



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 017-DETS-IETSI-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO EN RECAÍDA O REFRACTARIO A 3 LÍNEAS O MÁS DE TERAPIA SISTÉMICA INCLUYENDO TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS



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

Abril, 2022



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica 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 e Investigación - IETSI - EsSalud.
4. Carlos Jesus Toro Huamanchumo - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación - IETSI - EsSalud.
5. Angie Katiushka Toledo Cornejo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
6. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Celina Herrera Cunti - médica hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

La consultora 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 del tratamiento con nivolumab en pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 3 líneas o más de terapia sistémica incluyendo trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 017-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.



RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de los pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 3 líneas o más de terapia sistémica incluyendo el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Así, el Dr. Eduardo Fernández Vértiz, médico hematólogo del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico nivolumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Celina Herrera Cunti, médica hematóloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y los representantes del equipo evaluador del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO validada final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 3 líneas o más de terapia sistémica* incluyendo trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
Intervención	Nivolumab (según las indicaciones de la etiqueta aprobada por DIGEMID)
Comparador	Tratamiento sistémico de rescate**
Desenlace[†]	1. Sobrevida global 2. Sobrevida libre de progresión 3. Tasa de respuesta objetiva 4. Calidad de vida 5. Eventos adversos

* Primera línea: **ABVD** (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), **BEACOPPesc** (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona), **AVD** (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina). Segunda línea: **DHAP** (dexametasona, cisplatino, altas dosis de citarabina), **ICE** (ifosfamida, carboplatino y etopósido), **ESHAP** (etopósido, metilprednisolona, altas dosis de citarabina y cisplatino), **GVD** (gemcitabina, vinorelbina y doxorubicina liposomal) radioterapia, **IGEV** (ifosfamida, gemcitabina y vinorelbina), lenalidomida, radioterapia.

** Quimioterapia de rescate (esquemas de segunda línea que no hubieran sido utilizados previamente), radioterapia, trasplante autólogo, trasplante alogénico.

II. ASPECTOS GENERALES

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna caracterizada por células B linfáticas malignas que afecta a los ganglios linfáticos periféricos y puede afectar al hígado, pulmones y médula ósea (Küppers et al., 2012). Según la morfología e inmunofenotipo, el LH clásico (LHC) representa, aproximadamente, el 90 % de LH (Laurent et al., 2015).



Cerca del 20 % de los pacientes con LHC sufre de recaída o de enfermedad progresiva primaria (Momotow et al., 2021). El tratamiento recomendado para estos pacientes es la quimioterapia a altas dosis, seguida de trasplante autólogo de células madre; sin embargo, el 50 % de los pacientes no logrará curarse (Akpek et al., 2001; Rapoport et al., 2004). Los pacientes con segunda o posterior recaída pueden ser candidatos a otros regímenes de quimioterapia, como: DHAP, ICE, IGEV, GVD o ESHAP (Momotow et al., 2021). De acuerdo con el *German Hodgkin Study Group*, tras la tercera recaída, la supervivencia global (SG) es de 73.2 % (IC 95 %: 62.6 % - 83.8 %) luego de 12 meses y de 65.6 % (IC 95 %: 54.2 – 77.0) luego de 18 meses (Broeckelmann et al., 2017).



EsSalud cuenta con medicamentos que podrían ofrecerse para el tratamiento de los pacientes con LHC en recaída o refractario, tales como DHAP, ICE, ESHAP, GVD e IGEV, los cuales están recomendados por las GPC. Sin embargo, los especialistas de la institución sugieren que el uso de nivolumab podría aumentar la SG, disminuir el riesgo de muerte por enfermedad no controlada, mejorar la tasa de respuesta objetiva (TRO), y mejorar la calidad de vida del paciente.

En el Perú, nivolumab cuenta con un registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación Opdivo® (Tabla 2). Entre otras indicaciones, nivolumab está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con LHC que ha presentado recidiva o progresión luego de 3 o más líneas de terapia sistémica que incluye trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. El nivolumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA, 2018) o del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2021).

Tabla 2. Registro sanitario de nivolumab en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Laboratorio	Presentación	Costo (**)
OPDIVO 10 mg/mL	BE01028(*)	Bristol-Myers Squibb Perú S.A.	Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company	1 vial incoloro con solución inyectable por 10 mL	S/ 6080.00

(*) La vigencia del Registro Sanitario de este producto se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA).



(**) Costo unitario. Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 01 de diciembre de 2021.

Nota: La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de reinscripción presentada.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con nivolumab en pacientes adultos con diagnóstico de LHC en recaída o refractario a 3 líneas o más de terapia sistémica, incluyendo el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

III. METODOLOGÍA

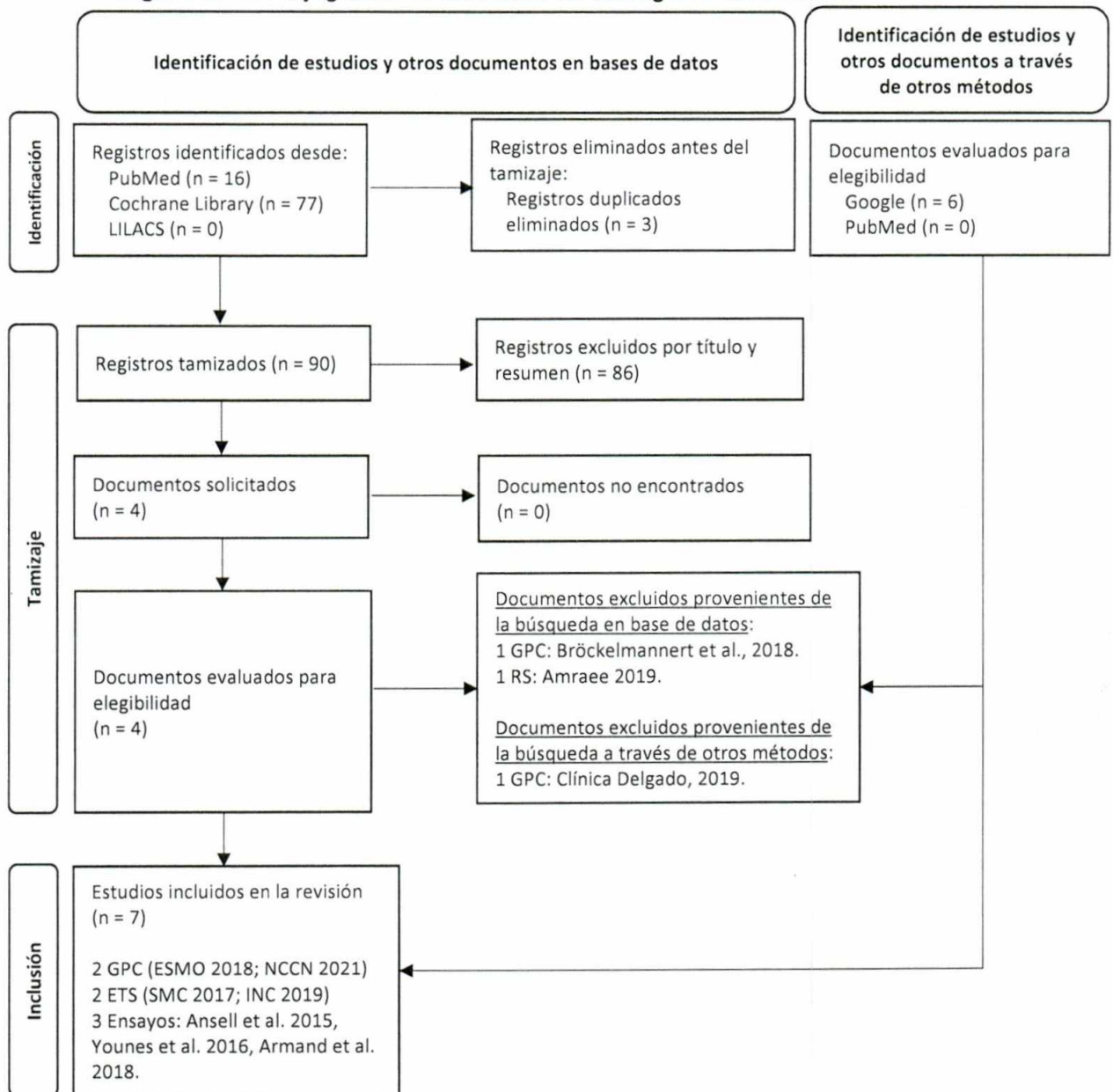
Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con nivolumab en pacientes adultos con diagnóstico de LHC en recaída o refractario a 3 líneas o más de terapia sistémica incluyendo TAPH. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se buscó evidencia manualmente en páginas web de grupos que se dedican a la elaboración de guías de práctica clínica, tales como el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), la Guidelines International Network (GIN), la National Health and Medical Research Council (NHMRC), la European Society for Medical Oncology (ESMO), el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), y la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología. También, se realizó la búsqueda en entidades que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias como la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), la Haute Autorité de Santé (HAS), la American Society of Clinical Oncology, la Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH), la International HTA Database, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), entre otras. Finalmente, se buscaron registros de ensayos clínicos en la página web www.clinicaltrials.gov, con el fin de identificar resultados aún no publicados y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

La metodología para la selección de documentos fue escalonada y se realizó en el siguiente orden: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. Se incluyeron las publicaciones en inglés, portugués y español. Se excluyeron los análisis post-hoc de ensayos clínicos, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores

independientes. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario y en la Figura N° 1.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujo de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; INC: Instituto Nacional del Cáncer, de Argentina; SMC: *Scottish Medicines Consortium*. Flujo adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta julio de 2021, se incluyeron dos GPC desarrolladas por la ESMO y la NCCN; así como, dos ETS realizadas por el Instituto Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina y el SMC. Adicionalmente, dado que no se identificaron ECA de fase III que evaluaran la eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes con LHC en recaída o refractario, se incluyeron tres publicaciones de los estudios pivotaes de nivolumab para el tratamiento de pacientes con LHC (Ansell et al. 2015, Younes et al. 2016 y Armand et al. 2018).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Con respecto a los pacientes con LHC y recaída de la enfermedad, la guía de la ESMO plantea varias alternativas de tratamiento. La guía señala que el tratamiento para los pacientes con LH refractario o en recaída consiste en quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH (recomendación III-B)¹; y entre las terapias de rescate menciona a: DAPH, IGEV e ICE (recomendaciones II-III, A)¹. Con respecto a los anti PD-1 (i.e. nivolumab y pembrolizumab), la guía solo hace referencia a las tasas de respuesta y remisión durable reportadas en los estudios pivotaes (recomendación III, B)¹. Con respecto al rigor metodológico, la guía de la ESMO no desarrolla exhaustivamente el análisis crítico de la evidencia, por lo que no están claramente definidos los resultados, riesgos y beneficios que se consideraron para el desarrollo de sus recomendaciones. Al respecto, también debemos resaltar que la evidencia utilizada para evaluar el uso de nivolumab (Younes et al. 2016) es un estudio de cohortes de un solo brazo (i.e. sin grupo control); por lo tanto, el nivel de evidencia debería ser V (el más bajo según los parámetros utilizados por la ESMO). En consecuencia, la posibilidad de uso de nivolumab como tratamiento sería, al menos, debatible.

Adicionalmente, es importante resaltar que los autores de la guía indican que los pacientes con múltiples recaídas (característica de la población objetivo del presente dictamen), y que no cuentan con otras opciones terapéuticas, pueden lograr tasas de

¹ Parámetros adaptados de *Infectious Disease Society of America*:

Niveles de evidencia

- I. Evidencia de al menos un gran ensayo controlado aleatorio de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad
- II. Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (menor calidad metodológica) o metanálisis de dichos ensayos o de ensayos que demostraron heterogeneidad
- III. Estudios prospectivos de cohorte
- IV. Estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles
- V. Estudios sin grupo control, informes de casos, opiniones de expertos

Grados de recomendación

- A. Evidencia sólida de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable
- B. Evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado
- C. La evidencia insuficiente de la eficacia o el beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, . . .), opcional
- D. Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso, generalmente no recomendado
- E. Fuerte evidencia en contra de la eficacia o de un resultado adverso, nunca recomendado

remisión aceptables y calidad de vida satisfactoria con la terapia paliativa basada en gemcitabina y/o radioterapia regional (alternativas actualmente disponibles en EsSalud); pero que, en general, los pacientes con múltiples recaídas deben ser enrolados en ensayos clínicos siempre que sea posible; lo cual es un indicador del bajo nivel de evidencia disponible para evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab.

La guía de la NCCN también presenta varias alternativas para el tratamiento (en tercera línea o posterior), de pacientes con LHC en recaída o refractario. Para estos pacientes, la guía de la NCCN recomienda esquemas que incluyen medicamentos disponibles en EsSalud (e.g gemcitabina, cisplatino, vincristina, ciclofosfamida, procarbazona, etopósido, ifosfamida) y nivolumab. La GPC indica que no hay tratamiento preferido y las opciones pueden administrarse de forma subsecuente conforme vayan fallando y no se hallan administrado previamente (NCCN, 2021). La evidencia que sustenta la recomendación de uso de nivolumab son dos publicaciones del estudio pivotal CheckMate 205 (Younes et al. 2016 y Armand et al. 2018), el cual es un ensayo sin grupo control; por lo tanto, no puede evaluarse la eficacia y seguridad comparativa con las otras alternativas de tratamiento disponibles.

Sobre los conflictos de interés en la elaboración de ambas GPC, el 25 % de los autores de la GPC de ESMO declararon tener conflictos de interés por haber sido consultores o haber recibido honorarios o financiamiento por parte de Bristol-Myers Squibb (empresa comercializadora de nivolumab). Así también, 11.4 % de los autores de la GPC de NCCN declararon conflictos de interés por haber participado como asesor o investigador para Bristol-Myers Squibb. Por lo tanto, las recomendaciones a favor del tratamiento con nivolumab en pacientes con LHC en recaída o refractario deben tomarse con precaución ya que el patrocinio por parte de farmacéuticas puede influir en la probabilidad de generar sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017).

La ETS elaborada por el INC del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina (Gabay et al., 2019) se desarrolló con el fin de evaluar la evidencia disponible sobre los anti PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) en pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. Entre las conclusiones de la ETS se menciona que la monoterapia con anti PD-1 (i.e. nivolumab o pembrolizumab) es una alternativa más para el tratamiento de los pacientes con LHC que han fracasado a al menos 3 líneas de tratamiento (incluyendo brentuximab vedotin [BV] y TAPH). No obstante, los autores también concluyen que el impacto en la SG es incierto y que la calidad global de la evidencia fue baja. La evidencia utilizada para la evaluación de nivolumab fueron los resultados del estudio CheckMate205, pivotal de nivolumab (Younes et al. 2016) y los resultados del seguimiento extendido de dicho estudio (Armand et al. 2018).

El SMC aceptó el uso de nivolumab en los Servicios Nacionales de Salud de Escocia para el tratamiento de pacientes adultos con LHC en recaída o refractario después del TAPH y el tratamiento con BV. La evidencia utilizada para esta evaluación fueron los



estudios pivotaes de Younes et al. 2016 y Ansell et al. 2015. Para su toma decisión, el comité del SMC consideró que el uso de nivolumab producía una mejora substancial de la calidad vida, además de ser un potencial puente a una terapia definitiva y la ausencia de otros tratamientos con beneficio probado. Finalmente, nivolumab es considerado, por la SMC, como un medicamento ultrahuérfano; por lo que aceptó una mayor incertidumbre en el análisis económico. Esto significa que hubo mayor flexibilidad al tomar una decisión respecto a la costo-efectividad de nivolumab (SMC, 2017).


Dado que no se identificaron ECA que evaluaran la eficacia y seguridad comparativa de nivolumab, se analizaron las publicaciones de los estudios pivotaes CA209039 (Ansell et al. 2015) y CheckMate 205 (Younes et al. 2016); así como los resultados de la extensión del estudio CheckMate 205 (Armand et al. 2018). Estos estudios; sobre todo el de Younes et al. 2016 fueron utilizados por las GPC y ETS incluidas en el presente dictamen. El estudio CA209039 fue un ensayo clínico de fase I, no comparativo, que evaluó el escalamiento de la dosis de nivolumab (1 mg/Kg de nivolumab, con escalamiento a 3 mg/Kg) y otras cohortes de expansión (3 mg/Kg de nivolumab). El objetivo principal fue evaluar el perfil de seguridad y eventos adversos de nivolumab. Por su parte, el estudio CheckMate 205 fue un ensayo clínico de fase II, multicohorte, no comparativo, que evaluó la actividad y seguridad de nivolumab en el tratamiento de pacientes con LHC y falla a TAPH y BV. El desenlace principal fue la tasa de respuesta objetiva al tratamiento² luego de un seguimiento mínimo de 6 meses. La empresa Bristol-Myers Squibb (fabricante de nivolumab) financió ambos ensayos y participó en el diseño y seguimiento del estudio; así como en la recolección y mantenimiento de los datos. En el estudio CheckMate 205, también fue la responsable del análisis e interpretación de los datos.




Ansell et al., en el 2015, reportaron los resultados de los 23 pacientes con LH refractario o en recaída incluidos en el estudio CA209039; así como del subgrupo de 15 pacientes con falla al TAPH y a BV. De los 23 pacientes incluidos, 8 (35 %) habían recibido dos o tres tratamientos sistémicos previos; y 15 (65 %) habían recibido 4 o más. Con respecto a la SG, el tiempo de seguimiento al momento del análisis fue de entre 21 y 75 semanas. La mediana de SG no fue alcanzada en ninguno de los análisis. La TRO fue 87 % (IC 95 %: 66 – 97) en la población total y 85 % (IC 95 %: 60 – 98) en el subgrupo con falla a TAPH y BV. La sobrevida libre de progresión (SLP) a las 24 semanas fue 86 % (IC 95 %: 62 – 95) en la población total y 85 % (IC 95 %: 52 – 96) en el subgrupo con falla a TAPH y BV. Con respecto a la seguridad, 12 de 23 pacientes (52 %) presentaron eventos adversos de grado 3 o 4. De los 12 pacientes (52 %) que descontinuaron el tratamiento, 2 (9 %) fueron por toxicidad, 4 (17 %) por progresión de la enfermedad y 6 (26 %) porque recibieron trasplante autólogo o alogénico de células progenitoras.




² Porcentaje de pacientes tratados con una mejor respuesta general de remisión completa o parcial según los criterios del Comité Independiente de Revisión Radiológica (IRRC, por sus siglas en inglés)



Younes et al., en el 2016, presentaron los resultados de la cohorte B (80 participantes que fallaron al TAPH y posteriormente recibieron BV. Dosis de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas) del estudio CheckMate 205. Se observó que el porcentaje de pacientes que alcanzó respuesta objetiva según IRRC fue 66.3 % (IC 95 %: 54.8 – 76.4). La mejor respuesta general según IRRC fue 9 % con remisión completa y 58 % con remisión parcial. La mediana de la duración de la respuesta objetiva según IRRC fue 9.1 meses (IC 95 %: 6.74 – no disponible) y según el investigador, 8.7 meses (IC 95 %: no disponible). Al momento de la publicación del documento, se consideró que estos estimados podrían cambiar con el seguimiento debido a que varios participantes fueron censurados antes de alcanzar la mediana. A los 6 meses de seguimiento, la SLP fue 76.9 % (IC 95 %: 64.9 – 85.3) y la SG fue 98.7 % (IC 95 %: 91.0 – 99.8). En cuanto a los eventos adversos por todas las causas, se presentaron en 99 % de los pacientes, siendo 58 % los eventos de grado 1 o 2, 33 % los de grado 3 y 8 % los de grado 4.



Armand et al., en 2018, publicaron los resultados del seguimiento extendido del EC fase II CheckMate 205 (Armand et al., 2018). Al momento del análisis (diciembre del 2016), la mediana de seguimiento de la cohorte B fue 23 meses y 16 meses para la cohorte C (100 pacientes que recibieron BV antes y/o después del TAPH, dosis de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas). La mediana de SG no se alcanzó en ninguna cohorte. Al año de seguimiento, la tasa de SG fue 95 % (IC 95 %: 87 % - 98 %) en la cohorte B y 90 % (IC 95 %: 82 % - 94 %) en la cohorte C. La TRO fue 68% en la cohorte B y 73 % en la cohorte C, con una mediana de duración de 16.6 meses (IC 95 %: 13.2 – 20 meses). La mediana de la duración de la respuesta fue 15.9 y 14.5 meses en las cohortes B y C, respectivamente. La mediana de SLP fue 14.7 meses y 11.9 meses en las cohortes B y C, respectivamente.



Según la información del registro del ECA CheckMate 205 publicada en la página web de ClinicalTrials.gov³, con actualización al 2 noviembre de 2021, los eventos adversos serios se presentaron en el 31.25 % de los pacientes en la cohorte B y en el 32 % de los pacientes de la cohorte C. Los eventos adversos serios más comunes fueron: progresión a neoplasia maligna (2.50 % y 3.00 % en las cohortes B y C, respectivamente) y neumonía (3.75 % y 3.00 % en las cohortes B y C, respectivamente), entre otras.

Ambos estudios (CA209039 y CheckMate 205) presentan limitaciones que impiden concluir sobre la eficacia y seguridad de nivolumab. La principal limitación de ambos estudios pivotaes es la ausencia de un grupo comparador; por lo cual no es posible asociar causalmente los efectos observados al uso de nivolumab. Aunque los autores indican que no hubo comparador porque no existe un tratamiento aprobado para el tratamiento de esta población; sin embargo, habría sido favorable para la validez interna del estudio, contar con un grupo placebo. Al comparar la SG a los 12 meses (73.2 %; IC

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02181738?view=results> (Última revisión el 21 de diciembre del 2021)

95 %: 62.6 % - 83.8 %) reportada por el *German Hodgkin Study Group* (Broeckelmann et al., 2017) y la SG a los 6 meses reportada por Armand et al. (95 %; IC 95 %: 87 % - 98 %), observamos que los límites de los intervalos de confianza son muy cercanos entre sí. Esto sugiere que el beneficio en la SG podría no ser muy diferente al del placebo; por lo tanto, se requieren de ECA que evalúen la eficacia comparativa de nivolumab en el corto y largo plazo.

En línea con lo anterior, la ausencia de cegamiento para los participantes y el personal que participó en el desarrollo del estudio aumenta el riesgo de sesgo de información y realización a favor del medicamento, lo que afecta la validez interna del estudio (Schulz et al., 1995). Aunque los resultados de TRO, SLP y calidad de vida son altos, debe tenerse presente que, al no haber grupo de comparación ni cegamiento, los resultados podrían deberse a los cuidados adicionales recibidos por los pacientes (sesgo de realización); no solo al efecto de nivolumab. Además, al no compararse con las otras alternativas de tratamiento actualmente recomendadas en las GPC internacionales, no es posible determinar si los resultados observados con nivolumab son mejores a los que se observarían utilizando otros esquemas utilizados actualmente para el tratamiento de estos pacientes.

La TRO y la SLP no han demostrado ser subrogados de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente. La aprobación de nivolumab dado por la FDA (Drugs, 2017) y la EMA (European Medicines Agency, 2018) (European Medicines Agency, 2018) para autorizar la comercialización en EEUU y Europa, respectivamente, se basa en el efecto encontrado en la tasa de respuesta objetiva del estudio CheckMate 205. Sin embargo, hasta la fecha, la TRO no ha demostrado ser un desenlace que pueda traducirse en efectos favorables sobre desenlaces clínicos relevantes para el paciente como la SG y la calidad de vida.

Adicionalmente, se debe considerar que el patrocinador, la empresa Bristol-Myers Squibb, participó en el diseño, recopilación, análisis e interpretación de resultados y que el manuscrito fue escrito por profesionales financiados por el patrocinador. Este factor es importante ya que existe evidencia de que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017).

En EsSalud, el costo de adquisición de nivolumab varía entre los S/ 2202.18 y los S/ 2247.12 por una caja de 1 vial de 40 mg/4 mL. Considerando que la dosis recomendada es de 240 mg (6 ampollas de 40 mg/4 mL) cada 2 semanas, en un año, un paciente necesitará 156 ampollas, lo que es equivalente a un costo de entre S/ 343 540.08 y S/ 350 550.72. Así, el IETSI consideró en el perfil de costo-oportunidad, que no es posible asumir como favorable el uso de nivolumab para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorga a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología como

nivolumab, que no ha probado ser más eficaz ni segura que las alternativas actualmente disponibles en EsSalud (DHAP, ESHAP, GVD, entre otras), sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.




De este modo, se toma en consideración que: i) las GPC de la ESMO y de la NCCN recomiendan varias alternativas terapéuticas para el tratamiento de pacientes con LHC en recaída o refractario, dentro de los cuales se encuentran el uso de nivolumab y otras opciones que se encuentran disponibles en EsSalud (e.g. TAPH, terapia basada en gemcitabina y/o radioterapia regional, DHAP, ESHAP, ICE, GVB); ii) la ETS del Instituto Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina concluye que nivolumab es una opción terapéutica para pacientes con LHC que han fracasado a al menos 3 líneas de tratamiento previo que incluye BV y TAPH; pero que no se puede concluir superioridad del fármaco en base a la TRO y que el impacto en la sobrevida es incierto; iii) la ETS de la SMC, aprobó el uso de nivolumab considerando la ausencia de otros tratamientos de probada eficacia, y tuvo en cuenta que nivolumab es considerado un medicamento ultrahuérfano, por lo cual, se puede aceptar una mayor flexibilidad al tomar una decisión respecto a la costo-efectividad; iv) los resultados de los estudios pivotales CA209039 y CheckMate 205 presentan alto riesgo de selección, de información y de realización, lo que afecta la validez interna del estudio; v) Los desenlaces TRO y SLP no han demostrado ser desenlaces subrogados de SG y la calidad de vida; vi) el balance riesgo-beneficio del tratamiento con nivolumab es incierto para el paciente, puesto que no se cuenta con resultados finales de SG con seguimiento a largo plazo; vii) La alta frecuencia de eventos adversos y discontinuación del tratamiento indican que la seguridad del fármaco no está aún establecida en este tipo de pacientes, más aún, al no contar con ECA controlados por placebo; viii) Dado que la evidencia disponible no ha mostrado un balance riesgo-beneficio favorable a nivolumab, la aprobación de su uso no puede ser asumida como costo-oportuna para la institución. Por lo mencionado, no se cuenta con argumentos técnicos para concluir que nivolumab sea más eficaz o seguro comparado con las opciones de tratamiento sistémico de rescate disponibles en EsSalud, en pacientes con LHC en recaída o refractario a 3 líneas o más de terapia sistémica incluyendo TAPH.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de nivolumab en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario a 3 líneas o más de terapia sistémica incluyendo trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- Akpek, G., Ambinder, R. F., Piantadosi, S., Abrams, R. A., Brodsky, R. A., Vogelsang, G. B., Zahurak, M. L., Fuller, D., Miller, C. B., Noga, S. J., Fuchs, E., Flinn, I. W., O'Donnell, P., Seifter, E. J., Mann, R. B., & Jones, R. J. (2001). Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19(23), 4314-4321. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.23.4314>
- 
- Ansell, SM., Lesokhin, AM., Borrello, I., Halwani, A., Scott, EC., Gutierrez, M., Schuster, SJ., Millenson, MM., Cattry, D., Freeman, GJ., Rodig, SJ., Chapuy, B., Ligon, AH., Zhu, L., Grosso, JF., Kim, SY., Timmerman, JM., Shipp, MA., and Philippe Armand, M.D. (2015). PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 372(4), 311-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087>
- Armand, P., Engert, A., Younes, A., Fanale, M., Santoro, A., Zinzani, P. L., Timmerman, J. M., Collins, G. P., Ramchandren, R., Cohen, J. B., De Boer, J. P., Kuruvilla, J., Savage, K. J., Trneny, M., Shipp, M. A., Kato, K., Sumbul, A., Farsaci, B., & Ansell, S. M. (2018). Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(14), 1428-1439. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.0793>
- Broeckelmann, P., Mueller, H., Kücüksarioglan, E., Kaskel, P., Metterlein, V., Giezek, H., Balakumaran, A., Raut, M., Engert, A., & von Tresckow, B. (2017). Clinical Outcomes of Patients with 3rd or Higher Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma: Results from the German Hodgkin Study Group. *Blood*, 130, 2793. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.2793.2793
- Drugs. (2017). *Opdivo (nivolumab) FDA Approved for the Treatment of Hodgkin Lymphoma*. Drugs.Com. <https://www.drugs.com/newdrugs/opdivo-nivolumab-fda-approved-hodgkin-lymphoma-4383.html>
- Eichenauer, D. A., Aleman, B. M. P., André, M., Federico, M., Hutchings, M., Illidge, T., Engert, A., & Ladetto, M. (2018). Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 29, iv19-iv29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080>
- 
- EsSalud. (2021). *Petitorio Farmacológico de EsSalud*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html
- European Medicines Agency. (2018, septiembre 17). *Opdivo* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
- Gabay, C., Caldano, J., Díaz, C., & Pesci, S. (2019). *Terapia anti PD1 en el tratamiento de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin*. Instituto Nacional del Cáncer. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1017104/terapia_anti_pd1_tratamiento_linfoma_hodgkin_no_hodgkin.pdf
- Küppers, R., Engert, A., & Hansmann, M.-L. (2012). Hodgkin lymphoma. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(10), 3439-3447. <https://doi.org/10.1172/JCI61245>
- Laurent, C., Do, C., Gourraud, P.-A., de Paiva, G. R., Valmary, S., & Brousset, P. (2015). Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin



Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of
938 Cases. *Medicine*, 94(25), e987.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000987>

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>

MINSA. (2018). *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud* N° 1361-2018/. https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf

Momotow, J., Borchmann, S., Eichenauer, D. A., Engert, A., & Sasse, S. (2021). Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 10(5), 1125. <https://doi.org/10.3390/jcm10051125>

NCCN. (2021). *Hodgkin Lymphoma*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf



Rapoport, A. P., Guo, C., Badros, A., Hakimian, R., Akpek, G., Kiggundu, E., Meisenberg, B., Mannuel, H., Takebe, N., Fenton, R., Bolaños-Meade, J., Heyman, M., Gojo, I., Ruehle, K., Natt, S., Ratterree, B., Withers, T., Sarkodee-Adoo, C., Phillips, G. L., & Tricot, G. (2004). Autologous stem cell transplantation followed by consolidation chemotherapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*, 34(10), 883-890. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704661>

SMC. (2017). *Nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®)*. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2051/nivolumab_opdivo_chl_final_june_2017_for_website.pdf

Younes, A., Santoro, A., Shipp, M., Zinzani, P. L., Timmerman, J. M., Ansell, S., Armand, P., Fanale, M., Ratanatharathorn, V., Kuruvilla, J., Cohen, J. B., Collins, G., Savage, K. J., Trneny, M., Kato, K., Farsaci, B., Parker, S. M., Rodig, S., Roemer, M. G. M., ... Engert, A. (2016). Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: A multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 17(9), 1283-1294. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30167-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X)



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 11 de julio de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Hodgkin Disease[Mesh] OR Malignant Lymphogranuloma[tiab] OR Hodgkin Lymphoma[tiab] OR Hodgkin's Disease[tiab] OR Hodgkins Granuloma[tiab]) AND (Nivolumab[Mesh] OR Opdivo[tiab] OR Nivolumab[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]))	14

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 11 de julio de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	838
	#2 (Malignant NEAR/1 Lymphogranuloma):ti,ab,kw	1
	#3 (Hodgkin NEAR/3 Lymphoma):ti,ab,kw	4274
	#4 (Hodgkin's NEAR/1 Disease):ti,ab,kw	2101
	#5 (Hodgkin* NEAR/1 Granuloma):ti,ab,kw	0
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5403
	#7 MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	516
	#8 Opdivo:ti,ab,kw	115
	#9 Nivolumab:ti,ab,kw	2129
	#10 #7 OR #8 OR #9	2130
	#11 #6 AND #10	96

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 11 de julio de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (MH Hodgkin Disease OR ((Hodgkin) AND (Lymphoma OR Linfoma OR Disease OR Granuloma OR Lymphogranuloma OR Linfogranuloma))) AND (MH Nivolumab OR Opdivo] OR Nivolumab) [Words]	2

