



**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 018-DETS-IETSI-2022**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN PACIENTES  
MENORES DE 18 AÑOS CON LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO,  
REFRACTARIO / RECAÍDA A DOS O MÁS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA**



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. Andrea Mercedes Rivera Santillán - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. 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 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 de pembrolizumab en pacientes menores de 18 años con linfoma de Hodgkin clásico, refractario/recaída a dos o más líneas de quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 018-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

## RESUMEN

### 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° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes menores de 18 años con linfoma Hodgkin clásico, refractario/recaída a dos o más líneas de quimioterapia. Así, el Dr. José Aparicio Hernández Briceño, médico especialista en oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico pembrolizumab.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron a cabo reuniones técnicas con la médica especialista en hematología, la Dra. Celina Herrera Cunti y el médico especialista en Oncología, el Dr. Ivan Maza Medina, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

**Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista**

<b>Población</b>	Pacientes menores de 18 años con Linfoma Hodgkin clásico, refractario/recaída ¶ a dos o más líneas de quimioterapia*
<b>Intervención</b>	Pembrolizumab en monoterapia 2 mg/kg cada 3 semanas (hasta un máximo de 200 mg), vía endovenosa, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses
<b>Comparador</b>	Mejor terapia de soporte±
<b>Desenlace</b>	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos

¶ La enfermedad refractaria se definió como el fracaso para lograr la remisión completa (enfermedad que no responde al tratamiento). La recaída se definió como la reaparición de la enfermedad en sitios de enfermedad previa y/o en nuevos sitios después de alcanzar la respuesta completa.

\* El paciente no es tributario a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

± Terapia paliativa basada en quimioterapia y/o radioterapia regional.

## II. ASPECTOS GENERALES

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna poco frecuente que afecta los ganglios y el sistema linfático. Representa, aproximadamente, el 7 % de los cánceres infantiles y el 1 % de las muertes por cáncer infantil en los Estados Unidos (McClain y Kamdar 2022). En el Perú al 2020, el LH fue la quinta causa de cáncer en niños y jóvenes de 0 - 19 años, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 0.44 casos por cada 100 000 habitantes. Asimismo, fue la sexta causa de muerte por cáncer con una tasa estandarizada por edad de 0.06 muertes por cada 100 000 habitantes (GLOBOCAN [Internet] 2020).

El LH, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se divide en linfoma de Hodgkin clásico (LHC) y linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular (LHPLN). En los países occidentales, el LHC representa el 95 % y LHPLN representa el 5 % de todos los LH (Eichenauer et al. 2018; NCCN 2022). El LHC se caracteriza por la presencia de las células de Reed-Sternberg, cuya superficie expresa el antígeno CD30. Las células de Reed-Sternberg y las células infiltrantes del microambiente celular expresan fuertemente las proteínas PD-L1 y PD-L2 que se unen al receptor PD-1 de los linfocitos T (una proteína que ayuda a controlar la respuesta inmune del cuerpo) (Ansell 2021; Carey et al. 2017).

Aproximadamente, el 90 – 95 % de los niños con LH se pueden curar luego de la primera línea de tratamiento basada en quimioterapia (NHI 2021). Debido a la baja prevalencia de la enfermedad en pacientes pediátricos y que de estos solo un 5 % a 10 % no responden bien al tratamiento. El número de pacientes pediátricos con LHC refractario/recaída es poco frecuente, lo cual limita las oportunidades de evaluar tratamientos de segunda, tercera o posteriores líneas de tratamiento.

El tratamiento para los pacientes pediátricos con LHC consiste principalmente en el uso de la quimioterapia con o sin radioterapia (McClain y Kamdar 2022). La elección del esquema, número de ciclos e intensidad de la quimioterapia considera el estadio de la enfermedad, el número de regiones ganglionares comprometidas, el volumen tumoral, la presencia de síntomas B, la respuesta temprana al tratamiento, la edad, el sexo, el subtipo histológico entre otros aspectos (NHI 2021).

Para los pacientes que son refractarios o recaen luego de la primera línea de tratamiento (5 - 10 %), las opciones de tratamiento varían ampliamente, y aun no está establecido un manejo uniforme para la segunda, tercera o subsiguientes líneas de tratamiento debido a la falta de evidencia para demostrar la superioridad de alguno de ellos. Dentro de las opciones de terapias subsecuentes se tiene el uso de la quimioterapia seguido del trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH), la quimioterapia sola, el uso de inhibidores de puntos de control o participación en ensayos clínicos (NHI 2021).

En EsSalud se dispone de la quimioterapia y radioterapia para el tratamiento de pacientes <18 años con LHC (EsSalud 2022). Los pacientes pediátricos con LHC que presenta enfermedad refractaria/recaída luego de dos o más líneas de quimioterapia; recibirían la mejor terapia de soporte basada en quimioterapia y/o radioterapia. Para estos pacientes, los especialistas de EsSalud, sugieren el uso de pembrolizumab como opción de tratamiento para el control de la enfermedad.



Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor 1 de muerte celular programada (PD-1). Este producto biológico cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial KEYTRUDA®, descrito en la Tabla 2. Pembrolizumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (Minsa 2018) o el Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2022).

**Tabla 2.** Registro sanitario de pembrolizumab en el Perú

Nombre	Registro sanitario/ Fecha de vencimiento	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (*)	Costo del tratamiento (**)
KEYTRUDA®	BE 01015 28/08/2020 <sup>§</sup>	Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L.	Vial 100 mg/ 4 ml Concentrado para solución para perfusión	S/ 10,996.80	S/ 384,888.00



<sup>§</sup> DIGEMID señala lo siguiente: "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)"

(\*) Obtenido del sistema SAP de EsSalud. Fecha de consulta: 01 de marzo de 2022.

(\*\*) Considerando un esquema de tratamiento de 2 mg/ kg de peso cada 3 semanas hasta un máximo de 24 meses, para un paciente con 35 kg de peso (equivalente a 35 viales), según lo recomendado en la etiqueta del producto aprobada por la FDA (FDA 2021).

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes menores de 18 años con LHC, refractario/recaída a dos o más líneas de quimioterapia.

### III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes menores de 18 años con linfoma Hodgkin clásico, refractario/recaída a dos o más líneas de quimioterapia. La





búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Cancer Guidelines Database, el New Zealand Guidelines Group (NZGG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la OMS, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en oncología o hematología, tales como: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), la European Society for Medical Oncology (ESMO), la American Society of Clinical Oncology (ASCO), la British Society for Haematology (BSH) y la American Society of Hematology (ASH). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar ensayos clínicos (EC) en curso o que no hayan sido publicados aún.



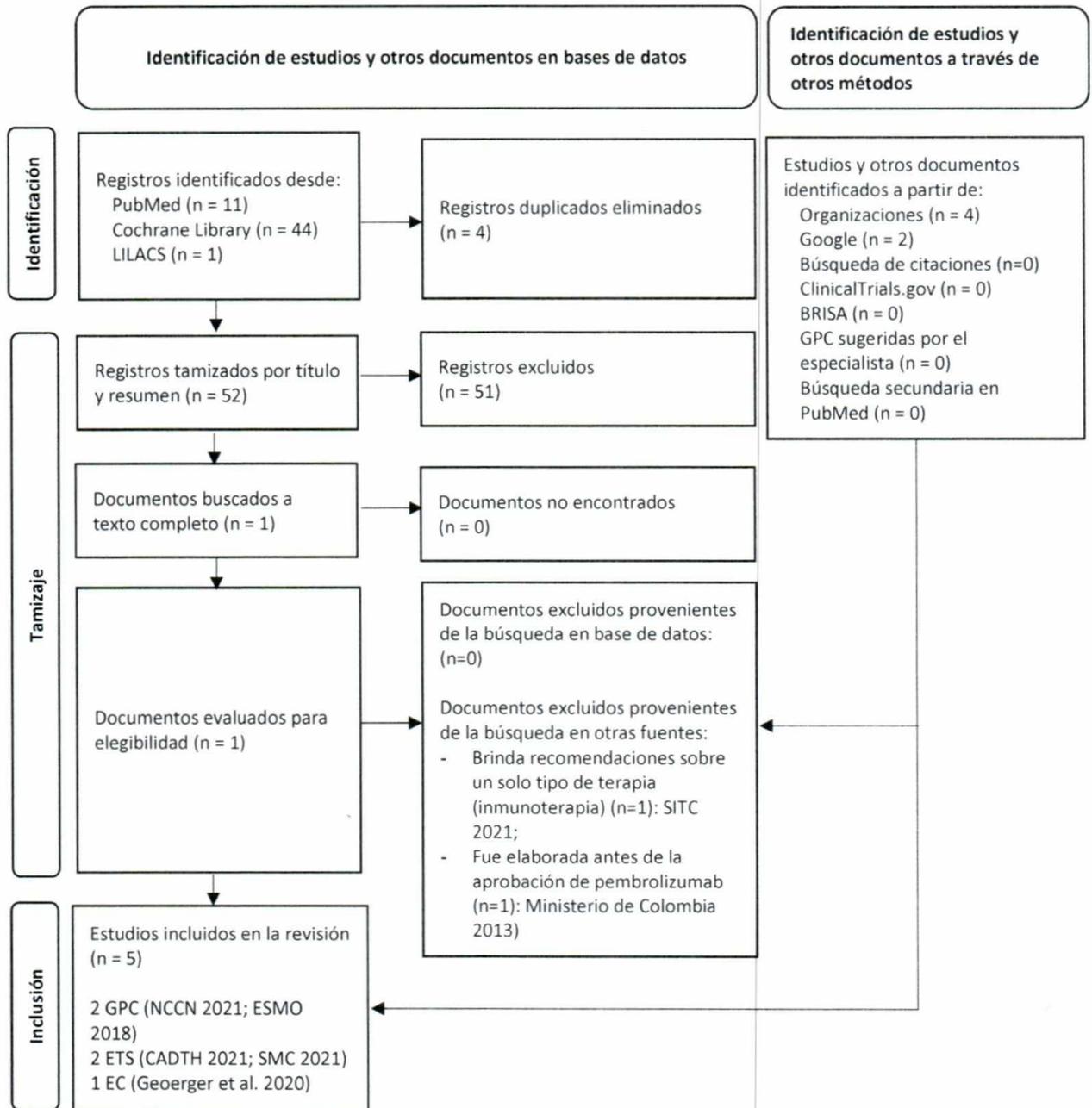
Se incluyeron GPC que brindaron recomendaciones sobre el tratamiento del LHC en pacientes menores de 18 años que son refractarios o presentaron recaída a dos o más líneas de quimioterapia; así como, ETS, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o revisiones sistemáticas (RS) (con o sin metaanálisis) que compararon el uso de pembrolizumab versus la mejor terapia de soporte. Inicialmente, la búsqueda se limitó a ECA de fase III, ECA de fase II con grupo control, y estudios observacionales comparativos que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Sin embargo, al no identificar ninguno de estos tipos de estudio, se optó por ampliar los criterios de selección; incluyendo un EC pivotal que sirvió para la aprobación de pembrolizumab en la población objetivo del presente dictamen. Se excluyeron ensayos realizados en modelos no humanos u otros modelos *in vitro*.



Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron exportados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en el Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3 del Material Suplementario y en la Figura 1.

#### IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; EC: ensayo clínico; LiLACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ESMO: European Society for Medical Oncology; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; SMC: Scottish Medicines Consortium; SITC: Society for Immunotherapy of Cancer. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta febrero de 2022, se identificaron dos GPC elaboradas por la NCCN (NCCN 2021) y la ESMO (Eichenauer et al. 2018); 2 ETS elaboradas por la CADTH (CADTH 2021) y la SMC (SMC 2021) y un ensayo clínico denominado KEYNOTE-051 (Geoerger et al. 2020).

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La guía de la NCCN recomienda brindar, dentro de las opciones de tratamiento, quimioterapia o pembrolizumab a los pacientes pediátricos (<18 años) con LHC, refractario/recaída luego de dos líneas de tratamiento. La recomendación de uso de pembrolizumab y quimioterapia fueron valoradas como categoría 2A, es decir, basadas en evidencia de baja calidad, pero con consenso uniforme de que la intervención es apropiada. Para pembrolizumab, la evidencia consistió en dos EC de fase II, los cuales evaluaron pacientes adultos (ECA KEYNOTE-087) (Chen et al. 2017) y pacientes pediátricos con LHC (KEYNOTE-051) (Geoerger et al. 2020). Este estudio se describirá más adelante en el presente documento. Es importante tomar en cuenta que antes de elegir un tratamiento para estos pacientes, la NCCN indica que se debe considerar: la posibilidad de inscribir al paciente en ensayos clínicos, la terapia previa y si fue expuesto a radioterapia, la toxicidad acumulativa a corto y largo plazo, preservar la fertilidad, la oportunidad de cosechar células hematopoyéticas y evaluar la radioterapia como parte de la terapia para la enfermedad refractaria/recaída. Todo ello va en línea con el hecho de que el tratamiento para la población objetivo es variable y aún no está claramente definido.

Por su parte, la guía de la ESMO recomienda solo la terapia paliativa basada en gemcitabina y/o radioterapia regional en pacientes con LH (sin especificar adultos o pediátricos) que han tenido múltiples recaídas y no tienen otras opciones de tratamiento. Para esta recomendación no se presenta nivel de evidencia o grado recomendación, pero se indica que es considerada una práctica clínica estándar justificada por los expertos clínicos de la ESMO. Cabe señalar que la guía de ESMO recomienda el uso de pembrolizumab para una población distinta (con enfermedad recurrente luego de altas dosis de quimioterapia seguido de TACH y brentuximab vedotin [BV], este último no disponible en EsSalud) a la población objetivo del presente dictamen.

Las ETS de CADTH y SMC recomiendan el uso de pembrolizumab en pacientes adultos y pediátricos con LHC refractario/recaída, aunque no especifican que sea luego de dos o más líneas de quimioterapia. La CADTH y el SMC coincidieron en que no se tiene evidencia suficiente para una recomendación de uso de pembrolizumab únicamente para la población pediátrica. Si bien para la CADTH las características clínicas y enfoques de tratamiento del LHC son similares entre adultos y pediátricos, y que podría ser plausible extrapolar los datos

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 018-DETS-IETSI-2022  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON LINFOMA DE  
HODGKIN CLÁSICO, REFRACTARIO / RECAÍDA A DOS O MÁS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA



de estudios en adultos a pacientes pediátricos; concluyó que se desconoce la costo-efectividad de pembrolizumab frente a quimioterapia en pacientes adultos no elegibles para TACH debido a falta de evidencia comparativa; y que no es costo-efectivo frente a BV en pacientes elegibles para TACH. Así, señaló que sería necesario una reducción en el precio de al menos 13 % a 29 % para que pembrolizumab se considere costo-efectivo en el sistema de salud canadiense. Por su parte el SMC concluyó que no se ha demostrado el impacto de pembrolizumab en la SG en pacientes con LHC en adultos o pediátricos. De esta forma, la CADTH y el SMC aprobaron el uso de pembrolizumab condicionando su uso a un descuento confidencial en el precio del medicamento.



KEYNOTE-051 es un EC de fase II en curso (fecha término: mayo 2025), sin grupo control y financiado por la empresa farmacéutica Merck Sharp & Dohme Corp, fabricante de pembrolizumab. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto y la toxicidad de pembrolizumab en pacientes pediátricos con distintos tipos de tumores (n=154, de los cuales 18 tuvieron LHC). Con una mediana de seguimiento de 8.6 meses (IQR 2.5-16.4), los resultados interinos de la SG a los 6 y 12 meses fueron de 100 % para el subgrupo de pacientes con LHC (n=18). Los eventos adversos (EA) fueron reportados para toda la población de estudio (n=154). Así, hasta el corte de los datos, el 9 % reportó EA serios relacionados al tratamiento, el 45 % reportó EA grado 3 a 5 (de los cuales, el 8 % se definió como relacionados al tratamiento), el 4 % reportó EA que terminaron en muerte y el 5 % discontinuaron el tratamiento debido a EA.



Las principales limitaciones de este estudio son su diseño y la falta de un grupo control. Dado que este estudio de fase II carece de un grupo de comparación y que solo un subgrupo de pacientes corresponde con la población objetivo del presente dictamen preliminar, no es posible determinar la eficacia clínica de pembrolizumab frente a la mejor terapia de soporte en pacientes pediátricos con LHC refractario/ recaída, independientemente de la línea de quimioterapia previa. A ello se le suma, el pequeño tamaño de muestra (n=18 pacientes con LHC incluidos en el estudio) y que se tiene solo resultados interinos; por lo tanto, la eficacia de pembrolizumab frente a la mejor terapia de soporte para la población objetivo (pacientes <18 años con LHC refractario/recaída a dos o más líneas de quimioterapia) es incierta. Además, existe preocupación por la frecuencia de EA serios relacionados al tratamiento y de EA con alta severidad que terminaron en muerte considerando el tamaño de muestra relativamente pequeño.

Es importante mencionar que, pembrolizumab fue aprobado por la FDA bajo mecanismos rápidos de aprobación para su uso en pacientes adultos y pediátricos (FDA 2017) y está



bajo seguimiento adicional intensivo<sup>1</sup> por parte de la EMA (EMA 2022). La aprobación de comercialización de pembrolizumab para su uso en pacientes con LHC por parte de la FDA y la EMA se realizó en función de desenlaces intermedios como la tasa de respuesta objetiva o la durabilidad de las respuestas, por lo cual su continuidad de autorización está condicionada a la verificación del beneficio clínico en futuros ensayos clínicos aleatorizados y confirmatorios. Hasta el momento no se cuenta con resultados que respalden el beneficio del uso de pembrolizumab en desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG o la calidad de vida, procedentes de ECA de fase III en adultos<sup>2</sup> ni en pacientes pediátricos.

En relación a lo descrito, si bien entidades realizadoras de ETS como la CADTH (CADTH 2021) o la SMC (SMC 2021) consideraron que la evidencia en adultos puede ser extrapolable a la población pediátrica, aún no se tienen resultados contundentes que respalden un beneficio clínico en adultos. Luego de la evaluación de pembrolizumab en pacientes adultos con LHC recurrente o refractario a más de tres líneas de quimioterapia, post TACH o no candidatos a trasplante; el IETSI concluyó que no existe evidencia científica sobre el balance riesgo/beneficio de pembrolizumab en dichos pacientes (Dictamen Preliminar N.º 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018).



Recientemente se han publicado los resultados interinos de un ECA de fase III, de etiqueta abierta, denominado KEYNOTE-204, que evalúa pembrolizumab frente a BV (medicamento no disponible en EsSalud y que no forma parte de los comparadores de la pico de la presente evaluación) en pacientes adultos con LHC refractario/recaída (Kuruvilla et al. 2021). En esta publicación no se reportaron resultados de SG o calidad de vida; solo se observó diferencia en la SLP, que hasta el momento no cuenta con evidencia que la valide como un desenlace subrogado de la SG en pacientes con LH<sup>3</sup>. Por lo tanto, hasta el momento tampoco se tiene evidencia que respalde la eficacia clínica de pembrolizumab frente a la mejor terapia de soporte en desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG o la calidad de vida, en población adulta que luego pueda ser considerada para ser extrapolada a la población pediátrica.



<sup>1</sup> La EMA indica en su página web que etiqueta a un medicamento con seguimiento adicional cuando hay menos información disponible sobre él que sobre otros medicamentos, por ejemplo, porque es nuevo en el mercado o hay datos limitados sobre su uso a largo plazo. Además, para la EMA todos los medicamentos se controlan cuidadosamente después de su comercialización en el mercado de la Unión Europea. Si un medicamento está etiquetado con seguimiento adicional (triángulo negro), significa que se está controlando incluso más intensamente que otros medicamentos.

<sup>2</sup> Si bien está en marcha un ECA fase III, de etiqueta abierta denominado KEYNOTE-204 que evalúa pembrolizumab en pacientes adultos con LHC refractario/recaída; hasta el momento solo se cuenta con resultados interinos de la sobrevida libre de progresión.

<sup>3</sup> Se realizó una búsqueda rápida en PubMed con la siguiente estrategia: (("hodgkin lymphoma"[Title/Abstract]) AND ("surrogate"[Title/Abstract])) AND ("overall survival"[Title/Abstract])



Cabe mencionar que la indicación de uso de pembrolizumab, aprobada inicialmente señalaba su uso en pacientes adultos y pediátricos con LHC refractario/recaída luego de tres a más líneas de tratamiento (FDA 2017). Sin embargo, en octubre del 2020 se anunció el cambio aprobado por la FDA en el que se amplía la indicación de uso del medicamento a pacientes adultos con LHC refractario/recaída luego de la primera línea de tratamiento y actualizó la indicación de uso para pacientes pediátricos a aquellos con LHC refractario/recaída luego de dos o más líneas de tratamiento (Merck 2020; Drug.com 2022). El cambio en la indicación de uso de pembrolizumab se basó en los resultados interinos del ECA de fase III, y etiqueta abierta, KEYNOTE-204 (mencionado previamente) que evaluó pembrolizumab frente a BV en pacientes adultos con LHC refractario/recaída. De este modo, la evidencia disponible para pacientes con LHC refractario/recaída en pacientes adultos, independientemente de la línea de tratamiento, no permite determinar la eficacia clínica de pembrolizumab frente a la mejor terapia de soporte.



Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) En EsSalud, la población pediátrica con LHC refractario/recaída a dos o más línea de quimioterapia, actualmente, reciben la mejor terapia de soporte basada en quimioterapia y/o radioterapia paliativa, en línea con lo recomendado en las GPC internacionales, las cuales consideran a la quimioterapia como una alternativa de uso para la población de interés, ya sea como terapia paliativa o como tratamiento; ii) en la actualidad no se cuenta con evidencia proveniente de ECA que evalúen el uso de pembrolizumab en la población pediátrica objetivo del presente dictamen, solo se dispone de resultados no comparativos procedentes de un EC fase II; por lo tanto, la eficacia y seguridad de pembrolizumab en dicha población es incierta; iii) si bien puede ser plausible considerar que los resultados de eficacia y seguridad de pembrolizumab en una población adulta puedan ser extrapolables a la población pediátrica, tampoco no se cuenta con evidencia contundente que respalde la eficacia y seguridad de pembrolizumab, frente a la mejor terapia de soporte, en adultos con LHC refractarios /recaída en desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG o la calidad de vida. Por último, el costo de oportunidad tampoco es favorable para pembrolizumab. El financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de la población objetivo del presente dictamen se traduciría en un gasto que, hasta la fecha, no es posible justificar técnicamente y pondría en riesgo la financiación de otras tecnologías, actualmente financiadas por EsSalud, que sí han probado ser eficaces y seguras.



## VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de pembrolizumab para pacientes menores de 18 años con LHC, refractario/recaída a dos o más líneas de quimioterapia, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ansell, Stephen M. 2021. «PD-1 Blockade in Classic Hodgkin Lymphoma». *JCO Oncology Practice* 17 (2): 72-73. <https://doi.org/10.1200/OP.20.01020>.
- CADTH. 2021. «pembrolizumab | CADTH». 2021. <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-0>.
- Carey, Christopher D., Daniel Gusenleitner, Mikel Lipschitz, Margaretha G. M. Roemer, Edward C. Stack, Evisa Gjini, Xihao Hu, et al. 2017. «Topological Analysis Reveals a PD-L1-Associated Microenvironmental Niche for Reed-Sternberg Cells in Hodgkin Lymphoma». *Blood* 130 (22): 2420-30. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-770719>.
- Drug.com. 2022. «FDA Approves Expanded Indication for Merck's Keytruda (pembrolizumab) in Adult Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (cHL)». Drugs.com. 2022. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-expanded-indication-merck-s-keytruda-pembrolizumab-adult-patients-relapsed-refractory-5365.html>.
- Eichenauer, D. A., B. M. P. Aleman, M. André, M. Federico, M. Hutchings, T. Illidge, A. Engert, y M. Ladetto. 2018. «Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†». *Annals of Oncology* 29 (octubre): iv19-29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080>.
- EMA. 2022. «Keytruda». Text. European Medicines Agency. 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>.
- EsSalud. 2022. «Petitorio Farmacológico de EsSalud». 2022. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval\\_prod\\_farm\\_otros\\_normatv.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html).
- FDA. 2021. «KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use Initial U.S.». [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf).
- FDA, Center for Drug Evaluation and. 2017. «Pembrolizumab (KEYTRUDA) for Classical Hodgkin Lymphoma». FDA, marzo. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda-classical-hodgkin-lymphoma>.
- Georger, Birgit, Hyoung Jin Kang, Michal Yalon-Oren, Lynley V. Marshall, Catherine Vezina, Alberto Pappo, Theodore W. Laetsch, et al. 2020. «Pembrolizumab in Paediatric Patients with Advanced Melanoma or a PD-L1-Positive, Advanced, Relapsed, or Refractory Solid Tumour or Lymphoma (KEYNOTE-051): Interim Analysis of an Open-Label, Single-Arm, Phase 1–2 Trial». *The Lancet Oncology* 21 (1): 121-33. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30671-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30671-0).
- GLOBOCAN [Internet]. 2020. «Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World and Perú) in 2020, both sexes, ages 0-19». 2020. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=regions&population=250&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=3&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1&dual\\_distribution=1&population1=900&population2=604&show\\_values=false&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%25Afalse%252C%2522mort%2522%25Atrue%252C%2522prev%2522%25Afalse%257D&type\\_sort=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2020&mode=cancer&mode_population=regions&population=250&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=3&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&dual_distribution=1&population1=900&population2=604&show_values=false&type_multiple=%257B%2522inc%2522%25Afalse%252C%2522mort%2522%25Atrue%252C%2522prev%2522%25Afalse%257D&type_sort=0).
- Kuruvilla, John, Radhakrishnan Ramchandren, Armando Santoro, Ewa Paszkiewicz-Kozik, Robin Gasiorowski, Nathalie A. Johnson, Laura Maria Fogliatto, et al. 2021. «Pembrolizumab versus Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (KEYNOTE-204): An Interim Analysis of a Multicentre,

Randomised, Open-Label, Phase 3 Study». *The Lancet. Oncology* 22 (4): 512-24.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00005-X).

McClain, Kenneth, y Kala Kamdar. 2022. «Overview of Hodgkin lymphoma in children and adolescents. UpToDate». 2022.

[https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-hodgkin-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=linfoma%20hodgking%20clasico&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-hodgkin-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=linfoma%20hodgking%20clasico&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3).

Merck. 2020. «FDA Approves Expanded Indication for Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) in Adult Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (cHL)». Merck.com. 2020. <https://www.merck.com/news/fda-approves-expanded-indication-for-mercks-keytruda-pembrolizumab-in-adult-patients-with-relapsed-or-refractory-classical-hodgkin-lymphoma-chl/>.

MINSA. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA». Lima, Perú.

NCCN. 2021. «Pediatric Hodgkin Lymphoma Version 3.2021- March 18, 2021». [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ped\\_hodgkin.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_hodgkin.pdf).

NCCN. 2022. «Hodgkin Lymphoma. Version 1.2022 - November 19, 2021». [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf).

NHI. 2021. «Tratamiento del linfoma de Hodgkin infantil (PDQ®)–Versión para profesionales de salud - Instituto Nacional del Cancer». PdqCancerInfoSummary. Nciglobal,ncienterprise. 3 de diciembre de 2021. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-hodgkin-infantil-pdq>.

Schmitz, Norbert, Beate Pfistner, Michael Sextro, Markus Sieber, Angelo M. Carella, Matthias Haenel, Friederike Boissevain, et al. 2002. «Aggressive Conventional Chemotherapy Compared with High-Dose Chemotherapy with Autologous Haemopoietic Stem-Cell Transplantation for Relapsed Chemosensitive Hodgkin's Disease: A Randomised Trial». *Lancet (London, England)* 359 (9323): 2065-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08938-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08938-9).

SMC. 2021. «Pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda®)». <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6423/pembrolizumab-keytruda-final-october-2021-for-website.pdf>.



## VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

PubMed		Resultado
Fecha de búsqueda: 12 de febrero de 2022		
#1	(Hodgkin Disease[Mesh] OR Malignant Lymphogranuloma[tiab] OR Hodgkin Lymphoma[tiab] OR Hodgkin's Disease[tiab] OR Hodgkins Granuloma[tiab]) AND (Pembrolizumab[Supplementary Concept] OR Pembrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab] OR lambrolizumab[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]))	11

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Cochrane Library		Resultado
Fecha de búsqueda: 12 de febrero de 2022		
#1	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees	845
#2	(Malignant NEAR/3 Lymphogranuloma*):ti,ab,kw	3
#3	(Hodgkin NEAR/1 Lymphoma):ti,ab,kw	3786
#4	(Hodgkin's NEAR/1 Disease):ti,ab,kw	2115
#5	(Hodgkins NEAR/1 Granuloma):ti,ab,kw	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5047
#7	Pembrolizumab:ti,ab,kw	2150
#8	Keytruda:ti,ab,kw	127
#9	lambrolizumab:ti,ab,kw	2
#10	#7 OR #8 OR #9	2152
#11	#6 AND #10	44

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

LILACS		Resultado
Fecha de búsqueda: 12 de febrero de 2022		
#1	(MH Hodgkin Disease OR ((Hodgkin) AND (Lymphoma OR Linfoma OR Disease OR Granuloma OR Lymphogranuloma OR Linfogranuloma))) AND (Pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab) [Words]	1