



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 42-2022

BRENTUXIMAB VEDOTINA

50 mg Polvo para perfusión
endovenosa

TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON
LINFOMA DE HODGKIN CD30+ POST TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON RIESGO DE RECAÍDA

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para
el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de
Medicamentos Esenciales)

Lima, Julio de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Esther Hildebrandt Pinedo

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Brentuximab Vedotina 50 mg Polvo para perfusión endovenosa para el tratamiento de consolidación en pacientes adultos con linfoma de Hodgkin CD30+ post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con riesgo de recaída. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 42-2022. Lima, Perú. Julio de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

www.digemid.minsa.gob.pe





TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	4
1.1.1. Descripción de la condición clínica	4
1.1.2. Datos epidemiológicos	5
1.1.3. Tratamiento	5
1.2. Descripción de la tecnología de interés	5
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	5
1.2.2. Farmacodinamia	6
1.2.3. Farmacocinética	6
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	7
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	7
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	7
2. PREGUNTA CLÍNICA	8
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	8
3.1. Estrategia de búsqueda	8
3.2. Criterios de inclusión	9
3.3. Criterios de exclusión	9
3.4. Estudios identificados y seleccionados	9
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	9
4.1 SUMARIOS	9
4.2 Guías de Práctica Clínica	12
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	13
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	15
6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis	15
6.2 Ensayos clínicos aleatorizados	15
6.3 Estudios observacionales	19
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	19
7.1 Revisiones sistemáticas y Meta-análisis	19
7.2 Ensayos clínicos aleatorizados	19
7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	21
7.4 VigiAccess	22



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

7.5	EudraVigilance	22
8.	DATOS DE CONSUMO	23
9.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	23
10.	RESUMEN	24
11.	CONCLUSIONES	27

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.





1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) solicitó la inclusión de Brentuximab Vedotina 50 mg Polvo para perfusión endovenosa en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de consolidación en pacientes adultos con linfoma de Hodgkin CD30+ post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con riesgo de recaída. En la solicitud, INEN reporta 12 casos al año aproximadamente.

Denominación Común Internacional:	Brentuximab Vedotina
Formulación solicitada	Brentuximab Vedotina 50 mg Polvo para perfusión endovenosa
Registro Sanitario¹:	01 registro sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²:	---

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica³

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia de los linfocitos B, representa aproximadamente el 10% de los linfomas. La edad de diagnóstico muestra una distribución bimodal, con un pico entre los 15 y los 34 años y otro después de los 60. Patológicamente, el LH se caracteriza por células clonales malignas de Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS) o variantes, que residen en un microambiente tumoral extensamente inflamatorio. Basándose en la morfología y en los fenotipos de las células HRS, el LH puede dividirse en LH clásico (LHc) y LH con predominio de linfocitos nodulares (LHPLN), este último representa aproximadamente el 5% de los casos de LH.

En el LHc, las células características del HRS son gigantes, mononucleadas (células de Hodgkin) o multinucleadas (células de Reed-Sternberg), con nucléolos prominentes de tipo inclusión eosinófila; suelen ser positivas para CD15 y CD30. Las células HRS producen varias citoquinas, a través de las cuales interactúan con las células inmunitarias circundantes para impulsar su propia proliferación y supervivencia y regular la respuesta del huésped. En el LHPLN, las células de la variante HRS se denominan células de predominio linfocítico (LP) y suelen ser negativas para CD15 y CD30, pero positivas para CD20. Las estrategias de tratamiento para el LHc y el LHPLN difieren debido a su distinta biología.

Con la quimioterapia estándar de primera línea, como la ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) o la BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona) y la radioterapia cuando está indicada, la mayoría de los pacientes con LHc pueden curarse. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los pacientes con LHc en fase inicial y el 30% en fase

¹ MINSa. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [citado 06 Jul 22]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

² MINSa. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSa. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud”. Lima, 2018. Fecha de acceso 06 Jul 2022.

³ Wang Y, Nowakowski GS, Wang ML, Ansell SM. Advances in CD30- and PD-1-targeted therapies for classical Hodgkin lymphoma. J Hematol Oncol. 2018 Apr 23;11(1):57. doi: 10.1186/s13045-018-0601-9. PMID: 29685160; PMCID: PMC5914042.

avanzada experimentan una recaída de la enfermedad después de la terapia de primera línea o tienen una enfermedad refractaria que no responde a la terapia de primera línea, y sólo la mitad de ellos pueden curarse con quimioterapia de rescate seguida de una terapia de altas dosis y un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

1.1.2. Datos epidemiológicos⁴

El reporte de GLOBOCAN estima que en el 2020 hubo 83,087 nuevos casos de linfoma de Hodgkin en todo el mundo, con una tasa de incidencia de 1.1 casos/100 mil habitantes, y una tasa de mortalidad de 0.30 defunciones/100 mil habitantes, ocasionando 23,376 muerte a nivel mundial.

En el Perú, en el 2020 hubo 423 nuevos casos de linfoma de Hodgkin, con una tasa de incidencia de 1.3 casos/100 mil habitantes, y una tasa de mortalidad de 0.42 defunciones/100 mil habitantes, ocasionando 140 muertes a nivel nacional.

1.1.3. Tratamiento⁵

Históricamente, el tratamiento estándar para los pacientes con LHc recidivante/refractaria (r/r) es la quimioterapia de rescate seguida de un trasplante autólogo de células madre. Se han desarrollado múltiples modelos de pronóstico para predecir el resultado de los pacientes con LHc r/r que se someten a un TAPH, los factores pronósticos adversos han incluido: final de la quimioterapia de primera línea a recaída <12 meses, enfermedad primaria refractaria, número de líneas de tratamiento previas, tiempo desde el diagnóstico hasta el TAPH, la enfermedad extraganglionar, el estadio clínico, la anemia y los síntomas B en el momento de la recaída. Los regímenes de quimioterapia de rescate más utilizados son el DHAP (dexametasona, citarabina, cisplatino) e ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), que se han asociado a tasas de respuesta completa de sólo el 21-26%, y tasas de respuesta objetiva del 88%.

En la última década han aparecido varias opciones terapéuticas innovadoras para el LHc r/r. El brentuximab vedotina, un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a la molécula CD30, y los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) han cambiado el panorama del LHc r/r tras el TAPH con altas tasas de respuesta clínica y manteniendo un perfil de efectos secundarios relativamente tolerable. Brentuximab ha demostrado su eficacia en la primera recaída cuando se administra como agente único o cuando se combina con otros agentes. Mientras que la quimioterapia sigue teniendo un papel importante en la terapia de rescate antes del TAPH, la nueva terapia dirigida y los agentes activadores del sistema inmunitario están demostrando rápidamente que inducen la respuesta clínica. En este momento, brentuximab vedotina de agente único, BV-bendamustina o BV-nivolumab se consideran opciones de atención estándar de segunda línea para el tratamiento del LHc r/r, pero en los próximos años algunas de las otras opciones, como los anticuerpos anti-PD-1 de un solo agente o la terapia triple con BV-nivolumab-ipilimumab pueden añadirse al armamento.

1.2. Descripción de la tecnología de interés⁶

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

⁴ WHO. GLOBOCAN 2020. Cancer Today. [Internet] [citado 07 Jul 22]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>

⁵ Voorhees TJ, Beaven AW. Therapeutic Updates for Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. Cancers (Basel). 2020 Oct 8;12(10):2887. doi: 10.3390/cancers12102887. PMID: 33050054; PMCID: PMC7601361.

⁶ AEMPS. CIMA. Ficha técnica. ADCETRIS 50 mg Polvo para concentrado para solución para perfusión. Brentuximab Vedotina. [Internet] [actualizado 16 Set 21, citado 07 Jul 22]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

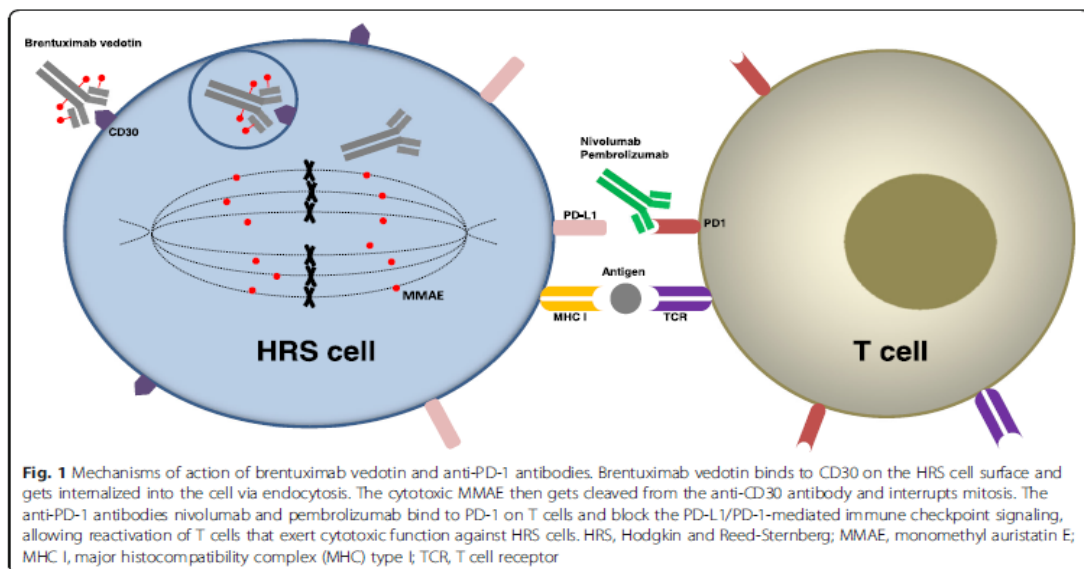
Brentuximab vedotina 50 mg Polvo para concentrado para solución para perfusión
Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco
Código ATC: L01FX05

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:

Brentuximab vedotina es un anticuerpo conjugado (ACC) formado por un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico recombinante dirigido contra CD30 que se une de forma covalente al agente de antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE). La unión del ACC a CD30 sobre la superficie celular inicia la incorporación del complejo ACC-CD30, que se desplaza luego al compartimento lisosomal; dentro de la célula, se libera el agente activo MMAE mediante escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD30.

El LH clásico expresa CD30 como un antígeno de superficie de sus células malignas, esta expresión es independiente del estadio de la enfermedad, de la línea de tratamiento o de la situación en relación al trasplante. Debido al mecanismo de acción dirigido al CD30, brentuximab vedotina es capaz de superar la quimiorresistencia dado que CD30 se expresa de manera consistente en pacientes que son refractarios a poliquimioterapia, independientemente del estado previo en relación al trasplante.



Fuente: *J Hematol Oncol.* 2018 Apr 23;11(1):57

1.2.3. Farmacocinética

Absorción:

- No aplica

Distribución:

- El volumen de distribución en estado estacionario medio del ACC fue de 6-10 L
- El volumen de distribución central de la MMAE fue de 35.5 L

Metabolismo:

- El metabolismo del ACC es similar a las inmunoglobulinas endógenas
- La MMAE es el principal metabolito de brentuximab vedotina
- Sólo se metaboliza una pequeña fracción de la MMAE liberada de brentuximab vedotina mediante el CYP3A4 y, posiblemente, el CYP2D6

Excreción:

- ACC: T_{1/2} = 4-6 días, aclaramiento = 1.5 L/d
- MMAE: T_{1/2} = 3-4 días, aclaramiento = 19.99 L/d
- Eliminación de MMAE (24%): heces 72%, orina 28%

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ⁷	EMA ⁸
Brentuximab vedotina 50 mg Polvo para perfusión endovenosa	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en estadio III o IV no tratado previamente, en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina - Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) con alto riesgo de recaída o progresión, como consolidación después de un TAPH - Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) tras el fracaso de un TAPH o tras fracaso de al menos dos regímenes previos de quimioterapia multiagente en pacientes que no son candidatos a un TAPH - Linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) u otros linfomas de células T periféricas (LCTP) - Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo (LACGpc) o micosis fungoide (MF) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Linfoma de Hodgkin:</u> <ul style="list-style-type: none"> - LH CD30+ en estadio IV sin tratamiento previo, en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD) - LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un TAPH - LH CD30+ en recaída o refractario: <ol style="list-style-type: none"> 1. después de TAPH o 2. después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH o la poli-quimioterapia no es una opción terapéutica - Linfoma anaplásico de células grandes sistémico - Linfoma cutáneo de células T

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos⁹, se identificó 01 registro sanitario del titular Takeda, producto procedente de Italia.

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS¹⁰

Brentuximab vedotina no se encuentra incluido en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)¹¹

Brentuximab vedotina no se encuentra incluido en el PNUME.

⁷ Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet] [citado 07 Jul 22]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

⁸ European Medicines Agency (EMA). Medicines. [Internet] [citado 07 Jul 22]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

⁹ MINSA. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [citado 07 Jul 22]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

¹⁰ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [citado 07 Jul 22]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

¹¹ MINSA. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Lima, 2018. Fecha de acceso 07 Jul 2022.

2. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin CD30+ de alto riesgo post TPH autólogo, el uso de brentuximab vedotina como tratamiento de consolidación, comparado con placebo, ¿es más eficaz, seguro y mejora la calidad de vida?

Formulación PICO:

Población	En pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin CD30+ de alto riesgo post TPH autólogo
Intervención	Brentuximab vedotina 1.8 mg/kg cada 3 semanas x 16 ciclos
Comparador	Placebo Mejor terapia de soporte
Outcome (Desenlace)	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Calidad de vida Eventos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹² y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Trip Database, PubMed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, Best Practice, Micromedex, Uppsala Monitoring Centre.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

¹²Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

Se encontraron 03 monografías

- DYNAMED. 01 monografías
- UPTODATE. 01 monografía
- BEST PRACTICE. 01 monografía

Guías de práctica clínica

Se encontraron 2 guías de práctica clínica

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

Se encontraron 2 ETS

- CADTH
- IECS

Revisiones sistemáticas

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondan la pregunta clínica

Estudios comparativos de eficacia/efectividad y seguridad

Un ensayo controlado aleatorizado (ECA) – 02 publicaciones

No se encontraron estudios observacionales que respondan la pregunta clínica

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED

Linfoma de Hodgkin¹³

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en el linfoma de Hodgkin:

- TPH autólogo:
 - es efectivo en aproximadamente el 50% de los pacientes elegibles

¹³ DynaMed. Hodgkin Lymphoma. [actualizado 17 Oct 19, citado 12 Jul 22]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/>

- la respuesta a la terapia de rescate en el momento del trasplante es el factor pronóstico más relevante con una respuesta completa que ofrece mejores resultados
- los tratamientos de rescate antes del TPH autólogo deberían brindar una respuesta de alta calidad con mielotoxicidad limitada y sin efectos sobre la movilización de células madre de sangre periférica
- nuevos agentes como brentuximab vedotina y los inhibidores del punto de control inmunitario pueden aumentar las tasas de remisión completa
- la estrategia generalmente incluye terapia de rescate seguida de una terapia de acondicionamiento de dosis alta antes del TPH autólogo
 - el objetivo de la terapia de rescate es inducir una respuesta completa antes del TPH; las opciones incluyen:
 - regímenes solo de quimioterapia (a base de platino o a base de ifosfamida)
 - brentuximab vedotina como agente único, o combinación de brentuximab vedotina más quimioterapia
 - el régimen de acondicionamiento administra quimioterapia mieloablativa altamente citotóxica a las posibles células de linfoma residual en los días previos al TPH
 - las células madre autólogas recolectadas y luego reinfundidas cursan con restauración de la hematopoyesis en unas pocas semanas
 - las consideraciones posteriores al TPH incluyen terapia de consolidación y/o terapia de mantenimiento con brentuximab vedotina

UPTODATE

Trasplante de células hematopoyéticas en el linfoma de Hodgkin clásico¹⁴

El objetivo del TPH en el LHc en recaída o refractario (r/r) es lograr el control de la enfermedad a largo plazo cuando sea posible. Para los pacientes que no logran la cura, el TPH puede prolongar la vida, mejorar la calidad de vida y/o aliviar los síntomas.

- Trasplante autólogo:
 - Terapia de mantenimiento: la terapia de mantenimiento puede beneficiar a ciertos pacientes después de un TPH autólogo para LHc r/r.
 - Mantenimiento con brentuximab vedotina (BV):
 - para los pacientes que se someten a un TPH autólogo y tienen un mayor riesgo de recaída, la terapia de mantenimiento con BV mejora la supervivencia libre de progresión en comparación con la observación sola. No existe un beneficio comprobado para el mantenimiento de BV para pacientes con menor riesgo de recaída o para pacientes que recibieron BV como un componente del tratamiento inicial para LHc.
 - sugerimos BV 1.8 mg/kg (hasta una dosis máxima de 180 mg) cada tres semanas comenzando de 30 a 45 días después del TPH hasta 16 ciclos (10 ciclos para quienes recibieron BV como terapia de rescate) para pacientes con al menos una pero preferiblemente dos de las siguientes características de alto riesgo:

¹⁴ UpToDate. Hematopoietic cell transplantation in classic Hodgkin lymphoma. Topic 4760 Version 44.0. [Internet] [actualizado 17 Mar 22, citado 13 Jul 22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>

- LHc refractario primario o recaída <12 meses después de la terapia inicial
- menos que una respuesta completa a la terapia de rescate más reciente
- síntomas B en la recaída
- recaída con enfermedad extraganglionar
- dos o más terapias de rescate
- no administramos mantenimiento con BV a pacientes que no cumplen con estos criterios de alto riesgo, que no toleran la BV o si el LHc progresó mientras recibían BV.
- para los pacientes que recibieron BV como un componente de la terapia inicial, limitamos el mantenimiento de BV a aquellos que cumplen con los criterios de alto riesgo y recayeron > 12 meses después de una respuesta inicial adecuada a BV.
- la neuropatía periférica se observa en más de la mitad de los pacientes tratados con BV de mantenimiento, pero mejora o se resuelve en la mayoría después de la interrupción; la neuropatía motora y la neutropenia se observan en un cuarto a un tercio de los pacientes que recibieron BV

BEST PRACTICE

Linfoma de Hodgkin¹⁵

- Enfermedad refractaria y recidivante después del tratamiento de primera línea
 - Primera línea: terapia individualizada
 - el tratamiento recomendado variará y dependerá de varios factores, incluido el tratamiento previo de primera línea (radioterapia sola, quimioterapia sola o terapia de modalidad combinada), la edad del paciente, las comorbilidades médicas, la duración de la primera remisión y el estadio de la recaída
 - para la mayoría de los pacientes que fracasan con la quimioterapia o la terapia de modalidad combinada, la quimioterapia de dosis alta, seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), es el enfoque preferido
 - los agentes inmunoterapéuticos están disponibles para pacientes con LHc en recaída o refractario.
 - brentuximab vedotina se puede indicar como tratamiento de mantenimiento posterior al TAPH en pacientes con alto riesgo de recaída (p. ej., aquellos refractarios al tratamiento inicial, aquellos que recayeron dentro de los 12 meses posteriores al tratamiento inicial, o aquellos con enfermedad extraganglionar); después del fracaso del tratamiento con TAPH; o para pacientes que no son aptos para el TAPH, pero solo si ya se han probado dos o más regímenes de quimioterapia con múltiples agentes.
 - los pacientes que fallan tanto en el TAPH como en el brentuximab vedotina pueden ser considerados para el tratamiento con nivolumab
 - pembrolizumab se puede usar en pacientes con LH que han recaído después de tres o más líneas de terapia previas

¹⁵ Best Practice. Hodgkin's lymphoma. [Internet] [actualizado 15 Oct 19, citado 13 Jul 22]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

4.2 Guías de Práctica Clínica

Recomendaciones de la European Society for Medical Oncology (ESMO) – 2018¹⁶

Linfoma de Hodgkin: Tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico

- Enfermedad recidivante:
 - Para la mayoría de los pacientes con LH refractario o recidivante, el tratamiento de elección consiste en QT de alta dosis seguido de trasplante autólogo de células madre (TACM) [I, A]. Los pacientes de alto riesgo pueden beneficiarse del TACM en tándem [III, B].
 - La consolidación del tratamiento con brentuximab vedotina después de la QT y el TACM, demostró mejorar el control del tumor en los pacientes que presentaban al menos uno de los siguientes factores de riesgo: progresión de la enfermedad primaria, recidiva temprana de la enfermedad <12 meses después de finalizar el tratamiento de primera línea y enfermedad extraganglionar en el momento de la recaída [II, B].
 - Se administran regímenes de QT de rescate como DHAP, IGEV o ICE para reducir la carga tumoral y movilizar las células madre antes de la QT y el TACM [II-III, A]. En algunos pacientes, brentuximab vedotina como agente único da lugar a un PET negativo y, por lo tanto, puede ser suficiente como tratamiento de rescate antes de la QT y el TACM [III, B].
 - El uso de brentuximab vedotina representa una opción en los pacientes en los que falla el TACM. Después de que un estudio pivotal de fase II que incluía a 102 pacientes de LHc con recaída tras QT y TACM demostrara una tasa de respuesta global del 75% con brentuximab vedotina como agente único, el fármaco fue aprobado para el tratamiento de dichos pacientes [III, B]. Un reciente análisis de seguimiento del estudio reveló una estimación de la SG a 5 años del 41%. Sin embargo, la mayoría de los pacientes recibieron un tratamiento adicional después del brentuximab vedotina; la proporción de pacientes que lograron una remisión a largo plazo superior a 5 años sin tratamiento adicional fue del 9% [III, B].

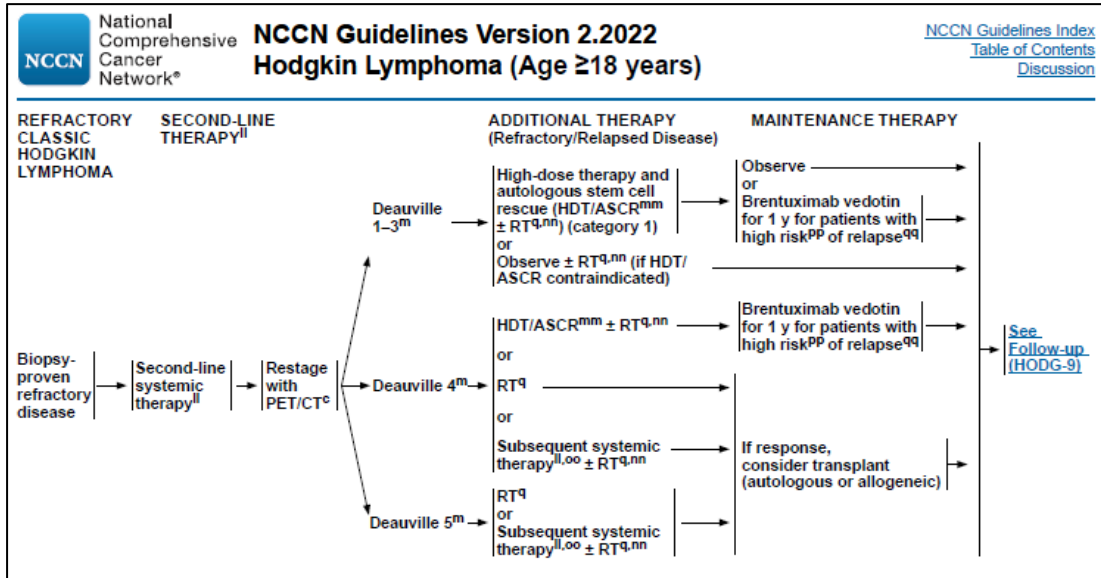
Recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2022

Linfoma de Hodgkin¹⁷:

- El tratamiento de mantenimiento con brentuximab vedotina (durante un año) puede considerarse para los pacientes con alto riesgo de recaída según la definición del ensayo AETHERA (definidos como aquellos que tienen enfermedad primaria refractaria, duración de la primera RC menos <1 año, o recaída con enfermedad extranodal o en estadio avanzado)
- Brentuximab vedotina solo o en combinación con bendamustina o nivolumab; DHAP; ESHAP; GVD con o sin pembrolizumab; ICE; IGEV; y regímenes BeGEV se incluyen como opciones para la terapia sistémica de segunda línea para pacientes con LHc en recaída o refractario. Bendamustina, everolimus y lenalidomida se incluyen como opciones de terapia posterior para pacientes con LHc en recaída o refractario

¹⁶ Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, Engert A, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv19-iv29. doi: 10.1093/annonc/mdy080. PMID: 29796651.

¹⁷ NCCN. Hodgkin Lymphoma. Version 2.2022. [Internet] [actualizado 23 Feb 22, citado 13 Jul 22]. Disponible en: <https://www.nccn.org/home>



NCCN National Comprehensive Cancer Network®
NCCN Guidelines Version 2.2022
Hodgkin Lymphoma (Age ≥18 years)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY
RELAPSED OR REFRACTORY DISEASE

Relapsed/Refractory Disease	Second-Line and Subsequent Therapy ^{a,d} (in alphabetical order)	Third-Line and Subsequent Therapy ^{c,d} (in alphabetical order)
CHL	<ul style="list-style-type: none"> Brentuximab vedotin¹ Brentuximab vedotin + bendamustine² Brentuximab vedotin + nivolumab³ DHAP (dexamethasone, cisplatin, high-dose cytarabine)^{4,5} ESHAP (etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin)^{6,7,8} Gemcitabine/bendamustine/vinorelbine⁹ GVD (gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin)¹⁰ GVD + pembrolizumab¹¹ ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)^{5,12,13} IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine)¹⁴ Pembrolizumab^{15,16} (for patients not candidates for transplant) 	<ul style="list-style-type: none"> Bendamustine¹⁷ Bendamustine + carboplatin + etoposide¹⁸ C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)^{19,20} Everolimus²¹ GCD (gemcitabine, cisplatin, dexamethasone)²² GEMOX (gemcitabine, oxaliplatin)²³ Lenalidomide²⁴ MINE (etoposide, ifosfamide, mesna, mitoxantrone)²⁵ Mini-BEAM (carmustine, cytarabine, etoposide, melphalan)^{26,27} Nivolumab^{28,29} (see indications below) Pembrolizumab^{15,16} (see indications below)

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Brentuximab vedotina en linfomas. IECS, Argentina-2016¹⁸

El objetivo de este informe fue evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de brentuximab vedotina para linfoma Hodgkin clásico en distintos escenarios, linfoma anaplásico de células grandes refractario o recaído, linfoma difuso de células B grandes refractario o recaído, y micosis fungoide y síndrome de Sézary refractario o recaído.

Incluyeron un meta-análisis, un ECA, diez series de casos, tres documentos de ETS, diez guías de práctica clínica y nueve políticas de cobertura. Existen factores de riesgo de recaída luego del auto-TCM que incluyen: enfermedad refractaria primaria (no alcanza remisión completa con la primera línea de tratamiento), recaída en menos de un año y recaída con enfermedad en estadios avanzados. En pacientes con LHc con alto riesgo de recaída luego de un auto-TCM, un ECA (n=327) evaluó el BV vs placebo como tratamiento de consolidación. Al momento del análisis no se demostró una diferencia en la supervivencia global; la supervivencia libre de progresión fue 42.9 meses con BV y de 24.1 meses en el grupo placebo (HR: 0.57; IC 95%: 0.4–0.81; p<0.01). Los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo BV: neuropatía periférica (56%

¹⁸ Klappenbach R, Bardach A, Taus R, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, et al. Brentuximab Vedotina en linfomas. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 463, Buenos Aires, Argentina. Abril 2016. Disponible en www.iecs.org.ar



versus 16%) y neutropenia (35% versus 12%). La neuropatía requirió la interrupción o modificación de la dosis del BV en el 23% y 31% respectivamente.

La evidencia es de baja calidad sobre el uso de Brentuximab Vedotina en el linfoma Hodgkin clásico como consolidación luego del trasplante autólogo de células madres, como puente al trasplante alogénico de células madres o como primera línea de tratamiento, así como también en el linfoma difuso de células B grandes y en la micosis fungoide y síndrome de Sézary refractarios o recaídos. La falta de mejoría en la sobrevida y la posibilidad de alternativas terapéuticas hacen que no se la considere como estándar de tratamiento y no sea financiado para estas indicaciones.

Brentuximab (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma. CADTH, Canadá-2018¹⁹

El objetivo de la revisión fue evaluar la eficacia y seguridad de brentuximab vedotina (BV) para el tratamiento de consolidación posterior al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con linfoma de Hodgkin en alto riesgo de recaída o progresión de la enfermedad.

La evidencia de la eficacia y seguridad proviene del estudio AETHERA, un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, que incluyó 329 pacientes con LH en alto riesgo de recaída posterior al TAPH (tratamiento 165, control 164). Demostró que la terapia de mantenimiento con BV cada 3 semanas por 16 ciclos, prolongó la mediana de SLP en comparación con placebo (42.9 meses vs 24.1 meses, HR 0.57, IC95% 0.40-0.81, $p=0.0013$); en el análisis de subgrupos se observó un beneficio consistente en la SLP en los pacientes con remisión inicial < 12 meses, más de dos líneas de QT previa, y aquellos con síntomas B en la recaída. Después de un seguimiento de 30 meses, no hubo diferencia en la SG, similar número de pacientes recibieron uno o varios agentes como tratamiento posterior a la recaída después del TAPH. A pesar de la inmadurez de los datos en relación a la SG, los evaluadores de CADTH consideraron que la magnitud observada en el aumento de la SLP en AETHERA es clínicamente significativa dado que la mayoría de pacientes post TAPH experimenta una recaída a los dos años, y se podría esperar la probable remisión de la enfermedad más allá de este tiempo.

Respecto a la calidad de vida, no se observó que BV tenga resultados negativos en los pacientes del ECA, un tercio de ellos consideró que BV tuvo un mínimo impacto negativo en su calidad de vida y actividades diarias, en tanto que los otros dos tercios consideraron que BV tuvo un impacto positivo o mínimamente positivo. Los EA de grado 3 ocurrieron en el 56% de pacientes con BV y el 32% de pacientes con placebo. El tratamiento con BV resultó en neuropatía periférica emergente (BV 79% vs placebo 18%), en su mayoría EA de grado 1 o 2. La neuropatía periférica condujo a la reducción o retraso de dosis en el 31% de pacientes, y de ellos, 23% discontinuaron el tratamiento. De 112 pacientes con BV, 85% tuvo mejora o resolución de los síntomas de neuropatía, con una mediana de tiempo de resolución de 23.4 semanas (0.1-138). Además, se reportó neutropenia de grado ≥ 3 en el grupo de BV (39% vs 10%) pero no ocasionó la discontinuación del tratamiento, y solo hubo un caso de neutropenia febril.

En el informe de evaluación económica²⁰, los evaluadores de CADTH estimaron que el ICER de BV en comparación con el mejor cuidado de soporte fue entre \$ 105,383 y \$ 139,286 dólares canadienses/AVAC. Finalmente, recomiendan el reembolso de BV para el tratamiento de consolidación posterior al TAPH en pacientes con LH con alto riesgo de progresión, condicionado a una mejora del costo-efectividad hasta el nivel aceptable.

¹⁹ CADTH. Brentuximab (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma – Resubmission. Final Clinical Guidance Report. Pan-Canadian Oncology Drug Review. [Internet] [actualizado 21 Feb 18, citado 13 Jul 22]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/>

²⁰ CADTH. Brentuximab (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma – Resubmission. Final Economic Guidance Report. Pan-Canadian Oncology Drug Review. [Internet] [actualizado 21 Feb 18, citado 13 Jul 22]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/>

Instituto de Evaluación e Investigación en Salud (IETSI) – Perú, 2022²¹

En la página web del IETSI se observa que hay dictámenes vigentes de evaluaciones de brentuximab vedotina, pero ninguno enfocada en el tratamiento de consolidación posterior al TAPH en pacientes con LH con alto riesgo de recaída.

Año	Problema de salud	Aprobación
2022	Linfoma periférico de células T, subtipo anaplásico de células grandes sistémico, CD30 positivo, ALK negativo, en pacientes sin tratamiento previo	No
2019	Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes con diseminación extracutánea, progresivo o refractario a al menos una línea de quimioterapia	No
2017	Linfoma Hodgkin (CD30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea	No
2017	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	No
2017	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	No
2017	Pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, en el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia	Sí
2017	Linfoma anaplásico de células T ALK negativo con al menos dos líneas de quimioterapia previa	No

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis

No se encontraron revisiones sistemáticas que aborden el uso de brentuximab vedotina como tratamiento de consolidación posterior al TAPH en pacientes con LH en riesgo de recaída o progresión.

Una revisión sistemática²² (Wang, 2021) que incluyó al estudio pivotal AETHERA, evaluó los resultados de supervivencia a largo plazo; sin embargo, el meta-análisis combinó ensayos clínicos con estudios observacionales, las poblaciones incluían tratamiento de consolidación y tratamiento de línea posterior, y los resultados de SG no incluyeron al estudio AETHERA.

6.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Moskowitz y col. (2015)²³ llevaron a cabo el ensayo clínico AETHERA con la finalidad de evaluar si brentuximab vedotina mejora la SLP en pacientes con linfoma de Hodgkin

²¹ EsSalud. Dictámenes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI. [Internet] [citado 13 Jul 22]. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/>

²² Wang Z, Sun K, Zhu ZM, Zhang P, Yang J, Yang SW, Zheng MQ. Long-term survival outcomes of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021 Apr;25(7):2941-2948. doi: 10.26355/eurrev_202104_25547. PMID: 33877657.

²³ Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015 May 9;385(9980):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9. Epub 2015 Mar 19. Erratum in: Lancet. 2015 Aug 8;386(9993):532. Erratum in: Lancet. 2015 Aug 8;386(9993):532. PMID: 25796459.

con recaída o enfermedad refractaria primaria cuando se administra como consolidación temprana después de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

AETHERA fue un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo multicéntrico, que enroló 377 participantes provenientes de 78 centros de Norte América y Europa, entre abril-2010 y setiembre-2012. De estos, 329 fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con brentuximab vedotina (n=165) o al grupo placebo (n=164); respecto a las características basales, en el grupo de BV hubo mayor población femenina (54%), mientras que en el grupo placebo hubo mayor población masculina (59%), no hubo diferencias significativas en el resto de características.

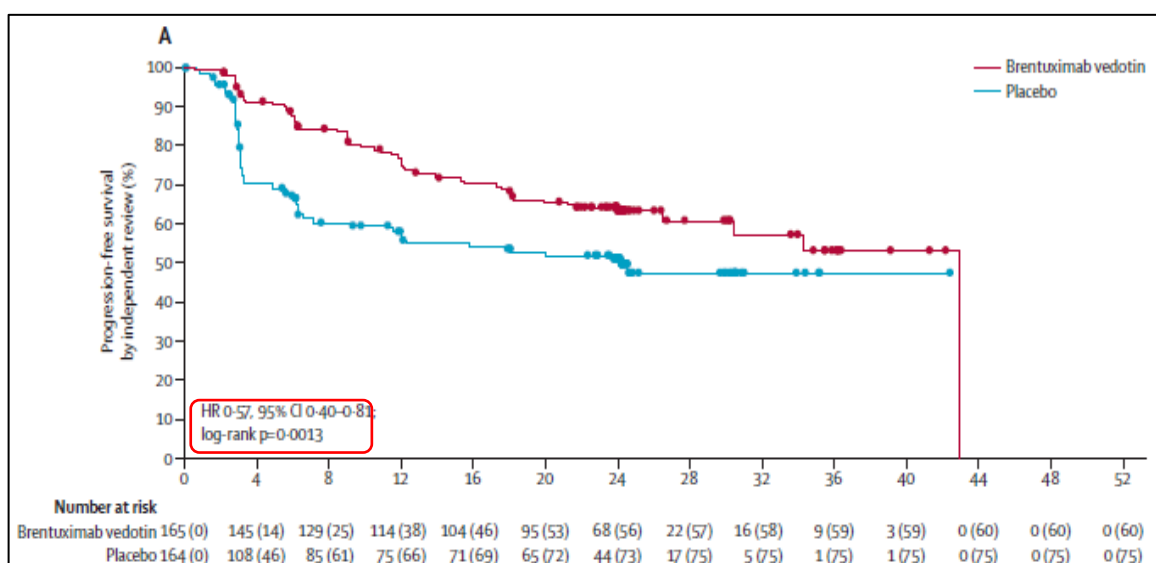
Los pacientes elegidos debían tener al menos uno de los siguientes factores de riesgo de progresión después del TAPH:

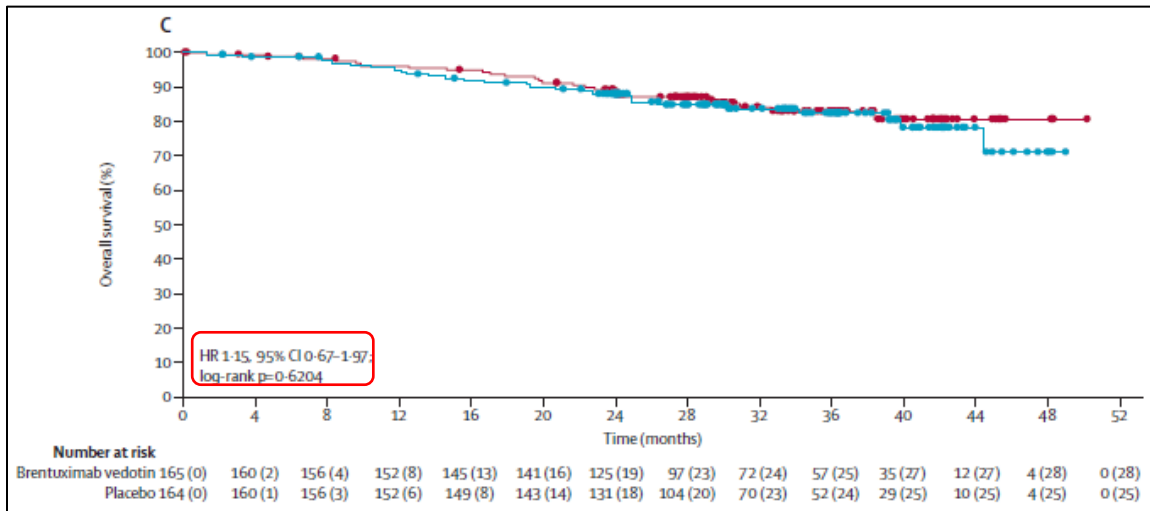
- linfoma de Hodgkin refractario primario,
- recaída de la enfermedad con una duración de remisión inicial menor a 12 meses,
- compromiso extraganglionar al inicio de la quimioterapia previa al trasplante.

Además, los pacientes debían tener remisión completa, remisión parcial o enfermedad estable después de la QT previa al trasplante; así como una adecuada función hepática, renal y hematológica. El desenlace primario fue la SLP y los desenlaces secundarios incluyeron la SG y seguridad.

Todos los pacientes descontinuaron el tratamiento el 25 de julio de 2013, después de 16 ciclos de tratamiento, la fecha de corte del análisis primario de eficacia fue 18 de agosto de 2014, con una mediana de tiempo de seguimiento de 30 meses (0-50 meses), las medianas de SLP fueron 42.9 meses (IC95% 30.4-42.9) con BV vs 24.1 meses (IC95% 11.5-NE) con placebo, con una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad del 43% a favor de BV (HR 0.57, IC95% 0.40-0.81, p=0.0013); la tasa de SLP a los dos años fue de 65% con BV y 45% con placebo. En el análisis por subgrupos, se observó que el beneficio de BV en la SLP mantuvo la significancia estadística en pacientes con recaída < 12 meses, edad < 45 años, sexo femenino, más de 2 tratamientos pre trasplante, síntomas B y enfermedad extraganglionar.

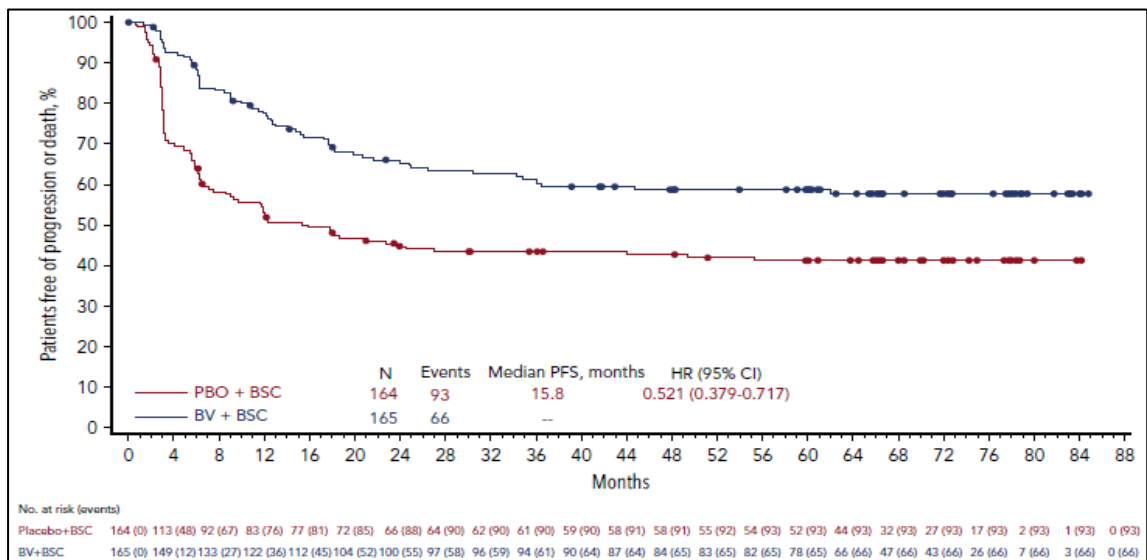
A la fecha de corte, el análisis interino de la SG no mostró diferencia significativa entre los grupos de BV y placebo.





Moskowitz y col. (2018)²⁴ publicaron una actualización de los resultados de supervivencia del ensayo clínico AETHERA con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de brentuximab vedotina a 5 años de seguimiento en pacientes con linfoma de Hodgkin con recaída o enfermedad refractaria primaria cuando se administra como consolidación temprana después de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Con fecha de corte 15 de noviembre de 2017 y una mediana de 5 años de tiempo de seguimiento, la mediana de la SLP con BV no fue alcanzada, mientras que con placebo fue 15.8 meses (HR 0.52, IC95% 0.38-0.71). La tasa de SLP a 5 años fue 59% con BV vs 41% con placebo. El beneficio de BV en la SLP fue más consistente en pacientes con más factores de riesgo adicionales antes del trasplante (por tener recaída o LH progresivo que se haya producido a los 12 meses de la terapia de primera línea; un historial de LH refractario; o afectación extraganglionar en el momento de la recaída previa al TAPH).



²⁴ Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Viviani S, Bachanova V, Sureda A, McClendon T, Lee C, Lisano J, Sweetenham J. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018 Dec 20;132(25):2639-2642. doi: 10.1182/blood-2018-07-861641

Se observó que el 32% (n=53) de los pacientes del grupo de BV recibieron tratamientos posteriores, en comparación al 54% del grupo placebo (p<0.0001). De los 53 pacientes, 11 recibieron una línea de tratamiento posterior, 17 recibieron 2 líneas y 25 recibieron 3 líneas de tratamiento posterior. A los 5 años de seguimiento, se reportaron 40 muertes en el grupo de BV y 37 muertes en el grupo placebo, se espera realizar el análisis final de la SG con resultados de supervivencia al 2020.

Regimen type	Placebo (n = 164) n (%)	BV (n = 165) n (%)
Any subsequent therapy	89 (54)	53 (32)
Single-agent BV*	77 (47)	10 (6)
Multi-agent regimen [†]	46 (28)	38 (23)
Single-agent therapy (non-BV)	33 (20)	24 (15)
Radiation	29 (18)	25 (15)
Stem cell transplant	35 (21)	19 (12)
Other [‡]	4 (2)	3 (2)

En ClinicalTrials.gov²⁵, la información actualizada al 14 May 2021 especifica que el ensayo AETHERA culminó el 27 Abr 2020, los resultados de eficacia de BV en la SLP corresponde a la publicación del 2015. No se registran resultados de SG, el tiempo estimado para su evaluación es de 10 años. Las publicaciones asociadas a este ECA son las presentadas anteriormente.

Limitaciones del ensayo clínico:

- El ensayo AETHERA demostró un importante beneficio en la SLP, en la publicación del 2015 la mediana de SLP con BV fue 42.9 meses vs 24.1 meses con placebo (HR 0.57, IC95% 0.40-0.81, p=0.0013); manteniendo la eficacia con un seguimiento de 5 años (HR 0.52, IC95% 0.38-0.71), aunque no fue posible calcular la mediana de SLP en el grupo de BV; sin embargo, la SLP es un desenlace subrogado que puede no reflejar un impacto directo en la SG, además que está sujeto a una evaluación subjetiva para definir la progresión de la enfermedad. En el presente estudio emplearon el *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*, la evaluación fue realizada por los investigadores y un servicio de revisión independiente.
- Los datos fueron inmaduros para calcular la SG, además que, con 5 años de seguimiento, hubo más muertes en el grupo de BV (40/165, 24.2%) que en el grupo placebo (37/164, 22.6%); se observa también que una considerable cantidad de pacientes que iniciaron con BV (32%) y placebo (54%) recibieron tratamientos de primera, segunda y tercera línea, lo que puede distorsionar los resultados de supervivencia.
- En la revisión sistemática de Wang, se aplicó la herramienta Cochrane para la evaluación de riesgos de sesgos y se encontró que el estudio AETHERA tiene alto riesgo de sesgo en el ocultamiento de la asignación

Supplementary Table 1. Cochrane criteria for quality of RCT

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Moskowitz et al, 2018	Low	High	Low	Low	Low	Low

²⁵ ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial). NCT01100502. [Internet] [actualizado 14 May 21, citado 15 Jul 22]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

- En el análisis de subgrupos se observa que la eficacia de BV en la SLP pierde contundencia estadística en personas mayores de 45 años y sexo masculino, limitando la validez externa.
- A la fecha no se han encontrado publicaciones en revistas, ni comunicaciones a congresos o revistas, respecto a los resultados de SG, pese a que el estudio culminó el 2020.

6.3 Estudios observacionales

Se encontraron dos estudios observacionales que evaluaron la efectividad de brentuximab vedotina como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con linfoma de Hodgkin de alto riesgo; sin embargo, en ambas cohortes (italiana²⁶ y turca²⁷) se incluyeron pacientes que recibieron previamente BV, por lo que no responden a la pregunta clínica.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

No se encontraron revisiones sistemáticas que aborden la seguridad de brentuximab vedotina como tratamiento de consolidación posterior al TAPH en pacientes con LH en riesgo de recaída o progresión.

7.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Moskowitz y col. (2015)²⁸ llevaron a cabo el estudio AETHERA, un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo multicéntrico; la finalidad del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de brentuximab vedotina (n=165) vs placebo (n=164) en pacientes con linfoma de Hodgkin con recaída o enfermedad refractaria primaria cuando se administra como consolidación temprana después de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Todos los pacientes discontinuaron el tratamiento el 25 de julio de 2013, la fecha de corte del análisis primario de eficacia fue 18 de agosto de 2014, con una mediana de tiempo de seguimiento de 30 meses (0-50 meses). La principal causa de discontinuación del tratamiento fue haber completado el tratamiento de 16 ciclos (BV 47%, placebo 49%), progresión de la enfermedad (BV 15%, placebo 42%), eventos adversos (BV 33%, placebo 6%) y por decisión del paciente (BV 5%, placebo 2%).

Para el análisis de seguridad se consideraron 167 pacientes con BV y 160 pacientes con placebo; se observó reducciones de dosis debido a EA en el 32% de pacientes con BV y el 3% con placebo. El EA emergente más común con BV fue la neuropatía periférica: BV 67% vs placebo 19%. La mayoría de casos de neuropatía periférica en el grupo de BV fueron de grado 1-2, 13% tuvo grado 3 y no hubo casos de grado 4. La mediana de tiempo para el inicio de la neuropatía periférica fue 13.7 semanas. La

²⁶ Massaro F, Pavone V, Stefani PM, Botto B, Pulsoni A, Patti C, et al. Brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma: A Fondazione Italiana Linfomi real-life experience. *Hematol Oncol.* 2022 Feb;40(1):31-39. doi: 10.1002/hon.2939. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34694649.

²⁷ Akay OM, Ozbalak M, Pehlivan M, Yildiz B, Uzay A, Yigenoglu TN, et al. Brentuximab vedotin consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with high-risk Hodgkin lymphoma: Multicenter retrospective study. *Hematol Oncol.* 2021 Oct;39(4):498-505. doi: 10.1002/hon.2897. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34171130.

²⁸ Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9. Epub 2015 Mar 19. Erratum in: *Lancet.* 2015 Aug 8;386(9993):532. Erratum in: *Lancet.* 2015 Aug 8;386(9993):532. PMID: 25796459.

neuropatía periférica condujo a la suspensión del tratamiento en 23% de pacientes, y la modificación de dosis en el 31% de pacientes. La neutropenia fue más frecuente en el grupo de BV (35%) que en el grupo placebo (12%); la neutropenia de grado ≥ 3 fue 29% con BV vs 10% con placebo, solo 1 paciente tuvo neutropenia febril. Las infecciones severas (grado ≥ 3) se presentaron en el 7% de los pacientes con BV vs el 6% en el grupo placebo. A la fecha de corte hubo 17% de muertes en el grupo de BV y 16% en el grupo placebo.

	Brentuximab vedotin group (n=167)		Placebo group (n=160)	
	Any grade	\geq Grade 3*	Any grade	\geq Grade 3
Any event	163 (98%)	93 (56%)	142 (89%)	51 (32%)
Peripheral sensory neuropathy	94 (56%)	17 (10%)	25 (16%)	2 (1%)
Neutropenia	58 (35%)	49 (29%)	19 (12%)	16 (10%)
Upper respiratory tract infection	44 (26%)	0	37 (23%)	2 (1%)
Fatigue	40 (24%)	3 (2%)	29 (18%)	4 (3%)
Peripheral motor neuropathy	38 (23%)	10 (6%)	3 (2%)	1 (1%)
Nausea	36 (22%)	5 (3%)	12 (8%)	0

Moskowitz y col. (2018)²⁹ publicaron una actualización de los resultados de supervivencia del ensayo clínico AETHERA con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de brentuximab vedotina a 5 años de seguimiento en pacientes con linfoma de Hodgkin con recaída o enfermedad refractaria primaria cuando se administra como consolidación temprana después de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Respecto a la seguridad, 90% de pacientes con neuropatía periférica en el grupo de BV reportaron resolución o mejora, incluyendo 73% con resolución completa; la mediana de tiempo de resolución o mejora de la neuropatía periférica fue 37.6 semanas vs 9.1 semanas con BV vs placebo, respectivamente. Catorce pacientes del grupo de BV que continuaron en el seguimiento, aún presentaban neuropatía periférica; 10 reportaron neuropatía de grado 1, 3 reportaron máximo grado 2 y solo 1 reportó máximo grado 3. Por otra parte, ocurrieron malignidades secundarias en 6 y 3 pacientes de los grupos de BV y placebo, respectivamente; estas incluyeron: síndrome mielodisplásico (n=2), leucemia mielógena aguda (n=1), y cáncer de páncreas, pulmón y vejiga (n=1, c/u) con BV; linfoma de células del manto, leucemia mielógena aguda y síndrome mielodisplásico (n=1, c/u) con placebo.

En ClinicalTrials.gov³⁰, los datos de seguridad actualizados al 22 Abr 2021 muestran:

- Incidencia de eventos adversos serios: BV 25.75% vs Placebo 13.13%
 - neumonía (4.19% vs 2.50%)
 - pirexia (3.59% vs 1.25%)
 - vómitos (2.99% vs 0.63%)
 - náuseas (2.40% vs 0.63%)
 - hepatotoxicidad (1.80% vs 0.63%)
 - neuropatía periférica (1.80% vs 0.00%)

²⁹ Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Viviani S, Bachanova V, Sureda A, McClendon T, Lee C, Lisano J, Sweetenham J. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018 Dec 20;132(25):2639-2642. doi: 10.1182/blood-2018-07-861641

³⁰ ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial). NCT01100502. [Internet] [actualizado 14 May 21, citado 18 Jul 22]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

- Incidencia de eventos adversos no serios: BV 90.42% vs Placebo 79.38%
 - neuropatía periférica sensorial (55.09% vs 15.63%)
 - neutropenia (34.73% vs 11.25%)
 - neuropatía periférica motora (22.16% vs 1.88%)
 - náuseas (20.36% vs 7.50%)
 - diarrea (19.76% vs 9.38%)
 - disminución de peso (18.56% vs 5.63%)
 - artralgia (17.96% vs 9.38%)

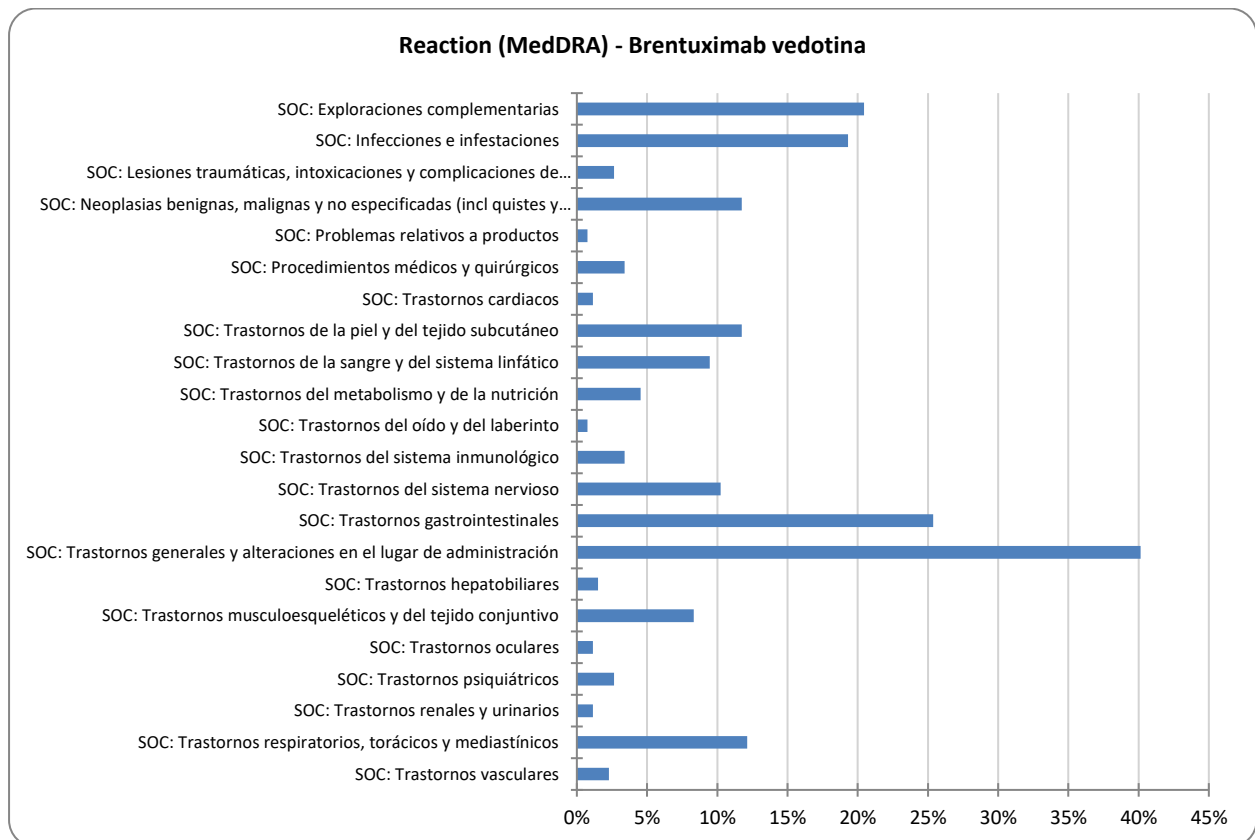
7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)³¹

El CENAFyT, al 13 de julio de 2022, tiene registrado 264 casos de reacciones adversas asociadas a brentuximab vedotina, que reportaron 666 tipos de RAM, siendo más frecuente en el grupo de pacientes de sexo femenino (54.2%) y de 18 a 44 años (62.9%).

Las reacciones adversas reportadas más frecuentes fueron: pirexia (18.2%), náuseas (12.9%), vómitos (8.3%), disminución de plaquetas (8.0%), diarrea (7.2%), progresión de la neoplasia (6.4%) y tos (5.7%).

Se presentaron eventos adversos serios en el 33.0% de pacientes, 9.8% tuvieron desenlace fatal, en el 1.9% puso en riesgo la vida y en 12.1% causó o prolongó la hospitalización. Los reportes fueron registrados desde el año 2017.

La distribución de RAM según Sistema Órgano Clase (SOC) es la siguiente:



³¹ MINSA. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet] [actualizado 13 Jul 22, citado 18 Jul 22]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

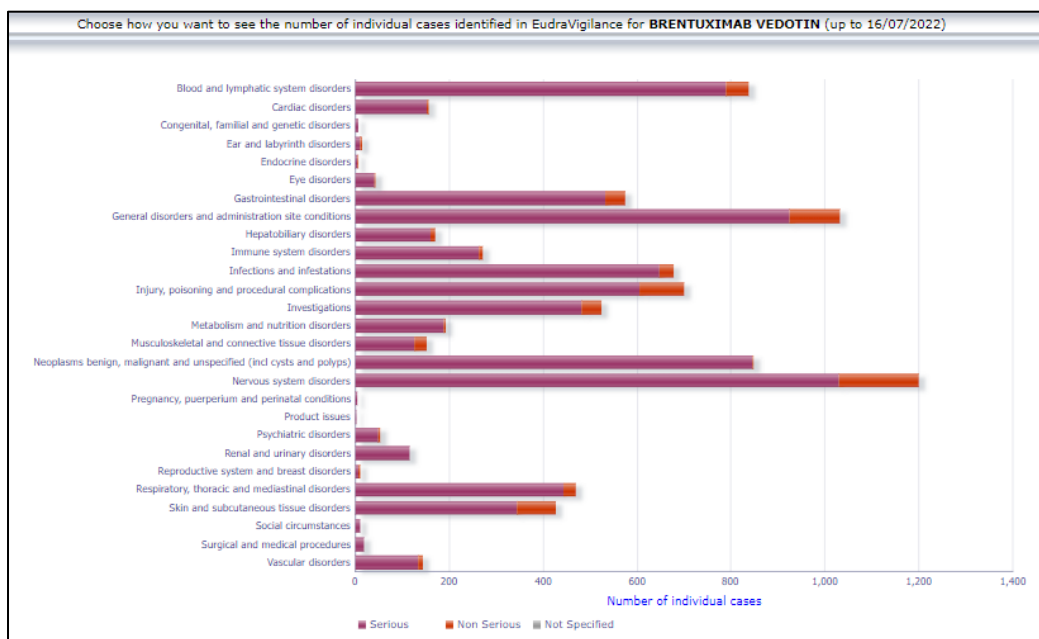
7.4 VigiAccess³²

La base de datos VigiAccess de la OMS indica que, desde 2011 hasta el 2022, se recuperaron un total de 6,404 registros que reportaron 12,302 tipos de sospechas de reacciones adversas a brentuximab vedotina, divididos de la siguiente forma:

> Blood and lymphatic system disorders (7%, 995 ADRs)
> Cardiac disorders (2%, 268 ADRs)
> Congenital, familial and genetic disorders (0%, 12 ADRs)
> Ear and labyrinth disorders (0%, 32 ADRs)
> Endocrine disorders (0%, 17 ADRs)
> Eye disorders (0%, 61 ADRs)
> Gastrointestinal disorders (7%, 989 ADRs)
> <u>General disorders and administration site conditions (14%, 1916 ADRs)</u>
> Hepatobiliary disorders (2%, 215 ADRs)
> Immune system disorders (2%, 317 ADRs)
> <u>Infections and infestations (9%, 1199 ADRs)</u>
> Injury, poisoning and procedural complications (8%, 1111 ADRs)
> Investigations (7%, 964 ADRs)
> Metabolism and nutrition disorders (3%, 421 ADRs)
> Musculoskeletal and connective tissue disorders (2%, 288 ADRs)
> Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (6%, 795 ADRs)
> <u>Nervous system disorders (10%, 1381 ADRs)</u>
> Pregnancy, puerperium and perinatal conditions (0%, 11 ADRs)
> Product issues (0%, 9 ADRs)
> Psychiatric disorders (1%, 148 ADRs)
> Renal and urinary disorders (2%, 200 ADRs)
> Reproductive system and breast disorders (0%, 23 ADRs)
> Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (6%, 839 ADRs)
> Skin and subcutaneous tissue disorders (5%, 678 ADRs)
> Social circumstances (0%, 24 ADRs)
> Surgical and medical procedures (1%, 93 ADRs)
> Vascular disorders (2%, 296 ADRs)

7.5 EudraVigilance³³

La base de datos EudraVigilance de la EMA indica que, hasta el 16 de julio de 2022, se reportaron 4,679 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a brentuximab vedotina, divididos de la siguiente forma:



³² WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [citado 18 Jul 22]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

³³ EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [citado 18 Jul 22]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/es/index.html>



8. DATOS DE CONSUMO

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED³⁴, se encuentra disponibilidad de Brentuximab vedotina 50 mg mg Polvo para perfusión endovenosa en el MINSA. El consumo en los últimos 3 años es el siguiente:

Año	INEN
2020 (Dic)	33
2021	161
2022 (Ene-Jun)	149

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró el precio de Brentuximab vedotina 50 mg mg Polvo para perfusión endovenosa reportado por la farmacia de INEN a través del SISMED³⁴.

Reporte de Precio de Medicamento

DIRESA/GERESA/DIRIS	IPRESS	Periodo	Precio ICI
LIMA CENTRO	INST. NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	202201	22,280.32
LIMA CENTRO	INST. NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	202202	22,280.32
LIMA CENTRO	INST. NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	202203	22,280.32
LIMA CENTRO	INST. NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	202204	21,680.16
LIMA CENTRO	INST. NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	202205	21,680.16
LIMA CENTRO	INST. NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	202206	21,680.16

Costo tratamiento por paciente al año

Medicamento	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad por mes	Costo tratamiento/mes/paciente S/.	Costo tratamiento/año/paciente S/.
BRENTUXIMAB VEDOTINA 50 MG Polvo para perfusión endovenosa	1.8 mg/kg cada 3 semanas por 16 ciclos	21,680.16	03 fcos (por ciclo)	65,040.48 (por ciclo)	1'040,647.68 (por 16 ciclos)

³⁴ MINSA. Gestión de la Información del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios – SISMED. DIGEMID. [Internet] [citado 20 Jun 22]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

10. RESUMEN

- El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia de los linfocitos B, representa aproximadamente el 10% de los linfomas. Patológicamente, el LH se caracteriza por células clonales malignas de Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS) o variantes, que residen en un microambiente tumoral extensamente inflamatorio. En el LH clásico (LHc), las células características del HRS son gigantes, mononucleadas (células de Hodgkin) o multinucleadas (células de Reed-Sternberg), con nucléolos prominentes de tipo inclusión eosinófila; suelen ser positivas para CD15 y CD30. Con la quimioterapia estándar de primera línea y la radioterapia cuando está indicada, la mayoría de los pacientes con LHc pueden curarse. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los pacientes con LHc en fase inicial y el 30% en fase avanzada experimentan una recaída de la enfermedad después de la terapia de primera línea o tienen una enfermedad refractaria que no responde a la terapia de primera línea, y sólo la mitad de ellos pueden curarse con quimioterapia de rescate seguida de una terapia de altas dosis y un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). En el Perú, en el 2020 hubo 423 nuevos casos de linfoma de Hodgkin, con una tasa de incidencia de 1.3 casos/100 mil habitantes, y una tasa de mortalidad de 0.42 defunciones/100 mil habitantes, ocasionando 140 muertes a nivel nacional.
- Brentuximab vedotina es un anticuerpo conjugado (ACC) formado por un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico recombinante dirigido contra CD30 que se une de forma covalente al agente de antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE). La unión del ACC a CD30 sobre la superficie celular inicia la incorporación del complejo ACC-CD30, que se desplaza luego al compartimento lisosomal; dentro de la célula, se libera el agente activo MMAE mediante escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD30. El volumen de distribución del ACC es de 6-10 L, mientras que de MMAE es 35.5 L; el metabolismo del ACC es similar al de las inmunoglobulinas endógenas, una pequeña fracción de MMAE se metaboliza por el CYP3A4; el tiempo de vida media del ACC es 4 a 6 días, en tanto que, de MMAE es de 3 a 4 días.
- Brentuximab vedotina se encuentra aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de pacientes con LHc CD30+ con alto riesgo de recaída o progresión de enfermedad, como consolidación después de un TAPH.
- Brentuximab vedotina no se encuentra incluido en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el PNUME.
- En los sumarios y guías de práctica clínica se recomienda brentuximab vedotina en el tratamiento de consolidación posterior al TAPH en pacientes con LHc CD30+ y con alto riesgo de progresión o recaída de la enfermedad según los criterios definidos en el ensayo clínico AETHERA (LHc refractario primario o recaída <12 meses después de la terapia inicial, menos que una respuesta completa a la terapia de rescate más reciente, síntomas B en la recaída, recaída con enfermedad extraganglionar, dos o más terapias de rescate); además, también se recomienda brentuximab vedotina como una opción de tratamiento, solo o en combinación con QT, como tratamiento de rescate antes del TAPH, o como tratamiento de segunda línea del LHc r/r.
- En el informe de ETS de **IECS (Argentina, 2016)** respecto a eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de brentuximab vedotina para linfoma Hodgkin clásico en distintos escenarios; se concluye que la evidencia es



de baja calidad sobre el uso de brentuximab vedotina en el linfoma Hodgkin clásico como consolidación luego del trasplante autólogo de células madres, como puente al trasplante alogénico de células madres o como primera línea de tratamiento; la falta de mejoría en la sobrevida y la posibilidad de alternativas terapéuticas hacen que no se considere como estándar de tratamiento y no sea financiado para estas indicaciones. El **CADTH (Canadá, 2018)** evaluó la eficacia y seguridad de brentuximab vedotina (BV) para el tratamiento de consolidación posterior al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con linfoma de Hodgkin en alto riesgo de recaída o progresión de la enfermedad. La evidencia de la eficacia y seguridad proviene del estudio AETHERA, a pesar de la inmadurez de los datos en relación a la SG, los evaluadores de CADTH consideraron que la magnitud observada en el aumento de la SLP en AETHERA es clínicamente significativa dado que la mayoría de pacientes post TAPH experimenta una recaída a los dos años, y se podría esperar la probable remisión de la enfermedad más allá de este tiempo. Respecto a la calidad de vida, no se observó que BV tenga resultados negativos en los pacientes del ECA, un tercio de ellos consideró que BV tuvo un mínimo impacto negativo en su calidad de vida y actividades diarias, en tanto que los otros dos tercios consideraron que BV tuvo un impacto positivo o mínimamente positivo. En el informe de evaluación económica, los evaluadores de CADTH estimaron que el ICER de BV en comparación con el mejor cuidado de soporte fue entre \$ 105,383 y \$ 139,286 dólares canadienses/AVAC. Finalmente, recomiendan el reembolso de BV para el tratamiento de consolidación posterior al TAPH en pacientes con LH con alto riesgo de progresión, condicionado a una mejora de la costo-efectividad hasta el nivel aceptable. El **IETSI (Perú, 2022)** en su página web presenta dictámenes vigentes de evaluaciones de brentuximab vedotina, pero ninguno enfocada en el tratamiento de consolidación posterior al TAPH en pacientes con LH con alto riesgo de recaída; aprobaron BV solo para pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, en el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia.

- No se encontraron revisiones sistemáticas que evalúen la eficacia ni seguridad de brentuximab vedotina como tratamiento de consolidación posterior al TAPH en pacientes con LH en riesgo de recaída o progresión. Una revisión sistemática (**Wang, 2021**) que incluyó al estudio pivotal AETHERA, evaluó los resultados de supervivencia a largo plazo; sin embargo, el meta-análisis combinó ensayos clínicos con estudios observacionales, las poblaciones incluían tratamiento de consolidación y tratamiento de línea posterior, y los resultados de SG no incluyeron al estudio AETHERA.
- El ensayo clínico AETHERA (**Moskowitz, 2015**) evaluó la eficacia y seguridad de brentuximab vedotina en pacientes con linfoma de Hodgkin con recaída o enfermedad refractaria primaria cuando se administra como consolidación temprana después de un trasplante de células madre hematopoyéticas. AETHERA fue un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo multicéntrico, que incluyó 329 pacientes asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con brentuximab vedotina (n=165) o al grupo placebo (n=164). Los pacientes elegidos debían tener al menos uno de los siguientes factores de riesgo de progresión después del TAPH: linfoma de Hodgkin refractario primario, recaída de la enfermedad con una duración de remisión inicial menor a 12 meses, o compromiso extraganglionar al inicio de la quimioterapia previa al trasplante. El desenlace primario fue la SLP y los desenlaces secundarios incluyeron la SG y seguridad. Todos los pacientes descontinuaron el tratamiento el 25 de julio de 2013, después de 16 ciclos de tratamiento, la fecha de corte del análisis primario de eficacia fue 18 de agosto de 2014, con una mediana de tiempo de seguimiento de 30 meses (0-50 meses), las medianas de SLP fueron 42.9 meses (IC95% 30.4-42.9) con BV vs 24.1 meses (IC95% 11.5-NE) con placebo, con una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad del 43% a favor de BV (HR 0.57, IC95% 0.40-0.81, p=0.0013); la tasa de SLP a los dos años fue de 65% con BV y 45%

con placebo. En el análisis por subgrupos, se observó que el beneficio de BV en la SLP mantuvo la significancia estadística en pacientes con recaída < 12 meses, edad < 45 años, sexo femenino, más de 2 tratamientos pre trasplante, síntomas B y enfermedad extraganglionar.

- **Moskowitz y col. (2018)** publicaron una actualización de los resultados de supervivencia del ensayo clínico AETHERA con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de brentuximab vedotina a 5 años de seguimiento. Con fecha de corte 15 de noviembre de 2017 y una mediana de 5 años de tiempo de seguimiento, la mediana de la SLP con BV no fue alcanzada, mientras que con placebo fue 15.8 meses (HR 0.52, IC95% 0.38-0.71). La tasa de SLP a 5 años fue 59% con BV vs 41% con placebo. El beneficio de BV en la SLP fue más consistente en pacientes con más factores de riesgo adicionales antes del trasplante. Se observó que el 32% (n=53) de los pacientes del grupo de BV recibieron tratamientos posteriores, en comparación al 54% del grupo placebo (p<0.0001). De los 53 pacientes, 11 recibieron una línea de tratamiento posterior, 17 recibieron 2 líneas y 25 recibieron 3 líneas de tratamiento posterior. A los 5 años de seguimiento, se reportaron 40 muertes en el grupo de BV y 37 muertes en el grupo placebo, se espera realizar el análisis final de la SG con resultados de supervivencia al 2020. En ClinicalTrials.gov, la información actualizada al 14 May 2021 especifica que el ensayo AETHERA culminó el 27 Abr 2020, los resultados de eficacia de BV en la SLP corresponde a la publicación del 2015. El ensayo AETHERA tiene una serie de limitaciones, pese al importante beneficio en la SLP, esta puede no representar un impacto directo en la SG; aún con 5 años de seguimiento, los datos fueron inmaduros para determinar la mediana de SG, además que una importante cantidad de participantes recibió tratamiento de segunda o tercera línea, pudiendo distorsionar los resultados de supervivencia; hubo mayor proporción de muerte en el grupo con BV que con placebo. Respecto a la seguridad, 90% de pacientes con neuropatía periférica en el grupo de BV reportaron resolución o mejora, incluyendo 73% con resolución completa; la mediana de tiempo de resolución o mejora de la neuropatía periférica fue 37.6 semanas vs 9.1 semanas con BV vs placebo, respectivamente. Catorce pacientes del grupo de BV que continuaron en el seguimiento, aún presentaban neuropatía periférica; 10 reportaron neuropatía de grado 1, 3 reportaron máximo grado 2 y solo 1 reportó máximo grado 3. Por otra parte, ocurrieron malignidades secundarias en 6 y 3 pacientes de los grupos de BV y placebo, respectivamente. En ClinicalTrials.gov, los datos de seguridad actualizados al 22 Abr 2021 muestran que la incidencia de EA serios es de BV 25.75% vs Placebo 13.13%; y de EA no serios: BV 90.42% vs Placebo 79.38%.
- El CENAFyT, al 13 de julio de 2022, tiene registrado 264 casos de reacciones adversas asociadas a brentuximab vedotina, que reportan 666 tipos de RAM, siendo más frecuente en el grupo de pacientes de sexo femenino (54.2%) y de 18 a 44 años (62.9%). Las reacciones adversas reportadas más frecuentes fueron: pirexia (18.2%), náuseas (12.9%), vómitos (8.3%), disminución de plaquetas (8.0%), diarrea (7.2%), progresión de la neoplasia (6.4%) y tos (5.7%). Se presentaron eventos adversos serios en el 33.0% de pacientes, 9.8% tuvieron desenlace fatal, en el 1.9% puso en riesgo la vida y en 12.1% causó o prolongó la hospitalización. Los reportes fueron registrados desde el año 2017.
- En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se encuentra disponibilidad de Brentuximab vedotina 50 mg mg Polvo para perfusión endovenosa en el MINSa. El consumo de este producto farmacéutico en INEN fue de 33 unidades en el 2020, 161 unidades en el 2021, y 149 unidades de enero a junio de 2022.
- El costo del tratamiento con Brentuximab vedotina 50 mg mg Polvo para perfusión endovenosa asciende aproximadamente a S/. 1'040,647.68 soles por paciente/año,



considerando el costo del producto farmacéutico en el reporte de precios de las farmacias de establecimientos de salud del MINSA a través del SISMED.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al producto farmacéutico Brentuximab vedotina 50 mg Polvo para perfusión endovenosa para el tratamiento de consolidación en pacientes adultos con linfoma de Hodgkin CD30+ post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con riesgo de recaída; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME).





ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	<p>Árbol de búsqueda Resultados</p> <p>(Hodgkin lymphoma AND consolidation AND autologous stem-cell transplant*) AND (brentuximab vedotin) AND (overall survival OR progression free survival OR quality of life OR adverse event OR safety)</p> <p>("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "hodgkin lymphoma"[All Fields] AND ("consolidate"[All Fields] OR "consolidated"[All Fields] OR "consolidates"[All Fields] OR "consolidating"[All Fields] OR "consolidation"[All Fields] OR "consolidations"[All Fields] OR "consolidative"[All Fields]) AND (("autolog"[All Fields] OR "autologeous"[All Fields] OR "autologic"[All Fields] OR "autological"[All Fields] OR "autologous"[All Fields] OR "autologously"[All Fields]) AND ("stem cells"[MeSH Terms] OR ("stem"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "stem cells"[All Fields] OR ("stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "stem cell"[All Fields]) AND "transplant*"[All Fields]) AND ("brentuximab vedotin"[MeSH Terms] OR ("brentuximab"[All Fields] AND "vedotin"[All Fields]) OR "brentuximab vedotin"[All Fields]) AND ("mortality"[MeSH Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms] OR "survivability"[All Fields] OR "survivable"[All Fields] OR "survivals"[All Fields] OR "survive"[All Fields] OR "survived"[All Fields] OR "survives"[All Fields] OR "surviving"[All Fields] OR ("progression free survival"[MeSH Terms] OR ("progression free"[All Fields] AND "survival"[All Fields]) OR "progression free survival"[All Fields] OR ("progression"[All Fields] AND "free"[All Fields] AND "survival"[All Fields]) OR "progression free survival"[All Fields]) OR ("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields]) OR (("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields]) AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields])) OR ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields]))</p> <p>Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 49</p> <p><i>Meta-Analysis, Systematic Review: 00</i> <i>Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 05</i> <i>Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study: 10</i></p> <p>(Hodgkin lymphoma AND consolidation AND autologous stem-cell transplant*) AND (brentuximab vedotin) AND (real world OR observational OR retrospective) Resultados: 15</p>	<p>0 RS/MA</p> <p>2 ECA Moskowitz, 2015 Moskowitz, 2018</p> <p>1 OBS Akay, 2021</p>
COCHRANE LIBRARY	<p>(Hodgkin lymphoma) AND (brentuximab vedotin) Fecha de búsqueda: Sin restricciones</p> <p>Cochrane Review: 1</p>	No responde la pregunta clínica
TRIPDATABASE	<p>(Hodgkin lymphoma) AND (brentuximab vedotin) Resultados: 447</p> <p>Revisiones sistemáticas: 08 Guías de práctica clínica: 23</p>	01 GPC ESMO, 2018





DYNAMED	(Hodgkin lymphoma) AND (brentuximab vedotin) Resultados: 05 monografías	01
UPTODATE	(Hodgkin lymphoma) AND (brentuximab vedotin)	01
BEST PRACTICE	(Hodgkin lymphoma) AND (brentuximab vedotin)	01
INAHTA	Brentuximab vedotin Resultados: 12	No responde la pregunta clínica
CADTH	Brentuximab vedotin Resultados: 20	01 ETS CADTH, 2018
REDETSA	Brentuximab vedotin Resultados: 14	01 ETS IECS, 2016
NICE	Brentuximab vedotin Resultados: 13	No responde la pregunta clínica
NCCN	(Hodgkin lymphoma) AND (brentuximab vedotin)	01 GPC NCCN, 2022

