



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 012-DETS-IETSI-2022 EFICACIA Y SEGURIDAD DE USO DE BRENTUXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LINFOMA PERIFÉRICO DE CÉLULAS T, SUBTIPO ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES SISTÉMICO, CD30 POSITIVO Y ALK NEGATIVO, EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Marzo, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Paula Alejandra Burela Prado - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Celina Herrera Cunti – Médica especialista en hematología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los consultores en aspectos clínicos y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.



CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de uso de brentuximab para el tratamiento de linfoma periférico de células T, subtipo anaplásico de células grandes sistémico, CD30 positivo, ALK negativo, en pacientes sin tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES



Este dictamen ha sido elaborado en el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, la cual fue aprobada mediante la Resolución N° 111-IETSI-ESSALUD-2021 del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Bajo dicho contexto, el presente documento expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de brentuximab más quimioterapia para el tratamiento de linfoma periférico de células T, subtipo anaplásico de células grandes, sistémico, CD30+ ALK-, en pacientes sin tratamiento previo.

Esta evaluación es realizada a solicitud del médico Brady Beltrán Garate; a través del comité farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Así, en concordancia con la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Red Prestacional Rebagliati, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso, por fuera del petitorio, del producto farmacéutico brentuximab.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO presentadas en dicha solicitud, se llevaron a cabo reuniones técnicas con la médica hematóloga Dra. Celina Herrera Cunti de la Red Prestacional Almenara y parte del equipo técnico de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO validada, con la finalidad de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, esta pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente, lo cual permitirá reducir el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones.



Pregunta PICO validada con especialista por el IETSI

P	Paciente adulto con diagnóstico de linfoma periférico de células T, subtipo anaplásico de células grandes sistémico, CD30+, ALK ^{-a} , sin tratamiento previo
I	Brentuximab vedotin más ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP) ^b como inducción
C	Esquemas basados en ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP)
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta (completa, parcial) Calidad de vida Eventos adversos

^a Se incluyen todos los ALK- sin considerar el estado del re-arreglo cromosómico DUSP22-IRF4.

^b CHP, a diferencia de CHOP, no incluye vincristina. Al agregar brentuximab vedotin se elimina la vincristina para eliminar el riesgo de neurotoxicidad que podría aumentarse al administrar dos agentes disruptores de microtúbulos.



II. ASPECTOS GENERALES



En el Dictamen Preliminar N° 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 se detalla los aspectos generales de los linfomas no Hodgkin de células T anaplásicos. Brevemente, los linfomas son neoplasias del sistema linfático. Éstos se dividen en los linfomas de Hodgkin (LH) y linfomas no Hodgkin (LNH). Específicamente, dentro de los LNH, los linfomas periféricos de células T (LPCT) son agresivos y raros y se encuentran dentro del grupo de los trastornos linfoproliferativos CD30 positivo que afectan a los ganglios linfáticos y las regiones extraganglionares. Por otro lado, los linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL, por sus siglas en inglés) constituyen aproximadamente el 3 % de los LNH y cerca del 15 % de los linfomas periféricos (Morton et al., 2006).



La presencia de la mutación (translocación cromosómica) en el gen ALK se ha asociado con un mejor pronóstico clínico que aquellos tumores que no presentan dicha mutación (ALK negativo). En un análisis de sobrevida a los cinco años, publicado por Gayscone et al., se observó que la sobrevida de los pacientes ALK positivo era de aproximadamente 93 %, mientras que en los pacientes ALK negativo éste fue de alrededor de 37 %. Asimismo, se estima que aproximadamente el 60 % de los ALCL, CD30 positivo son ALK positivo (Gascoyne et al., 1999). En general, los pacientes con ALCL tienen características clínicas similares a otros linfomas agresivos con adenopatías de rápido crecimiento, y aproximadamente dos tercios de los pacientes debutan con estadio III o IV y compromiso extra-nodal (Kadin & Carpenter, 2003). El ALCL representa cerca del 3 % de los LNH en adultos y del 10 al 20 % de los LNH en niños. No obstante, el ALCL ALK negativo suele ocurrir en adultos mayores con una edad media de 55 años (Stein et al., 2000).



En la actualidad, dentro del petitorio farmacológico de EsSalud para el tratamiento de linfomas de células T, ALCL, CD30 positivo, ALK negativo, se cuenta con quimioterapia como tratamiento sistémico para esta condición; siendo la quimioterapia a base de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) la recomendada en cualquier estadio de la enfermedad. No obstante, los especialistas consideran que añadir brentuximab, a un esquema con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP), sería de mayor beneficio para los pacientes con esta condición, en quienes, por no presentar la mutación en el gen ALK (ALK negativo), la enfermedad suele presentarse de manera más agresiva y con una sobrevida global a los cinco años más reducida.

El brentuximab es un anticuerpo conjugado, el cual está formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD30 (IgG1), unido de forma covalente al monometil auristatin E (MMAE), un agente anti-microtúbulos. Este anticuerpo conjugado es producido mediante tecnología ADN recombinante en células de ovario de hámster chino y es elaborado por la compañía farmacéutica Millennium Pharmaceuticals, Inc. Se comercializa con el nombre de Adcetris®, y sus derechos comerciales le pertenecen a Seattle Genetics en Estados Unidos y Canadá, y a Takeda Group para el resto del mundo. La actividad antineoplásica de brentuximab, según datos no clínicos, se debería a la unión del conjugado a las células que expresan el receptor CD30, seguido de la

liberación del MMAE al espacio intracelular. La unión del MMAE a la tubulina, dentro de las células neoplásicas, alteraría la red de microtúbulos; interrumpiendo el ciclo celular y, por consiguiente, generando la muerte de las células neoplásicas (FDA, 2018).



Este producto cuenta con registro sanitario por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), (PERUDIS, 2018). La dosis de brentuximab recomendada para el tratamiento del ALCL es de 1.8 mg/kg, hasta un máximo de 180 mg cada tres semanas (ciclos de 21 días), hasta por 16 ciclos (FDA, 2018). En el Perú, el costo de adquisición de brentuximab es de aproximadamente S/ 16,740.00 por un vial de 50 mg. Considerando el precio de adquisición de cada ampolla, a una dosis de 1.8 mg/kg cada tres semanas, para el tratamiento de un paciente de 70 kg en promedio, el costo por ciclo sería de aproximadamente S/ 50,220.00 por paciente, y el costo anual (~16 ciclos) de aproximadamente S/ 803,520.00 por paciente. Sin considerar que la dosis puede elevarse hasta 180 mg/kg, lo cual incrementaría estos valores considerablemente.

Tabla 2. Costos^a del tratamiento con brentuximab por paciente

Tratamiento	Precio/ unidad S/	Dosis recomendada por ciclo	Costo por ciclo S/	Costo por 6 ciclos ^b	Costo anual S/
Brentuximab 50 mg	S/ 16,740.00	1.8 mg/kg	S/ 50,220.00	S/ 301,320.00	S/ 803,520.00

Fuente: Precio referido por el titular del fármaco en el 2019.

^a Los costos han sido calculados considerando un paciente de 70kg.

^b La guía de la BSH recomienda 6 ciclos.

En tal sentido, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de brentuximab más CHP, comparado con CHOP, en pacientes con diagnóstico de linfoma de células T periférico, subtipo anaplásico de células grandes sistémico, CD30 positivo, ALK negativo, sin tratamiento previo.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de brentuximab en el tratamiento de linfoma de células T anaplásico, ALK negativo. Esta búsqueda se realizó utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar otros estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación. Por otro lado, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica





(GPC), tales como el Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), The Scottish Medicines Consortium (SMC), y The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica y hematológica dentro de América y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society of Medical Oncology (ESMO), y The American Society of Hematology (ASH). Finalmente, se hizo una búsqueda adicional en la página web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y The International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación. Las estrategias de la búsqueda para identificar la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se encuentran en las Tablas 1, 2 y 3 del Material Suplementario.



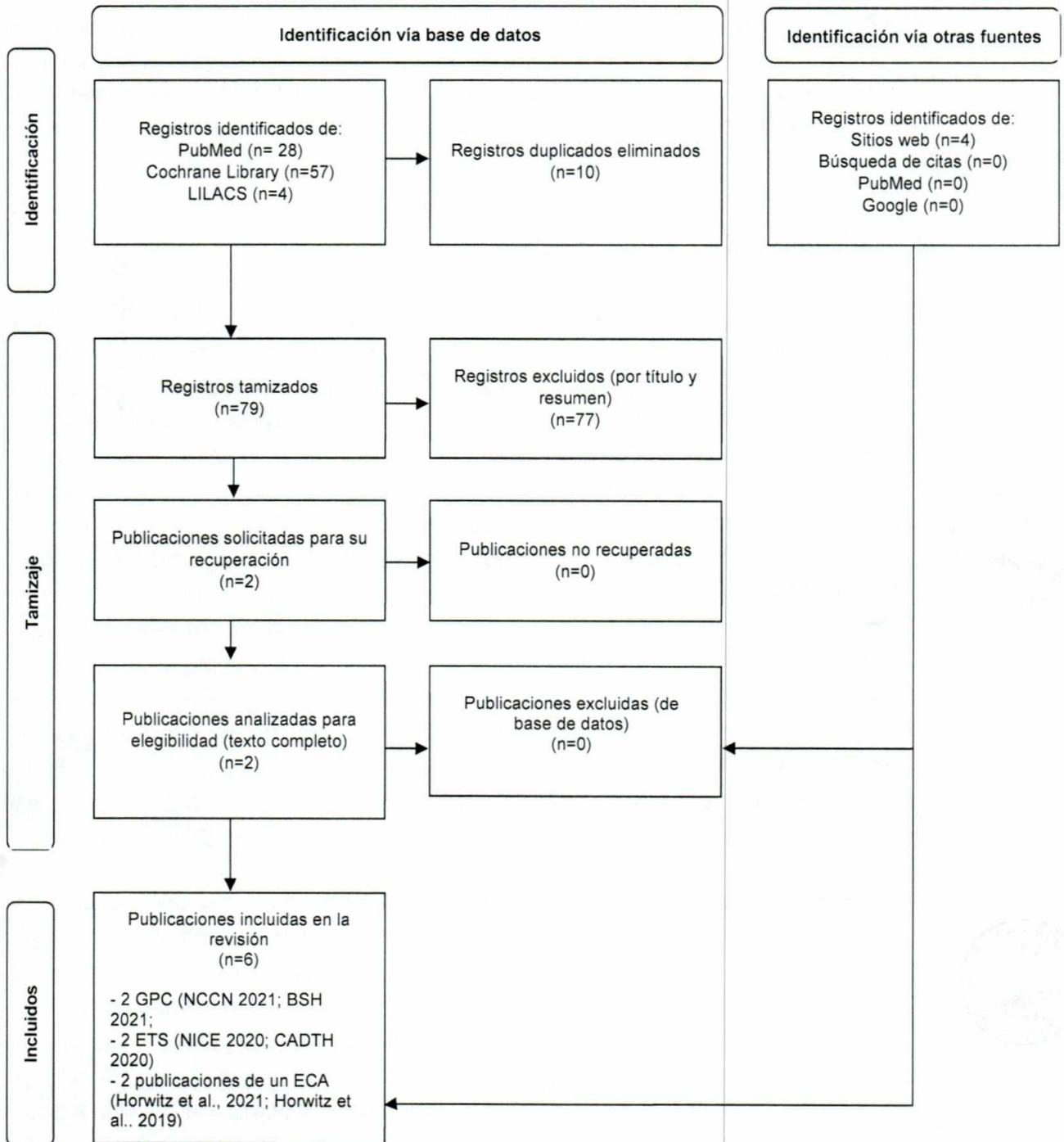
La búsqueda de literatura consideró GPC, priorizando aquellas que elaboraran recomendaciones basadas en la evidencia; considerando además aquellas guías de referencia para los servicios de oncología y hematología de la institución; ETS; revisiones sistemáticas con meta-análisis de ECA; y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.



La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase por título y resúmenes fue realizada por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), la cual permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



Abreviaturas: GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.



La búsqueda de literatura permitió identificar seis publicaciones que aportan información de relevancia para fines de la presente actualización: dos GPC, la guía de National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2021) y la guía de British Society for Hematology (Fox et al., 2021); dos ETS (CADTH, 2020; NICE, 2020), y dos publicaciones del ECA ECHELON-2 (Horwitz et al., 2019¹, 2021). Este ensayo ha sido utilizado como la evidencia central en las recomendaciones de las GPC y en las ETS, y es considerado como la evidencia central de la presente evaluación.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Con relación a las GPC, la guía de la NCCN recomienda, como tratamiento de primera línea para cualquier estadio (I-IV) de ALCL, el uso de brentuximab en combinación con CHP como régimen preferido². Esta recomendación ha sido gradada como categoría 1, es decir que se basa en un alto nivel de evidencia y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada. Adicionalmente, dentro de otros regímenes recomendados, la NCCN también menciona el uso de CHOP. Esta recomendación ha sido gradada como categoría 2A, es decir que se basa en bajo nivel de evidencia, pero con un consenso uniforme de que la intervención es apropiada. De la misma manera, la guía de la BSH menciona que, si bien previamente el tratamiento con quimioterapia basada en CHOP era el estándar de tratamiento para estadios avanzados de ALCL, el actual estándar de tratamiento de primera línea es brentuximab en combinación con CHP. Ambas guías basan la preferencia de brentuximab más CHP, sobre el régimen de CHOP, en los resultados publicados por Horwitz et al., 2019 del ensayo de fase III ECHELON-2. Fox et al., autores de la guía de BSH, señalan que el uso de brentuximab más CHP, en comparación con CHOP, ha demostrado una mejora significativa en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Con respecto a las ETS de NICE y CADTH, ambas agencias consideran que brentuximab más CHP es una mejor alternativa que el tratamiento a base de CHOP, basándose también en los resultados de la publicación de Horwitz et al., 2019 y en las evaluaciones económicas realizadas para ambos contextos. No obstante, NICE a diferencia de CADTH, condiciona la recomendación de uso de brentuximab más CHP a un descuento en el precio de brentuximab, debido a la incertidumbre del modelo económico realizado. No obstante, en ambos casos, se menciona que la decisión a favor del uso de brentuximab más CHP recae en el beneficio observado, dentro de la población por intención a tratar (que incluye a la población con ALCL), de aumento en la SG con respecto al tratamiento con CHOP.

¹ Existe un erratum que hace referencia a la dosis de vincristina la cual estuvo errada, pero la versión revisada ya ha sido enmendada.

² Intervenciones basadas en eficacia, seguridad y evidencia superiores, y de ser apropiado, asequibilidad





El estudio ECHELON-2, evidencia principal en la que se basan los documentos previamente mencionados, es un ensayo de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Su objetivo fue evaluar el uso de brentuximab en el tratamiento de linfoma de células T anaplásico como primera línea de tratamiento. Así, se aleatorizó en una razón de 1:1 a brentuximab más CHP (B+CHP) y a CHOP. El desenlace principal fue la SLP según revisión central independiente y cegada (BICR, por sus siglas en inglés). La SLP se definió como el tiempo hasta recaída, progresión de enfermedad, muerte por cualquier causa o recipiente de quimioterapia subsecuente. Los desenlaces secundarios incluyeron la SG, la tasa de respuesta completa y la respuesta objetiva BICR. Este ECA incluyó una población más amplia que la población objetivo para el presente dictamen. No obstante, del total de la población, el 70 % fueron pacientes con ALCL y el 48 % fueron ALK negativo. Esto quiere decir que cerca del 70 % de los pacientes con ALCL fueron ALK negativo. El estudio incluyó pacientes con enfermedad avanzada, donde el 53 % presentaba estadio 4 y el 27 %, estadio 3. Además, se preespecificó la evaluación de la SLP dentro de la población de ALCL como desenlace secundario. Se menciona que el control de la inflación del alfa para los desenlaces secundarios se dio a través del análisis jerárquico de los desenlaces, más no mediante un ajuste estadístico del alfa. Los resultados presentados por Horwitz et al., 2019 se dieron luego de alcanzar el número calculado para obtener un poder de 80 % para el desenlace principal de SLP con un HR de 0.6895 con un alfa de una cola de 0.025. Adicionalmente se cuenta con los resultados aún en prensa de Horwitz et al., 2021, que reportan los resultados obtenidos luego de cinco años de seguimiento.



Con respecto a los resultados de eficacia presentados por Horwitz et al., 2019, para el desenlace principal de SLP se obtuvo un HR de 0.71 (IC95 %: 0.54-0.93, valor $p=0.011$) y un para el subgrupo específico de ACLC ALK negativo un HR de 0.65 (IC95 %: 0.44-0.95; no se presenta el valor p^3). La mediana de seguimiento para el desenlace principal de SLP fue de 36.2 meses (IC95 %: 35.9-41.8) con una mediana de SLP para el grupo de B+CHP de 48.2 meses (IC95 %35.2-no se alcanzó) en comparación a una mediana de 20.8 meses (IC95 %:12.7-47.6). El porcentaje de SLP a los 3 años fue de 55.1 % (IC95 %49.9-63.7) para el grupo de B+CHP versus 44.4 % (IC95 %37.6-50.9) para el grupo de CHOP. Es de notar que el desenlace principal de SLP no solo consideró los eventos de progresión de enfermedad y muerte, sino también otros eventos como recaída y uso de quimioterapia subsecuente. Al analizar la SLP considerando solo progresión de enfermedad y muerte, el intervalo de confianza incluyó al valor nulo (HR fue de 0.75; IC95 %: 0.56-1.00; valor $p=0.0484$), con un valor p marginal a 0.05, que no cruza el nivel de significancia de una sola cola de 0.025 utilizado para calcular la muestra con respecto a dicho desenlace.



³ Se menciona que el estudio no tiene el suficiente poder para comparar las medidas estimadas entre subgrupos histológicos. Por lo tanto, este resultado es exploratorio.



Con relación a la publicación de Horwitz et al., 2021, luego de una mediana de seguimiento de 66.9 meses los resultados generales fueron consistentes (HR: 0.70, IC95 %: 0.53-0.91, valor $p=0.0077$) y tampoco se alcanzó el límite superior de la mediana para el grupo de B+CHP). En este artículo no se presentan los resultados de la SLP restringiendo solo a progresión y muerte; y con respecto a los subgrupos se presenta la SLP en el subgrupo general de ACLC (HR: 0.55; IC95 %: 0.39-0.79; valor $p=0.0009$), este análisis a los cinco años no fue prespecificado en el protocolo y, por lo tanto, es considerado exploratorio.

Finalmente, luego de todo mencionado, es de notar que a la fecha no existe evidencia que valide a la SLP como desenlace subrogado de la SG para esta condición y, en consecuencia, no es clara la relevancia clínica de este desenlace desde la perspectiva del paciente. Además, dado que las diferencias en los desenlaces compuestos dependen de las variables que los componen, llama la atención que la mayor diferencia se haya observado cuando la recaída y la quimioterapia subsecuente forman parte de la SLP; pero cuando la SLP se restringe a la progresión y SG, la diferencia se vuelve marginal. Por lo tanto, es necesario evaluar cada desenlace de forma independiente; sopesando su relevancia clínica desde la perspectiva del paciente.



Con respecto a la sobrevida global (SG), la mediana de sobrevida no fue alcanzada ni en la publicación de Horwitz et al., 2019, ni en el seguimiento de 5 años publicado por Horwitz et al., 2021, para ninguno de los dos brazos de tratamiento. Con respecto a los estimados del modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales, estos fueron consistentes entre ambas publicaciones (HR: 0.55; IC95 %: 0.46-0.94; valor $p=0.0244$ y HR: 0.72; IC95 %: 0.53-0.99; valor $p=0.0424$, respectivamente). No obstante, el límite superior del intervalo de confianza tiende a ir hacia el valor nulo, de hecho, en la publicación de Horwitz et al., 2021 este es marginal al valor nulo. Este fue un desenlace secundario del estudio, para el cual el tamaño de muestra, considerando los eventos necesarios para encontrar diferencias, no fue tomado en cuenta. Asimismo, si bien se menciona que hubo un control de la inflación del alfa por múltiples desenlaces, este no fue controlado estadísticamente, solo jerárquicamente. Es de tener en cuenta que el análisis jerárquico es una aproximación menos conservadora que el ajuste estadístico para el control del alfa por multiplicidad. Esto es de especial importancia para estimaciones cuyos intervalos de confianzas contienen valores marginales al valor nulo. Además, siguiendo este tipo de análisis jerárquico, la SG, ni otros desenlaces secundarios habrían podido ser evaluados de no haberse encontrado una diferencia estadísticamente significativa en el desenlace de SLP.



Por último, es necesario contar con información de las medianas de SG, las cuales no fueron alcanzadas para ninguno de los dos grupos de tratamiento luego de cinco años de seguimiento. Si bien el riesgo relativo obtenido en el modelo de regresión de Cox es estadísticamente significativo, éste solo nos habla de que existe una diferencia, mas no en que magnitud de ganancia de sobrevida se traduce dicha diferencia. Basarse



enteramente en el Hazard Ratio (HR) no solo dificulta la interpretación de la SG, sino que además puede suponer un riesgo para denotar causalidad. Esto último, tal como se detalla en el artículo de Hernán 2010, se daría como resultado de dos características del HR; primero, el HR puede variar en el tiempo y segundo, el HR presenta un sesgo de selección implícito (Hernán, 2010). Para la condición de interés de la presente evaluación, el primer punto es de especial relevancia, ya que si bien, en el tiempo evaluado presentando por Horwitz et al., 2019 (mediana de 36 meses), el supuesto de proporcionalidad de los riesgos de mantiene, este sería un tiempo de seguimiento relativamente corto para la sobrevida esperada de la condición de interés en pacientes recibiendo quimioterapia, ya que incluso luego de cinco años de seguimiento, tal como reporta Horwitz et al., 2021, sigue sin alcanzarse las medianas de sobrevida para ninguno de los dos grupos de tratamiento. Esto quiere decir que, en general, los eventos de muerte son lentos en el tiempo en pacientes recibiendo quimioterapia (con o sin brentuximab). Además, al observar las dos medidas en el tiempo del HR de SG podemos observar como éste va disminuyendo (con una reducción inicial de riesgo de muerte del 45 % a 28 %) con intervalos de confianza que con el tiempo se vuelven aún más cercanos al valor nulo.



Finalmente, con respecto a la seguridad, se observó un perfil de eventos adversos similar entre ambos grupos, tanto para grado de severidad como para eventos adversos serios y muertes o discontinuación. No se evaluó la calidad de vida.

Con todo lo mencionado previamente, se tomó en cuenta lo siguiente i) actualmente en EsSalud se cuenta con un tratamiento para la condición de interés que aún es considerada una opción de tratamiento en la guía de NCCN revisada y que antes de los resultados del estudio ECHELON-2 era considerada el estándar de tratamiento de primera línea; ii) las GPS y las ETS recomiendan el uso de brentuximab más CHP en base a los resultados publicados por Horwitz et al., 2019 del estudio ECHELON-2; iii) el desenlace principal del estudio ECHELON-2 es la SLP, la cual en su definición no solo se incluye la progresión y muerte, sino también la recaída y el uso subsecuente de quimioterapia, cuyos estimados, al ser analizados con la definición tradicional de progresión y muerte incluyen al valor nulo, iv) a la fecha no se han identificado estudios que validen la SLP como subrogado de la SG o la calidad de vida, desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente; v) el desenlace de SG fue un desenlace secundario para el cual no se utilizó un ajuste del alfa estadístico, sino un método jerárquico más permisivo cuyo desenlace primario en jerarquía considera un desenlace compuesto de SLP y no la SLP tradicional de progresión y muerte; vi) adicional a esto, no se alcanzó la mediana de sobrevida ni después de cinco años de seguimiento para ninguno de los dos brazos de tratamiento con lo cual no solo se hace difícil atribuir la disminución del riesgo, en el tiempo de seguimiento analizado, de manera causal al fármaco (según lo explicado previamente), sino que además no permite tener una interpretación del tiempo de vida que se estarían ganando al adicionar brentuximab a la quimioterapia; por último vii) sumando a todo lo mencionado previamente, financiar



tecnologías que no han probado ser eficaces o seguras para el tratamiento de la condición de interés de la presente evaluación, se traduciría en un gasto que no podría ser justificado técnicamente, poniendo en riesgo el financiamiento de otras tecnologías, actualmente financiadas por EsSalud, que sí han probado ser eficaces y seguras.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de brentuximab para el diagnóstico de linfoma periférico de células T, anaplásico de células grandes sistémico, CD30 positivo y ALK negativo, en pacientes sin tratamiento previo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CADTH. (2020). *Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Hodgkin lymphoma in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine—Details* | CADTH. <https://www.cadth.ca/brentuximab-vedotin-adcetris-hodgkin-lymphoma-combination-doxorubicin-vinblastine-and-dacarbazine>

FDA, C. for D. E. and. (2018, marzo 20). *Approved Drugs—Brentuximab Vedotin* [WebContent]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm601947.htm>

Fox, C. P., Ahearne, M. J., Pettengell, R., Dearden, C., El Sharkawi, D., Kassam, S., Cook, L., Cwynarski, K., Illidge, T., & Collins, G. (2021). Guidelines for the management of mature T \square and natural killer \square cell lymphomas (excluding cutaneous T \square cell lymphoma): A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology*, 196(3), 507-522. <https://doi.org/10.1111/bjh.17951>

Gascoyne, R. D., Aoun, P., Wu, D., Chhanabhai, M., Skinnider, B. F., Greiner, T. C., Morris, S. W., Connors, J. M., Vose, J. M., Viswanatha, D. S., Coldman, A., & Weisenburger, D. D. (1999). Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*, 93(11), 3913-3921.

Hernán, M. A. (2010). The Hazards of Hazard Ratios. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 21(1), 13-15. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181c1ea43>

Horwitz, S., O'Connor, O. A., Pro, B., Illidge, T., Fanale, M., Advani, R., Bartlett, N. L., Christensen, J. H., Morschhauser, F., Domingo-Domenech, E., Rossi, G., Kim, W. S., Feldman, T., Lennard, A., Belada, D., Illés, Á., Tobinai, K., Tsukasaki, K., Yeh, S. P., ... Trümper, L. (2019). Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): A global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 393(10168), 229-240.

Horwitz, S., O'Connor, O. A., Pro, B., Trümper, L., Iyer, S., Advani, R., Bartlett, N. L., Christensen, J. H., Morschhauser, F., Domingo-Domenech, E., Rossi, G., Kim, W. S., Feldman, T., Menne, T., Belada, D., Illés, Á., Tobinai, K., Tsukasaki, K., Yeh, S.-P., ... Illidge, T. (2021). The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study

of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, S0923-7534(21)04875-4. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.002>

Kadin, M. E., & Carpenter, C. (2003). Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. *Seminars in Hematology*, 40(3), 244-256. [https://doi.org/10.1016/s0037-1963\(03\)00138-0](https://doi.org/10.1016/s0037-1963(03)00138-0)

Morton, L. M., Wang, S. S., Devesa, S. S., Hartge, P., Weisenburger, D. D., & Linet, M. S. (2006). Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 107(1), 265-276. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>

NCCN. (2021). *T-Cell Lymphomas-Version 1.2022-December 22, 2021-National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf

NICE. (2020). *Brentuximab vedotin in combination for untreated systemic anaplastic large cell lymphoma-Technology appraisal guidance [TA641]-National Institute for Health and Care Excellence*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta641>

PERUDIS. (2018, enero 1). *Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos*. http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE01027%20%20%20&ubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLÓGICO%20%20&varx=

Stein, H., Foss, H. D., Dürkop, H., Marafioti, T., Delsol, G., Pulford, K., Pileri, S., & Falini, B. (2000). CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: A review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*, 96(12), 3681-3695.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 27 de noviembre de 2021	Resultado
Estrategia #1	(Brentuximab Vedotin[Mesh] OR Brentuximab[tiab] OR Adcetris[tiab] OR cAC10*[tiab]) AND (Lymphoma, T-Cell[Mesh] OR T-Cell Lymphoma[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	28

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 27 de noviembre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Brentuximab Vedotin] explode all trees	14
	#2	Brentuximab:ti,ab,kw	309
	#3	Adcetris:ti,ab,kw	18
	#4	cAC10*:ti,ab,kw	6
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	310
	#6	MeSH descriptor: [Lymphoma, T-Cell] explode all trees	211
	#7	(T-Cell NEAR/3 Lymphoma):ti,ab,kw	795
	#8	#6 OR #7	845
	#9	#5 AND #8	57

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 27 de noviembre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(MH Brentuximab Vedotin OR Brentuximab OR Adcetris OR cAC10\$) AND (MH Lymphoma, T-Cell OR T-Cell OR Lymphoma OR Linfoma) [Words]	4

