



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. ° 012-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE IBRUTINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)/ LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS (LLP) EN PACIENTE ADULTO MAYOR FRÁGIL, NO TRIBUTARIO A QUIMIOINMUNOTERAPIA

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS 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

Abril, 2018



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección 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. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. José Luis Untama Flores – Médico hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.
6. Eduardo Iván Fernández Vértiz– Médico hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - 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 leucemia linfática crónica (LLC)/ linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) en paciente adulto mayor frágil, no tributario a quimioinmunoterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 012–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	Sociedad Americana de Oncología Clínica
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGP	Economic Guidance Panel
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	The European Society of Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FCR	Fludarabina, ciclofosfamida, y rituximab
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio o razón de riesgo instantáneo
IC	Intervalo de Confianza
LLC	Leucemia linfática crónica
LLP	Linfoma linfocítico de células pequeñas
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PaCE	Patient and Clinician Engagement
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
pERC	pCODR Expert Review Committee
SMC	Scottish Medicines Consortium
SLP	Sobrevida libre de progresión
SG	Sobrevida global

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: IBRUTINIB	9
III. METODOLOGÍA.....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
IV. RESULTADOS.....	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	17
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	17
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	19
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	21
V. DISCUSIÓN.....	26
VI. CONCLUSIONES.....	34
VII. RECOMENDACIÓN	36
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La epidemiología y generalidades de la leucemia linfática crónica(LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), se describe a detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Brevemente, en el Perú no existe data publicada con respecto a la frecuencia de esta enfermedad. No obstante, existen reportes locales donde se menciona una baja proporción de casos. Por otro lado, la edad promedio al momento de diagnóstico de esta neoplasia es de 70 años con una sobrevida global a los cinco años cercana al 80 %, la cual se ve disminuida en pacientes mayores de 75 años.
- En la actualidad el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el esquema de quimioinmunoterapia a base de fludarabina, ciclofosfamida, y rituximab (FCR), la cual es utilizada como primera línea de tratamiento para LLC/LLP. Sin embargo, el paciente adulto mayor frágil podría no ser tributario a dicho esquema de tratamiento, con lo cual surge la alternativa de clorambucil en monoterapia. No obstante, este no ha probado mejorar la sobrevida global en comparación con fludarabina sola, con lo cual surge la necesidad de evaluar otros medicamentos de primera línea que pudieran ser de beneficio para dichos pacientes.
- Así, el presente dictamen evalúa la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib para el tratamiento de LLC/LLP, en paciente adulto mayor frágil, no tributario a quimioinmunoterapia.
- En la actualidad dentro de la institución no se realiza una prueba para diferenciar a los pacientes que presentan o no la mutación TP53 o delección 17p, con lo cual el tratamiento brindando a los pacientes no es diferenciando según el estado de mutación. No obstante, la evidencia científica es presentada diferenciando la presencia o ausencia de la mutación TP53 o delección 17p. Es por ello que la población de la pregunta PICO del presente dictamen incluyó a toda la población en general, incluyendo pacientes con presencia o ausencia de la mutación TP53 o delección 17p. Con ello, se consideró toda la evidencia disponible para los pacientes con LLC/LLP en primera línea no tributarios a quimioinmunoterapia.
- Luego de una búsqueda sistemática y revisión de la evidencia en torno al uso de ibrutinib para LLC/LLP, se encontró que el objetivo del ensayo RESONATE-2 es el que se ajusta de manera más precisa con la pregunta PICO de interés del presente dictamen, es de notar que solo se incluyen a pacientes sin la mutación TP53 o la delección 17p. Asimismo, el RESONATE-2 es parte de la evidencia utilizada tanto en las guías de práctica clínica, como en una de las ETS incluidas en el presente documento. Así en dicho ensayo no se pudo estimar las medianas

de supervivencia global (SG) en el tiempo de duración del estudio. Si bien se observa que sí hubo una diferencia estadísticamente significativa en relación al hazard ratio (HR) de supervivencia libre de progresión (SLP) y SG, favoreciendo a ibrutinib, existen limitaciones importantes en relación a ambas medidas y desenlaces, tal como se describe de manera extensa en la discusión, con lo cual no se puede concluir que exista un beneficio en el uso de ibrutinib en relación a su perfil de eficacia.

- Adicionalmente, no existe un artículo donde se presente de manera detallada la evaluación y resultados del análisis de calidad de vida. Así, no ha sido posible hacer una valoración de la calidad y solidez de estos, más aún cuando se trata de un ensayo de etiqueta abierta donde existe un mayor riesgo de sesgo de resultados subjetivos, tal como lo es la calidad de vida. Por último, en el tiempo de seguimiento del ensayo se observó el doble de eventos adversos serios en el grupo de ibrutinib en comparación a clorambucil.
- Con todo lo mencionado, no queda claro que exista un beneficio del uso de ibrutinib en comparación a clorambucil en desenlaces de relevancia para el paciente. Más aun, no existen argumentos técnicos que permitan respaldar un beneficio neto en relación con el uso de ibrutinib, ya que el balance riesgo beneficio es incierto
- Adicional a toda la evidencia expuesta en los párrafos previos, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud existen otras alternativas de tratamiento las cuales también son alternativas de preferencia dentro de las guías internacionales, tales como el uso de clorambucil en combinación a un anti-CD20, como es el caso de rituximab.
- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI no aprueba el uso ibrutinib para el tratamiento de leucemia linfática crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), en paciente adulto mayor frágil, no tributario a quimioinmunoterapia.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib para el tratamiento de LLC/LLP, en paciente adulto mayor frágil, no tributario a quimioinmunoterapia. Se realiza esta evaluación a solicitud del médico hematólogo José Luis Untama Flores; a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Así, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, la Red Prestacional Rebagliati, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico ibrutinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Rebagliati:

P	Pacientes mayores de 65 años ECOG 2 o menos con diagnóstico reciente de leucemia linfocítica crónica que sean frágiles (por valoración geriátrica integral)
I	Ibrutinib 420 mg por día
C	Clorambucil, soporte transfusional
O	Tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión, sobrevida global.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con los médicos hematólogos José Luis Untama Flores y Eduardo Iván Fernández Vértiz, y representantes del equipo evaluador del IETSI-ESSALUD. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con la finalidad de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de 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:

P	Pacientes adultos mayor (> 65 años de edad) frágil, con diagnóstico de leucemia linfática crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) no tributario a quimioinmunoterapia ¹ .
I	Ibrutinib
C	Clorambucil más mejor terapia de soporte
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La epidemiología y generalidades de la LLC/LLP, se describe a detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-EsSalud 2017). Brevemente, en relación a Perú, no existe data publicada con respecto a la frecuencia de esta enfermedad. No obstante, existen reportes locales donde se menciona una baja prevalencia. Por otro lado, la edad promedio al momento de diagnóstico de esta neoplasia es de 70 años con una sobrevida global a los cinco años cercana al 80 %, la cual se ve disminuida en pacientes mayores de 75 años.

A diferencia del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, en donde se evaluó el uso de ibrutinib como tratamiento de LLC/LLP en pacientes adultos con recaída o refractarios luego de varias líneas de tratamiento, en el presente documento se realiza la evaluación del uso de ibrutinib como tratamiento de primera línea, específicamente en la población de paciente adulto mayor frágil no tributarios a quimioinmunoterapia. Según la literatura general revisada, el tratamiento de primera línea de elección para el paciente podría variar según la presencia o ausencia de la mutación TP53/ deleción 17p (del17p). Sin embargo, dentro de la institución no se realiza dicha prueba, con lo cual la primera línea de tratamiento no toma en consideración dicha característica. Por lo tanto, esta no ha sido tomada en cuenta al momento de realizar el presente documento. Es decir, este dictamen preliminar va dirigido para todos los pacientes adulto mayor frágil no tributarios a quimioterapia, más allá de la presencia o ausencia de la mutación.

En la actualidad el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el esquema de quimioinmunoterapia a base de fludarabina, ciclofosfamida, y rituximab (FCR), la cual es utilizada como tratamiento estándar de primera línea para LLC/LLP. Sin embargo,

¹ Se considera toda la población independiente de la presencia o ausencia de la mutación TP53 o deleción 17p

debido a que el paciente presenta fragilidad, estos no serían tributarios a dicho esquema de tratamiento, debido a la poca tolerancia frente a quimioterapia a base de análogos de purinas como la fludarabina, con lo cual surge la alternativa de clorambucil. Este último es un producto farmacéutico que se encuentra incluido dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, sin embargo, no ha probado mejorar la sobrevida global en comparación con fludarabina sola (B. F. Eichhorst et al. 2009), con lo cual surge la necesidad de evaluar otros productos farmacéuticos de primera línea que pudieran ser de beneficio para dichos pacientes.

Así, el presente dictamen evalúa la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib para el tratamiento de LLC/LLP, en paciente adulto mayor frágil, no tributario a quimioinmunoterapia.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: IBRUTINIB

En los Dictámenes Preliminares de evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 y N.° 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se describe a detalle el mecanismo de acción de ibrutinib. Brevemente, este es una molécula pequeña, inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), que se une de manera irreversible al residuo 481 de la BTK, así como a otros dominios que contienen un residuo de cisteína análogo. Así, este inhibe la proliferación de los linfocitos B acelerando la muerte de las células neoplásicas. Ibrutinib fue elaborado, patentado y comercializado originalmente por Pharmacyclics Inc y luego por el laboratorio Janssen de Johnson & Johnson, como Imbruvica®.

Ibrutinib cuenta con aprobación por la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés) y a European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de pacientes con LLC/LL. La dosis de uso indicada es de 420 mg una vez al día (i.e., tres cápsulas de 140 mg diarias). (“Label - 205552s017Ibl.Pdf” n.d.; “European Medicines Agency - Find Medicine - Imbruvica” n.d.).

En el Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) como Imbruvica en cápsulas de 140 mg. Con número de registro EE00836 y fecha de autorización hasta el 17 de marzo del 2020. El proveedor es la compañía JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A (Janssen).

Se tomó el costo referencia de Kairos Perú medicamentos (“K@iros Perú / Medicamentos » Precios » [Imbruvica]” n.d.). El costo de una cápsula de 140mg sería de 254.70 soles. Así, considerando la dosis diaria de tres cápsulas de 140 mg, el costo anual (365 días) del tratamiento sería de aproximadamente S/ 278,896.5 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib para el tratamiento de LLC/LLP, en paciente adulto mayor frágil, no tributario a quimioinmunoterapia. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE) y *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar otros estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación. Por otro lado, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la *Cochrane Group*, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), *The Scottish Medicines Consortium* (SMC), y *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH). Esta búsqueda se complementó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica y hematológica dentro de América y Europa, como *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *The American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y *The European Society of Medical Oncology* (ESMO), y *The American Society of Hematology* (ASH). Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron los mismos términos de búsqueda que en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, ya que éstos consideran de manera general la condición y el producto farmacéutico de interés.

- **Población según pregunta PICO:**
 - LLC/LLP
 - "Small Lymphocytic Lymphoma"
 - "Chronic Lymphocytic Leukemia"
 - "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]
- **Intervención:**
 - Ibrutinib
 - ibrutinib
 - PCI 32765
 - imbruvica

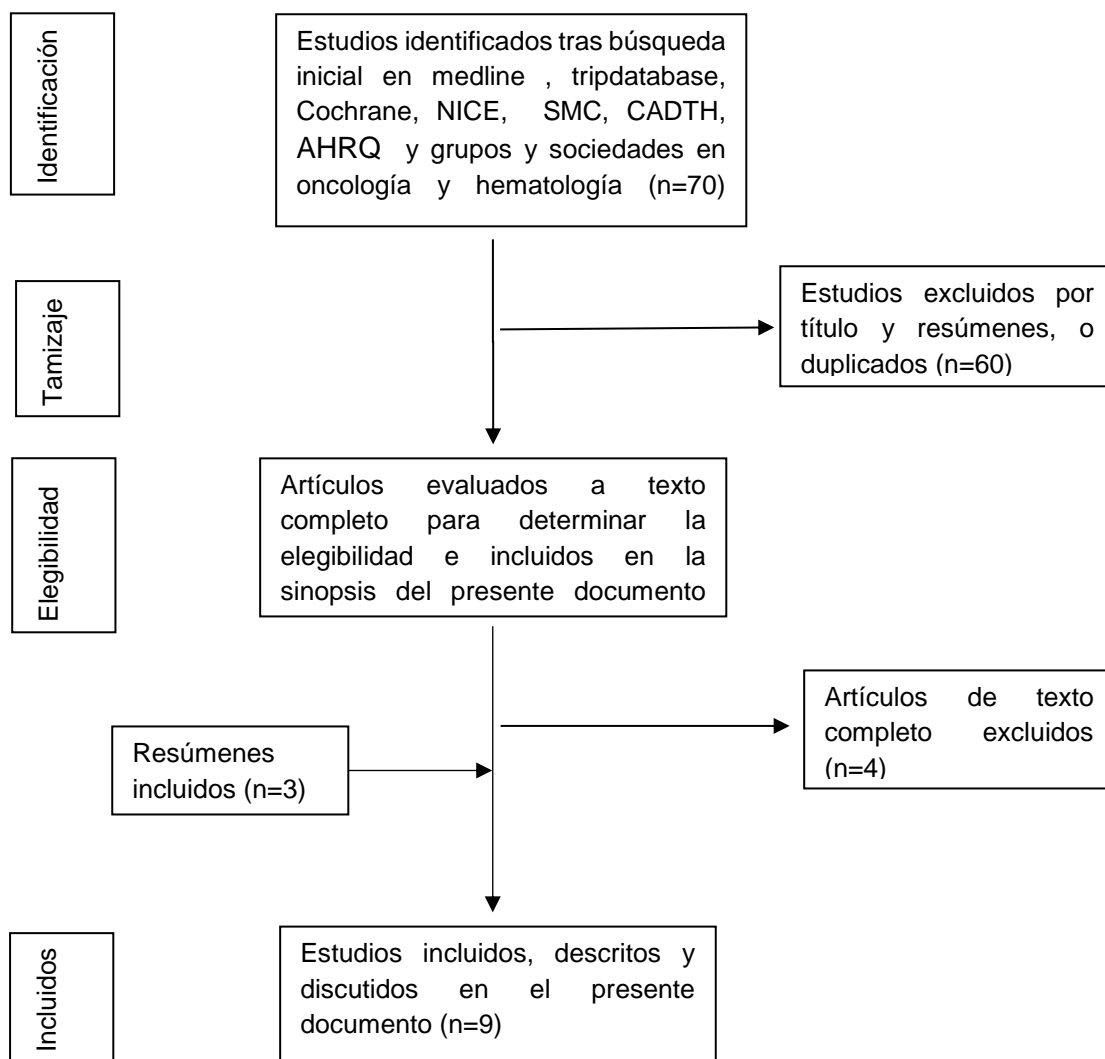
- **Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):**
 - Guidelines
 - clinical trial
 - systematic review
 - meta-analysis

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso de encontrar RS, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de dichas RS, para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas consideradas de referencia para la especialidad; y/o cuya metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta la actualidad para el sustento del uso de ibrutinib para el tratamiento de LLC/LLP, en paciente adulto mayor frágil, no tributario a quimioinmunoterapia. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

Guías Clínicas (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** – Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version 2.2018(National comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018).
- **European Society For Medical Oncology (ESMO)** – Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(B. Eichhorst et al. 2015).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)-** Ibrutinib (Imbruvica) for Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, 2016 (“Ibrutinib (Imbruvica) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia – PERC Final Recommendation” Nov 2016).
- **Scottish Medicines Consortium (SMC) Advice – Ibrutinib (Imbruvica)** “treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy, or in first line in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in patients unsuitable for chemo-immunotherapy” (“Ibrutinib (Imbruvica) CLL” n.d.).
- **National Institute for Health and Care excellence (NICE)** - Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with a 17p deletion or TP53 mutation(“Ibrutinib for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia and Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia with 17p Deletion or TP53 Mutation | Guidance and Guidelines | NICE” n.d.).

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación

- **Scottish Medicines Consortium (SMC) Advice** – Ibrutinib (Imbruvica) “As a single agent for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (who do not have 17p deletion or TP53 mutation”.

Esta ETS no ha sido incluida en la sección de descripción y evaluación de evidencia del presente dictamen debido que aún no existe un documento de evaluación per se. Sin embargo, en la página de SMC se menciona que, a la fecha, debido a que la compañía farmacéutica que posea la autorización de comercialización (Janssen) aún no ha presentado una solicitud para que el uso de ibrutinib sea evaluado en los pacientes que no han sido tratados previamente y no presentan la mutación TP53 o delección 17p, SMC no puede recomendar el uso dentro del servicio de salud de Escocia.

- **National Institute for Health and Care excellence (NICE)** - Ibrutinib for untreated chronic lymphocytic leukaemia without a 17p deletion or TP53 mutation.

Esta ETS no ha sido incluida en la sección de descripción y evaluación de evidencia del presente dictamen debido que aún no existe un documento de evaluación per se. Así, en la página de NICE se menciona que a la fecha no es posible hacer una recomendación en torno al uso de ibrutinib en la población de LLC no tratada previamente sin mutación TP53 o delección 17p debido a que la compañía farmacéutica que posea la autorización de comercialización (Janssen) aún no ha presentado evidencia para ser evaluada en dicha población.

Revisiones sistemáticas:

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Xu et al., 2017** - Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis.

No se incluyó esta revisión sistemática con metaanálisis debido a que el único ensayo incluido que evaluaba ibrutinib fue el RASONATE-2, cuyos resultados publicados por Burger et al., 2015 ya se encuentran incluidos como evidencia central del presente documento.

Ensayos Clínicos (EC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Burger et al., 2015** - Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia(Burger et al. 2015).

Resúmenes de conferencias y congresos, y/o literatura sugerida por especialistas

- **Kipps. et al 2016** - Analysis of Quality of Life and Wellbeing from the Randomized Phase 3 Study of Ibrutinib Versus Chlorambucil in Older Patients with Treatment-naïve CLL (RESONATE-2™)(Kipps et al. 2016).
- **Ghia et al., 2016** - Improvement in quality of life and well-being in older patients with treatment-naïve (tn) cl: results from the randomized phase 3 study of ibrutinib (ibr) versus chlorambucil (clb) (resonate-2(tm))(Ghia et al. 2016).
- **Barr et al., 2016** - Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib as First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia(Barr et al. 2016).

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Byrd et al., 2014** - Ibrutinib versus ofatumumab un previously treated chronic lymphoid leukemia.

No se incluyó este artículo debido a que se presentan los resultados del ensayo RESONATE el cual tuvo como objetivo evaluar el uso de ibrutinib en pacientes con recaídas o refractarios a tratamiento previo. Así en este ensayo solo se incluye a pacientes que habían recibido por lo menos un tratamiento previo. Adicionalmente, el comparador fue ofatumumab, el cual no es un estándar de primera línea de tratamiento dentro de institución y por lo tanto difiere al comparador de interés de la pregunta PICO.

- **Langerbeins et al., 2015** - The CLL12 trial protocol: a placebo-controlled double-blind Phase III study of ibrutinib in the treatment of early-stage chronic lymphocytic leukemia patients with risk of early disease progression.

Este estudio incluye pacientes asintomáticos cuyo estándar de tratamiento es solo la observación. Por lo tanto, tampoco se ajusta a la población ni comparador de la pregunta PICO de interés.

- **Farooqui et al., 2015** - Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial.

Este estudio incluyó a una proporción de pacientes (35 del total de 51 pacientes) que no había recibido tratamiento previo. Sin embargo, existe una gran proporción que si había recibido tratamiento previo. Adicionalmente, este estudio no presenta un brazo comparador.

- **O'Brien et al., 2014** - Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial.

No se incluyó por ser un ensayo en un estado muy inicial con lo responde al objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de ibrutinib. Asimismo, no presenta un número adecuado de pacientes, ni brazo comparador.

LITERATURA SUGERIDA POR ESPECIALISTAS

- **Singh et al., 2017**- Impact of novel agents on patient-relevant outcomes in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia who are not eligible for fludarabine-based therapy(Singh et al. 2017).

No se incluyó ya que se considera que este artículo no presenta nueva información o información de relevancia, a la ya incluida en dictamen preliminar de interés. Debido a que la única información incluida en este artículo con relación al uso de ibrutinib en primera línea es la proveniente del ensayo RESONATE-2, cuyos resultados son la evidencia principal del presente dictamen. Asimismo, se observa que toda la información en relación a calidad de vida incluida en este artículo proviene de resúmenes de congresos o conferencias, de las cuales dos ya han sido incluidas en la sección de resultados del presente dictamen y cuyas limitaciones son descritas tanto en la sección de descripción y evaluación de la evidencia, como en la de discusión.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) –Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version 2.2018

Esta guía hace sus recomendaciones de acuerdo a la presencia o ausencia de la mutación TP53/ deleción (17p). Así en las recomendaciones para los pacientes que no presentan la mutación y presentan fragilidad con comorbilidad significativa, dentro de las opciones preferidas propuestas, se menciona ibrutinib (categoría 1) y rituximab más clorambucil (2A). Las opciones preferidas de manera general son intervenciones que se basan en eficacia, seguridad, y evidencia consideradas superior por el panel de NCCN, y en algunos casos donde también se ha considerado que son asequibles. Adicionalmente y de manera más específica, la categoría 1 se basa en evidencia considerada de alto nivel por NCCN, donde además existe un conceso uniforme por parte de su panel de que la intervención es apropiada. La categoría 2A se basa en evidencia considerada de bajo nivel por NCCN, pero con conceso uniforme por parte de su panel de que la intervención es apropiada.

Por otro lado, dentro de las alternativas mencionadas en otros regímenes recomendados, se incluye rituximab (categoría 3), clorambucil en monoterapia (categoría 3), y altas dosis de metilprednisona más rituximab (categoría 2B). Las alternativas consideradas como “otros regímenes recomendados” de manera general se consideran intervenciones que puede ser menos eficaces, más tóxicas, basadas en evidencia menos madura, o menos asequibles en comparación a otras alternativas con desenlaces similares. Adicionalmente y de manera más específica, la categoría 3 se basa en cualquier nivel de evidencia y existe un desacuerdo importante por parte del panel de NCCN en relación a si la intervención es apropiada, la categoría 2B se basa en bajo nivel de evidencia según NCCN, pero existe consenso por parte del panel de que la intervención es apropiada.

De igual manera para los pacientes de 65 años o más que presentan comorbilidades, dentro de las alternativas propuestas, se mencionan las mismas opciones que las descritas previamente y con el mismo nivel de evidencia correspondiente a cada recomendación. Por otro lado, para pacientes que sí presentan la mutación no se hace una subdivisión por edad o comorbilidades y solo se menciona ibrutinib como régimen de preferencia de primera línea, y altas dosis de metilprednisona mas rituximab como una de las alternativas de otros regímenes recomendados. Ambas recomendaciones con categoría de evidencia y consenso 2A, la cual como se menciona previamente se

basa en evidencia considerada de bajo nivel por NCCN, pero con consenso uniforme por parte de su panel de que la intervención es apropiada.

La metodología de esta guía, tomando en cuenta las características consideradas en el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II, se describen de manera detallada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 051-SDEPFyOTSDETS-IETSI-2017. Brevemente, se menciona de manera general que la búsqueda de la evidencia se realizó utilizando el motor de búsqueda PubMed, en dicha búsqueda se priorizó ensayos clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de validación. Asimismo, se menciona que la evidencia incluida fue seleccionada por el panel revisor de NCCN y las versiones actualizadas de la guía pueden incluir artículos adicionales que hayan sido considerados apropiados, así como la discusión correspondiente de dicha actualización por parte del panel. Es de notar que dentro de la declaración de conflicto de interés de los miembros del panel elaborador de esta guía se encuentran miembros que presentan conflicto de interés con Janssen, la compañía farmacéutica desarrolladora de ibrutinib. Por último, la recomendación de uso de ibrutinib se basa en los resultados publicados por Burger et al., 2015, Byrd et al., 2014, Byrid et al., 2015, O'brien et al., 2016. De los cuales, solo el artículo de Burger et al., 2015 incluye a la población de interés del presente dictamen y, por lo tanto, se describe a detalle en la sección de ensayos clínicos del presente documento.

European Society For Medical Oncology (ESMO) – Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Como primera línea de tratamiento en pacientes sin mutación TP53/ deleción (17p) con comorbilidades y usualmente mayores se recomienda como tratamiento estándar la combinación de clorambucil con algún anticuerpo anti-CD20 (I, A), dentro de los cuales se incluye rituximab. Tanto clorambucil como rituximab se encuentran incluidos dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. La gradación (I, A) quiere decir que la evidencia viene de por lo menos un ensayo clínico aleatorizado grande de buena calidad metodológica o de un metaanálisis bien hecho y basado en ensayos clínicos aleatorizados sin heterogeneidad, con fuerte evidencia de eficacia y un beneficio clínico substancial por lo tanto es fuertemente recomendada. Por otro lado, para pacientes con la mutación TP53/ deleción (17p) se recomienda un inhibidor innovador dentro de los cuales se incluye ibrutinib (V, A). La gradación (V, A) quiere decir que la evidencia se basa en estudios sin grupo control, reporte de casos u opinión de expertos, aunque con fuerte evidencia de eficacia y un beneficio clínico substancial por lo tanto es fuertemente recomendada. En la versión online actualizada de esta guía de junio del 2017, se menciona que para pacientes con la mutación y al presentar un pobre pronóstico con FCR, se recomienda ibrutinib como tratamiento de primera línea (V, A).

La metodología de esta guía, tomando en cuenta las características consideradas en el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II, se describen de manera detallada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 058-SDEPFyOTSDETS-IETSI-2017. Brevemente, se menciona de manera muy general que la selección de estudios y recomendaciones incluidas está en lineamiento con los estándares operacionales de desarrollo de guías de práctica clínica de ESMO, donde la literatura incluida es seleccionada por expertos. Adicionalmente, se menciona que los niveles de evidencia y grados de recomendación se basan en el sistema de gradación de la sociedad de enfermedades infecciosas del sistema de salud pública de Estados Unidos de América. Es de notar que a pesar que los estándares operacionales generales del desarrollo de las guías se encuentran publicados en la página web, cada guía en particular no menciona dentro de su metodología los criterios de inclusión y exclusión de la evidencia considerada, ni describe los métodos usados para evaluar el riesgo de sesgo. Es de notar que al igual que en la guía NCCN, dentro de la sección de conflicto de interés de la publicación de la guía se menciona que algunos de los autores presentan conflicto de interés con Janssen, la compañía farmacéutica desarrolladora de ibrutinib. La recomendación de uso de ibrutinib se basa en los resultados del ensayo publicados por Byrd et al., 2014. Es de notar que la población de estudio de este ensayo no encaja con la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen, ya que esta incluye solo a pacientes que hayan recibido tratamiento previo.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)- Ibrutinib (Imbruvica) for Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, 2016

El comité de revisores expertos del pCODR o *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pERC, por sus siglas en inglés) de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) decidió recomendar ibrutinib luego de evaluar su uso en pacientes con LLC/LLP no tratados previamente para quienes los tratamientos a base de fludarabina se consideran inapropiados. Sin embargo, esta recomendación es condicional a la mejora de la costo-efectividad hasta que esta se considere aceptable. El tratamiento debe darse a pacientes con un estado de funcionalidad bueno, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Así, pERC menciona que esta recomendación se realizó luego de observar los resultados de eficacia y seguridad de ibrutinib en comparación con clorambucil, en relación a ellos el pERC menciona que ibrutinib probó un beneficio clínico neto global, con respecto a la sobrevida libre de progresión, la sobrevida global, y la calidad de vida, con un perfil de eventos adversos moderado pero manejable. Los resultados evaluados por el pERC provienen principalmente del ensayo de fase III RESONATE-2, cuyos

resultados principales han sido publicados por Burger et al., 2015 y los cuales son descritos y discutidos más adelante en el presente dictamen. No obstante, el beneficio clínico neto que pERC menciona en relación al uso de ibrutinib frente a clorambucil, pERC considera que no existe evidencia robusta directa o indirecta de ibrutinib en relación a los actuales estándares de tratamiento dentro de su sistema de salud (que no incluyen clorambucil). Finalmente, el panel de orientación económica de pERC (EGP, por sus siglas en inglés) evaluó los análisis de costo-utilidad y costo-efectividad, concluyendo que ibrutinib no es un tratamiento costo-efectivo comparado con clorambucil y que el financiamiento de ibrutinib tendría un potencial impacto en el presupuesto del sistema de salud de Canadá.

Scottish Medicines Consortium (SMC) Advice – Ibrutinib (Imbruvica) “treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy, or in first line in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in patients unsuitable for chemo-immunotherapy”

Esta ETS evaluó el uso de ibrutinib para pacientes con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo o como tratamiento de primera línea en pacientes con presencia de mutación TP53 o deleción 17p no tributarios a quimioinmunoterapia. Así, luego de evaluar la evidencia en relación a dicha población decidió aprobar su uso restringiéndolo solo a pacientes que presentaran dicha mutación o deleción y no fuesen tributarios a quimioterapia.

Es de notar que a pesar de que la población de evaluación de SMC incluye a pacientes que no han utilizado tratamiento previo con mutación TP53 o deleción 17p no tributarios a quimioinmunoterapia, la evidencia principal incluye los resultados del ensayo RESONATE² publicados por Byrd et al., 2014 los cuales solo incluyen pacientes que han recibido tratamiento previo, y un ensayo de fase II sin grupo comparador en el cual del total de 51 pacientes incluidos solo 35 no habían recibido tratamiento previo, dichos resultados han sido descritos por Farooqui et al., 2015. Ambos artículos, tanto el de Byrd et al., 2014 como el de Farooqui et al., 2015, no han sido considerados dentro de la evidencia del presente dictamen por no cumplir con los criterios de elegibilidad o no permitir responder la pregunta PICO de interés. Además, la evaluación de este fármaco se hizo bajo el proceso de *end of life and orphan medicine*³, en el cual se le da especial relevancia al *Patient and Clinician Engagement (PaCE)*, donde se toma en cuenta las opiniones y puntos de vista de un conjunto de pacientes y médicos especialistas. Por último, se incluyó un descuento confidencial a través del esquema de acceso al paciente el cual mejora la costo-efectividad de ibrutinib.

² Diferenciar del RESONATE-2.

³ Se considera que es una medicina para el final de la vida (*end of life*) es aquella utilizada para tratar una condición cuyo estadio clínico usualmente llevaría a la muerte dentro de un periodo de tres años con los tratamientos actualmente utilizados. Por otro lado, una medicina huérfana es aquella medicina que se le ha otorgado el estado de huérfana (i.e., utilizada para tratar una condición que afecta a menos de 2500 personas de una población de 5 millones) o una medicina para tratar una población de tamaño equivalente a pesar de que no haya sido designada como huérfana.

National Institute for Health and Care excellence (NICE) - Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with a 17p deletion or TP53 mutation

En esta ETS , al igual que la evaluación realizada por SMC y descrita previamente, se evaluó el uso de ibrutinib para pacientes con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo o como tratamiento de primera línea en pacientes con presencia de mutación TP53 o delección 17p no tributarios a quimioinmunoterapia, decidiendo recomendar su uso dentro de la autorización comercial de ibrutinib como una opción de tratamiento para pacientes con LLC que hayan recibido por lo menos un tratamiento previo o que presenten la mutación TP53 o delección 17p no tributarios a quimioinmunoterapia, solo cuando la compañía ofrezca ibrutinib al precio pactado en el esquema de tratamiento al paciente, en el cual se realiza un descuento confidencial del costo del medicamento. Es de notar que ibrutinib se encuentra dentro de los rangos considerados costo-efectivo para el servicio de salud del Reino Unido cuando este cumple con los criterios de tratamiento de fin de la vida *end of life*⁴ y luego de haberse considerado el descuento a través del esquema de acceso al paciente tanto de ibrutinib como de idelalisib, siendo este último parte del esquema de comparación dentro del servicio de salud del Reino Unido.

La evidencia detrás de la recomendación dada por el comité de NICE se basa principalmente en los resultados del ensayo RESONATE, publicados por Byrd et al., 2014, el cual no incluye la población de interés del presente dictamen (pacientes no tratados previamente). Sin embargo, el comité de NICE consideró que ausencia de evidencia para esta población los resultados obtenidos en la población previamente tratada podrían tomarse en cuenta teniendo siempre en consideración que estos presentan incertidumbre. Asimismo, también menciona los resultados prestando por Farooqui et al., 2015, señalando que la compañía farmacéutica no utilizó los resultados de los pacientes no tratados previamente (n=35) incluidos en dicho ensayo de fase II para estimar la eficacia clínica de ibrutinib en los pacientes no tratados previamente.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Burger et al., 2015 Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia

Ensayo clínico aleatorizado fase III, etiqueta abierta (RESONATE-2). El objetivo fue evaluar el uso de ibrutinib en comparación con clorambucil en pacientes mayores con LLC/LLP que no hubieran recibido tratamiento previo.

⁴ Tratamientos que extiendan la vida aproximadamente tres meses adicionales en pacientes que cumplan el criterio de una expectativa de vida corta, pacientes con CLL que vivan normalmente menos de 24 meses.

Se menciona dentro de las características principales de selección de pacientes, que se incluyeron a aquellos que tuvieran 65 años a más y que no hubiera sido tratados previamente para LLP/LLP. Adicionalmente, los pacientes seleccionados presentaban un ECOG 0-2, un conteo de neutrófilos de 1000 por mm³, un conteo de plaquetas de 50,000 o más por mm³, y funciones renales y hepáticas adecuadas. Por último, se excluyeron a pacientes con mutación del(17p). Así, se aleatorizó a un total de 269 pacientes a una razón de 1:1 a recibir ibrutinib 240 mg diarios y a clorambucil 0.5 mg (máximo 0.8 mg) por kilogramo de peso en los días 1, 15 y 28 de cada ciclo, ambos hasta progresión de enfermedad o presencia de eventos adversos inaceptables. La mediana de seguimiento hasta de 18.4 meses. Se evaluó respuesta del tratamiento cada cuatro semanas hasta progresión de la enfermedad o cierre administrativo del estudio. Los pacientes que presentaban progresión según el comité revisor independiente fueron enrolados en un estudio de seguimiento en el cual se les brindó una segunda línea de tratamiento a discreción del investigador, dentro de las opciones de tratamientos se consideró ibrutinib a aquellos pacientes que hubieran recibido previamente clorambucil. Adicionalmente, los pacientes fueron monitoreados cada dos semanas durante el primer y segundo ciclo, cada cuatro semanas durante el tercer y décimo segundo ciclo, y cada ocho semanas desde el décimo tercer ciclo.

El desenlace principal de este ensayo fue la sobrevida libre de progresión y por lo tanto el estudio fue diseñado para poder detectar diferencias en relación a dicho desenlace. Así, se calculó que era necesario un total de 81 eventos de progresión o muerte para tener un poder de 85 % de detectar una razón de riesgo relativo (HR de 0.50). Se consideró un nivel de significancia de una cola (0.025) en la prueba de Log-rank. Adicionalmente, se consideró un test cerrado jerárquico, en el cual se consideró el desenlace primario y luego los desenlaces secundarios en orden como se muestra a continuación: tasa de respuesta objetiva, sobrevida global, mejora hematológica sostenida.

Sobrevida global (SG)

Se analizó utilizando la prueba de Log-rank de dos colas no estratificado. No se alcanzó la mediana de SG para ningún de los grupos y por lo tanto no se puede estimar intervalos de confianza ni evaluar si es que hubo o no una diferencia estadísticamente significativa. Se menciona que a los 24 meses se observó que en el grupo de ibrutinib el 98 % de los pacientes seguían vivos y en el grupo de clorambucil el 85 % pacientes seguían vivos. Se estimó con un HR de 0.16; IC 95 % 0.05 - 0.56; valor p de log Rank test = 0.001).

Sobrevida libre de progresión (SLP)

Se realizó el análisis usando la prueba de Log-rank de dos colas estratificado según las características por las cuales se aleatorizó.

Se menciona que se alcanzó una SLP significativamente mayor para el grupo de ibrutinib en comparación al grupo de clorambucil. Con una mediana de SLP de 18.9

meses para el grupo de clorambucil y una mediana de SLP para el grupo de ibrutinib no alcanzada en el tiempo de seguimiento. Debido a que no se alcanzó la mediana de SLP para el grupo de ibrutinib no se pueden estimar los intervalos de confianza y por lo tanto no se puede saber si la diferencia de las medianas fue estadísticamente significativa. El HR fue de 0.16; IC 95% 0.09 - 0.28; valor p de Log-Rank test <0.001). Además, se menciona que a los 18 meses de iniciado el tratamiento la SLP fue de 90 % en el grupo de ibrutinib versus 52 % en el grupo de clorambucil. Se observó consistencia en los análisis por sub-grupo incluyendo a los pacientes con mutación y peor ECOG. Los resultados descritos se refieren a los evaluados por el comité revisor independiente.

Calidad de vida

No se reporta.

Eventos adversos

El tiempo de exposición fue mayor en el grupo de ibrutinib que en el de clorambucil (media de 17.4 vs 7.1 meses). En relación a los eventos adversos más comunes (en 15% o más de los pacientes). Se presentó diarrea en el 42 % del grupo de ibrutinib y un 4 % fue considerada de grado 3 de severidad. De los nueve eventos adversos más comunes de cualquier grado la diarrea, la tos, el edema periférico el ojo seco, y la artralgia fueron más frecuentes en el grupo de ibrutinib; mientras que la fatiga, la náusea la neutropenia y el vómito fueron más frecuentes en el grupo de clorambucil. En relación a los 17 eventos adversos de grado de severidad 3 o más hubo una mayor frecuencia en el grupo de ibrutinib en la mayoría a excepción de neutropenia, anemia, trombocitopenia y fatiga; las cuales se presentaron en mayor frecuencia en el grupo de clorambucil. En relación a los eventos adversos serios estos presentaron en mayor frecuencia para el grupo de ibrutinib, con un total de 14 eventos en comparación a 7 en el grupo de clorambucil.

Kipps., et al 2016- Analysis of Quality of Life and Wellbeing from the Randomized Phase 3 Study of Ibrutinib Versus Chlorambucil in Older Patients with Treatment-naïve CLL (RESONATE-2™)

Ghia et al., 2016- Improvement in quality of life and well-being in older patients with treatment-naïve (tn) cll: results from the randomized phase 3 study of ibrutinib (ibr) versus chlorambucil (clb) (resonate-2(tm))

Ambos documentos son resúmenes de los resultados de la evaluación de la calidad de vida del ensayo RESONATE-2. Ambos resúmenes comparten los mismos autores del artículo de Burger et al., 2015. Los cuales han sido financiados por la empresa desarrolladora de ibrutinib.

Brevemente, en ambos resúmenes se menciona que la calidad de vida usando los cuestionarios de FACIT-fatiga y *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30. La mediana de edad de los pacientes fue de 73 años y el 69 % tenía comorbilidades. En relación al cuestionario FACIT-fatiga se observa una mejora estadísticamente significativa en el tiempo en el grupo de ibrutinib en comparación al grupo de clorambucil ($p=0.0004$) y en relación al cuestionario de salud global QLQ-C30 se observa una mejora estadísticamente significativa en el grupo de ibrutinib tomando en cuenta las medidas repetidas ($p=0.0002$).

Sin embargo, a la fecha no se ha identificado un artículo final con el detalle de los análisis estadísticos empleados y resultados completos obtenidos, con lo cual no se puede hacer una mayor valoración de la validez y la calidad de la información presentada. Asimismo, la presentación de estos resultados aún no ha pasado por un proceso de publicación en una revista de revisión por pares, en el cual se presenta información suficiente para asegurar la transparencia y poder hacer una lectura crítica, a diferencia de los resúmenes de congresos o conferencias, los cuales no pasan por un proceso de revisión por pares.

LITERATURA SUGERIDA POR MÉDICOS ESPECIALISTAS

Barr et al., 2016- Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib as First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia

En este documento se publica información actualizada del ensayo RESONATE-2. Sin embargo, solo se presenta a manera de resumen. A la fecha no se ha identificado un artículo científico donde se presenten los resultados actualizados. Así, en este resumen se menciona que luego de una mediana de tiempo de 28.6 se sigue observado una diferencia estadísticamente significativa en relación al riesgo instantáneo de progresión del grupo de ibrutinib en comparación al de clorambucil (HR: 0.121; IC 95 % 0.074-0.198; $P<0.0001$). Con respecto a la sobrevida global, se menciona una tasa de sobrevida a los dos años de 95 % y 84 % en el grupo de ibrutinib y clorambucil, respectivamente. En relación a la seguridad los autores del resumen concluyen que esta es manejable en el tiempo, donde un 79 % de la población mayor continua con el uso de ibrutinib a diario. No obstante, se menciona que la razón más común para discontinuar con ibrutinib se debió a presencia de eventos adversos (12 %) siendo más frecuente en el primer año de tratamiento. No se puede hacer un mayor análisis de la eficacia y la seguridad de lo mencionado por los autores del resumen, ya que la información presentada es escasa. Asimismo, tal como se menciona en la crítica de los resúmenes descritos previamente donde se presentan resultados de la calidad de vida, la información reportada aún no ha pasado por un proceso de publicación en una revista de revisión por pares. Por lo tanto, aún no se cuenta con la información mínima

necesaria ni una revisión por pares, los cuales permiten asegurar un primer estándar mínimo de calidad de la información presentada, la cual pueda ser sometida a una evaluación por parte del equipo técnico del IETSI.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión con relación a la evidencia disponible hasta marzo del 2018 con respecto al uso de ibrutinib para el tratamiento de LLC/LLP, en paciente adulto mayor frágil, no tributario a quimioinmunoterapia. Así, se identificaron dos GPC, tres ETS, y un ensayo clínico de fase III. El ensayo RESONATE-2 (en pacientes sin la mutación TP53 o delección 17p), cuyos resultados principales se encuentran descritos en el artículo de Burger et al., 2015. Adicionalmente, y como evidencia sugerida por los especialistas, se incluyeron resultados adicionales parcialmente descritos en resúmenes de congresos y conferencias: dos resúmenes donde se reportan resultados parciales de la calidad de vida (i.e., Kipps et al., 2016, Ghia et al., 2016) y un resumen donde se presenta la actualización de los resultados del ensayo RESONATE-2 (i.e., Barr et al., 2016). Es de notar que los resultados del ensayo RESONATE-2 son la evidencia principal del presente dictamen y son parte de la evidencia utilizada tanto en las guías de práctica clínica, como en una de las ETS incluidas en el presente documento.

En relación al tratamiento de LLC/LLP se observa, tanto en las guías como en las ETS identificadas y en la literatura consultada, que este se encuentra dividido según la presencia o ausencia de la mutación TP53 o la delección 17p. Sin embargo, dentro de la institución no se realiza de manera estándar una evaluación del estado de la mutación en los pacientes con LLC/LLP. Por lo tanto, la pregunta PICO del presente documento incluye de manera general a ambos pacientes, resaltando que la población de interés es el adulto mayor frágil. Esta última característica es de especial relevancia, ya que por ello dichos pacientes no serían tributarios al tratamiento de primera línea estándar de quimioinmunoterapia FCR, el cual está incluido dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Así, con respecto a las GPC incluidas, las dos guías (i.e., NCCN y ESMO) mencionan el uso de ibrutinib dentro de sus recomendaciones para los pacientes que presentan la mutación o delección. En el caso de los pacientes que no presentan la mutación o delección, son adultos mayores y presentan comorbilidades o fragilidad, ambas guías mencionan el uso de clorambucil en combinación con un anti-CD20. Dentro de las alternativas de antiCD20 propuestas, dentro de Petitorio Farmacológico de EsSalud se encuentra rituximab. La recomendación de uso de clorambucil más un anti-CD20 de manera general esta gradada por ESMO con el mayor nivel de evidencia y es fuertemente recomendada. Adicionalmente, la guía de NCCN a parte de mencionar el uso de clorambucil más un anti-CD20, también menciona el uso de ibrutinib como una opción para los pacientes sin la mutación o delección, adulto mayor con comorbilidades o frágil. Es de notar que la NCCN considera la evidencia detrás del uso de ibrutinib de mayor nivel que la del uso de clorambucil más rituximab. Por último, clorambucil en monoterapia también es considerado como una alternativa de tratamiento adicional dentro de la guía de NCCN, pero esta tiene un grado de recomendación bastante bajo, ya que más allá del nivel de la evidencia no hay un conceso dentro de los panelistas de

que la intervención sea apropiada. Por último, es de notar que la guía de NCCN incluye dentro de sus referencias, con respecto a la recomendación de ibrutinib, el artículo de Burger et al., 2015 (RESONATE-2), el cual es la evidencia central del presente dictamen en relación con la población de interés de la pregunta PICO, mientras que la guía de ESMO no considera el artículo de Burger et al., dentro de sus referencias bibliográficas. Finalmente, en ambas guías se menciona que algunos miembros del panel presentan conflicto de interés con la compañía farmacéutica Janssen, la cual comercializa ibrutinib, con lo cual se podría incrementar el riesgo de sesgo en las recomendaciones dadas (i.e., sesgo de financiamiento).

En relación con las ETS, se incluyen las realizadas por CADTH, NICE, y el SMC *advice*. Así, la evaluación del CADTH consideró los resultados del ensayo RESONATE-2 (en pacientes sin la mutación o delección), decidiendo aprobar el uso de ibrutinib como tratamiento de primera línea en pacientes en quienes la fludarabina no se considera apropiada, condicionado a que se mejore la costo-efectividad del tratamiento hasta que este llegue a ser aceptable para el sistema de salud de Canadá. Por otro lado, tanto NICE como SMC no cuentan aún con un documento de evaluación del uso de ibrutinib como tratamiento en pacientes en primera línea sin mutación o delección. Sin embargo, ambas agencias cuentan con evaluaciones cuya parte de su población objetivo incluyó pacientes que no habían sido tratados previamente y presentaban la mutación o delección. En estas dos últimas evaluaciones también se incluye a población previamente tratada. Así la evidencia evaluada por NICE incluyó los resultados del ensayo RESONATE (diferenciar de RESONATE-2), el cual es parte de la evidencia central del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, ya que esta tuvo como objetivo evaluar ibrutinib en población refractaria a tratamiento estándar de primera línea. Con ello, NICE menciona que no existe evidencia en relación a pacientes que no hubieran recibido tratamiento previo y presentaran la mutación TP53 o delección 17p y que, debido a la ausencia de evidencia para dichos pacientes, consideran que los resultados del RESONATE pueden ser extrapolados. Finalmente, condiciona la aprobación de uso de ibrutinib a que se realice un descuento del costo del producto farmacéutico a través del esquema de acceso al paciente. Adicionalmente, la evaluación de uso de ibrutinib por NICE fue realizada bajo los criterios de *end of life*, en el cual se considera un umbral de voluntad de pago mayor al que normalmente se utiliza para la evaluación de la costo-efectividad.

Por su parte, el SMC *advice*, también aprueba el uso de ibrutinib siempre y cuando haya un descuento en el costo y también realiza la evaluación bajo condiciones de tratamiento para medicinas de *end of life* y huérfanas dentro de las cuales se tienen consideraciones adicionales a las del procedimiento estándar. Por último, dentro de la evidencia considerada por SMC también se incluye los resultados del RESONATE y adicionalmente lo de Farooqui et al., 2015. En este último, se publicaron los resultados de un ensayo de fase II sin brazo comparador en el cual se incluyó una proporción de pacientes que no habían recibido tratamiento previo (n=35). Este último artículo no es

considerado dentro del presente documento debido precisamente a su diseño, el cual no presenta brazo comparador y solo una subpoblación incluida no ha recibido tratamiento previo.

Así, en las tres ETS, a pesar de tener poblaciones objetivo heterogéneas, se puede observar que la aprobación queda sujeta a un descuento confidencial por parte de la compañía comercializadora en relación al costo ofertado del producto farmacéutico, para que así recién este tratamiento pueda ser considerado costo-efectivo. Más aun NICE y SMC además de llegar a un acuerdo en relación a un descuento del costo del producto farmacéutico, realizan su evaluación bajo los estándares de tratamiento de final de la vida (*end of life*) y/o medicinas huérfanas, los cuales tienen consideraciones distintas a las de una evaluación tradicional. Por ejemplo, en el caso de NICE, se ha observado que los productos farmacéuticos evaluados bajo esta modalidad tienen un umbral de voluntad de pago más elevado, con lo cual un producto farmacéutico considerado no costo-efectivo en una evaluación tradicional podría pasar a ser considerado costo-efectivo en una evaluación que cumpliera los criterios de *end of life*. Asimismo, SMC cuando realiza una evaluación bajo esta modalidad le da especial relevancia a las opiniones y perspectivas rescatadas de la junta de médicos y pacientes (PACE, por sus siglas en inglés), lo cual constituye un bajo nivel de evidencia sujeta a sesgos. Adicionalmente, de las tres ETS, solo la realizada por CADTH incluye un ECA que considera la población de interés del presente documento (RESONATE-2). Las otras dos ETS (SMC y NICE) a pesar de que concluyen en torno a parte de la población de interés del presente dictamen, no incluyen evidencia sólida o directa que permita la evaluación de dichos pacientes.

Finalmente, los resultados del ensayo RESONATE-2 publicados en el artículo de Burger et al., 2015 son los que se ajustarían de manera más precisa a la población de interés de la presente evaluación. No obstante, este ensayo no considera a pacientes que presenten la mutación TP53 o delección 17p. Con respecto a los resultados presentados en Burger et al., no se logra alcanzar las medianas de supervivencia global. A pesar de ello, sí se observa una diferencia en la razón de riesgos instantáneos (HR) de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global a favor de ibrutinib. Sin embargo, estos resultados presentan serias limitaciones, las cuales serán descritas en los párrafos siguientes. Con relación a la calidad de vida, no se presenta información completa, solo información parcial reportada en resúmenes de congresos y conferencias, y, por último, en relación con los eventos adversos se observa el doble de eventos adversos serios para el grupo de ibrutinib en comparación al de clorambucil.

Así, en relación a la supervivencia libre de progresión, considerado el desenlace principal del RESONATE-2, a pesar de observarse una diferencia estadísticamente significativa en el HR a favor del grupo de ibrutinib en comparación al grupo de clorambucil, se observan serias limitaciones con respecto a dichos resultados. En primer lugar, la SLP es un desenlace subjetivo, lo cual cobra especial relevancia en un ensayo de etiqueta

abierta, donde tanto los investigadores como los pacientes saben el grupo de asignación, aumentando el riesgo de sesgo (i.e., *performance bias*, y *detection bias*). En segundo lugar, este desenlace a pesar de ser considerado subrogado de la sobrevida global o estar asociado a la calidad de vida (como sería de esperarse), a la fecha no tiene evidencia que permita concluir dicho enunciado, tal como se ha evidenciado y discutido en extenso para varias patologías en los dictámenes metodológicos publicados en la página web del IETSI. Por lo tanto, las diferencias en este desenlace no permiten concluir con relación a la eficacia del medicamento desde la perspectiva de paciente. Con lo cual, se tomará especial consideración a los otros desenlaces evaluados en este documento, tales como la sobrevida global, la calidad de vida y los eventos adversos.

En relación a la sobrevida global, el tiempo de seguimiento considerado en el ensayo y la historia natural de la enfermedad no permitieron el cálculo de las medianas de sobrevida, por lo cual solo se realizó el cálculo de la razón de riesgos instantáneos (HR). Asimismo, en el artículo de Burger et al., se menciona que para este análisis hubo muy pocos eventos y por lo tanto no pudo realizarse el análisis estratificado según las características de estratificación al momento de la aleatorización. El hecho de que no se logra alcanzar las medianas de sobrevida, le resta información que es de relevancia para la toma de decisión, puesto que una sola medida de efecto relativa, tal como lo es la razón de riesgos instantáneos (HR) no es suficiente para interpretar en que se traducen los resultados observados. Esto se explica de manera más detallada en el artículo de Saad et al., donde se hace una revisión de las distintas medidas del efecto del tratamiento (i.e., HR, medianas de sobrevida) de desenlaces que consideran tiempo hasta evento (i.e., sobrevida libre de progresión, sobrevida global) en ensayos clínicos en oncología. (Saad et al. 2018).

Adicionalmente, el HR no solo es una medida incompleta en general, sino que, además, para el RESONATE-2 presenta serias limitaciones, como se puede visualizar en las gráficas de sobrevida presentadas en el artículo de Burger et al. En dicha gráfica se observa una intersección en las curvas de sobrevida alrededor de los seis meses de tratamiento, con lo cual se perdería el supuesto de proporcionalidad de los hazards. Este supuesto es necesario para poder realizar un modelo de regresión de Cox, el cual es empleado para el cálculo del HR de sobrevida global del ensayo RESONATE-2. Así, esta intersección de las curvas de sobrevida implicaría que debió haberse utilizado métodos paramétricos flexibles y no una regresión de Cox (Hernán 2010). Adicional a esto, se redacta en la publicación de Burger et al., una disminución del 84 % en el riesgo relativo o razón de riesgos (RR), cuando en realidad se calcula y presenta la razón de riesgos instantáneos (HR) (HR: 0.16; IC 95 %, 0.05 a 0.56; P=0.001), con ello el término correcto sería “una disminución del 84 % en el riesgo instantáneo de muerte de los pacientes de ibrutinib en comparación con los de clorambucil”, puesto que para que el riesgo relativo sea similar al HR, los hazards, además de ser proporcionales, deberían ser constantes en el tiempo, o calcularse en un punto específico del tiempo. Así, ambas

son medidas matemáticamente distintas, el HR es una razón de tasas (es decir donde se incluye el tiempo), mientras que el RR es una razón de proporciones. De hecho, al calcular el RR con los datos crudos proporcionados por Burger et al., a los 18 meses (esto es, en un punto en el tiempo) se observa que el RR es de 0.85 (IC 95 % 0.67-1.1) y a los 24 meses (otro punto en el tiempo) el RR es de 0.98 (IC 95 % 0.95-1.0). En ambos casos se observa que al calcular propiamente el RR el estimado puntual no solo se acerca al valor nulo 1, sino que además se pierde una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, puestos que los intervalos de confianza incluyen al valor nulo de 1. Asimismo, se puede observar que el intervalo de confianza del HR de sobrevida global presentado es bastante impreciso (0,05 a 0,56). Si bien a simple vista podría no parecerlo, esto se debe a que la escala para razones menores a uno fluctúa en un rango estrecho, ya que no se incluyen valores menores a cero (valores entre 0 y 1).

Adicionalmente, se observa que, en el periodo de 24 meses los pacientes en riesgo para ambos grupos son de cuatro para ibrutinib y uno para clorambucil. Esto llama la atención puesto que a pesar de que las muertes parecen ser pocas (motivo por el cual no se llega a la mediana de sobrevida global) existe un reducido número de pacientes en el tiempo de dos años, lo cual significaría que un gran número de pacientes se perdieron en el seguimiento. De hecho, alrededor del mes 16 ya se empieza a ver una gran data censurada (evidenciada por las barras verticales en las líneas de sobrevida). En el flujograma de seguimiento se menciona que hasta la censura administrativa (esto es, hasta finalizado el ensayo aleatorizado y controlado) en el ensayo había 118 pacientes en seguimiento, considerando ya los pacientes que habían sido retirados. Sin embargo, esto solo coincide con la gráfica de sobrevida hasta los 15 meses de seguimiento.

Por otro lado, también llama la atención que de los 79 pacientes que discontinuaron en el grupo de clorambucil, 37 hayan sido por decisión del investigador, mientras que en el brazo de ibrutinib ningún paciente es retirado por decisión del investigador. Esto cobra mayor relevancia aun al ser un ensayo de etiqueta abierta, elevando de manera importante el riesgo de sesgo por pérdidas (i.e., *attrition bias*).

Adicionalmente, los especialistas autores del presente dictamen preliminar dieron a conocer que a la fecha existían resultados actualizados del ensayo RESONATE-2 de un seguimiento de mayor tiempo. Al revisar dicha información se observó que esta provenía de la presentación de un resumen de congreso o conferencia y no de un artículo publicado. Esto implica una limitación al momento de poder valorar los resultados presentados, ya que al no provenir de artículos publicados en revistas científicas indexadas no han sido examinadas bajo pautas mínimas que permitan valorar la calidad de la información reportada, asimismo, al no contar con el artículo in extenso, no nos permite realizar una valoración objetiva de su calidad. Es importante mencionar, que la publicación de un artículo en una revista científica indizada con revisión por pares resulta ser de alta relevancia en gran parte a que ha aprobado un proceso objetivo de valoración de su calidad y, además, debido a que reporta información suficiente para poder realizar

la lectura crítica correspondiente. Si bien, en algunos casos los resúmenes de congresos o conferencias pueden ser evaluados, la exigencia no alcanza lo exhaustivo de un proceso de evaluación por pares en una revista indizada, ya que al no haber pasado por un proceso de publicación no hay un estándar mínimo que permita valorar la calidad de la información reportada.

Brevemente, con relación a los resultados mencionados en dicho resumen se observa que luego de que una gran proporción de pacientes pasara de clorambucil a recibir ibrutinib, en la población por intención a tratar la SLP siguió siendo estadísticamente significativa en el tiempo. Sin embargo, con relación a la supervivencia global solo se menciona una tasa de supervivencia a los dos años de 95 % y 84 % en el grupo de ibrutinib y clorambucil respectivamente. Sin presentar un análisis estadístico. Finalmente, con respecto a los eventos adversos si bien se mencionan que estos fueron manejables en el tiempo, también se menciona que la razón más común para discontinuar con ibrutinib se debió a presencia de eventos adversos (12 %), siendo más frecuente en el primer año de tratamiento.

Adicionalmente, en relación con la calidad de vida tampoco se encontró un artículo completo y publicado donde se reporte los resultados y los análisis empleados, solo se encontró resúmenes de congresos o conferencias donde se menciona que se observó una diferencia estadísticamente significativa para los cuestionarios empleados (i.e., FACIT fatigue y EORTC QLQ-C30). Con relación a ello, no es posible valorar la calidad y solidez de estos resultados, por el mismo motivo descrito en el párrafo anterior. Todo esto es de especial relevancia cuando se presenta información de desenlaces subjetivos, más aún provenientes de un ensayo de etiqueta abierta, donde tanto el investigador como los pacientes tienen conocimiento del medicamento que se está recibiendo, ya que un aparente beneficio del fármaco de interés podría deberse a sesgos al momento de la detección/interpretación y reporte de los resultados. (i.e., *performance bias*, y *detection bias*).

Finalmente, con relación a los eventos adversos, es de especial relevancia que exista una mayor proporción de eventos serios en ibrutinib en comparación a clorambucil (14 versus 7). Es de notar que un evento adverso es considerado serio siempre y cuando el evento adverso cumpla la definición dada por la Food and Drug Administration (FDA) y la International Council for Harmonisation (ICH), la cual menciona que un evento adverso serio es “cualquier experiencia adversa con la droga, a cualquier dosis, ocasionando los siguientes desenlaces: amenaza de la vida, muerte, hospitalización o prolongación de la hospitalización, anomalía congénita, incapacidad o discapacidad persistente o significativa, y necesidad de intervención para prevenir daño o impedimento permanente.” Con lo cual queda claro que la seriedad del evento va más allá del grado de severidad de este y por lo tanto los eventos reportados como serios no fueron clasificados así por el tipo de evento, sino por su implicancia en torno a consecuencias que amenazan la vida y la calidad de la misma. En relación al periodo de exposición, tal como se observa en la tabla 2 del artículo de Burger et al., la mediana

de duración de tratamiento es mayor para el grupo de ibrutinib en comparación a clorambucil (17.4 versus 7.1, respectivamente). Sin embargo, esto no significa que haya una diferencia en el tiempo de seguimiento, puesto que la duración del tratamiento estaría definida hasta el momento en que el investigador decide retirar el fármaco, usualmente por progresión o toxicidad inaceptable, mientras que el tiempo de seguimiento debería seguir siendo el mismo para ambos grupos. Es de notar que tanto la progresión como el reporte de eventos adversos son desenlaces subjetivos, los cuales, al ser medidos en un ensayo de etiqueta abierta aumenta en gran medida el riesgo de presentar resultados sesgados, lo que a su vez se traduciría en un alto riesgo de sesgo de terminación del tratamiento.

Como algo adicional de interés, también cabe mencionar que se ha identificado una carta al editor en relación al artículo de Burger et al., donde se critica el uso de clorambucil en monoterapia como comparador. Esto se debe a que en otros estudios se ha observado que clorambucil como monoterapia tiene un perfil de eficacia no tan favorable en comparación a otras alternativas de tratamiento (“To the Editor: Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia” 2016). De hecho, en la actualidad, tal como se menciona en el dictamen preliminar de interés, las guías mencionan dentro de las terapias de preferencia el uso de clorambucil en combinación con un anti-CD20. Así, el tratamiento de clorambucil más un anti-CD20 (i.e., rituximab) es recomendando dentro del dictamen preliminar de interés, ya que ambos se encuentran en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

En la actualidad clorambucil a pesar de encontrarse dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud no cuenta con registro sanitario en la DIGEMID y que no se reporta ingreso del producto a la institución desde el año 2000, se ha verificado su estado de abastecimiento a nivel mundial. Así, se ha identificado que la agencia CADTH ha reportado que los problemas de abastecimiento han sido resueltos.

Con todo lo mencionado, no queda claro que exista un beneficio del uso de ibrutinib en comparación a clorambucil en desenlaces de relevancia para el paciente. Más aun, no existen argumentos técnicos que permitan respaldar un beneficio neto en relación con el uso de ibrutinib, ya que el balance riesgo beneficio es incierto. Además, en la institución existe alternativas de tratamiento para la población de interés del presente dictamen, dentro de estas alternativas se encuentra clorambucil, como monoterapia la cual fue considerada por los médicos especialistas como comparador estándar dentro de la institución. Adicional a clorambucil, se cuenta con rituximab, un anti-CD20 el cual, en combinación con clorambucil, también es indicado en las GPC con un tratamiento de preferencia para pacientes adultos mayores frágiles con LLC/LLP que no presentan mutación TP53 o delección 17p. A pesar de que no existe evidencia sólida en la población con la presencia de la mutación o delección, debido a que la fecha en la institución no se realiza una evaluación del estado de mutación los esquemas de tratamiento de primera línea son indicados sin tomar en cuenta dicha característica. Con lo cual la alternativa

de clorambucil más rituximab sería la alternativa de primera línea de elección para todos los pacientes con LLC/LLP adulto mayor frágil dentro de EsSalud.

Finalmente, se presenta la opinión de los dos médicos hematólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, autores del presente documento, quienes manifiestan no estar de acuerdo con las conclusiones y la decisión del presente documento a pesar de los argumentos técnicos mencionados y discutidos ampliamente en esta sección de discusión. Sin embargo, al momento de contrastar la opinión de los especialistas con la evidencia disponible, no fue posible identificar puntos de concordancia, concluyéndose que hasta la fecha que no existe evidencia para sustentar dicha opinión. No obstante, se espera que publicaciones de artículos en extenso de los resultados de desenlaces clínicos de relevancia para el paciente, tales como la calidad de vida y el seguimiento a largo plazo de la sobrevida global ayuden a esclarecer estas divergencias.

VI. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta marzo 2018 con respecto al uso de ibrutinib para el tratamiento de leucemia linfática crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), en paciente adulto mayor frágil, no tributario a quimioinmunoterapia.
- En la actualidad, la evidencia que se ajusta de manera más precisa con la población de interés del presente dictamen recae en los resultados del ensayo RESONATE-2, el cual incluyó pacientes adulto mayor con comorbilidades sin la mutación TP53 o deleción 17p. Asimismo, el RESONATE-2 es parte de la evidencia utilizada tanto en las guías de práctica clínica, como en una de las ETS incluidas en el presente documento. Así en dicho ensayo no se pudo estimar las medianas de sobrevida global en el tiempo de duración del estudio. Si bien se observa que sí hubo una diferencia estadísticamente significativa en relación al HR de sobrevida libre de progresión y sobrevida global, favoreciendo a ibrutinib. Existen limitaciones importantes en relación a ambas medidas y desenlaces, tal como se describe de manera extensa en la discusión, con lo cual no se puede concluir que exista un beneficio en el uso de ibrutinib en relación a su perfil de eficacia.
- Adicionalmente, no existe un artículo donde se presente de manera detallada la evaluación y resultados del análisis de calidad de vida. Así, no ha sido posible hacer una valoración de la calidad y solidez de estos, más aún cuando se trata de un ensayo de etiqueta abierta donde existe un mayor riesgo de sesgo de resultados subjetivos, tal como lo es la calidad de vida. Por último, en el tiempo de seguimiento del ensayo se observó el doble de eventos adversos serios en el grupo de ibrutinib e comparación a clorambucil.
- Con todo lo mencionado, no queda claro que exista un beneficio del uso de ibrutinib en comparación a clorambucil en desenlaces de relevancia para el paciente. Más aun, no existen argumentos técnicos que permitan respaldar un beneficio neto en relación con el uso de ibrutinib, ya que el balance riesgo beneficio es incierto
- Adicionalmente, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud existe otras alternativas de tratamiento las cuales también son alternativas de preferencia dentro de las guías internacionales, tales como el uso de clorambucil en combinación a un anti-CD20, como es el caso de rituximab.
- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, no aprueba el uso ibrutinib para el tratamiento de leucemia linfática crónica

(LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), en paciente adulto mayor frágil, no tributario a quimioinmunoterapia.

VII. RECOMENDACIÓN

Existen otras alternativas de tratamiento dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud que podrían suponer un beneficio para el paciente adulto mayor frágil o con comorbilidades con LLC/LLP, tales como clorambucil en combinación con un anti-CD20, como rituximab, cuya combinación se encuentra recomendada dentro de los tratamientos de elección para dichos pacientes en las guías internacionales de práctica clínica oncológica.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barr, Paul, Tadeusz Robak, Carolyn J. Owen, Alessandra Tedeschi, Osnat Bairey, Nancy L. Bartlett, Jan Burger, et al. 2016. "Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia." *Blood* 128 (22): 234–234.

Burger, Jan A., Alessandra Tedeschi, Paul M. Barr, Tadeusz Robak, Carolyn Owen, Paolo Ghia, Osnat Bairey, et al. 2015. "Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia." *The New England Journal of Medicine* 373 (25): 2425–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509388>.

Eichhorst, B., T. Robak, E. Montserrat, P. Ghia, P. Hillmen, M. Hallek, and C. Buske. 2015. "Chronic Lymphocytic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 26 (suppl 5): v78–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv303>.

Eichhorst, Barbara F., Raymonde Busch, Stephan Stilgenbauer, Martina Stauch, Manuela A. Bergmann, Matthias Ritgen, Nicole Kranzhöfer, et al. 2009. "First-Line Therapy with Fludarabine Compared with Chlorambucil Does Not Result in a Major Benefit for Elderly Patients with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia." *Blood* 114 (16): 3382–91. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-206185>.

"European Medicines Agency - Find Medicine - Imbruvica." n.d. Accessed April 27, 2018. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

Ghia, P., A. Tedeschi, P. M. Barr, T. Robak, C. Owen, O. Bairey, P. Hillmen, et al. 2016. "Improvement in Quality of Life and Well-Being in Older Patients with Treatment-Naive (TN) CLL: Results from the Randomized Phase 3 Study of Ibrutinib (IBR) versus Chlorambucil (CLB) (Resonate-2™)." In *HAEMATOLOGICA*, 101:55–56. <http://hdl.handle.net/1854/LU-8118376>.

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

"Ibrutinib for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia and Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia with 17p Deletion or TP53 Mutation | Guidance and Guidelines | NICE." n.d. Accessed April 27, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429>.

"Ibrutinib (Imbruvica) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia – PERC Final Recommendation." n.d. Accessed October 13, 2017. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_cll-sll_fn_rec.pdf.

"Ibrutinib (Imbruvica) CLL." n.d. Scottish Medicine Consortium. Accessed April 27, 2018. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-ctl-fullsubmission-115116/>.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-EsSalud. 2017. "Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017- Eficacia y Seguridad de Ibrutinib En El Tratamiento de Leucemia Linfática Crónica/ Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas En Pacientes Recaídos y

Refractarios a Múltiples Líneas de Tratamiento.”
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_058_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf.

Kipps, Thomas, Paolo Ghia, Alessandra Tedeschi, Paul Barr, Tadeusz Robak, Carolyn Owen, Osnat Bairey, et al. 2016. “Analysis of Quality of Life and Well-Being from the Randomized Phase 3 Study of Ibrutinib Versus Chlorambucil in Older Patients with Treatment-Naïve CLL (RESONATE-2TM).” *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 16 (September): S46. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.07.066>.

“K@iros Perú / Medicamentos » Precios » [Imbruvica].” n.d. Accessed October 6, 2017. <http://pe.kairosweb.com/resultado-busqueda.php?prodname=imbruvica&x=0&y=0>.

“Label - 205552s017lbl.Pdf.” n.d. Accessed September 26, 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205552s017lbl.pdf.

National comprehensive Cancer Network (NCCN). 2018. “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 2.2018.”

Saad, Everardo D., John R. Zalcborg, Julien Péron, Elisabeth Coart, Tomasz Burzykowski, and Marc Buyse. 2018. “Understanding and Communicating Measures of Treatment Effect on Survival: Can We Do Better?” *Jnci: Journal of the National Cancer Institute* 110 (3). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx179>.

Singh, Moushmi, Stuart Mealing, Simona Baculea, Sarah Cote, and Jo Whelan. 2017. “Impact of Novel Agents on Patient-Relevant Outcomes in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Who Are Not Eligible for Fludarabine-Based Therapy.” *Journal of Medical Economics* 20 (10): 1066–73. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1357563>.

“To the Editor: Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia.” 2016. *New England Journal of Medicine* 374 (16): 1592–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1600328>.