar que existen clasificaciones que sitúan a la MF como un tipo de linfoma cutáneo primario. Los linfomas cutáneos primarios son un grupo de neoplasias con proliferación linfática limitados a la piel. Es decir, que al momento del diagnóstico estos linfomas se encuentran restringidos a la piel y no involucran órganos distantes(7). Sin embargo, según lo revisado, otras clasificaciones solo mencionan a MF como un tipo de linfoma cutáneo de células T de manera general, sin mencionar que este sea exclusivamente un linfoma cutáneo primario.

El tratamiento para la MF, en términos generales, puede incluir desde terapias locales hasta terapias sistémicas(6). La elección del tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad y del antecedente de tratamiento previo. Asimismo, los factores de pobre pronóstico más importantes son el tipo y extensión de las lesiones, y la presencia de compromiso visceral (8). En la actualidad, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, dentro de las terapias sistémicas aun no utilizadas como opción de tratamiento para la población de interés, se encuentra la quimioterapia basada en gemcitabina. Sin embargo, existen otras alternativas de terapias sistémicas como el bexaroteno el cual suele ser considerado como tratamiento para refractariedad previo a gemcitabina, sobre

todo en enfermedad temprana, tal como se detalla más adelante en la sección de GPC del presente documento. Por lo tanto, surge la necesidad de evaluar bexaroteno como posible tratamiento para la población PICO de interés, la cual considera pacientes con enfermedad temprana, refractaria a tratamiento local y sistémico previo.

Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de bexaroteno, para el tratamiento de micosis fungoide con progresión o persistencia de enfermedad cutánea, luego de tratamiento local y progresión a más de dos terapias sistémicas previas.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

El bexaroteno es un retinoide sintético altamente selectivo de tipo RXR, también conocido como rexinoides. Los retinoides son potentes moduladores biológicos que se unen a dos subfamilias de receptores intracelulares, los RARs y los RXSs, ambas subfamilias de receptores poseen tres subtipos de isoformas (alfa, beta, y gama)(9). Los RXS activados sirven como factores de transcripción, regulando así la expresión de genes que se encargan de controlar la diferenciación y proliferación celular(10).

Este medicamento está aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*) para su uso el tratamiento de manifestaciones cutáneas en linfomas cutáneos de células T, en pacientes refractarios a por lo menos una terapia sistémica previa. Se menciona que este fármaco es considerado de categoría X; por lo tanto, puede causar daño fetal si es administrado a mujeres embarazadas. Es de notar que, si bien la FDA menciona de manera general la aprobación de su uso para pacientes con linfoma cutáneo de células T refractarios a por lo menos una terapia sistémica previa, la EMA aprueba su uso solo para pacientes que además presenten enfermedad avanzada.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); bexaroteno, en el mercado peruano, cuenta en la actualidad con registro sanitario E23090, vigente hasta el 15 de julio del 2018. Bexaroteno se encuentra registrado con nombre comercial Targretin de 75mg en cápsulas. Este medicamento es fabricado por Catalent Pharma Solutions de Estado Unidos de América(11). Según el sistema informático SAP R/3-EsSalud adquirió por última vez en el 2016, bexaroteno 75mg a un precio por cápsula de 66.99 nuevos soles. La dosis inicial de bexaroteno se calcula según el área de superficie corporal, recomendándose una dosis de 300mg/m²/día. Considerando un área mínima de superficie corporal (valor cercano a 1), en el cual la dosis diaria sería de 300mg, se necesitaría 4 cápsulas diarias. Esto quiere decir que el costo diario por persona sería de 267.96 nuevos soles, lo que representaría un costo mensual (i.e., 30 días) de 8,038.80 nuevos soles, traduciéndose a un costo anual por persona de 96,465.60 nuevos soles. Por otro lado, si consideramos el promedio de área

de superficie corporal en adultos con peso normal según Verbraecken et al., 2005(12) de 1.8 el costo anual por persona incrementa considerablemente. Así, la dosis diaria sería de 540mg, con lo cual se necesitarían alrededor de 7 cápsulas diarias. Esto quiere decir que el costo diario por persona sería de 468.93 nuevos soles, representado un costo mensual de 14,067.90 nuevos soles, lo que se traduce finalmente un costo anual de 168,814.80 nuevos soles. Esta dosis puede reducirse según toxicidad o aumentarse si es bien tolerada y no hay respuesta luego de 8 semanas de tratamiento.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de bexaroteno, para el tratamiento de micosis fungoide con progresión o persistencia a enfermedad cutánea, luego de tratamiento local y progresión a más de una terapia sistémica previa. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE) y National Library of Medicine (PubMed - Medline). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar otros estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación. Por otro lado, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica dentro de América y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American Society of Clinical Oncology (ASCO) y The European Society of Medical Oncology (ESMO). Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh², lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- micosis fungoide:
 - o “Mycosis Fungoides”

² 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

- o "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"
- o "cutaneous T-cell lymphoma"
- o "cutaneous T cell lymphoma"
- o CTCL

- bexaroteno:
 - o bexarotene
 - o targretin

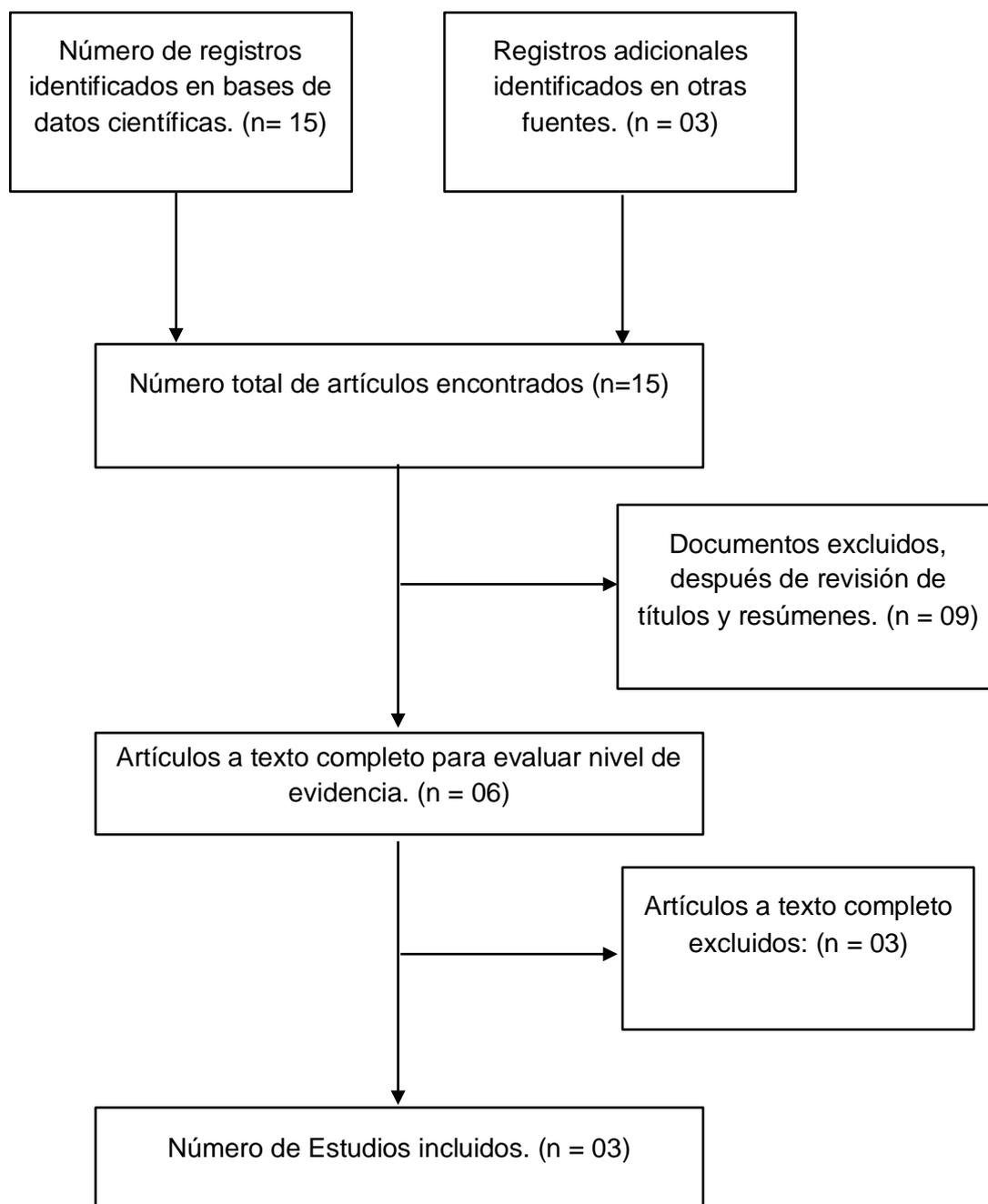
- Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):
 - o clinical trial
 - o systematic review
 - o meta-analysis

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección de evidencia estuvo orientada a identificar ensayos clínicos (EC) fase III en pacientes con diagnóstico de micosis fungoide con progresión o persistencia a enfermedad cutánea, luego de tratamiento local y progresión a más de una terapia sistémica previa. Se revisaron también estudios secundarios como Guías de Práctica Clínica (GPC), Sinopsis de síntesis (SS), Revisiones sistemáticas (RS) y evaluaciones de tecnologías sanitarias(ETS) que evaluaran bexaroteno en un marco similar al de la pregunta PICO planteada en el presente documento. Finalmente, fueron incluidos ensayos clínicos en desarrollo que contaran con resultados preliminares relacionados a la pregunta PICO del presente dictamen.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta la fecha para el sustento del uso de bexaroteno en el tratamiento de micosis fungoide con progresión o persistencia de enfermedad cutánea, luego de tratamiento local y progresión a más de una terapia sistémica previa. Así, se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

Guías Clínicas:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network. (2017). T-cell Lymphomas v2.2017
- The European Society for Medical Oncology (ESMO): The European Society for Medical Oncology- Primary cutaneous Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:

No se encontraron evaluaciones de la tecnología sanitaria

Revisiones sistemáticas con meta-análisis:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- The Cochrane Collaboration- Weberschock T et al., 2013 Interventions for mycosis fungoide (Review)

Ensayos clínicos (EC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Duvic et al., 2001-Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network. (2017). T-cell Lymphomas v2.2017(13)

Dentro del tratamiento para pacientes con micosis fungoide o síndrome de Sezary estadio IA se recomienda el uso de terapia sistémica como una de las opciones para enfermedad refractaria a múltiples tratamientos previos o con progresión a un estadio mayor a IA con terapias dirigidas a la piel. Igualmente, para pacientes con estadio IB y IIA, las terapias sistémicas son una opción de tratamiento cuando hay enfermedad refractaria a varias terapias previas o a estadios mayores al IB y IIA. Dentro de las terapias sistémicas incluidas en esta GPC existen las categorías A, la B y la C, siendo los agentes listados en la categoría A los que son recomendados para pacientes en estadios IA, IB y IIA con enfermedad que ha progresado o es refractaria a terapias dirigidas a la piel, y los de categoría B, alternativas para pacientes con estadio IB y IIA luego de haber progresado a varios tratamientos de las categorías A. Así, dentro de los agentes de categoría A se incluyen los retinoides, siendo el bexaroteno uno de estos. Adicionalmente, dentro de las opciones de tratamiento de la categoría B se encuentra gemcitabina. Es de notar que la población de la pregunta PICO ya ha progresado a dos terapias sistémicas de la categoría A donde adicional a bexaroteno también se encuentra interferón alfa y metotrexato (i.e., las terapias sistémicas a las que ha progresado la población de la PICO de interés), lo que indicaría que las terapias de la categoría B como gemcitabina también podrían ser una opción de tratamiento. Bexaroteno y gemcitabina están gradadas como 2A, es decir que existe evidencia de baja calidad, pero consenso uniforme dentro del panel de NCCN que la intervención sería apropiada.

Esta GPC se actualiza anualmente; sin embargo, puede haber actualizaciones en un periodo menor de presentarse nueva evidencia, o aprobaciones de nuevos fármacos, o cambios de los ya previamente aprobados. En la metodología detrás de esta GPC se menciona que la evidencia utilizada proviene de una revisión realizada con el motor de búsqueda PubMed, más no especifica si esta revisión es sistemática y si es realizada por más de un revisor. Adicionalmente también se considera literatura adicional que sea de relevancia, dentro de las cuales se incluyen resúmenes de conferencias. Por otro lado, NCCN también acepta solicitudes externas de evaluación por parte de la industria, clínicos externos, pacientes y financiadores. Los estudios considerados dentro de la revisión realizada por NCCN incluyen ensayos clínicos de fase II, fase III y fase IV, otras GPC, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios de validación. Esta GPC ha sido revisada por el panel de la NCCN, sin embargo, no menciona que exista una revisión externa. En relación a la

evidencia utilizada detrás de la recomendación de bexaroteno se incluye las dos publicaciones de Duvic et al., 2001, en relación al uso de bexaroteno para LCCL temprana y tardía. Así, la evidencia utilizada guarda consistencia con las recomendaciones realizadas. En el presente dictamen se utilizó la publicación de Duvic et al., 2001 para enfermedad temprana como evidencia principal en relación a la pregunta PICO de interés.

Willemze et al., 2013- The European Society for Medical Oncology (ESMO): The European Society for Medical Oncology- Primary cutaneous Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(14).

En esta GPC se menciona dentro del tratamiento para micosis fungoide y variantes el uso de terapias conservadoras según el estadio de la enfermedad. En pacientes con placas infiltradas extensivas y tumores o pacientes con refractariedad a terapias dirigidas a la piel se recomienda una combinación de PUVA e interferón alfa; o PUVA y retinoides, dentro de los cuales se incluye bexaroteno. Se indica que también se puede considerar utilizar retinoides en combinación con interferón alfa o radioterapia con electrones. Adicionalmente se menciona que estos tratamientos no son curativos, pero puede llevar a remisión por muchos años. Las recomendaciones se relación al tratamiento de micosis fungoide no se encuentran gradadas.

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

The Cochrane Collaboration- Weberschock T et al., 2013 Interventions for mycosis fungoides (Review)(15)

El objetivo de esta revisión fue evaluar las posibles intervenciones para el tratamiento de micosis fungoide en todos sus estadios. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados donde se evaluó tratamientos para pacientes con micosis fungoides del tipo Alibert-Bazin en por lo menos 90% de los participantes. Los artículos incluidos fueron seleccionados de manera independiente por dos revisores con la presencia de un tercer revisor dirimente. Los desenlaces primarios fueron la calidad de vida y la seguridad. Como desenlaces secundarios se consideraron intervalos libres de enfermedad, tasas de supervivencia, tasas de recaída y eventos adversos no esperados. Se realizó un meta-análisis en los estudios homogéneos y todos los ensayos clínicos se evaluaron utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de The Cochrane Collaboration para evaluar su validez interna. Así, en esta revisión, se incluyen un total de 30 artículos. Los tratamientos identificados en esta revisión se dividieron en terapias locales, fototerapias dirigidas a la piel, radioterapia con electrones, radioterapia, quimioterapia,

fotoquimioterapia, modificadores de la respuesta biológica, terapias combinadas, y tratamientos nuevos dirigidos a la piel y sistémicos. Dentro de quimioterapia se incluyó a bexaroteno. Es de notar que, si bien Cochrane considera bexaroteno como un agente quimioterapéutico, este no es un agente citotóxico por lo cual en el resto del dictamen se le menciona solo como terapia sistémica.

La evidencia en relación a bexaroteno proviene de dos ensayos clínicos: el ensayo de Duvic et al., 2001 en relación a bexaroteno oral y el ensayo de Guitart et al., 2002. De estos dos estudios, en el presente dictamen solo incluye el de Duvic et al., 2001 ya que en este ensayo se evalúa el uso de bexaroteno como monoterapia, tal como se considera en la pregunta PICO de interés; mientras que en el de Guitart et al., 2002, se evalúa el uso de bexaroteno en combinación con PUVA y fenofibrato. Asimismo, es de notar que en la revisión realizada en el presente dictamen se identificó más de una publicación de Duvic et al., 2001 entorno al ensayo de bexaroteno oral. El artículo de Duvic et al., 2001 que es incluido tanto en esta revisión de Cochrane como en el presente dictamen hace referencia al uso de bexaroteno en pacientes con LCCT en estadio temprano.

En relación a la evaluación de riesgo de sesgo de Duvic et al., 2001 para bexaroteno vía oral, realizado en esta revisión de Cochrane, se encontró que solo uno de los 7 ítems considerados tenía bajo riesgo de sesgo, mientras que todos los demás ítems tenían un alto riesgo o el riesgo era incierto. Esto significaría que la validez interna de este estudio no es buena. La revisión de Cochrane considera que existe un riesgo alto en relación al cegamiento, la pérdida de participantes, y otros sesgos; que existe un riesgo incierto en relación a la aleatorización, ocultamiento de la asignación, y al reporte selectivo; y, por último, solo encontraron un bajo riesgo de sesgo en relación al cegamiento de los desenlaces evaluados.

Con respecto a los desenlaces de Duvic et al., 2001 considerados en la revisión de Cochrane se consideran calidad de vida y eventos adversos. Así, en relación a la calidad de vida, en esta evaluación se describe que se utilizó un cuestionario de calidad de vida para LCCT no validado y el cuestionario Spitzer, ambos utilizados al basal y en forma mensual y semestral. Sin embargo, se observa que no hubo una evaluación entre los diferentes grupos de dosis (dosis baja en comparación a dosis altas), sino entre los que respondieron y los que no respondieron. Esta observación realizada por Cochrane significaría que solo se podría evaluar la diferencia entre la línea basal y los meses subsiguientes, más no entre los grupos.

Por otro lado, en relación a los eventos adversos, la revisión de Cochrane menciona que se realizaron comparaciones entre el grupo de baja dosis antes y después de realizar el cambio al grupo de alta dosis. Asimismo, Cochrane menciona que dichos eventos adversos también se evaluaron entre los grupos de baja dosis ($6.5\text{mg}/\text{m}^2$), de alta dosis (considerada como $300\text{mg}/\text{m}^2$ la dosis óptima), y de dosis mayores a $300\text{mg}/\text{ml}$

(650mg/m²). En general, en la revisión de Cochrane se menciona que se observó que en los pacientes que pasaron de dosis bajas a altas dosis, se dio un aumento de la incidencia de casi todos los eventos adversos, entre los eventos más comunes se incluye problemas metabólicos; dermatológicos; y del sistema digestivo, endocrino, y hematopéyico /linfático.

En relación a los desenlaces secundarios, Cochrane incluye clearance definido como una limpieza del 90% de las superficies de lesión, lesiones o tamaño de tumor; recaída; intervalos libres de enfermedad; tasas de sobrevida; mejora, definida como una mejora de por lo menos el 50% de las superficies de las lesiones, las lesiones o el tamaño del tumor; y eventos adversos no esperados. Estos desenlaces en relación a los desenlaces de interés de la pregunta PICO, se discuten a mayor detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. Es de notar que específicamente en tasas de sobrevida Cochrane menciona que no hubo muertes durante el estudio ni en las 4 semanas subsiguientes a la discontinuación de bexaroteno, a pesar de ello tres pacientes murieron tres meses después de la discontinuación del fármaco, el cual es atribuido a infecciones según los autores del estudio y no se tiene información de a que grupos de dosis pertenecieron dichos pacientes.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Duvic et al., 2001-Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma(16)

Ensayo de fase II y III, controlado históricamente³, aleatorizado, de etiqueta abierta, y multicéntrico; cuyo objetivo fue evaluar seguridad y eficacia en pacientes con linfoma cutáneo de células (LCCT) subtipo micosis fungoide estadio I a IIA, con enfermedad refractaria o persistente.

Se incluyeron a un total de 58 pacientes adultos (a partir de los 18 años de edad) con diagnóstico de LCCT en estadio I a IIA según resultados de biopsia realizados dentro de los 30 días antes de entrar al estudio. Adicionalmente, los pacientes tenían que presentar enfermedad refractaria, intolerancia a la terapia previa, o haber alcanzado una respuesta máxima durante por lo menos 6 meses a dos de las siguientes terapias: una fototerapia PUVA o UVB, radioterapia con electrones, o un régimen de quimioterapia tópica. De igual manera, los pacientes podían haber recibido previamente quimioterapia citotóxica sistémica o interferón. Por otro lado, se excluyeron pacientes que hubieran

³ “Controlado históricamente”, según la definición de la enciclopedia Willey de Ensayos Clínicos, hace referencia al uso de información de ensayos clínicos previos, encuestas epidemiológicas, o bases de datos administrativas con la finalidad de estimar la posible respuesta del tratamiento control y así poder evaluar el beneficio del fármaco de estudio.

recibido previamente retinoides o esteroides tópicos, así como pacientes que hubiesen recibido terapia sistémica con antibióticos o terapia tópica las últimas dos semanas; fototerapia las últimas tres semanas; terapia sistémica para cáncer, radiación con electrones, o alguna terapia experimental los últimos 30 días; terapia con etretinato en el último año; y terapia con otros retinoides orales los últimos tres meses. Se observó que del total de pacientes (n=58) el 78% era refractario a 2 o más terapias, 17% a una terapia e intolerante s a por lo menos una terapia.

Se utilizó bexaroteno de *Ligand Pharmaceuticals Incorporated* en cápsulas de 10 mg y 75mg. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir lo que se consideró una dosis baja de 6.5mg/m² por día o a recibir lo que se consideró una dosis alta de 650mg/m² por día. En relación a la dosis alta esta se disminuyó a 500mg/m² y luego a una dosis óptima de 300mg/m² estos cambios en las dosis se basaron en la respuesta y en toxicidad asociada al medicamento. Así, para el grupo de dosis alta se permitieron disminución y aumentos en la dosis. Adicionalmente, se permitió que los pacientes en el grupo de 6.5mg/m² cruzaran al grupo de dosis alta si es que progresaban luego de ocho semanas o no había repuesta luego de 16 semanas. Así, a pesar de que la aleatorización estaba planeada para dos grupos: el grupo de baja dosis y de alta dosis, se llegó a un ajuste de dosis óptima final de 300mg/m². Por lo tanto, en la práctica hubo tres grupos: el grupo de dosis baja de 6.5mg/m² (n=15), de la dosis de 300mg/m² que fue considerada la dosis óptima de inicio (n=28), y dosis por arriba de 300mg/m²(n=15). A pesar de que se menciona que hubo aleatorización entre el grupo de dosis baja y de dosis alta, esta parece perderse a la mitad del ensayo. Además, no queda claro el hecho de que en este artículo se mencione que el ensayo fue controlado históricamente cuando más adelante describen que hubo aleatorización entre los grupos evaluados, lo cual parece ser contradictorio.

Los desenlaces de eficacia se analizaron en la población por intención a tratar. El desenlace primario (considerado en el ensayo como PEC por sus siglas en inglés “*primary end point classification*”) se definió como la tasa de respuesta global según PGA (*Physician’s Global Assessment of Clinical Condition*), o según el CA (*Composite Assessment of Index Lesion Severity*). Un paciente que hubiese respondido según una de los dos instrumentos (i.e., PGA o CA) no podía haber progresado a ningún de los dos instrumentos hasta haber confirmado respuesta).

Es de notar que al momento de realizar este ensayo se menciona que no existe ningún instrumento validado para evaluar LCCT; por lo tanto, se utilizó el CA y el PGA. El CA consideró los siguientes signos y síntomas: eritema, descamación, placas elevadas, e hiperpigmentación o hipopigmentación; todos estos signos y síntomas tienen una escala del 0 al 8, siendo 8 el grado de mayor severidad dentro de la escala. Adicionalmente, se valoró el tamaño de la lesión utilizando una escala de 0 a 18 según tamaño de la lesión por centímetro cuadrado siendo 18 el grado de mayor tamaño de lesión. El evaluador

clínico estuvo cegado a la respuesta debido a que el CA se obtuvo del formato de reporte de caso (también conocido como CRF por sus siglas en inglés, *case report form*). En relación a la tasa de respuesta según CA, esta se calculó como la razón de las sumas de todos los signos clínicos para las lesiones índices en cada visita comparados con la línea basal. Así, para CA la remisión clínica completa se definió como una razón de CA de 0, sin evidencia de enfermedad; la remisión parcial se definió como: 1) una razón de CA de 0.5 o menos sin nuevos nodos linfáticos clínicamente anormales, 2) una progresión menor al 25% de los nodos linfáticos anormales existentes, 3) que no hubiera presencia de nuevos tumores cutáneos, y 4) que no hubiera presencia de nodos linfáticos positivos según patología, o enfermedad visceral en alguna área que previamente no presentara enfermedad; por último, la progresión de enfermedad se definió como: 1) un incremento de la razón de CA de 25% o más, 2) un incremento de 25% o más en el número o el área de los nodos linfáticos clínicamente anormales, 3) nuevos tumores cutáneos, y 4) nuevos nodos linfáticos positivos según patología, o enfermedad visceral.

Por otro lado, la tasa de respuesta según PGA incluyó respuesta clínica completa o parcial dividido por el número total de pacientes. Los evaluadores clínicos evaluaron a los mismos pacientes a lo largo del estudio, esta evaluación fue subjetiva en relación a la mejora o el deterioro de la enfermedad en comparación a la evaluación de línea de base. La respuesta clínica completa se definió como la desaparición de toda actividad clínica de la enfermedad según el PGA y la respuesta parcial, se definió como una mejora de por lo menos 50% en dos o más visitas con cuatro semanas de diferencia.

Dentro de los desenlaces secundarios, se incluyó el tiempo libre de progresión; el desenlace de calidad de vida, y los eventos adversos. La calidad de vida se midió utilizando el cuestionario de seis ítems de Spitzer validado para sobrevivientes en cuidado paliativo y centros de cuidado, el cual se aplicó en la línea de base y luego cada seis meses. Los cinco primeros ítems miden la actividad, la vida diaria, la salud, el apoyo, y la actitud del paciente; mientras que el último ítem mide la calidad de vida global usando una escala visual análoga. Adicionalmente, también se aplicó un cuestionario de calidad de vida específico para LCCL; sin embargo, no validado. Los eventos adversos, se evaluaron en toda la población que recibió por lo menos una dosis de bexaroteno y se clasificaron según el diccionario de COSTART 5 (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*),

Así, en relación a los desenlaces de interés de la pregunta PICO del presente dictamen, a continuación se describen los resultados de la respuesta global (desenlace principal tanto del estudio como de la pregunta PICO Del presente dictamen), el tiempo hasta la progresión, la calidad de vida, y los eventos adversos.

Tasa de respuesta global

En los pacientes que recibieron dosis de 6.5mg/m² se observó una tasa de respuesta de 6.7% (IC95%0-19) para PGA, 20%(IC95%0-40) para CA y 20%(IC95%0-40) para la clasificación del desenlace principal (PEC). En los pacientes con dosis de 300mg/m² se observó una respuesta de 50%(IC95%32-69) para PGA, 36%(IC95%18-54) para CA, y 54%(IC95%35-72) para PEC. Por último, para los pacientes que recibieron dosis mayores a 300mg/m² se observó una tasa de respuesta de 60%(IC95%35-85) PGA, 47%(IC95%21-72) CA, y 67%(IC95%43-91) PEC. Para la dosis óptima de 300mg/m² se obtuvo porcentajes de respuesta relativamente similares en los tres estadios considerados temprano (IA, IB, IIA) 50%, 52%, y 67%, respectivamente. Aunque es de notar que el número de pacientes es bastante bajo para cada subgrupo, por ejemplo, para el subgrupo de estadio IIA dentro del grupo de intervención de dosis óptima solo había tres pacientes.

Tiempo hasta la progresión

La mediana de tiempo hasta progresión según PEC fue de 13.6(IC95%4.0-17.7) semanas para el grupo que recibió la dosis de 6.5mg/m², de 30.0(IC95%1.1-30.0) semanas para la dosis de 300mg/m² como dosis inicial, y de 73.7(IC95%2.1-73.7) para dosis mayores a 300mg/m².

Calidad de vida

En relación a calidad de vida solo se menciona que el índice de lesión de pruritos disminuyó de leve-moderado en la línea de base a leve-ausente en la semana 16 de tratamiento y esta mejora fue independiente de antihistamínicos o antipruriginosos. Por otro lado, en relación a cuestionario Spitzer, se menciona que debido a que la evaluación basal tuvo un puntaje bastante alto, no observó una mejora importante en relación a los resultados mensuales y semestrales. En el gráfico se observa que dentro de los pacientes que respondieron según PEC, hubo una tendencia de mejora en el tiempo desde la línea basal hasta la semana final de evaluación (aproximadamente semana 48), tanto para el nivel global de satisfacción como para la media de los puntajes de evaluación de cambio de LCCT. Sin embargo, los valores a lo largo del tiempo se observan bastante similares y no se presentan intervalos de confianza que permitan evaluar si estas diferencias pueden ser consideradas estadísticamente significativas. Por otro lado, en relación a los pacientes que no respondieron según PEC, se observa que tanto en la media de los puntajes de evaluación de cambio de LCCT evaluación de cambios del puntaje de LCCL, como en el nivel de satisfacción global hay un empeoramiento de la línea basal hasta la semana final de evaluación (aproximadamente semana 32). Por último, no existe una evaluación de estos parámetros de calidad de vida entre los diferentes grupos de dosis.

Eventos adversos

Uno o más eventos adversos ocurrieron en un 98% de los pacientes, eventos que limitaron la dosis de bexaroteno se dieron en el 71% de los pacientes, presentándose una mayor proporción de eventos adversos moderados-severos en dosis mayores de 300mg/m². Solo se presentaron 3 eventos adversos serios, dos de diarrea y 1 de descamación. Se presentó prurito en el 26% de los pacientes, hiperglicemia en 79% de los pacientes y limitó la dosis en 25 pacientes. Se menciona que uno de los principales motivos de pérdidas en el seguimiento (n=42) fue a causa de eventos adversos (43% del total de pérdidas). Es de notar que pérdidas en el seguimiento incluye progresión de enfermedad luego de bexaroteno.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible hasta la fecha con respecto al uso de bexaroteno para el tratamiento de LCCT (de tipo micosis fungoide) temprano (i.e., estadios IA a IIA) con progresión de enfermedad cutánea o persistencia de enfermedad cutánea luego de tratamiento local y más de una terapia sistémica previa. Así, se identificaron dos GPC, una revisión Cochrane, y un ensayo clínico de fase II-III. Este último ha sido la evidencia principal considerada tanto en la guía de NCCN como en la revisión Cochrane con respecto al uso de bexaroteno.

En relación a las GPC, tanto la de NCCN como la de ESMO, mencionan el uso de bexaroteno como tratamiento para pacientes con enfermedad refractaria. La guía de NCCN hace sus recomendaciones en relación a los estadios, mencionando que bexaroteno es una de las alternativas de tratamiento para pacientes con micosis fungoide con progresión de enfermedad o refractaria a terapias dirigidas a la piel en pacientes con estadios IA a IIA. La recomendación dada por la NCCN es de categoría 2A, es decir que existe evidencia de baja calidad, pero consenso uniforme dentro del panel de NCCN de que la intervención sería apropiada. En relación a la evidencia detrás de la recomendación del uso de bexaroteno, NCCN incluye el ensayo de fase II-III de bexaroteno para el tratamiento de LCCL, cuyos resultados son reportados en las publicaciones de Duvic et al., 2001. Por otro lado, ESMO también recomienda el uso de bexaroteno para enfermedad refractaria en el tratamiento de micosis fungoide y variantes. Sin embargo, se menciona el uso de bexaroteno en combinación con otras terapias como PUVA o interferón alfa. Dichas recomendaciones no presentan gradación. Asimismo, dentro de su evidencia no se incluye ningún ensayo cuyo objetivo haya sido evaluar el uso de bexaroteno ya sea en monoterapia o en combinación.

Así, observamos que, si bien ambas GPC mencionan el uso de bexaroteno como tratamiento para micosis fungoide en enfermedad refractaria, la GPC de ESMO solo lo recomienda en terapia combinada, a diferencia de NCCN que si la recomienda como monoterapia. Asimismo, la GPC de NCCN está actualizada al 2017, presenta gradación de la recomendación, la evidencia detrás de dicha recomendación, y una mejor metodología de realización y actualización de la guía; mientras que la guía de ESMO no solo es bastante más antigua (i.e., 2013), sino que además no incluye gradación de las recomendaciones ni la evidencia detrás de dichas recomendaciones. Adicionalmente, en la GPC de NCCN 2017 también se menciona el uso de gemcitabina como opción de tratamiento de categoría B, el cual se encuentra actualmente en el petitorio farmacológico de EsSalud. Esta opción de tratamiento posee el mismo nivel de recomendación que bexaroteno y se denomina B porque está recomendando para pacientes con estadios de enfermedad temprana IB y IIA que han progresado a varias terapias listadas en la categoría A como interferón alfa y metotrexato, terapias a la cual la población de la PICO de interés ya ha progresado. Por lo tanto, si bien bexaroteno es una opción de tratamiento de categoría A, es decir que se daría antes de pasar a los de

categoría B, la población de interés al haber progresado ya a más de un tratamiento de la categoría A como son metotrexato e interferón alfa, también serían tributarios a usar una terapia de categoría B como es gemcitabina.

En relación a la revisión Cochrane sobre las diversas terapias para el tratamiento de micosis fungoide, se incluyó el uso de bexaroteno como agente quimioterapéutico. La evidencia detrás del uso de bexaroteno como posible tratamiento para micosis fungoide proviene de la publicación de Guirart et al., 2002 y de los resultados del ensayo de fase II-III de bexaroteno como monoterapia publicados por Duvic et al., 2001. En relación a los resultados del ensayo fase II-III de bexaroteno como monoterapia, la revisión Cochrane solo incluye el artículo de Duvic et al., 2011 donde se publican los resultados de los pacientes con LCCL en enfermedad temprana. Este artículo es el mismo que se incluye dentro de la sección de resultados como evidencia principal en el presente dictamen.

Así, en relación a dicho artículo, Cochrane realiza una evaluación de los posibles sesgos utilizando su herramienta de siete ítems para medir riesgo de sesgo, determinando que, del total de los ítems, tres presentan alto riesgo de sesgo, otros tres tienen incertidumbre y solo el ítem en torno al cegamiento de los desenlaces presenta un bajo riesgo de sesgo. Con lo cual se considera que la validez interna del estudio es baja. En relación a los resultados presentados en este artículo Cochrane considera como desenlaces principales: calidad de vida y eventos adversos, observando que no se realizó una evaluación de la calidad de vida entre los diferentes grupos de dosis (dosis baja en comparación a dosis altas), sino entre los que respondieron y los que no respondieron; lo cual significaría que solo se podría evaluar las diferencias entre la línea basal y los meses subsiguientes dentro de los grupos, mas no se podría realizar una evaluación entre los grupos.

En relación a los eventos adversos, de manera general Cochrane observa que hubo un aumento en la incidencia de los eventos adversos en los pacientes que pasaron de dosis bajas a altas. No obstante, no se presentaron muertes dentro de las 4 semanas luego de discontinuación del tratamiento, aunque luego de tres meses 3 paciente fallecieron; sin embargo, no se menciona a que grupo de dosis pertenecieron.

Como se menciona previamente, existen dos publicaciones de Duvic et al., 2001 en relación al uso de bexaroteno como tratamiento para pacientes con micosis fungoide refractaria. Sin embargo, en el presente dictamen, solo se incluye el artículo donde se publican los resultados de los pacientes con enfermedad temprana, el cual se enfoca en la población de interés. Este mismo artículo es el que considera Cochrane dentro de su revisión. En relación al otro artículo de Duvic et al., 2001 (ambos publicados en el mismo año) sobre el uso de bexaroteno en pacientes con micosis fungoide tardía, estos resultados, según la descripción no parecen provenir de la misma muestra descrita en el primer artículo, es decir que no se trataría de dos subpoblaciones, sino de poblaciones

distintas. Ya que el artículo de Duvic et al., 2001 realizado en población con enfermedad temprana, los pacientes son aleatorizados en un primer momento, mientras que en el artículo de Duvic et al., 2001 realizado en población con enfermedad tardía, no se menciona que los pacientes fueran aleatorizados.

Con respecto a la publicación de Duvic et al., 2001 en población con enfermedad temprana, se describe que este ensayo fue de fase II-III, abierto e históricamente controlado, cuyo objetivo fue evaluar el efecto de dos dosis distintas de bexaroteno en pacientes con enfermedad refractaria o persistente, siendo la mayoría (78%) refractarios a más de dos tratamientos. El hecho de que este artículo describa al estudio como controlado históricamente implica que la información de control (es decir lo que normalmente sería placebo, mejor terapia de soporte, otro tratamiento activo, u otra dosis) se basó en información de estudios pasados para estimar la posible respuesta a dicho tratamiento control. Esto implicaría que no hubo aleatorización y la validez de este ensayo clínico pasaría a estar al nivel de la validez obtenida en un cuasi experimental o en un estudio observacional. A pesar de ello, más adelante en el artículo se menciona que existió aleatorización en relación a la dosis utilizada, generándose dos grupos, uno de dosis baja 6.5mg/m² y otro de dosis alta 650mg/m² (que luego se redujo a una dosis óptima de 300mg/m²). Asimismo, se menciona que se discontinuó con dicha aleatorización asignando a todos los pacientes a tratamiento con dosis alta, una vez que en el análisis interino se observaran diferencias estadísticamente significativas en relación a la tasa de enfermedad progresiva, favoreciendo al grupo de alta dosis.

Adicionalmente a que el proceso de aleatorización no sea claro, es difícil interpretar la tabla de características demográficas para observar si es que los pacientes aleatorizados a ambas dosis estaban balanceados, ya que se presentan las características en relación a tres grupos (el grupo de baja dosis, dosis óptima de 300, y dosis mayor a 300); teniendo solo a 15 pacientes en el grupo de dosis bajas y la mayoría en los grupos de dosis altas. Esta diferencia en el número de pacientes para cada grupo haría sentido en relación a la detención de la aleatorización y el paso a la asignación de todos los pacientes al grupo de dosis alta. Por lo tanto, no queda claro el rol que juega la aleatorización en este ensayo y se considera que no es estrictamente un ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Por otro lado, este ensayo es de fase II-III, lo que quiere decir que este ensayo tuvo un menor número de pacientes al que se tendría en un ensayo de fase III y que si bien busca comparar el tratamiento de interés, también tiene como objetivo principal evaluar la dosis y la seguridad del medicamento. En este caso en particular, el grupo control vendría a ser el grupo de dosis baja, lo cual haría sentido en la evaluación de una droga sin comparador para el tratamiento de dicha condición. Sin embargo, este no es el caso, ya que existen otras alternativas de tratamiento para pacientes con micosis fungoide temprana refractaria, tal como la considerada dentro de la pregunta PICO de interés del

presente dictamen. Por lo tanto, es bastante probable que el comparador haya sido otra dosis por tratarse de un ensayo fase II-III, ya que, como se menciona previamente, parte del objetivo de los ensayos de fase II, además de evaluar seguridad es establecer la dosis óptima que se utilizaría en el ensayo de fase III.

Una vez esclarecidas las particularidades de este ensayo, podemos observar que dentro de los desenlaces evaluados que guardan relación con los desenlaces de interés de la pregunta PICO, se encuentra como desenlace principal la tasa de respuesta global. La cual considerada el desenlace principal y es definida como la tasa de respuesta global según PGA (Physician's Global Assessment of Clinical Condition), o según el CA (Composite Assessment of Index Lesion Severity), la respuesta con respecto a PGA o CA toma en cuenta que no se podía haber progresado a alguno de estos dos indicadores de respuesta global hasta haber confirmado respuesta. Así, en relación a este desenlace se observó que para los pacientes en el grupo de dosis baja de 6.5mg/m², la tasa de respuesta fue de 20%(IC95%0-40), la misma que se obtuvo midiendo solo según CA. Sin embargo, para PGA este porcentaje fue bastante menor, de 6.7%(IC95%0-19). Es de notar que, para todos los casos, los intervalos de confianza del porcentaje de respuesta incluyen al valor cero, indicando que el 95% de las veces el valor puntual caerá en un rango de valores que incluye la no respuesta.

Por otro lado, en relación a los pacientes que recibieron 300mg/m² se observó una respuesta de 54%(IC95%35-72), la cual fue superior a la tasa de respuesta según PGA y CA por separado, 50%(IC95%32-69,) y 36%(IC95%18-54), respectivamente. Por último, en pacientes que recibieron dosis mayores a la establecida como la óptima de 300mg/m² se obtuvo un porcentaje de respuesta de 67%(IC95%43-91), también superior a las tasas de respuesta según PGA y CA por separado: 60%(IC95%35-85) y 47%(IC95%21-72), respectivamente. Con esto podemos observar de manera descriptiva que parece haber un incremento en el porcentaje puntual de respuesta global según la dosis utilizada; sin embargo, no se realizaron pruebas estadísticas que compararon los resultados de los distintos grupos de dosis.

Adicionalmente, se menciona que las respuestas fueron similares por estadios. Sin embargo, el número de pacientes para cada estadio dentro del grupo de dosis óptima fue bastante bajo, habiendo solo 3 pacientes con estadio IIA. Por otro lado, las diferencias observadas en la tasa de respuesta global, según las diferentes dosis, son consistentes con lo observado en el desenlace de tiempo hasta progresión, cuya mediana fue incrementado a media que la dosis incrementó 13.6 (IC95%4.0-17.7; 30.0 (IC95%1.1-30.0; 73.7 (IC95%2.1-73.7), respectivamente. Sin embargo, debido a la presencia de intervalos de confianza tan amplios por el bajo número de pacientes en cada grupo de dosis y por la falta de análisis estadísticos que permitan corroborar si existe o no una posible dosis respuesta, no es posible interpretar las implicancias de dichos resultados.

Con respecto a calidad de vida, si bien se menciona que existe una mejora en el prurito en relación a la línea de base y la semana 16, no existe una evaluación entre grupos de dosis, solo entre pacientes que respondieron y que no respondieron. Por lo tanto, no es posible establecer si la dosis utilizada está asociada a una mejora en la calidad de vida. Adicionalmente, tampoco se presentan intervalos de confianza que permitan observar si realmente hay cambios en relación a la línea basal y las demás semanas donde se aplica el cuestionario Spitzer de calidad de vida. Por último, en relación a eventos adversos, estos fueron bastante comunes, ya que el 98% de los pacientes presentó algún evento adverso, el 71% presentó eventos que limitaron la dosis de bexaroteno, presentándose en mayor proporción en los pacientes con dosis mayores a 300 mg/m². A pesar de la alta proporción de eventos adversos, la frecuencia de los eventos adversos serios fueron pocos, presentándose solo en tres pacientes.

En resumen, observamos que existe un solo ensayo fase II-III que ayuda a responder a la pregunta PICO de interés. Sin embargo, este no cuenta con un buen rigor metodológico, ya que no existe claridad en torno al proceso de aleatorización. Adicionalmente, el número de pacientes enrolados en el ensayo es bastante modesto (n=58) haciendo que los grupos a comparar tengan un número de pacientes muy bajo, lo cual puede haber dificultado que se realicen análisis estadísticos entre los grupos. Adicional a ello, no solo no se realizan las pruebas estadísticas entre los grupos, sino que además estos grupos de comparación se basan en el mismo fármaco, pero a distintas dosis, lo cual no responde de manera precisa la pregunta PICO de interés.

La información de mayor relevancia, en relación a lo presentado en este artículo, podría ser los cambios observados entre las líneas basales y las semanas subsiguientes en torno a la calidad de vida o una aparente tendencia dosis respuesta de mejora; sin embargo, debido a la falta de intervalos y de análisis estadísticos, es difícil interpretar estos hallazgos, pudiendo ser meramente espurios. Esto es de principal relevancia debido a que parte del desenlace pudo estar sujeto al sesgo del investigador ya que el PGA (uno de los indicadores de tasa de respuesta) fue evaluado por el mismo investigador y este ensayo es de etiqueta abierta, es decir que tanto el investigador como lo pacientes saben a qué grupo de dosis pertenecen.

Adicionalmente, si bien en el artículo de Duvic et al., 2001 para enfermedad temprana no se menciona si existe conflicto de interés por parte de los autores, en el otro artículo de Duvic et al., 2001, realizado sobre pacientes con enfermedad tardía, se menciona que dos miembros del equipo investigador, que también son autores en el presente artículo incluido de población con enfermedad temprana, recibían honorarios de Ligand Pharmaceuticals Inc, empresa desarrolladora del fármaco, al momento de presentar los resultados del artículo. Por último, en relación a los eventos adversos se observa que existe una alta incidencia sobre todo en los grupos de dosis mayores a la óptima, a pesar de ellos los eventos serios son muy poco frecuentes, aunque se presentaron tres

muerres luego de tres meses de discontinuación de fármaco, las cuales fueron asociadas a infecciones según los autores del estudio.

Así por lo mencionado previamente la evidencia científica no permite concluir que el uso de bexaroteno suponga una terapia eficaz y segura en relación a los desenlaces de relevancia para el paciente, como la respuesta al tratamiento y la mejora en la calidad de vida. Adicionalmente, en la actualidad existen otras alternativas de tratamiento incluidas en el petitorio farmacológico de EsSalud, tal como la quimioterapia basada en gemcitabina la cual también es recomendada dentro de GPC internacionales, como la guía de NCCN 2017.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen se evaluó la evidencia científica publicada hasta la fecha en relación al uso bexaroteno para el tratamiento de LCCT (de tipo micosis fungoide) temprana (i.e., estadios IA a IIA) con progresión de enfermedad cutánea o persistencia de enfermedad cutánea luego de tratamiento local y más de una terapia sistémica previa.
- En la actualidad en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, dentro de las terapias sistémicas para la población de interés, se encuentra la opción de quimioterapia basada en gemcitabina. Sin embargo, existen otras alternativas de terapias sistémicas como el bexaroteno el cual suele ser considerado como tratamiento para refractariedad previo a gemcitabina, sobre todo en enfermedad temprana, tal como se indica en la GPC de NCCN. Por lo tanto, surge la necesidad de evaluar bexaroteno como posible tratamiento para población con enfermedad temprana refractaria a tratamientos local y sistémico previo
- A la fecha, toda la evidencia existente en torno al uso de bexaroteno como monoterapia en pacientes con micosis fungoide temprana y refractaria recae en los resultados publicados por Duvic et al., 2001, los cuales proviene de un ensayo de fase II-III, que presenta varias limitaciones y una baja calidad metodológica con alto riesgo de sesgo en varios puntos evaluados. Adicionalmente, lo grupos comparados son en relación a la dosis de uso de bexaroteno y no frente a placebo, o un tratamiento distinto; más aún no se presenta pruebas estadísticas que analicen las diferencias entre dichos grupos de dosis distintas. Por lo tanto, no es claro en qué se traducen los resultados obtenidos en dicho ensayo, tanto para la respuesta global como para calidad de vida del paciente. Por último, a pesar de que los eventos adversos serios son poco frecuentes, existe una proporción elevada de eventos adversos en general.
- Adicionalmente, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud se encuentra gemcitabina como opción de tratamiento para MF. La GPC de NCCN 2017, con igual grado de recomendación que bexaroteno, menciona el uso de gemcitabina como una opción de tratamiento para pacientes con enfermedad temprana que han progresado a otras terapias previas. Específicamente, se menciona el uso de gemcitabina para pacientes con enfermedad temprana que han progresado a tratamientos sistémicos como metotrexato e interferón alfa, lo cual se ajusta a la población de la pregunta PICO de interés.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, no aprueba el uso de bexaroteno como tratamiento para LCCT (de tipo micosis

fungoide) temprana (i.e., estadios IA a IIA) con progresión de enfermedad cutánea o persistencia de enfermedad cutánea luego de tratamiento local y más de dos terapias sistémicas previas.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda utilizar otras opciones incluidas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, como gemcitabina, la cual se menciona dentro de las alternativas de tratamiento para enfermedad refractaria en la guía de práctica clínica de NCCN.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Foss FM, Girardi M. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017 Apr; 31(2):297–315.
2. Tipos de linfoma no Hodgkin [Internet]. [Cited 2017 May 2]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/acerca/tipos-de-linfoma-no-hodgkin.html>
3. SEER Hematopoietic and Lymphoid Neoplasm Database [Internet]. [Cited 2017 May 2]. Available from: <https://seer.cancer.gov/seertools/hemelymph/51f6cf57e3e27c3994bd5345/>
4. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of mycosis fungoides - UpToDate [Internet]. [Cited 2017 May 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-mycosis-fungoides?source=search_result&search=mycosis%20fungoide&selectedTitle=2~98
5. Acta méd. Peru- PDF Download - Art. IDS1728-59172009000300007 [Internet]. [Cited 2017 Apr 5]. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1728-59172009000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017 Mar 30; 77:57–74.
7. Sokołowska-Wojdyło M, Olek-Hrab K, Ruckemann-Dziurdzińska K. Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* 2015 Oct; 32(5):368–83.
8. A10v25n4.pdf [Internet]. [Cited 2017 Apr 5]. Available from: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/acta_medica/2008_n4/pdf/a10v25n4.pdf
9. Zhang C, Hazarika P, Ni X, Weidner DA, And Duvic M. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2002 May; 8(5):1234–40.

10. Bexarotene (systemic): Drug information - UpToDate [Internet]. [Cited 2017 May 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/bexarotene-systemic-drug-information?source=search_result&search=bexaroteno&selectedTitle=1~14
11. PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. [Cited 2017 Jan 26]. Available from: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=E23090%20%20%20%20%20%20%20%20%20&rubro=MEDICAMENTO%20DE%20MARCA%20%20%20%20%20%20%20%20%20&varx=](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=E23090%20%20%20%20&rubro=MEDICAMENTO%20DE%20MARCA%20%20%20%20%20%20%20%20&varx=)
12. Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism*. 2006 Apr; 55(4):515–24.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). T-cell Lymphomas. 2017.
14. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct 1; 24(suppl_6):vi149-vi154.
15. Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, Röllig C, Bunch C, Bauer A, et al. Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12 ;(9):CD008946.
16. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2001 May;137(5):581–93.