



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° 043-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE IBRUTINIB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM QUE HAN RECIBIDO POR LO MENOS TRES LÍNEAS DE TRATAMIENTO PREVIO

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Daniel del Carpio Jayo – Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martens – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido por lo menos tres líneas de tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 043-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CTD	Talidomida + dexametasona + ciclofosfamida
DRC	Rituximab + dexametasona + ciclofosfamida
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
HSRIC	Horizon Scanning Research & Intelligence Centre
IECS	Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ISH	International Society of Hematology
IgM	Inmunoglobulina M
IWWM8	Eighth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia
MA	Meta-análisis
MW	Macroglobulinemia de Waldenström
NHR	National Institute for Health Research

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
LLP	Linfoplasmocitoide
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
pERC	Expert Review Committee
R-CHOP	Rituximab + ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + prednisona
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
SG	Sobrevida global
VO	Vía oral

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	6
III. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	10
IV. METODOLOGIA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
V. RESULTADOS.....	14
B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
D. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	18
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	18
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	20
iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	21
VII. DISCUSIÓN.....	28
VIII. CONCLUSIONES.....	30
X. RECOMENDACIONES.....	32
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	33

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un desorden de los linfocitos B maduros asociada al linfoma linfoplasmocítico (LLP), y caracterizada por presencia de gamopatía monoclonal de inmunoglobulina M (IgM) de cualquier grado de infiltración de la médula ósea. La MW es una enfermedad rara, definida como aquella que se presenta en no más de 5 en 10,000 personas. En EsSalud, los expertos hematólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins manifiestan que, en dicho hospital, se observan aproximadamente dos casos nuevos al año.
- En la actualidad, EsSalud cuenta con rituximab, dexametasona, ciclofosfamida, talidomida, vincristina, doxorubicina, fludarabina y prednisona para el tratamiento de MW, los cuales son utilizados mayormente en las siguientes combinaciones: rituximab, dexametasona y ciclofosfamida (DRC); talidomida, dexametasona y ciclofosfamida (CTD); y rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona (R-CHOP). A pesar de las altas tasas de respuesta con dichas terapias, existe una proporción de pacientes cuya enfermedad progresa a pesar del tratamiento mencionado. En ellos se requieren otras alternativas.
- Para aquellos pacientes con MW que han agotado las alternativas terapéuticas disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, los especialistas han solicitado la autorización de uso del producto farmacéutico ibrutinib no incluido en el Petitorio.
- A la fecha (setiembre 2017) no se han publicado resultados de ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase III que evalúen la eficacia y seguridad de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con MW que han fallado a tres líneas de tratamiento, por lo que se toma la evidencia indirecta disponible a la fecha, proveniente de dos sub-estudios de ensayos clínicos en pacientes con MW previamente tratados, así como las recomendaciones de dos guías de práctica clínica (GPC) internacionales y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) canadiense.
- Las GPC identificadas se encuentran actualizadas y presentan recomendaciones homogéneas con respecto al uso de ibrutinib. Así, se tiene que tanto la GPC de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) como la del Eighth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia (IWWM8) recomiendan a ibrutinib como una de las alternativas en pacientes con MW que han recibido tratamiento previo. Sin embargo, en ambos casos, la evidencia que respalda las recomendaciones es de bajo nivel.

- En cuanto a la ETS identificada, el comité evaluador de Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) consideró que ibrutinib no es costo-efectivo dentro del sistema de salud canadiense en pacientes con MW previamente tratados, por lo que su uso podría tener un impacto presupuestario substancial en su servicio de salud. La decisión se basa en que existe aún incertidumbre respecto al beneficio clínico del fármaco sobre variables de relevancia en la toma de decisiones como la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión y la calidad de vida, en comparación con otras alternativas.
- Se identificaron dos ensayos clínicos que responden indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen. Uno de ellos un ensayo de fase II no controlado, el otro un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III sobre el cual se reporta únicamente un sub-estudio del análisis de un solo brazo. Así, se tiene que los estudios reportan alta sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión en la población de pacientes con MW previamente tratados, aunque una alta SG es esperable en esta condición ya que es indolente, lo cual por lo general implica que esta enfermedad es lentamente progresiva. Adicionalmente, estos resultados no permiten concluir con respecto a un beneficio neto de ibrutinib ya que la ausencia de grupo control no permite atribuir la sobrevida observada al uso del producto farmacéutico. En relación al control de la anemia, se observa un aumento en la hemoglobina, en comparación con los valores basales, lo cual tampoco puede ser atribuido al uso de ibrutinib. En cuanto a las variables de seguridad, se observa una alta frecuencia de neutropenia, trombocitopenia e infecciones.
- En conclusión, el balance riesgo beneficio del uso de ibrutinib en MW es aún incierto ya que la evidencia disponible a la fecha no permite concluir con respecto a un beneficio neto de ibrutinib, y se observan altas frecuencias de eventos adversos.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso ibrutinib en el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido tres líneas de tratamiento previo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de ibrutinib en el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström/linfoma linfoplasmocitoide. Así, el Dr. Daniel del Carpio Jayo, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico ibrutinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Paciente con macroglobulinemia de Waldenström/Linfoma linfoplasmocitoide resistente a tres líneas de tratamiento previo (cuarta línea)
I	Ibrutinib 420 mg VO
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	Control de enfermedad Control de anemia Mejorar sobrevida libre de progresión

La PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador del IETSI, en conjunto con el Dr. Daniel del Carpio Jayo, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martens; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente. Esto permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:

Población	Pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström/linfoma linfoplasmocitoide progresiva (refractaria*, resistente**, o recurrente*** a CTD, DRC y R-CHOP****)
Intervención	Ibrutinib
Comparador	Mejor terapia de soporte o placebo

Outcomes	Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Control de anemia Calidad de vida Eventos adversos
-----------------	---

*Refractariedad se define como la ausencia de respuesta a pesar del tratamiento; **resistencia se define como la pérdida de la respuesta o progresión de la enfermedad dentro del periodo de tratamiento o dentro de los 24 meses posteriores al tratamiento; y ***recurrencia o recaída se define como la pérdida de la respuesta o progresión de la enfermedad luego de 24 meses de remisión.

****CTD: Talidomida + dexametasona + ciclofosfamida, DRC: Rituximab + dexametasona + ciclofosfamida, R-CHOP: Rituximab + ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + prednisona.

B. ASPECTOS GENERALES

De acuerdo con la actualización de la clasificación de neoplasmas linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016, la macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un desorden de linfocitos B generalmente asociada a linfoma linfoplasmocítico (LLP) que es un linfoma no-Hodgkin con presencia de gamopatía monoclonal de inmunoglobulina M (IgM) de cualquier grado de infiltración de la médula ósea. Si bien se considera que el objetivo del presente dictamen se centra en la MW asociada a LLP, a lo largo del dictamen nos referiremos a la condición como MW.

La MW es una enfermedad rara, se presenta en aproximadamente 5 en 10,000 personas, y representa entre el 1% y 2% de todos los linfomas de células B. Así, en los Estados Unidos la incidencia de MW es de 3 a 5 personas por millón de habitantes por año. En EsSalud, los expertos hematólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins manifiestan que, en dicho hospital, se observan aproximadamente 2 casos nuevos al año. La mediana de edad a la que se presenta la MW es de 70 años y es entre 1.2 a 2 veces más frecuente en varones que en mujeres (Groves et al. 1998; Fonseca and Hayman 2007).

Cabe resaltar que se trata de una enfermedad indolente, lo cual quiere decir que, por lo general no presenta síntomas. La característica indolente de la condición tiene como consecuencia que, en la mayoría de los casos, la condición sea de progresión lenta.

En la actualidad, EsSalud cuenta con rituximab, dexametasona, ciclofosfamida, talidomida, vincristina, doxorubicina, fludarabina y prednisona para el tratamiento de MW sintomática, los cuales son utilizados mayormente en las siguientes combinaciones: rituximab, dexametasona y ciclofosfamida (DRC); talidomida, dexametasona y ciclofosfamida (CTD); y rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona (R-CHOP). A pesar de las tasas altas de respuesta con dichos esquemas de tratamiento, existe una proporción de pacientes cuya enfermedad

progresa a pesar de su uso, por lo cual, en ellos se requieren otras alternativas. Frente a ello, los especialistas hematólogos han solicitado la evaluación del producto farmacéutico ibrutinib. Consideran que ibrutinib sería una alternativa para esta población de interés. Así, el objetivo de este dictamen es evaluar la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib en pacientes con MW que han recibido por lo menos tres líneas de tratamiento farmacológico.

La progresión de la enfermedad en pacientes que están recibiendo tratamiento puede darse por refractariedad, resistencia, o recurrencia/recaída. En el marco de la MW, la refractariedad se define como la ausencia de respuesta a pesar del tratamiento; la resistencia se define como la pérdida de la respuesta o progresión de la enfermedad dentro del periodo de tratamiento; y la recurrencia o recaída se define como la pérdida de la respuesta o progresión de la enfermedad luego de 24 meses de remisión.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Las características y mecanismo de acción de ibrutinib se detallan en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°001-SDEPFYOTS-ETS-IETSI-2017 ("IETSI" 2017). Brevemente, ibrutinib es un inhibidor covalente de tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), la cual forma parte de la cascada de señalización que surge de los receptores en las células B. La activación de dicha cascada de señalización juega un rol crítico en la supervivencia y proliferación de las células B. Dado que la MW es un tipo de neoplasia de células B, la inhibición de BTK, y por lo tanto de la cascada de señalización que lleva a la proliferación de dichas células, es un blanco terapéutico para esta condición.

En el 2014, la European Medicines Agency (EMA) aprobó que se incluya la indicación de macroglobulinemia de Waldenström en la etiqueta de ibrutinib (IMBRUVICA®), el cual cuenta también con aprobación de comercialización para leucemia crónica linfocítica y linfoma de células del manto ("European Medicines Agency - Find Medicine - Imbruvica" 2017). Al año siguiente, la agencia reguladora Food and Drug Administration (FDA) aprobó la comercialización de ibrutinib (IMBRUVICA®) dentro de los Estados Unidos para el tratamiento de MW, agregando dicha condición a la etiqueta del medicamento ("Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products" 2017). Ambas agencias basaron su aprobación en un ensayo clínico fase II de un solo brazo que se encuentra en proceso (i.e. NCT01614821), sobre el cual se ha publicado un artículo (Trean et al. 2015) que se encuentra descrito y analizado en el presente dictamen preliminar.

Tabla N° 01 Registro Sanitario del Compuesto activo ibrutinib– DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Compañía comercializadora	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por ampolla¹
EE00836	Imbruvica	Janssen	Ibrutinib 140mg	Capsula	S/. 254.7

¹ Fuente: Kairos Web al 25 de Setiembre del 2017

Dado el costo unitario de S/ 254.70 de las capsulas de 140 mg ibrutinib, el tratamiento solicitado de 6 meses a una dosis de 420 mg diarios tendría un costo aproximado de S/ 137,539.80.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ibrutinib en el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström/linfoma linfoplasmocítico en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); y especializados en hematología como American Society of Hematology (ASH), International Society of Hematology (ISH), European Hematology Association (EHA), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre.

- Población de interés: "Waldenström Macroglobulinemia"[Mesh] (término MeSH), Waldenström macroglobulinemia, lymphoplasmocytic lymphoma (término general).
- Intervención: ("PCI 32765" [Supplementary Concept]), ibrutinib (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

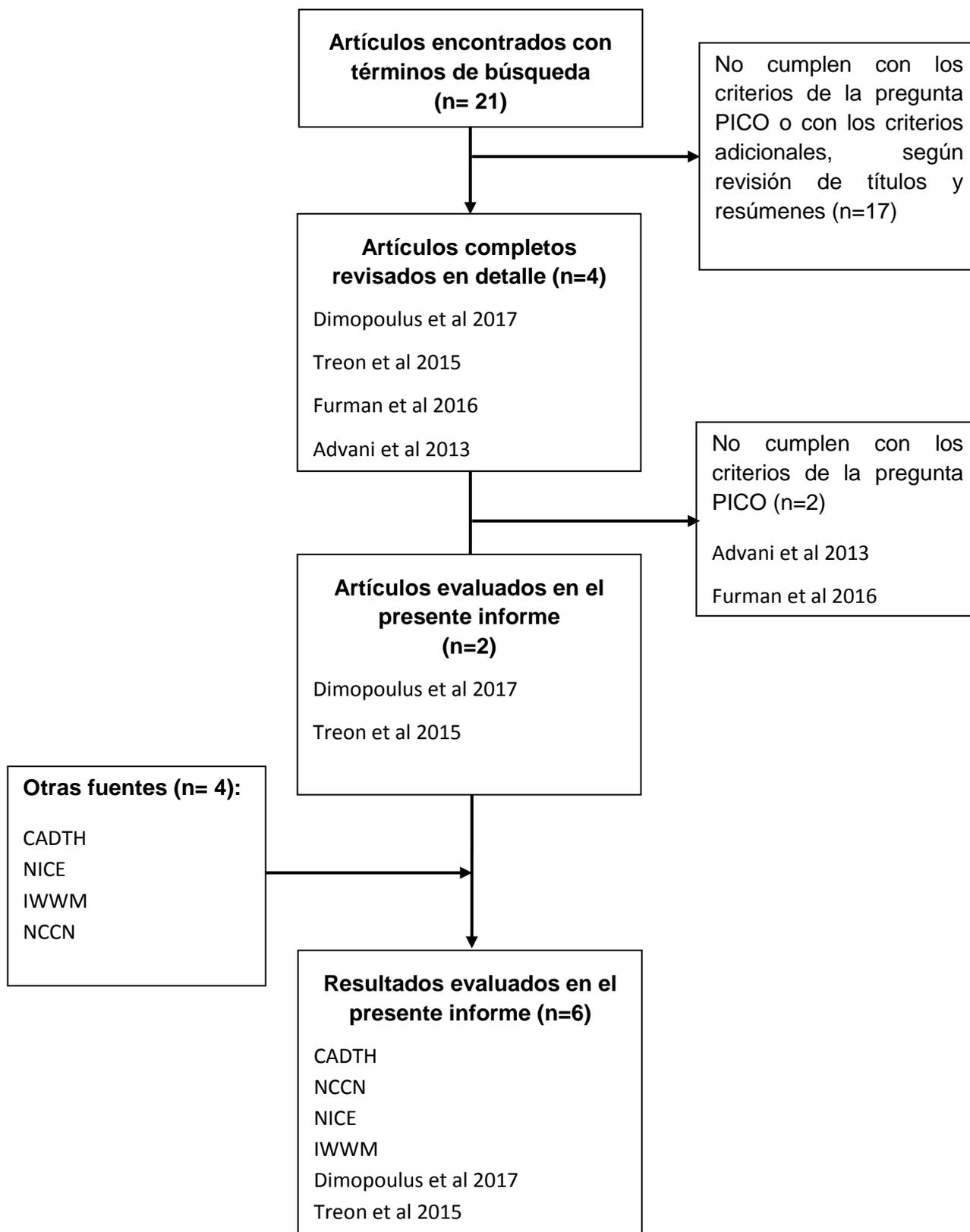
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de ibrutinib en el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica (GPC) (n=6)

Incluidos:

- National Comprehensive Cancer Network: "Waldenström's macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic lymphoma" 2017.
- Leblond V et al: "Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia" 2016.

No incluidos:

- European Society for Medical Oncology: "Waldenström's macroglobulinemia: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" 2013. No se incluyó por encontrarse desactualizada.
- Dimopoulos MA et al: "Update on treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia" 2009. No se incluyó por no ser la versión más actualizada, se ha incluido en el dictamen la versión actualizada (2016).
- Ansell SM et al: "Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines" 2010. No se incluyó por no encontrarse actualizada.
- Owen RG et al: "Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia" 2014. No se incluyó por no encontrarse actualizada.

*A la fecha, American Society of Clinical Oncology (ASCO) no ha publicado una GPC sobre macroglobulinemia de Waldenström.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) (n=3)

Incluidos:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) "Ibrutinib (Imbruvica) for Waldenström's Macroglobulinemia" 2016.

No incluidos:

- National Institute for Health Research (NHR) and Horizon Scanning Research & Intelligence Centre (HSRIC): "Ibrutinib (Imbruvica) with rituximab for Waldenström's macroglobulinemia – untreated or previously treated patients" 2016. No se incluyó este documento ya que delinea superficialmente ciertos aspectos de MW e ibrutinib, pero no cuenta con una descripción y evaluación correspondiente a una ETS o a una revisión rápida.

En proceso de elaboración:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) se encuentra realizando una ETS del uso de ibrutinib en el tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström, la fecha esperada de publicación no se ha determinado aún.

*A la fecha, Scottish Medicines Consortium (SMC) no ha evaluado ibrutinib para MW.

*A la fecha, el Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) y el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS) no han publicado nada sobre ibrutinib en MW.

Revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) (n=0)

No se encontró ninguna revisión sistemática con o sin meta-análisis.

Ensayos clínicos (ECAs) (n=14)

Incluidos:

- NCT02165397: "**Ibrutinib With Rituximab in Adults With Waldenström's Macroglobulinemia**". Ensayo de fase III en proceso. De publicar los resultados, el estudio sería de utilidad para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar ya que evalúa el uso de ibrutinib, en comparación con placebo, donde ambos brazos de estudio reciben también rituximab. De todos modos, sería evidencia indirecta ya que la población del ensayo incluye a pacientes que no han recibido ningún tratamiento previo, mientras que en pregunta PICO del dictamen incluye únicamente pacientes previamente tratados. Por el momento, se ha publicado un artículo correspondiente a un sub-estudio a partir del ensayo iNNOVATE, el cual no presenta resultados de una comparación con placebo, se trata únicamente de un sub-estudio de un solo brazo:
 - **Dimopoulos MA et al 2017**: "Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial" (Dimopoulos et al. 2017).

- NCT01614821: **“Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenström's Macroglobulinemia”**. Ensayo de fase II. El estudio se encuentra en proceso; sin embargo, los investigadores han publicado un artículo relacionado a este código NCT donde se evalúa el efecto de las mutaciones MYD88 y CXCR4 sobre la eficacia de ibrutinib en pacientes que han recibido por lo menos una línea de tratamiento. A pesar de que el objetivo principal del estudio no se ajusta a la pregunta PICO, esta muestra resultados de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y calidad de vida en la totalidad de pacientes estudiados. El artículo publicado es el siguiente:
 - o Treon SP et al 2015: **“Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia”** (Treon et al. 2015).

No incluidos:

- NCT00849654: **“Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma”**. Ensayo de fase I que evaluó la seguridad y dosis óptima de ibrutinib en pacientes con linfoma de células B recurrente. Tres artículos han sido publicados en relación a este ensayo, pero no han sido incluidos en el presente dictamen por no responder a la pregunta PICO de interés y tratarse de ensayos de fase I cuando ya se cuenta con ensayos de fase II y fase III.
 - o Wilson WH et al 2015: **“Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma”** (Wilson et al. 2015).
 - o Marostica E et al 2015: **“Population pharmacokinetic model of ibrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in patients with B cell malignancies”**(Marostica et al. 2015).
 - o Advani RH et al 2013: **“Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies”** (Advani et al. 2013).
- NCT02109224: **“Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection. Ensayo de fase I terminado pero que no ha publicado resultados”**. El estudio no responde a la pregunta PICO del presente dictamen ya que evalúa ibrutinib en pacientes que, además de linfoma, tienen VIH.
- NCT02381080. **Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy**. Ensayo de fase I que no responde a la pregunta PICO del dictamen por tener como objetivo evaluar la interacción entre ibrutinib y otros medicamentos inhibidores del complejo enzimático citocromo P450, y no la seguridad y eficacia de ibrutinib en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Adicionalmente, no se han publicado los resultados del ensayo.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN): "Waldenström's macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic lymphoma" V1 2017 ("NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology" 2017)

Los elaboradores de la GPC de NCCN incluyen a ibrutinib como una de las alternativas terapéuticas en pacientes con MW/LLP que presentan enfermedad progresiva o refractaria a pesar de haber recibido tratamiento previo. Cabe mencionar también que las alternativas propuestas por NCCN se sub-dividen en dos categorías de acuerdo a si estas son potencialmente tóxicas para las células madre o no. Dentro de esta clasificación, ibrutinib se encuentra dentro de las alternativas que no son tóxicas para las células madre.

La recomendación mencionada ha sido clasificada bajo la categoría 2A, lo cual, de acuerdo a lo indicado en la GPC, corresponde a evidencia de bajo nivel, pero existe un consenso uniforme por parte del panel de NCCN de que la intervención es apropiada. Así, la evidencia sobre la eficacia de ibrutinib en el tratamiento de MW refractaria o progresiva utilizada en la GPC corresponde a un ensayo clínico multicéntrico de fase I en pacientes con linfoma no-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica o MW que habían recibido una mediana de tres tratamientos previos (Advani et al. 2013), y un ensayo clínico de fase II en pacientes con MW que habían recibido una mediana de dos tratamientos previos (Trean et al. 2015). Este último ensayo se encuentra descrito y analizado al detalle en la sub-sección "ensayos clínicos" del presente dictamen.

De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen, se tiene que la GPC de NCCN: 1) No especifica el número de tratamientos previos al momento de recomendar las alternativas terapéuticas para la enfermedad previamente tratada, por lo que no se conoce a cuantos tratamientos previos hace referencia la recomendación; 2) Muestra un listado de medicamentos que pueden ser empleados en casos de refractariedad o progresión, dentro de los cuales se encuentra ibrutinib, especificando que no se indica ninguna preferencia de uno sobre otro; 3) A pesar de que ibrutinib es considerado por los elaboradores de la GPC como una intervención apropiada, la evidencia que respalda la recomendación es de bajo nivel.

Con respecto a la metodología de elaboración de la GPC, cabe mencionar que: 1) Si bien la GPC indica que se trata de la primera versión del 2017, se menciona también que la discusión aún no se encuentra actualizada y corresponde a la última versión del 2015. Esto es relevante ya que la evidencia que respalda las recomendaciones se encuentra especificada en la sección de discusión; 2) La GPC menciona que se llevó a cabo una búsqueda en PubMed de literatura relacionada al tratamiento de MW o LLP entre el 2014 y el 2015; sin embargo, no especifica que se trató de una revisión

sistemática de la misma; 3) Las recomendaciones de la GPC se encuentran graduadas utilizando un sistema creado por NCCN, el cual comprende cuatro categorías que consideran el nivel de la evidencia (i.e. alta o baja) y la opinión del panel de expertos (i.e. consenso uniforme, consenso o en desacuerdo), sin mencionar a que tipo(s) de estudio corresponde cada asignación de calidad de la evidencia.

En conclusión, la recomendación de la GPC de NCCN responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar en la medida en la que recomienda a ibrutinib como una alternativa de tratamiento en pacientes con MW refractaria o progresiva a un número variable de líneas de tratamiento. Sin embargo, cabe resaltar que la evidencia detrás de dicha recomendación es de bajo nivel, correspondiente a ensayos no-controlados, y no se observa una metodología rigurosa en la elaboración de la GPC. Por ello, ésta debe ser considerada con cautela.

Leblond V. et al. "Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia" 2016 (Leblond et al. 2016)

Se trata de un documento de consenso de un panel de expertos internacionales quienes se reúnen periódicamente para evaluar la evidencia científica sobre el tratamiento y diagnóstico de la MW y emitir o actualizar recomendaciones al respecto. Esto quiere decir que las recomendaciones presentadas en los siguientes párrafos no forman parte de una GPC, sino únicamente de un consenso de un grupo de expertos. En este sentido, si bien lo consensuado por los expertos es llamado "recomendación" a lo largo del artículo, se trata en realidad de un listado de alternativas existentes a la fecha. Con respecto a ello, cabe aclarar que el documento de consenso no especifica la metodología utilizada en la búsqueda y selección de la evidencia, ni muestra una graduación de las recomendaciones emitidas, por lo que no existe una jerarquía en las alternativas de tratamiento mencionadas en el documento.

El consenso de expertos con respecto al uso de ibrutinib es que éste es recomendado como una alternativa de tratamiento en pacientes con MW que presentan síntomas a pesar de haber recibido tratamiento previo. Dicha recomendación se basa en un ensayo clínico de fase II en pacientes con MW que habían recibido una mediana de dos tratamientos previos (Trean et al., 2015), un ensayo fase III en pacientes con MW que habían recibido una mediana de cuatro tratamientos previos (Dimopoulos et al., 2017), y un estudio de extensión en cuatro pacientes con MW tratados con al menos un tratamiento previo (Furman et al., 2017). Los ensayos mencionados carecen de grupo control y por lo tanto constituyen un bajo nivel de evidencia. Estos se encuentran descritos y analizados al detalle en la sub-sección "ensayos clínicos" del presente dictamen.

Con respecto a la metodología de elaboración de recomendaciones, es importante resaltar que ésta no se describe en el documento de consenso, ni se menciona un

documento suplementario que incluya esta información. Por ello, no es posible determinar si se realizó una búsqueda y selección sistemática de la evidencia que fue utilizada por los expertos para elaborar el documento de consenso. Asimismo, no se menciona si se trató de consensos parciales o totales para las diferentes recomendaciones.

En conclusión, la recomendación de este consenso de expertos responde a la pregunta PICO del dictamen ya que considera el uso de ibrutinib como una alternativa de tratamiento en pacientes con MW previamente tratados. Sin embargo, la recomendación se basó en evidencia de bajo nivel, correspondiente a ensayos clínicos no controlados, los cuales incluyeron también pacientes con un menor número de tratamientos previos, en comparación con la población de interés de la pregunta PICO. Asimismo, se desconoce la rigurosidad metodológica del documento de consenso. Por estos motivos, es necesario considerar con precaución la recomendación mencionada.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) “Ibrutinib (Imbruvica) for Waldenström’s Macroglobulinemia” 2016 (“Imbruvica for Waldenström’s Macroglobulinemia - Details | CADTH.ca” 2017)

La ETS fue desarrollada por el equipo metodológico de Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) y el panel de guía clínica sobre linfoma/mieloma para brindar información al Expert Review Committee (pERC, por sus siglas en inglés) de CADTH que les sirva para emitir recomendaciones y guiar las decisiones del sistema de salud canadiense.

El reporte consiste de una descripción y análisis de la evidencia relacionada al uso de ibrutinib en pacientes con MW previamente tratados. La evidencia engloba los estudios obtenidos de una revisión sistemática de la literatura, la posición de los grupos de pacientes, las recomendaciones de los grupos provinciales y de los clínicos registrados, y material suplementario.

En base a la información detallada en el reporte, el pERC considera que ibrutinib no es costo-efectivo dentro del sistema de salud canadiense en pacientes previamente tratados. La decisión se basa en que existe aún incertidumbre con respecto al beneficio clínico del fármaco sobre variables de relevancia en la toma de decisiones como la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la calidad de vida, en comparación con otras alternativas.

Así, los elaboradores del reporte describen y evalúan la calidad de dos estudios del uso de ibrutinib en pacientes con MW previamente tratados: el primero es un ensayo

de etiqueta abierta, no controlado cuyos resultados fueron publicados por Treon et al., en el 2015; el segundo es un estudio en proceso cuyos resultados preliminares, a la fecha del reporte, se encontraban publicados únicamente en un *abstract* por Dimopoulos et al., del 2015, y en la actualidad han sido publicados en un artículo que se encuentra descrito en el presente dictamen. Brevemente, ambas publicaciones presentan resultados que constituyen evidencia de bajo nivel debido principalmente a que carecen de grupo control.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

A la fecha (Setiembre 2017) no se han publicado ensayos clínicos controlados y aleatorizados de fase III del uso de ibrutinib en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que permitan conocer la eficacia y seguridad del fármaco con un nivel de certeza aceptable. Se ha identificado un ensayo clínico de fase III controlado por placebo que se encuentra en proceso desde el 2014; sin embargo, si bien se ha publicado un sub-estudio que surge de dicho ensayo, aún no se han publicado los resultados de la comparación con placebo. En la actualidad, se han reportado únicamente análisis de un solo brazo de estudio como evidencia de la eficacia y seguridad de ibrutinib en pacientes con MW, los cuales se describen y valoran a continuación.

Treon SP et al. "Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia" (Treon et al. 2015)

Ensayo clínico fase II multicéntrico, no-controlado que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de ibrutinib en 63 pacientes con MW previamente tratados con al menos una línea de tratamiento. En este punto cabe mencionar que el artículo por Treon SP et al reporta resultados de un sub-estudio que surge de dicho ensayo clínico de fase II y que tiene como objetivo evaluar el efecto de las mutaciones MYD88 y CXCR4 sobre la eficacia de ibrutinib en la población mencionada. Sin embargo, a pesar de que el objetivo principal del artículo no se ajusta a la pregunta PICO, éste muestra también resultados de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y calidad de vida en la totalidad de pacientes estudiados, los cuales se presentan a continuación.

En cuanto al diseño, dado que se trató de un estudio no controlado, es importante resaltar que no es posible atribuir los resultados observados únicamente al uso del fármaco. En este sentido, si bien el estudio es informativo, no permite concluir con certeza sobre el efecto neto del uso de ibrutinib, ni determinar el beneficio adicional en comparación con mejor terapia de soporte o placebo. Cabe mencionar también que el estudio fue financiado por las farmacéuticas desarrolladoras de ibrutinib (Pharmacyclics y Jansen), quienes participaron además de la coordinación del estudio y el análisis de la data.

Con respecto a los criterios de elegibilidad de los pacientes, es importante notar que estos han llevado a la selección de una población delimitada en cuanto a estado de salud, calidad de vida y comorbilidades. Esto limita la extrapolación de los resultados a la población general de pacientes con MW.

Los desenlaces primarios evaluados en el ensayo fueron la tasa de respuesta global y la tasa de respuesta alta. La tasa de respuesta global incluye la tasa de respuesta mínima (reducción $\geq 25\%$ en los niveles séricos de IgM), parcial (reducción $\geq 50\%$), parcial muy buena (reducción $\geq 90\%$) y completa. La tasa de respuesta alta incluye aquellas con reducción $\geq 50\%$ en los niveles séricos de IgM. Los desenlaces secundarios fueron sobrevida libre de progresión (SLP) y seguridad. La SLP se definió como el tiempo entre el inicio del tratamiento y la fecha de muerte, progresión de la enfermedad o última fecha de seguimiento. En este punto cabe mencionar que el ensayo no considera sobrevida global (SG) dentro de la descripción de las variables de interés del estudio en la sección de metodología; sin embargo, si reporta resultados de esta variable.

La mayoría de los participantes fueron varones (48 vs 15), la mediana de edad fue 63 años (rango: 44-86), y la mediana de tratamientos previos fue 2 (rango: 1-9). La mediana de duración del tratamiento fue 19.1 meses (rango: 0.5-29.7).

Sobrevida global

Como se mencionó, a pesar de no haber sido considerada dentro del diseño del estudio como un desenlace de interés, se reportan resultados de SG evaluada empleando el método de Kaplan Meier. Así, el artículo reporta que, al mes 24, la tasa de SG estimada fue 95.2% (IC95%: 86.0-98.4). Sin embargo, en ausencia de grupo control, no es posible determinar si esta sobrevida observada se encuentra asociada al uso del tratamiento. Adicionalmente, una alta SG es esperable en esta condición ya que se trata de una enfermedad indolente, lo cual por lo general implica que esta es lentamente progresiva. Por ello, la alta sobrevida global observada no necesariamente refleja un efecto del tratamiento con ibrutinib, y, en ausencia de grupo control, no es posible determinar dicho efecto.

Sobrevida libre de progresión

Se observó que la tasa estimada de SLP fue 69.1% (IC95%: 53.2-80.5) a la semana 24. Asimismo, la mediada de tiempo hasta progresión de la enfermedad fue 9.6 meses (rango: 3.5-19.4) cuando se censuraron los eventos de transformación y 9.5 meses (rango: 3.5-19.4) cuando se incluyeron los eventos de transformación. De manera similar a lo mencionado con respecto a la SG, la ausencia de grupo de comparación no permite atribuir la SLP observada al uso de ibrutinib.

Control de anemia

La mediana de hemoglobina incrementó de 10.5 gr/dL a 13.8 gr/dL en el punto de mejor respuesta ($p < 0.001$). Vale notar que no se muestra el estimado de diferencia ni el intervalo de confianza. Llama la atención también que se utilice la hemoglobina correspondiente al punto de mejor respuesta para cada paciente, en lugar de la mediana en un punto determinado del tiempo. Dado que es posible que la hemoglobina aumente y luego caiga nuevamente, hacer una comparación entre la mediana de hemoglobina al inicio del tratamiento y la del punto más alto para cada paciente no es realmente un indicador apropiado de eficacia del fármaco en el control de la anemia.

Calidad de vida

El estudio no evaluó calidad de vida por lo que no es posible observar si las variables de respuesta al tratamiento se condicen con mejorías en la calidad de vida de los pacientes en este estudio.

Tasas de respuesta

El estudio reporta también tasas de respuesta. Así, se observó que 10 pacientes de 63 lograron una muy buena respuesta parcial, 36 lograron respuesta parcial y 11 lograron respuesta mínima. La respuesta global fue 90.5% (IC95%:80.4-96.4) y la respuesta alta fue de 73% (IC95%: 60.3-83.4).

Eventos adversos

Se observó neutropenia de grado 3 a más en 9 pacientes (14%), y neutropenia de grado 2 a más en 14 pacientes (22%). También trombocitopenia de grado 3 a más en 8 pacientes (13%). En general lo más frecuente fueron desordenes de la sangre y el sistema linfático de grado 2 a más, que incluye neutropenias, trombocitopenias, anemia y neutropenia febril. Se presentaron también desordenes gastrointestinales de grado 2 e infecciones e infestaciones de grado 2 y 3, predominantemente neumonía e infecciones a la piel. La neumonía de grados 2 y 3 se observó en 8% de los pacientes, y las infecciones a la piel en 5%. Asimismo, se reportó herpes zoster en 3% de los participantes del estudio.

El estudio responde indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen ya que la población utilizada en dicho estudio incluye a pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento, siendo la mediana dos tratamientos previos, mientras que la población de interés de la pregunta PICO corresponde a aquellos pacientes que han recibido tres líneas de tratamiento. Tomando en cuenta que un análisis de sub-grupo realizado en este estudio por Treon et al., muestra que la respuesta al tratamiento es similar o mayor en aquellos con mayor número de tratamientos previos, los resultados generales de este estudio en particular se pueden considerar como evidencia indirecta

extrapolable a la población de interés del dictamen que puede ayudar a responder la pregunta PICO.

Así, se tiene que el estudio reporta una SG y SLP alta en la población estudiada. Sin embargo, estos resultados no permiten concluir con certeza con respecto a un beneficio neto de ibrutinib ya que la ausencia de grupo control no permite atribuir la sobrevida observada al uso del medicamento, ni conocer el efecto del fármaco adicional al de placebo. De manera similar, se observa un aumento en la hemoglobina, en comparación con los valores basales, lo cual tampoco puede ser atribuido al uso de ibrutinib por lo que no refleja un beneficio neto del mismo. Asimismo, la forma de evaluación de la mejoría en niveles de hemoglobina no corresponde a un indicador apropiado de eficacia del fármaco en el control de la anemia. En cuanto a las variables de seguridad, se observa una alta frecuencia de neutropenia, trombocitopenia e infecciones.

En conclusión, la evidencia del estudio de Treon et al., no permiten conocer el beneficio neto de ibrutinib, y muestra que existe una alta frecuencia de eventos adversos que requieren intervención como los desórdenes del sistema linfático, así como ocurrencia de infecciones serias. Por ello, existe aún incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio, ya que no se ha establecido todavía la eficacia del fármaco en comparación con placebo, mientras que existe un alto riesgo de eventos adversos.

Dimopoulos MA et al. "Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial" (Dimopoulos et al. 2017).

Sub-estudio del ECA de fase III iNNOVATE que es un ensayo multicéntrico controlado por placebo que se encuentra en proceso. En el artículo por Dimopoulos et al., se presentan los resultados de un sub-análisis que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib en 31 pacientes adultos con MW refractaria a rituximab, ya sea recibido como monoterapia o como terapia combinada. Si bien el ensayo iNNOVATE es un ECA controlado por placebo, el sub-estudio mencionado corresponde a un diseño no controlado, por lo que, los resultados del mismo no informan sobre el beneficio de ibrutinib con respecto a placebo y no es posible atribuir dichos resultados únicamente al uso del fármaco.

Con respecto a la población utilizada en el ensayo, ésta no encaja exactamente con la población de interés del dictamen ya que ha sido elegida en base a su refractariedad a rituximab únicamente. Sin embargo, se observa que la mediana de tratamientos previos en estos pacientes fue de 4 (rango: 2-6), y que el 71% de estos había recibido tres o más tratamientos. Por ello, la población del ensayo se acerca a la población de interés del dictamen y los resultados pueden ser extrapolados a esta última.

Por otra parte, cabe mencionar que, de manera similar a lo observado en el artículo de Treon et al., el uso de criterios de exclusión como involucramiento del sistema nervioso central, derrame cerebral o hemorragia intracraneal en los últimos 12 meses, enfermedad cardiovascular, hepatitis B o C, entre otras, lleva a que la población de estudio sea una con características muy específicas y se aleje de la población observada en la práctica clínica. Ello quiere decir que los resultados reportados en el artículo tienen limitada aplicabilidad a la población general de pacientes con MW.

Los desenlaces de interés fueron la proporción de pacientes con respuesta global, SLP, SG, mejoras en parámetros hematológicos, tiempo hasta el siguiente tratamiento, y desenlaces reportados por el paciente de acuerdo a los cuestionarios Functional Assessment of Cancer Therapy-anemia (FACT-An) y EuroQol 5 Dimension Questionnaire (EQ-5D-5L). La SLP se definió como el tiempo desde inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte, determinada por los investigadores. La proporción de pacientes con respuesta global se definió como la proporción de pacientes que presentó respuesta mínima (reducción $\geq 25\%$ en los niveles séricos de IgM con respecto a los valores basales) o más. La respuesta alta se definió como respuesta parcial ($\geq 50\%$ reducción) o más. Cabe resaltar que los criterios estandarizados para evaluar respuesta según consenso internacional son 1) Reducción en IgM y 2) Reducción de organomegalia o adenopatía si es que estaba presente al inicio del tratamiento; sin embargo, en este estudio por Dimopoulos et al., los autores han usado únicamente el primer indicador (i.e. IgM). Dado que no se especifica en la metodología si se incluyeron únicamente pacientes que no presentaban organomegalia/adenopatía, el uso de una variable respuesta que no tome en cuenta este criterio les resta confiabilidad a los resultados de respuesta al tratamiento. A esto se suma que en el artículo no se especifica el punto en el tiempo empleado para la evaluación de la respuesta, por lo que no se conoce cuanto tiempo los pacientes se encontraron recibiendo ibrutinib hasta la evaluación de la respuesta al tratamiento.

En cuanto al análisis estadístico, es necesario mencionar que este es principalmente descriptivo, ya que se trata de un sub-estudio que no cuenta con poder estadístico suficiente para evaluar comparaciones dentro de un análisis prospectivo. A pesar de ello, realizan un análisis de tiempo-a-evento, el cual se llevó a cabo empleando el método de Kaplan-Meier. Sin embargo, cabe resaltar que este no fue comparativo además de no contar con poder estadístico suficiente. Por lo tanto, los resultados de dichos análisis no se pueden considerar más allá de lo descriptivo.

El ensayo fue financiado por Pharmacyclics LLC y AbbVie, compañías comercializadoras de ibrutinib, las cuales estuvieron a cargo del diseño del estudio, la recolección de la data y en análisis estadístico.

La mediana de seguimiento del estudio fue 18.1 meses (RIQ 17.5-18.9), y la mediana de uso de ibrutinib fue 17.1 meses (RIQ 16.2-18.2).

Sobrevida global

La tasa de SG a los 18 meses fue de 97% (IC95%:79-100).

Sobrevida libre de progresión

A la mediana de tiempo de seguimiento de 18.1 meses, aún no se había alcanzado la mediana de SLP. A los 18 meses, la SPL se estimó en 86% (IC95%: 66-94). La SLP estimada a los 18 meses en el sub-grupo de pacientes que habían recibido 1-2 tratamientos previos (n=9) fue 100% (IC95%:100-100), mientras que en los pacientes que habían recibido tres o más tratamientos (n=22) ésta fue de 80% (IC95%: 55-92).

Control de anemia

La mediana de hemoglobina aumentó de 10.3 g/dL (RIQ:9.3-11.7) a 11.4 g/dL (10.9-12.4) a las 4 semanas, y a 12.7 g/dL (11.8-13.4) a las 49 semanas. Estos resultados son meramente descriptivos, es decir que, no se llevó a cabo una prueba estadística para evaluar si la diferencia entre los valores basales y los obtenidos a la semana 49 es estadísticamente significativa.

Cualitativamente se observa un aumento modesto, aunque cabe resaltar que este no puede ser atribuido únicamente al uso de ibrutinib, dada la ausencia de grupo control.

Calidad de vida

El estudio reporta una mejoría clínicamente significativa en la calidad de vida; sin embargo, no se muestran los puntajes ni resultados de pruebas estadísticas. El artículo cita un apéndice en este punto; sin embargo, este no se encuentra disponible en la web.

Tasas de respuesta

El artículo reporta que la proporción de pacientes con respuesta global fue 90% (28 pacientes), mientras que una respuesta alta se observó en el 71% (22 pacientes).

La mediana de tiempo hasta respuesta global (i.e. respuesta mínima o más) fue de un mes (RIQ:0.95-2.0), y la mediana de tiempo a mejor respuesta fue de 2 meses (RIQ:1.0-4.0). El artículo menciona por primera vez el desenlace "mejor respuesta" en este punto de los resultados, sin encontrarse definido en la metodología, por lo que no se conoce con exactitud las implicancias de esta variable.

Eventos adversos

Se observaron eventos adversos de cualquier grado asociados al tratamiento en 97% de los pacientes. Eventos adversos de grado 3 o más se observaron en 65% de los pacientes. Los eventos adversos de grado 3 o más que se presentaron con mayor frecuencia fueron neutropenia (13%), hipertensión (10%), anemia (6%),

trombocitopenia (6%) y diarrea (6%). La frecuencia de eventos adversos serios fue 32% y correspondieron mayormente a infecciones. Así, se reportaron infecciones en 68% de los participantes, de los cuales estas fueron de grado 3 o más en el 16%. Las infecciones más comunes fueron las del tracto respiratorio, las cuales ocurrieron en el 32% de los pacientes. Las infecciones de grado 3 o más fueron neumonía, infecciones del tracto respiratorio, celulitis, paroniquia, infección por aspergillus, orquitis, y abscesos prostáticos.

No se reportaron eventos de fibrilación atrial, hemorragia o exacerbaciones de IgM. Se observaron sangrados de grado 1 y 2 en 39% de los participantes, y hematomas en 23%.

El estudio por Dimopoulos et al., ayuda a responder a la pregunta PICO del presente dictamen en la medida en que evalúa el uso de ibrutinib en pacientes que han recibido una mediana de cuatro tratamientos previos, mientras que la población de interés de la pregunta PICO corresponde a aquellos pacientes que han recibido tres líneas de tratamiento. Así, el estudio reporta alta SG y SLP en la población estudiada. Asimismo, cualitativamente se observa un aumento modesto en hemoglobina. Sin embargo, nuevamente el diseño no controlado del ensayo no permite atribuir los efectos observados únicamente al uso del fármaco, por lo que el beneficio neto del mismo es aún incierto. Frente a esta incertidumbre sobre el beneficio de ibrutinib y en presencia de un perfil de seguridad que muestra altas frecuencias de eventos adversos serios, no es posible determinar si el beneficio es mayor que el riesgo.

V. DISCUSIÓN

En la actualidad, EsSalud cuenta con rituximab, dexametasona, ciclofosfamida, talidomida, vincristina, doxorubicina, fludarabina y prednisona para el tratamiento de MW/LLP, los cuales son utilizados mayormente en las siguientes combinaciones: rituximab, dexametasona y ciclofosfamida (DRC); talidomida, dexametasona y ciclofosfamida (CTD); y rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona (R-CHOP). A pesar de las altas tasas de respuesta con dichos esquemas de tratamiento, existe una proporción de pacientes cuya enfermedad progresa a pesar de su uso, por lo cual, en ellos se requieren otras alternativas. Frente a ello, los especialistas hematólogos han solicitado la evaluación de ibrutinib ya que consideran que este sería una alternativa para la población de interés.

A la fecha (setiembre 2017) no se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase III que evalúen la eficacia y seguridad de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con MW que han recibido tres líneas de tratamiento. En ausencia de dicho nivel de evidencia, se toman dos sub-estudios de ensayos clínicos de fase II y fase III publicados a la fecha sobre eficacia y seguridad de ibrutinib en pacientes con MW previamente tratados con al menos una línea de tratamiento, a manera de evidencia indirecta. Se incluyen además 2 GPC y una ETS.

Las GPC muestran recomendaciones homogéneas con respecto al uso de ibrutinib. Así, se tiene que tanto la GPC de NCCN como el documento de consenso de expertos del IWWM8 recomiendan a ibrutinib como una de las alternativas en pacientes con MW que han recibido tratamiento previo. Sin embargo, en ambos casos, la evidencia que respalda las recomendaciones es de bajo nivel correspondiente a ensayos no controlados, de etiqueta abierta y en un número limitado de pacientes.

Se identificó también una ETS de pCODR para CADTH sobre la cual pERC decide que ibrutinib no es costo-efectivo dentro del sistema de salud canadiense en pacientes con MW previamente tratados, por lo que su uso podría tener un impacto presupuestario substancial dentro de dicho sistema de salud. Esto es así debido a que existe aún incertidumbre con respecto al beneficio clínico del fármaco sobre variables de relevancia en la toma de decisiones como la SG, la SLP y la calidad de vida, en comparación con otras alternativas. Esto está en línea con la evidencia de bajo nivel existente a la fecha sobre la eficacia y seguridad de ibrutinib en pacientes con MW.

Finalmente se han publicado resultados de dos sub-análisis que surgen de ensayos clínicos que responden indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen ya que la población utilizada en ambos incluye a pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento, siendo la mediana entre 2 y 4 tratamientos previos, mientras que la población de interés de la pregunta PICO corresponde a aquellos pacientes que han recibido tres líneas de tratamiento. Uno de los ensayos es de fase II, no controlado, el segundo ensayo identificado es de fase III controlado por placebo; sin embargo, no se

han publicado los resultados de la comparación con placebo de dicho ECA de fase III, sino únicamente un análisis descriptivo de un solo brazo de estudio.

Así, se tiene que los ensayos no controlados reportan alta SG y SLP en las poblaciones estudiadas, aunque una alta SG es esperable de la historia natural de la MW ya que es una enfermedad indolente, lo cual por lo general quiere se refleja en una progresión lenta de la enfermedad. Adicionalmente, muestran aumentos modestos en los niveles de hemoglobina, en comparación con los valores basales. Sin embargo, ambos estudios carecen de grupo control, e incluso uno de ellos muestra únicamente estadística descriptiva. El diseño no controlado de los ensayos no permite atribuir los efectos observados únicamente al uso de ibrutinib, por lo que el beneficio neto del mismo es aún incierto. Frente a esta incertidumbre sobre el beneficio de ibrutinib y en presencia de un perfil de seguridad que muestra altas frecuencias de eventos adversos serios, no es posible determinar si el beneficio es mayor que el riesgo.

En conclusión, la evidencia no permite conocer el beneficio neto de ibrutinib, y frente a una alta frecuencia de eventos adversos serios, el balance riesgo-beneficio es aún incierto.

VI. CONCLUSIONES

- A la fecha (setiembre 2017) no se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados de fase III que evalúen la eficacia y seguridad de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con MW que han recibido tres líneas de tratamiento. Se toma evidencia indirecta y de menor nivel correspondiente a dos sub-estudios de ensayos clínicos de fase II y fase III en pacientes con MW tratados con al menos un tratamiento previo. Adicionalmente se presenta las recomendaciones de dos GPC internacionales y las conclusiones de una ETS de CADTH.
- Las GPC identificadas se encuentran actualizadas y presentan recomendaciones homogéneas con respecto al uso de ibrutinib. Así, se tiene que tanto la GPC de NCCN como el documento de consenso de expertos del IWWM8 recomiendan a ibrutinib como una de las alternativas en pacientes con MW que han recibido tratamiento previo. Sin embargo, en ambos casos, la evidencia que respalda las recomendaciones es de bajo nivel correspondiente a ensayos no controlados, de etiqueta abierta y en un número limitado de pacientes.
- CADTH considera que ibrutinib no es costo-efectivo dentro del sistema de salud canadiense en pacientes con MW previamente tratados, por lo que su uso podría tener un impacto presupuestario substancial en dicho servicio de salud. La decisión se basa en que existe aún incertidumbre con respecto al beneficio clínico del fármaco sobre variables de relevancia en la toma de decisiones como la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión y la calidad de vida, en comparación con otras alternativas.
- Se identificaron dos sub-estudios de ensayos clínicos los cuales presentaron resultados de un solo brazo de estudio y que responden indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen. Así, se tiene que los artículos reportan alta SG y SLP en la población estudiada, aunque la SG elevada es de esperarse en una condición que por lo general es de progresión lenta como la MW; y una mejoría modesta en los valores de hemoglobina. Sin embargo, estos resultados no permiten concluir respecto a un beneficio de ibrutinib ya que la ausencia de grupo control no permite atribuir los efectos observados al uso del medicamento. Frente a esta incertidumbre sobre el beneficio de ibrutinib y en presencia de un perfil de seguridad que muestra altas frecuencias de eventos adversos serios, no es posible determinar si el beneficio es mayor que el riesgo.

- La incertidumbre respecto al beneficio neto de ibrutinib y el balance riesgo-beneficio posiblemente podrá ser dilucidada en cuanto se publiquen los resultados del ensayo de fase III controlado por placebo que se encuentra en desarrollo.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido por lo menos tres líneas de tratamiento.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas mantenerse atentos a la publicación de los resultados del ECA de fase III iINNOVATE que pueda esclarecer el beneficio neto de ibrutinib en pacientes con MW refractaria, resistente o recurrente.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Advani, Ranjana H., Joseph J. Buggy, Jeff P. Sharman, Sonali M. Smith, Thomas E. Boyd, Barbara Grant, Kathryn S. Kolibaba, et al. 2013. "Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Has Significant Activity in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (1): 88–94. doi:10.1200/JCO.2012.42.7906.

Dimopoulos, Meletios A., Judith Trotman, Alessandra Tedeschi, Jeffrey V. Matous, David Macdonald, Constantine Tam, Olivier Tournilhac, et al. 2017. "Ibrutinib for Patients with Rituximab-Refractory Waldenström's Macroglobulinaemia (iNNOVATE): An Open-Label Substudy of an International, Multicentre, Phase 3 Trial." *The Lancet. Oncology* 18 (2): 241–50. doi:10.1016/S1470-2045(16)30632-5.

"Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products." 2017. Accessed August 28. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.

"European Medicines Agency - Find Medicine - Imbruvica." 2017. Accessed August 28. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

Fonseca, Rafael, and Suzanne Hayman. 2007. "Waldenström Macroglobulinaemia." *British Journal of Haematology* 138 (6): 700–720. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06724.x.

Furman, Richard R., Ying Luan, Elizabeth Bilotti, and Thorsten Graef. 2017. "Extended Follow-up with the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia." *Leukemia & Lymphoma* 58 (6): 1502–5. doi:10.1080/10428194.2016.1247957.

Groves, F. D., L. B. Travis, S. S. Devesa, L. A. Ries, and J. F. Fraumeni. 1998. "Waldenström's Macroglobulinemia: Incidence Patterns in the United States, 1988-1994." *Cancer* 82 (6): 1078–81.

"IETSI." 2017. Accessed August 28. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros.html.

"Imbruvica for Waldenström's Macroglobulinemia - Details | CADTH.ca." 2017. Accessed August 29. <https://www.cadth.ca/imbruvica-waldenstroms-macroglobulinemia-details>.

Leblond, Véronique, Efstathios Kastritis, Ranjana Advani, Stephen M. Ansell, Christian Buske, Jorge J. Castillo, Ramón García-Sanz, et al. 2016. "Treatment Recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia." *Blood* 128 (10): 1321–28. doi:10.1182/blood-2016-04-711234.

Marostica, Eleonora, Juthamas Sukbuntherng, David Loury, Jan de Jong, Xavier Woot de Trixhe, An Vermeulen, Giuseppe De Nicolao, et al. 2015. "Population Pharmacokinetic Model of Ibrutinib, a Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with

B Cell Malignancies." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 75 (1): 111–21. doi:10.1007/s00280-014-2617-3.

"NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." 2017. Accessed September 1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

Treon, Steven P., Christina K. Tripsas, Kirsten Meid, Diane Warren, Gaurav Varma, Rebecca Green, Kimon V. Argyropoulos, et al. 2015. "Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia." *The New England Journal of Medicine* 372 (15): 1430–40. doi:10.1056/NEJMoa1501548.

Wilson, Wyndham H., Ryan M. Young, Roland Schmitz, Yandan Yang, Stefania Pittaluga, George Wright, Chih-Jian Lih, et al. 2015. "Targeting B Cell Receptor Signaling with Ibrutinib in Diffuse Large B Cell Lymphoma." *Nature Medicine* 21 (8): 922–26. doi:10.1038/nm.3884.