



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 010-2022

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**"BRENTUXIMAB VEDOTIN COMO TRATAMIENTO DE
CONSOLIDACION DE PACIENTES CON LINFOMA DE
HODGKIN TRASPLANTADOS"**

Lima, 29 de abril del 2022



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados	Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

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:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 010-2022. "Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de Hodgkin trasplantados". Lima, abril del 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:
Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartvirtualufets@inen.sld.pe



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados	Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

ÍNDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	4
II. ANTECEDENTES	5
III. DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	6
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	7
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	14
VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	14
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	14
X. DISCUSIÓN	15
XI. CONCLUSIONES	16



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados	Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna derivada generalmente de los ganglios linfáticos con alta tasa de curación con la combinación de agentes citotóxicos (ABVD). Sin embargo, el 30% presenta episodios de refractariedad o recaída. El tratamiento de elección en estos pacientes es la quimioterapia a alta dosis y el TPH autólogo. Sin embargo, el 50% de pacientes son refractarios o recaen luego de ser trasplantados, sin lograr el objetivo principal: alcanzar curación del cáncer.
- Se plantea la pregunta PICO siguiente: “En los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin CD 30(+) post TPH autólogo, ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la aplicación de brentuximab vedotina como tratamiento de consolidación en comparación con observación?” Se realizó una búsqueda sistemática en COCHRANE y MEDLINE para encontrar revisiones sistemáticas/metaanálisis que respondan la pregunta PICO planteada. De la misma forma, se buscó en sumarios médicos (Uptodate) y repositorios (BRISA y TRIP DATA BASE), para valorar las evaluaciones de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica que realizan alguna recomendación sobre la intervención de interés.
- Los sumarios médicos sugieren el uso de brentuximab vedotin como terapia de consolidación luego del trasplante en pacientes con factores de riesgo (refractario primario o recaída <12 meses, respuesta menos que completa a la terapia de rescate, síntomas B y/o enfermedad extra ganglionar durante la recaída y la necesidad de uso de ≥ 2 terapias de rescate) con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia post trasplante. Dos evaluaciones de tecnología sanitaria fueron reportadas en BRISA. IECS (2016) y el INC (2017) evaluaron brentuximab vedotin como terapia de consolidación post trasplante, decidiéndose en ambas no apoyar el empleo del anticuerpo monoclonal en este contexto debido a la falta del beneficio en sobrevida global. Las guías de práctica clínica internacionales; como la NCCN (2022), servicio de Salud de Alberta (2021) y ESMO (2020) sugieren el uso de brentuximab vedotin en pacientes con linfoma de Hodgkin post trasplantados con factores de riesgo para recurrencia.
- No se encontró revisiones sistemáticas/metaanálisis que respondan la pregunta PICO. El estudio AETHERA es un ensayo aleatorizado fase III que reportó una mejora significativa en la SLP con brentuximab vedotin como terapia de consolidación post trasplante en los pacientes con factores de riesgo (42.9 meses versus 24.1 meses; HR 0.57, IC 95% 0.40-0.81, $p = 0.001$). Los pacientes con mayor cantidad de factores de riesgo obtuvieron HR más profundos. Los pacientes con ≥ 1 , ≥ 2 y ≥ 3 factores de riesgo presentaron HR de 0.57 (IC95% 0.40-0.81), 0.49 (IC95% 0.34-0.71) y HR de 0.43 (IC95% 0.27-0.68), respectivamente. Sin embargo, no hubo beneficio en sobrevida global, aunque si se presentó una tendencia marcada a profundizar el HR conforme mayor cantidad de factores de riesgo presentados. Brentuximab vedotin fue seguro y sus EAs grado ≥ 3 más frecuentes fueron: neutropenia (24%), neuropatía (6%), trombocitopenia (3%) y neuropatía periférica (3%). El seguimiento a 5 años del análisis de resultados confirmó el beneficio en SLP y la seguridad del empleo de brentuximab vedotin en este escenario (Calidad de evidencia moderada).



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

- Las agencias reguladoras internacionales, FDA y EMA, recomiendan el uso de brentuximab vedotin como consolidación post trasplante en pacientes con factores de riesgo de recurrencia desde julio del 2011 y octubre del 2012, respectivamente.
- En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), durante el año 2021, cinco pacientes recibieron terapia con brentuximab vedotin como consolidación post trasplante. Todos los pacientes tenían diagnóstico de linfoma de Hodgkin, el 60% debuto con EC III y el 40% con estadio II. Todos los pacientes recibieron terapia estándar con la combinación ABVD, 3 pacientes fueron catalogados como refractarios a enfermedad y 2 recayeron dentro del año de terapia. Dos pacientes recibieron como esquema previo al trasplante la combinación de quimioterapia asociadas con brentuximab (IGEY y DHAP). El 60% de pacientes finalizó brentuximab vedotin entre febrero-marzo y el 40% durante noviembre-diciembre 2021. Uno de los pacientes se perdió de vista por motivos extra médicos desde febrero del 2021, el resto continuaron en seguimiento activo por el departamento de medicina. Ninguno de los pacientes tratados con brentuximab vedotin como consolidación post trasplante presentaron recurrencia de enfermedad. Los eventos adversos reportados fueron: pancitopenia, fatiga, dermatopatía, neuropatía e hipertransaminasemia. Solo un paciente presentó hipertransaminasemia grado 3.
- Se presentó la evidencia científica disponible sobre la tecnología sanitaria en reunión multidisciplinaria con la Unidad Funcional de Tecnologías Sanitarias (UFETS) y se discutió la aplicación de la tecnología en el INEN. Luego de analizar los resultados, se concluye en la aprobación del uso de brentuximab vedotin como consolidación en los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin trasplantados con criterios de riesgo (≥ 1 factor de riesgo).

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso e, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, realizamos esta revisión rápida.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Brentuximab vedotina
Indicación específica:	Pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin CD30(+) post TPH autólogo.
Población*:	8-10 pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin CD30(+) post TPH autólogo, anualmente.

*Proyectado por el área de Medicina oncológica.



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin CD 30(+) post TPH autólogo ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la aplicación de brentuximab vedotina como tratamiento de consolidación en comparación con observación?

P	Pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin CD 30(+) post TPH autólogo.
I	Brentuximab vedotina.
C	Terapia de Soporte.
O	- Sobrevida Global (SG) - Sobrevida libre de Progresión (SLP) - Seguridad

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

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 Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- 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: Medline (a través de Pubmed), Cochrane.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó dos estrategias de búsqueda, sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detallan las estrategias de búsqueda realizadas hasta marzo del 2022.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	Búsqueda final: ("Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh] OR "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Tiab] OR (("Lymphoma"[Tiab] AND	239 estudios



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

	"Hodgkin"[Tiab]) AND ("CD30 Ligand"[Mesh] OR CD30[Tiab]) AND transpl*) AND ("Brentuximab Vedotin"[Mesh] OR "Brentuximab Vedotin"[Tiab] OR "cAC10vcMMAE"[Tiab] OR "cAC10"[Tiab] OR "vcMMAE"[Tiab] OR "cAC10vcMMAE"[Tiab] OR "Adcetris"[Tiab]) Fecha de búsqueda: Marzo 2022	
COCHRANE	Búsqueda final: ([mh "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"] OR "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic":ti,ab OR ((Lymphoma:ti,ab AND Hodgkin:ti,ab) AND ([mh "CD30 Ligand"] OR CD30:ti,ab))) AND [mh "Brentuximab Vedotin"] OR "Brentuximab Vedotin":ti,ab Fecha de búsqueda: Marzo 2022	16 estudios

De la misma forma, considerando la pregunta PICO se realizó una búsqueda de literatura en los repositorios, utilizando los siguientes términos: "Brentuximab vedotin" "Hodgkin", hasta marzo del 2022.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
BRISA	Búsqueda: ""Brentuximab vedotin" "Hodgkin" Fecha de búsqueda: Marzo 2022	14 estudios
TRIP DATA BASE	Búsqueda: "Brentuximab vedotin" "Hodgkin" Fecha de búsqueda: Marzo 2022	22 estudios

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El linfoma de Hodgkin (LH) es un tipo de trastorno hematológico maligno originado generalmente de los ganglios. Se caracteriza por la proliferación de células B linfoides y la presencia de las células de Reed Sternberg. La incidencia del linfoma de Hodgkin en los Estados Unidos, representa el 10% de casos nuevos diagnosticados de linfoma, el 0.5% de casos nuevos de cáncer y el 0.2% de muertes directas por cáncer. Según GLOBOCAN 2020, el linfoma de Hodgkin tiene una incidencia de 0.98 y una mortalidad de 0.26, representando la vigésimo sexta neoplasia con mayor frecuencia y mortalidad durante el año 2020.¹ Tiene una mediana de edad de presentación a los 39 años. Los

¹ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados	Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

linfomas son más frecuente diagnosticados en la adolescencia s (15-19 años), representando el 21% del total de neoplasias diagnosticadas en este rango de edad. Las dos terceras partes de linfoma diagnosticados, son linfomas de Hodgkin.² El linfoma de Hodgkin se divide histológicamente en el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma de Hodgkin nodular predominantemente linfocítico. El linfoma clásico es el más frecuente (> 90%), caracterizado por células que expresan CD30(+), PAX5(+), MUM1(+), EBV(+), CD20(+/-) CD15(+/-), BOB1(-) y OCT2(-). Tiene cuatro subtipos histológicos: esclerosis nodular y celularidad mixta (más comunes), enriquecido con linfocitos o depleción linfocitaria (menos frecuentes).³⁻⁴

En nuestro país, los registros del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas reportan un rango de aproximadamente 56-83 pacientes diagnosticados anualmente, durante el periodo 2009-2018. Según GLOBOCAN, el linfoma de Hodgkin tiene la vigésimo tercera incidencia (423 pacientes nuevos diagnosticados) y mortalidad (140 pacientes) más frecuentes durante el 2020, en el Perú.⁵

El tratamiento del linfoma de Hodgkin es la combinación de agentes citotóxicos (ABVD). Este esquema de quimioterapia alcanza una alta tasa de curación, siendo mayor del 70%. Como previamente se ha mencionado la mortalidad de esta neoplasia es baja. La sobrevida a 5 años en pacientes menores de 19 años y 20-64 años es del 96.4% y 89.8%, respectivamente. Sin embargo, el 30% de los pacientes tratados con ABVD son refractarios (no alcanzan remisión al finalizar quimioterapia) o presentaron recaída de enfermedad luego del tratamiento. Los pacientes refractarios a terapia y los pacientes que recaen dentro del año de haber recibido quimioterapia son considerados pacientes con mal pronóstico. El tratamiento de elección en los pacientes refractarios/recaída es la quimioterapia a alta dosis, con la finalidad de llevar a los pacientes al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH autólogo). El TPH autólogo alcanza curaciones del 50% en pacientes refractarios/recaída. En estudios de seguimiento a pacientes trasplantados, con una mediana de seguimiento de 6.3 años, la SLP a los 5 años y la SG a los 5 años alcanzadas fueron del 48% y 53%, respectivamente. El 50% de los pacientes trasplantados no alcanzan curación. Esta población es de mal pronóstico, y se caracteriza por una sobrevida corta aunado a que las siguientes opciones de tratamiento no logran alcanzar la curación del linfoma de Hodgkin.^{3,4,6}

36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.

² Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>

³ de Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. Cancer J. 2020 May/Jun;26(3):176-185. doi: 10.1097/PPO.0000000000000451. PMID: 32496451.

⁴ Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin. 2018 Mar;68(2):116-132. doi: 10.3322/caac.21438. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29194581; PMCID: PMC5842098.

⁵ Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin. 2018 Mar;68(2):116-132. doi: 10.3322/caac.21438. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29194581; PMCID: PMC5842098.

⁶ Canellos GP, Rosenberg SA, Friedberg JW, Lister TA, Devita VT. Treatment of



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

Brentuximab vedotin es un anticuerpo monoclonal anti-CD30 utilizado en el tratamiento del linfoma de Hodgkin. Brentuximab se une al receptor CD30 expresado en la célula maligna, formando un complejo anticuerpo-CD30, el cual ingresa a través de la membrana celular. Posteriormente, ya en citoplasma celular, el complejo anticuerpo-CD30 libera la auristina E monometil, potente agente anti-tubulina, el cual rompe la red de microtúbulos celulares. Finalmente, se da el proceso de apoptosis celular, consecuente al arresto del ciclo celular en fase G2/M.^{3,4,6}

El objetivo de esta evaluación de tecnología sanitaria es evaluar la eficacia y seguridad de brentuximab como terapia de consolidación en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin post trasplantados.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.

RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA			
INSTITUCIÓN	TECNOLOGÍA	INDICACIÓN	
IECS⁷ (2016)	Brentuximab	La evidencia encontrada que respalda el uso de brentuximab vedotin como consolidación luego de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en el linfoma de Hodgkin clásico es escasa y de moderada calidad. La falta de mejoría en sobrevida global limita su recomendación, siendo aún no recomendado como estándar de tratamiento o financiado bajo esta indicación.	No
INC⁸ (2017)	Brentuximab	El Instituto Nacional del Cáncer reporta que el uso de brentuximab vedotin es limitado principalmente por falta de beneficios en sobrevida global, aportando solamente beneficios en SLP.	No

Hodgkin lymphoma: a 50-year perspective. J Clin Oncol. 2014 Jan 20;32(3):163-8. doi: 10.1200/JCO.2013.53.1194. PMID: 24441526.

⁷ Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 060-sdepyots-detsi-2017 eficacia y seguridad de brentuximab vedotin en el tratamiento del Linfoma Hodgkin (cd30+), con recaída/recurrencia post trasplante de médula ósea. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI. Diciembre, 2017.

⁸ Brentuximab vedotin para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin. Instituto Nacional del Cáncer. 2017.



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

		Se concluye que no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de Brentuximab vedotin en pacientes con linfoma de Hodgkin.	
--	--	---	--

6.3- SUMARIOS INTERNACIONALES.

- Hematopoietic cell transplantation in classic Hodgkin Lymphoma - Uptodate⁹

Sugerimos brentuximab vedotin de 1.8 mg/kg (dosis máxima de 180 mg) cada tres semanas, a partir de 30-45 días después del trasplante, por un máximo de 16 ciclos (10 ciclos para aquellos que recibieron brentuximab vedotin como terapia de rescate) para pacientes con al menos 01 (idealmente 02) de las características de alto riesgo:

- 1) Linfoma de Hodgkin refractario primario o recaída <12 meses después de la terapia inicial.
- 2) Respuesta menos que completa (RC) a la terapia de rescate dada más recientemente.
- 3) Síntomas B en la recaída.
- 4) Recaída con enfermedad extraganglionar y,
- 5) Dos o más terapias de rescate.

6.4.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

- **Guías de prácticas clínicas en oncología de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN por sus siglas en inglés)¹⁰:**
 - Recomienda el uso de Brentuximab vedotin por 1 año en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin refractarios/recurrentes, post trasplantados con alto riesgo de recurrencia (**Categoría 2A**).
- **Guías de práctica clínica del Servicio de Salud de Alberta. Lymphoma. 2021)¹¹:**
 - Brentuximab vedotin es recomendado como tratamiento de consolidación post trasplante para pacientes con linfoma de Hodgkin refractario, recurrentes dentro de 12 meses o enfermedad extranodal a la recurrencia.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE por sus siglas en inglés)¹²:**

⁹ Craig Moskowitz et al. Hematopoietic cell transplantation in classic Hodgkin lymphoma – UpToDate. March 17th, 2022.

¹⁰ NCCN Guidelines. Hodgkin Lymphoma. Version 2. February, 2022.

¹¹ Alberta Health Services Cancer Guidelines. Lymphoma. 2021.

¹² NICE Guidelines. “Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma”. June, 2018.



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

- Brentuximab vedotin es recomendado como opción de tratamiento en adultos con linfoma de Hodgkin CD30(+) sometidos a trasplante autólogo refractarios/recurrentes.
- Brentuximab vedotin es recomendado como opción de tratamiento en adultos con linfoma de Hodgkin CD30(+) no elegibles para trasplante autólogo o combinación de múltiples agentes quimioterápicos.
- **Guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO por sus siglas en inglés)¹³:**
 - Brentuximab como tratamiento de consolidación posterior a trasplante en pacientes con linfoma de Hodgkin refractarios/recurrentes con factores de riesgo para recaída (**II-B**).

6.3.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane, las cuales fueron filtradas por revisiones sistemáticas/metaanálisis. Sin embargo, no se encontraron revisiones sistemáticas/metaanálisis que respondan la pregunta PICO planteada en esta evaluación.

6.4.- ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane, de las cuales, al filtrar por ensayos clínicos, se obtuvo 2 referencias que, tras su lectura, se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
The AETHERA Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico randomizado fase III, doble ciego, multicéntrico, placebo controlado. Brazo experimental: Brentuximab vedotin x 1 año. Comparador: Placebo + terapia sintomática. • Objetivo primario: SLP. Objetivos secundarios: SG y seguridad. • 329 pacientes con linfoma de Hodgkin refractarios/recaída post trasplantados. Refractarios (60%), recaída < 12 meses de 	Moderada

¹³ Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. May, 2018.



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma (2014) ¹⁴	finalizar terapia (33%), 32% tuvo compromiso extranodal y 26% tuvo síntomas B. Luego de 24 meses de seguimiento, la SLP estimada fue del 54% (IC 95%, 47-60%) y SG estimada del 88% (IC 95%, 84-91%). La mediana de SLP fue 42.9 meses para el grupo brentuximab vedotin versus 24.1 meses para el grupo placebo (HR 0.57, IC 95% 0.4-0.81, p = 0.001). Toxicidad: neuropatía (36%), infección de tracto respiratorio alto (25%), neutropenia (24%), fatiga (21%), tos (19%) y pirexia (17%). EA Grado ≥ 3: neutropenia (24%), neuropatía (6%), trombocitopenia (3%) y neuropatía periférica (3%).	
Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse (2018) ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> Objetivo: Seguimiento de 5 años de los resultados publicados de AETHERA Trial. Luego de 5 años, brentuximab vedotin mejoro la tasa de SLP, alcanzando un 59% (IC 95% 51-66) versus 41% (IC 95% 33-49) con placebo (HR 0.521, IC 95% 0.37-0.71). Los pacientes con ≥2 factores de riesgo que recibieron brentuximab vedotin, obtuvieron una SLP significativamente mayor en comparación con el brazo placebo (HR = 0.424, IC 95% 0.302-0.596). El evento adverso más frecuente fue neuropatia periferica, el cual se resolvió/mejoro en el 90% de los casos. 	Moderada

Análisis de la evidencia

El estudio AETHERA¹⁴ fue un ensayo clínico que tuvo como objetivo evaluar si brentuximab vedotin tenía eficacia administrado como consolidación post trasplante de células hematopoyéticas. Este fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y placebo controlado. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin refractarios/recaídos post trasplantados y se les dividió en dos grupos. El primer grupo recibió terapia con brentuximab vedotin por 16 cursos (1 año) y el segundo grupo recibió placebo. El objetivo primario fue evaluar la sobrevida libre de progresión. Se incluyeron

¹⁴ Craig H Moskowitz, Auayporn Nademanee, Tamas Masszi, Edward Agura, Jerzy Holowiecki, Muneer H Abidi, Andy I Chen, Patrick Stiff, Alessandro M Gianni, Angelo Carella, Dzhelil Osmanov, Veronika Bachanova, John Sweetenham, Anna Sureda, Dirk Huebner, Eric L Sievers, Andy Chi, Emily K Larsen, Naomi N Hunder, Jan Walewski, for the AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with odgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. March, 2015.



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados	Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

329 pacientes, el 53% fueron varones y tenían una edad media de 32 años. El 60% de la población fueron linfomas refractarios, el 33% linfomas que presentaron recaída de enfermedad dentro de los 12 meses de haber terminado tratamiento con quimioterapia y el 8% en pacientes que recayeron después de los 12 meses de finalizar terapia. El 42%, 34% y 24% de pacientes alcanzaron respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable posterior al trasplante, respectivamente. El 32% de pacientes presentaron compromiso extra nodal mientras que el 26% síntomas B. El 78% de pacientes presentaron factores de riesgo para progresión. La mediana de ciclos de tratamiento recibido fue 15, mientras que el 49% de pacientes recibieron 16 ciclos. Luego de 24 meses de seguimiento, la estimación por Kaplan Meier para SLP fue del 54% (IC 95%, 47-60%) y SG del 88% (IC 95%, 84-91%). La mediana de SLP fue 42.9 meses para el grupo de pacientes que recibieron brentuximab vedotin como consolidación post trasplante, mientras que el grupo que recibió placebo obtuvo una mediana de SLP de 24.1 meses (HR 0.57, IC 95% 0.40-0.81, $p = 0.001$). No hubo diferencia en sobrevida global (HR 1.15, IC 95% 0.67-1.97, $p = 0.6206$). La toxicidad registrada con brentuximab fue la siguiente: neuropatía (36%), infección de tracto respiratorio alto (25%), neutropenia (24%), fatiga (21%), tos (19%) y pirexia (17%). Los EAs grado ≥ 3 más frecuentemente reportados fueron: neutropenia (24%), neuropatía (6%), trombocitopenia (3%) y neuropatía periférica (3%). De forma interesante, los pacientes que tenían ≥ 1 factor de riesgo (329 pacientes) alcanzaron HR más profundos para sobrevida libre de progresión (HR 0.57 [0.40-0.81]). De forma similar, los pacientes con ≥ 2 presentaron HR de 0.49 (0.34-0.71) mientras que los pacientes con ≥ 3 presentaron HR de 0.43 (0.27-0.68). De la misma manera, los pacientes con mayor cantidad de factores de riesgo también presentaron HR más profundos para SG, pero ninguno alcanzo mejoría estadística. Los factores de riesgo considerados en el estudio son los siguientes: linfoma de Hodgkin refractario, recurrencia dentro de los 12 meses de finalizar terapia con quimioterapia, respuesta parcial o estable como mejor respuesta, compromiso extra nodal previo trasplante, síntomas B previo trasplante y ≥ 2 terapias previas de salvataje.

Moskowitz¹⁵ publicó una actualización del estudio AETHERA a 5 años de seguimiento del análisis de resultados. Brentuximab vedotin mejoro la tasa de SLP, alcanzando un 59% (IC 95% 51-66) versus 41% (IC 95% 33-49) obtenida con placebo (HR 0.521, IC 95% 0.37-0.71). Los pacientes con ≥ 2 factores de riesgo que recibieron brentuximab vedotin obtuvieron una SLP significativamente mayor en comparación con el brazo de pacientes que recibió placebo (HR 0.424, IC 95% 0.302-0.596). De la misma forma, esta actualización de resultados confirma la seguridad del tratamiento con brentuximab vedotin. El evento adverso más frecuente fue neuropatía periférica, el cual se

¹⁵ 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. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30266774.



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

resolvió/mejoro en el 90% de los casos reportados al finalizar o discontinuar el tratamiento.

Con respecto al análisis de la calidad de evidencia, el estudio AETHERA, es un ensayo clínico aleatorizado donde se permitió cross-over (85% de pacientes del grupo placebo recibieron Brentuximab luego de la progresión) entre ambos brazos de estudio, lo cual limita la confianza de los resultados en sobrevida global. Según la herramienta GRADE, la calidad de los resultados obtenidos del metaanálisis alcanza un nivel moderado.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Brentuximab (ADCETRIS 50 mg inyectable) cuenta con Registro Sanitario BE01027 y se encuentra disponible en el Perú, distribuido por laboratorio TAKEDA.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Si tenemos un paciente con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, de 70 kilos, SC: 1.81. ECOG 0-1, trasplantado y con indicación médica de terapia con Brentuximab.

Denominación Común Internacional	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria	Costo Diario	Duración de Tratamiento	Costo anual del Tratamiento
Brentuximab	Amp	50 mg Iny (S/. 21,680.16)	EV	1.8 mg/kg	S/. 65,040	c/ 21 días (16 ciclos)	S/. 1,040,640

* Costo proporcionado por el Área de Logística

Representante del departamento de medicina estimo que aproximadamente entre 8-10 pacientes se benefician al año con la aplicación de brentuximab. Se calcula que el costo aproximado del tratamiento de brentuximab como consolidación en el INEN es de aproximadamente S/. 8,325,120 – 10,406,400.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

A. AGENCIAS REGULADORAS



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados		Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ¹⁶	EMA ¹⁷
BRENTUXIMAB	<ul style="list-style-type: none"> FDA aprueba brentuximab como consolidación post TPH en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin refractarios/recurrentes (Julio, 2011). 	<ul style="list-style-type: none"> EMA aprueba brentuximab para pacientes con LH refractarios/recurrentes como consolidación post trasplante (Octubre, 2012).

X. DISCUSIÓN

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna derivada generalmente de los ganglios, con alta tasa de curación con la combinación de agentes citotóxicos (ABVD). Sin embargo, el 30% presenta episodios de refractariedad o recaída. El tratamiento de elección en estos pacientes es la quimioterapia a alta dosis y el TPH autólogo. Sin embargo, el 50% en pacientes son refractarios o recaen luego de ser trasplantados, sin lograr el objetivo principal: alcanzar curación del cáncer.

Los sumarios médicos sugieren el uso de Brentuximab vedotin como terapia de consolidación luego del trasplante en pacientes con factores de riesgo (refractario primario o recaída <12 meses, respuesta menos que completa a la terapia de rescate, síntomas B y/o enfermedad extra ganglionar durante la recaída y la necesidad de uso de ≥ 2 terapias de rescate) con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia post trasplante. Las guías de práctica clínica internacionales; como la NCCN (2022), Servicio de Salud de Alberta (2021) y ESMO (2020) sugieren el uso de brentuximab en pacientes con linfoma de Hodgkin post trasplantados con factores de riesgo para recurrencia.

La cantidad de evidencia que sustenta el uso de Brentuximab vedotin en este escenario es limitada. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE y COCHRANE, sin embargo, no se logró encontrar una revisión sistemática/metaanálisis que responda la pregunta PICO. Se encontró un ensayo clínico aleatorizado fase III, el estudio AETHERA, el cual reporto una mejora estadísticamente significativa en la SLP al dar Brentuximab vedotin como terapia de consolidación post trasplante en los pacientes con factores de riesgo (42.9 meses versus 24.1 meses; HR 0.57, IC 95% 0.40-0.81, $p = 0.001$). Los pacientes con mayor cantidad de factores de riesgo obtuvieron HR más profundos. Los pacientes con ≥ 1 , ≥ 2 y ≥ 3 factores de riesgo presentaron HR de 0.57 (0.40-0.81), 0.49 (0.34-0.71) y HR de 0.43 (0.27-0.68). Sin embargo, no hubo beneficio en supervivencia global, aunque si se presentó una tendencia marcada a profundizarse el

¹⁶ Disponible en: Adcetris (brentuximab vedotin) FDA Approval History - Drugs.com

¹⁷ Disponible en: [EMA Recommends Extension of Indications for Brentuximab Vedotin \(esmo.org\)](https://www.esmo.org/ema-recommends-extension-of-indications-for-brentuximab-vedotin)



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados	Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

HR de SG conforme mayor cantidad de factores de riesgo presentados. Si bien es evidente el beneficio en SLP, no se traduce en una mejora estadística en SG, lo cual debería considerarse el objetivo primario del estudio. Sin embargo, remarcamos que los pacientes que recibieron placebo y recayeron, recibieron Brentuximab vedotin. Es probable que el crossover comprometa los resultados finales en supervivencia global, no permitiendo obtener conclusiones definitivas en este desenlace. Las agencias reguladoras internacionales (FDA y EMA) recomiendan el uso de Brentuximab vedotin como consolidación post trasplante de pacientes con factores de riesgo de recurrencia.

En el INEN, durante el año 2021, cinco pacientes recibieron terapia con Brentuximab vedotin como consolidación post trasplante. El 60% (3) tenían sexo masculino y el rango de edad correspondía entre los 22-36 años. Todos los pacientes tenían diagnóstico de linfoma de Hodgkin, el 60% (3) debutó con EC III mientras que el 40% con estadio II (2). Todos los pacientes recibieron terapia estándar con la combinación ABVD, el 60% (3) fueron catalogados como refractarios a enfermedad mientras que el 40% (2) recayó dentro del año de haber recibido ABVD. Dos pacientes recibieron como esquema previo al trasplante combinación de quimioterapia asociadas con Brentuximab (IGEV y DHAP). La mayoría de los pacientes (60%) recibió 16 cursos de Brentuximab vedotin, 20% (1) recibió 15 y el 20% restante (1) recibió 12 ciclos. El 60% de pacientes finalizó Brentuximab vedotin entre febrero-marzo y el 40% durante noviembre-diciembre 2021. Uno de los pacientes se perdió de vista por motivos extra médicos desde febrero del 2021, el resto continuó en seguimiento activo por el departamento de medicina hasta el momento en que se elaboró el presente informe. Remarcamos que, ninguno de los pacientes tratados con Brentuximab vedotin como consolidación post trasplante durante el año 2021, presentaron recurrencia de enfermedad. Los eventos adversos presentados son: pancitopenia grado 1, fatiga grado 1, dermatopatía grado 1, neuropatía grado 1-2 y hipertransaminasemia grado 2. Solo un paciente presentó hipertransaminasemia grado 3.

Se presentó la evidencia científica disponible en una reunión multidisciplinaria y se discutió la aplicación de la tecnología en el INEN. Se presentó la evidencia científica disponible en una reunión multidisciplinaria y se discutió la aplicación de la tecnología en el INEN. Se determinó que el beneficio de la aplicación de Brentuximab vedotin es significativo sobre la supervivencia en esta población de pobre pronóstico (≥ 1 factor de riesgo para recurrencia del estudio AETHERA), con leve toxicidad y sin otra opción de tratamiento que reduzca el riesgo de recaída. Se concluye que el balance entre los efectos favorables deseables favorece la aplicación de Brentuximab. Se determina que la aplicación de esta tecnología probablemente aumente la equidad en salud y es factible su uso en el INEN. Luego de la emisión de los votos correspondientes, se concluye apoyar el uso de Brentuximab vedotin en los pacientes con linfoma de Hodgkin trasplantados con criterios de riesgo (≥ 1 factor de riesgo del estudio AETHERA).

XI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con linfoma de Hodgkin refractarios/recurrentes < 12 m son una población de mal pronóstico.



Revisión Rápida N° 010-2022. Brentuximab vedotin como tratamiento de consolidación de pacientes con linfoma de hodgkin trasplantados	Código: UFETS-INEN.RR N° 010-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

2. El 50% de los pacientes trasplantados recaen después del TPH.
3. Sumarios y guías internacionales recomiendan el uso de Brentuximab vedotin como consolidación en LH trasplantados con factores de riesgo.
4. La evidencia del tratamiento con Brentuximab vedotin es limitada como terapia de consolidación.
5. Brentuximab vedotin mejora significativamente la SLP en pacientes con linfoma CD 30+ post trasplantados y es una terapia segura, con escasa toxicidad.
6. Agencias reguladoras internacionales (FDA, EMA) validan el uso de Brentuximab vedotin como terapia de consolidación.
7. La experiencia en el INEN (año 2021) reporta que Brentuximab vedotin fue seguro y eficaz como régimen de consolidación.
8. Se presentó la evidencia científica disponible sobre la tecnología sanitaria en reunión multidisciplinaria con la Unidad Funcional de Tecnologías Sanitarias (UFETS). Luego de analizar los resultados, se concluye en la aprobación del uso de Brentuximab vedotin como consolidación en los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin trasplantados con criterios de riesgo (≥ 1 factor de riesgo).