



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° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE IBRUTINIB EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE CÉLULAS DEL
MANTO, CON AL MENOS DOS 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

Enero, 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. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS.

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma de células del manto, con al menos dos líneas de tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 001–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

BTK	Tirosina quinasa de Bruton
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Agencia de Medicamentos Europea
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
GPC	Guías de Práctica Clínica
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
LCM	Linfoma de células del manto
MA	Meta-Análisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
pERC	pCODR Expert Review Committee
RS	Revisión Sistemática
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium
TRIP	Translating Research into Practice

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	10
III. METODOLOGIA.....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	16
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	16
ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA.....	18
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	21
V. DISCUSIÓN.....	24
VI. CONCLUSIONES.....	28
VII. RECOMENDACIONES.....	29
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	30

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El linfoma de células del manto (LCM) es un tipo muy agresivo de linfoma no-Hodgkin que se origina por la malignización de los linfocitos B en el margen externo del folículo de un ganglio linfático o zona del manto y se caracteriza por la translocación cromosomal t(11,14) y la sobre-expresión de la ciclina D1. El pronóstico de los pacientes con LCM es malo siendo potencialmente una enfermedad incurable. Sin embargo, existe una gran variabilidad clínica al respecto, encontrándose desde casos con una evolución muy agresiva y una sobrevida muy corta, hasta casos con una evolución crónica e indolente, en los cuales la sobrevida media se ha estimado en 3-4 años
- El tratamiento de los pacientes con LCM incluye diferentes regímenes de inmuno-quimioterapia, por lo general a base de rituximab. Si bien existen altas tasas de respuesta al tratamiento inicial, la gran mayoría de pacientes recae y muere a causa de la enfermedad. Es por ello que surge la necesidad de contar con alternativas de tratamiento especialmente para aquellos pacientes con LCM que han progresado a dos o más líneas de tratamiento con rituximab.
- Ibrutinib (Imbruvica®, Janssen) es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) que actúa inhibiendo la proliferación de los linfocitos B y acelera la muerte de las células tumorales. La quinasa de Bruton se encuentra por debajo de la cascada de señalización del receptor de las células B. La señal enviada por el receptor de dichas células, ya sea dependiente o independiente de antígenos, es considerada una de los principales mecanismos detrás de la progresión de este tipo de neoplasias, ya que juega un rol crítico en la supervivencia y proliferación de las células B.
- El presente dictamen recoge la evidencia científica publicada hasta noviembre 2016 en relación al uso de ibrutinib en pacientes con LCM que han recibido más de dos líneas de tratamiento, la cual incluye dos GPC, dos ETS, y un ensayo clínico fase III (RAY). La principal evidencia utilizada en las GPC es el ensayo de fase II (PCYC1104), el cual no es incluido en el presente dictamen por no ser un ensayo controlado ni aleatorizado e incluir una proporción considerable (aproximadamente 40%) de pacientes que recayeron a regímenes asociados a bortezomib y no solo rituximab. Por otro lado, el ensayo clínico de fase III (RAY), incluido en el presente dictamen, es considerado la principal evidencia de las ETS revisadas. En dicho ensayo se compara ibrutinib con temsirolimus para el tratamiento de LCM en pacientes refractarios o con recaídas a tratamientos previos. Sin embargo, el comparador utilizado (i.e., temsirolimus) es distinto al de interés del presente dictamen (i.e., placebo o mejor terapia de soporte).

Temsirolimus no está aprobado dentro EsSalud, por lo tanto, no puede ser considerado como un posible comparador dentro de la institución, haciendo que la evidencia proveniente de este ensayo sea indirecta.

- Así, en este ensayo se encontró diferencias en la sobrevida libre de progresión, mas no en la sobrevida global. También se encontraron diferencias en desenlaces relacionados a calidad de vida y eventos adversos. Sin embargo, las diferencias de estos últimos presentan un elevado riesgo de sesgo. Por lo tanto, debido a que no se encontró diferencia en el desenlace duro de sobrevida global, que los desenlaces de calidad de vida y eventos adversos tienen un alto riesgo de sesgo, y a que el comparador utilizado (i.e., temsirolimus) podría no ser el más apropiado por su perfil de toxicidad; a la fecha no existe claridad en relación a la eficacia y seguridad de ibrutinib como tratamiento para LCM en enfermedad progresiva, refractaria, o con recaída, a más de dos líneas de tratamiento.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de ibrutinib para el tratamiento de LCM en pacientes con al menos dos líneas de tratamiento.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de del uso de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma de células del manto. Así, el médico oncólogo Brady Beltrán Gárate del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y la médica oncóloga Fanny Vía y Rada Barreto del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

P	Paciente adulto (>18 años) con diagnóstico de linfoma de células del manto con progresión de enfermedad después del tratamiento con inmunoterapia y que han recibido una o varias líneas de tratamiento
I	Ibrutinib, como monoterapia, 560 mg al día (cuatro capsulas de 140 mg por vía oral, una vez al día a una hora constante). Tratamiento hasta progresión de enfermedad.
C	Ibrutinib es la única droga aprobada como monoterapia para el tratamiento de Linfoma de Células del Manto. En el caso de este perfil de paciente ya ha recibido líneas de quimioterapia y según guías internacionales nos lleva solo a comparar con placebo.
O	Mejores indicadores de seguridad, eficacia y adherencia al tratamiento que impacte en la calidad de vida del paciente. Manejo ambulatorio del paciente Aumentar la tasa de respuesta. - IBRUTINIB demuestra tasas de respuesta alta (Respuesta Global: 72% IRC) Mejor perfil de seguridad. - IBRUTINIB demuestra un perfil favorable de tolerabilidad en pacientes con LCM previamente tratados Mayor funcionalidad y recuperación del paciente postrado

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

P	Paciente adulto mayor en buen estado general con linfoma no Hodgkin variante manto EC IV recurrente, en tercera línea de tratamiento con enfermedad progresiva
I	Tratamiento de re-inducción con ibrutinib
C	El escenario de tratamiento del paciente (multitratado multirecurrente) según las guías, nos lleva a comparar solo con mejor tratamiento de soporte (no hay otra alternativa de tratamiento)
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mejora la calidad de vida 2. Tratamiento ambulatorio y no hospitalización 3. Mejorar la tasa de respuesta 4. Aumento de la sobrevida libre de progresión

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Paciente adulto con linfoma de células del manto con progresión de enfermedad luego de varias líneas (i.e., más de dos líneas) de inmunoterapia ¹ , ECOG 0-1.
I	Ibrutinib
C	Placebo o mejor tratamiento de soporte
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida global 2. Sobrevida libre de progresión 3. Calidad de vida 4. Eventos adversos

¹ Hace referencia a esquemas de inmunoterapia basada en rituximab, ya que este es el único tratamiento biológico disponible para LCM dentro del peticorio farmacológico de EsSalud

B. ASPECTOS GENERALES

El linfoma de células del manto (LCM) es un tipo muy agresivo de linfoma no-Hodgkin que se origina por la malignización de los linfocitos B en el margen externo del folículo de un ganglio linfático o zona del manto y se caracteriza por la translocación cromosomal t(11,14) y la sobre-expresión de la ciclina D1(1). Su incidencia se estima en 0.51 casos por cada 100,000 habitantes, representando el 2-10% de todos los linfomas no-Hodgkin. Epidemiológicamente se caracteriza por ser más frecuente en varones entre los 60-68 años de edad (2).

Esta enfermedad suele diseminarse con rapidez por lo que comúnmente los casos son detectados en estadios avanzados. Así, un 70% de los casos son diagnosticados en estadio IV con adenopatías generalizadas. Las metástasis a distancia son muy frecuentes y suelen localizarse en la médula ósea, bazo, hígado, tracto gastrointestinal y anillo de Waldeyer(3). El pronóstico de los pacientes con LCM es malo siendo potencialmente una enfermedad incurable. Sin embargo, existe una gran variabilidad clínica al respecto, encontrándose desde casos con una evolución muy agresiva y una sobrevida muy corta, hasta casos con una evolución crónica e indolente, en los cuales la sobrevida media se ha estimado en 3-4 años(4).

Desde el punto de vista terapéutico, en el caso de los pacientes jóvenes y con buen desempeño, el tratamiento consiste en un régimen de inmuno-quimioterapia seguido de un trasplante autólogo de médula ósea(5-7). Sin embargo, el trasplante está contraindicado en pacientes mayores de 60 años, grupo etéreo donde se encuentra la mayor frecuencia de casos (8) y en quienes se complica el uso efectivo de los regímenes de inmuno-quimioterapia por la alta incidencia de comorbilidades. Es por ello, que la gran mayoría de casos de LCM, al tratarse de pacientes con edad avanzada, tiene como tratamiento inmuno-quimioterapéutico de primera línea opciones más tolerables como bendamustina y rituximab(9,10) o rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) seguido de una terapia de mantenimiento con rituximab(11).

A pesar de las altas tasas de respuesta a esta primera línea de tratamiento, la gran mayoría de pacientes recae y muere a causa de la enfermedad. Para estos casos aún no se dispone un tratamiento de elección que incremente significativamente la sobrevida(12). De ahí que como último recurso se suele optar por alguno de los diferentes regímenes de quimioterapia, que depende de la preferencia del médico tratante. Por ejemplo, en el Reino Unido, se disponen de por lo menos 22 diferentes regímenes de quimioterapia para tratar casos de LCM en recaída o refractarios al tratamiento de primera línea, no reconociéndose la superioridad de ninguno de ellos sobre los demás(13). Dicha situación se repite en el caso de las alternativas de tratamiento de tercera línea, optándose en estos casos por repetir el mismo régimen de inmuno-quimioterapia utilizado como segunda línea o por un régimen diferente.

En la búsqueda de nuevos y potencialmente mejores tratamientos, se ha considerado el rol que cumple la sobre expresión de la proteína tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) en la vía del receptor de la célula B. La proteína BTK juega un rol crucial en la supervivencia de las células B normales y malignas, incluyendo la modulación de la transcripción nuclear, así como en la regulación de la proliferación, diferenciación, supervivencia, y migración de las mismas. De hecho, debido a la importancia de las proteínas de señalización de la vía del receptor de células B, es que recientemente se ha propuesto a ibrutinib, un potente inhibidor de la BTK, como una nueva alternativa de tratamiento(14).

Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar el uso de ibrutinib en el tratamiento de LCM en pacientes con al menos dos líneas de tratamiento previo. De esta manera se valorará si el uso de ibrutinib supone un beneficio en comparación a placebo o mejor terapia de soporte.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Ibrutinib (Imbruvica®, Janssen), un inhibidor covalente de primera generación de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), es una molécula pequeña que se une de manera irreversible al residuo 481 de cisteína en el dominio de la quinasa de la tirosina quinasa de Bruton de las células B. Adicionalmente, ibrutinib también se puede unir a otros dominios de quinasa que contienen un residuo de cisteína homólogo, tales como HER2, BLK y JAK3 entre otros. El linfoma no-Hodgkin de células del manto es un tipo de neoplasia de células B. La quinasa de Bruton se encuentra por debajo de la cascada de señalización del receptor de las células B. La señal enviada por el receptor de dichas células, ya sea dependiente o independiente de antígenos, es considerada una de los principales mecanismos detrás de la progresión de este tipo de neoplasias, ya que juega un rol crítico en la supervivencia y proliferación de las células B(15). Así este actúa inhibiendo la proliferación de los linfocitos B y acelera la muerte de las células tumorales. El producto farmacéutico ibrutinib es elaborado, patentado y comercializado originalmente por Pharmacyclics Inc. y luego por el laboratorio Janssen como Imbruvica®, se encuentra disponible en presentación de cápsulas de 140 mg.

La Agencia de Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos aprobó el uso de Imbruvica el 13 de noviembre del 2013 para su uso en el tratamiento de LCM en pacientes que han recibido por lo menos un tratamiento previo(16). La aprobación de este fármaco para dicha condición se hizo bajo un mecanismo de aprobación acelerada debido a los resultados obtenidos en los desenlaces subrogados como tasa de respuesta global del ensayo PCYC1104(17). La dosis indicada es de 560 mg vía oral una vez al día (i.e., 4 cápsulas). Es de notar que en el inserto del medicamento publicado por la FDA, el cual tiene fecha de revisión

junio 2016, aún se menciona que la continuación de dicha aprobación podría estar sujeta al beneficio clínicos observados en futuros ensayos confirmatorios(18).

Asimismo, el 21 de octubre del 2014, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), aprueba el uso de Imbruvica y dentro de sus aprobaciones se incluye su uso para LCM. Adicionalmente, este fármaco tiene una designación de medicina huérfana. Esto quiere decir que esta medicina es utilizada para tratar condiciones crónicas, o que amenacen la vida, que afecten a una población no mayor de 5 pacientes en 10000 personas dentro de la unión europea. Adicionalmente, también se puede dar esta designación a medicinas que por falta de recursos económicos no podrían ser desarrolladas. En relación a su uso para LCM, ésta se encuentra indicada para pacientes adultos con recaída o enfermedad refractaria. Con una dosis de tratamiento de 560mg cuatro cápsulas de 140mg vía oral diarias(19).

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene registrado ibrutinib como Imbruvica 140mg con número de registro sanitario EE00836, el cual se encuentra vigente hasta el 17 de marzo del 2020. Su precio no se encuentra registrado sistema informático SAP R/3- EsSalud. Sin embargo, según el Observatorio de Productos Farmacéuticos de DIGEMID al 26 de diciembre del 2016, ibrutinib como Imbruvica 140mg, se puede obtener al precio unitario de 381.05 nuevos soles. Este precio referencial proviene de la farmacia de la Clínica Delgado. Así, considerando una dosis de 560mg diarios, el precio para paciente al año (i.e., 360 días) sería de 548,712.00 nuevos soles (20)

III. METODOLOGIA

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 LCM en pacientes que han progresado a más de dos líneas de tratamiento previo. Esta búsqueda se realizó utilizando las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CINAHL, COCHRANE y TRIP DATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). Esta búsqueda se complementó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica 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). Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, lo cual permitió identificar ensayos clínicos en elaboración o que aún no publicados, con la finalidad de tener conocimiento de futuras posibles publicaciones, así como de disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos libres:

- Mantle Cell Lymphoma
- Lymphoma, Mantle Cell
- Lymphomas, Mantle-Cell
- Mantle-Cell Lymphomas
- Mantle-Zone Lymphoma
- Lymphoma, Mantle-Zone
- Lymphomas, Mantle-Zone
- Mantle Zone Lymphoma
- Mantle-Zone Lymphomas
- Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated
- Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly Differentiated
- Lymphoma, Small-Cell, Centrocytic
- Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly-Differentiated
- Lymphoma, Centrocytic Small-Cell
- Centrocytic Small-Cell Lymphoma
- Centrocytic Small-Cell Lymphomas
- Lymphoma, Centrocytic Small Cell

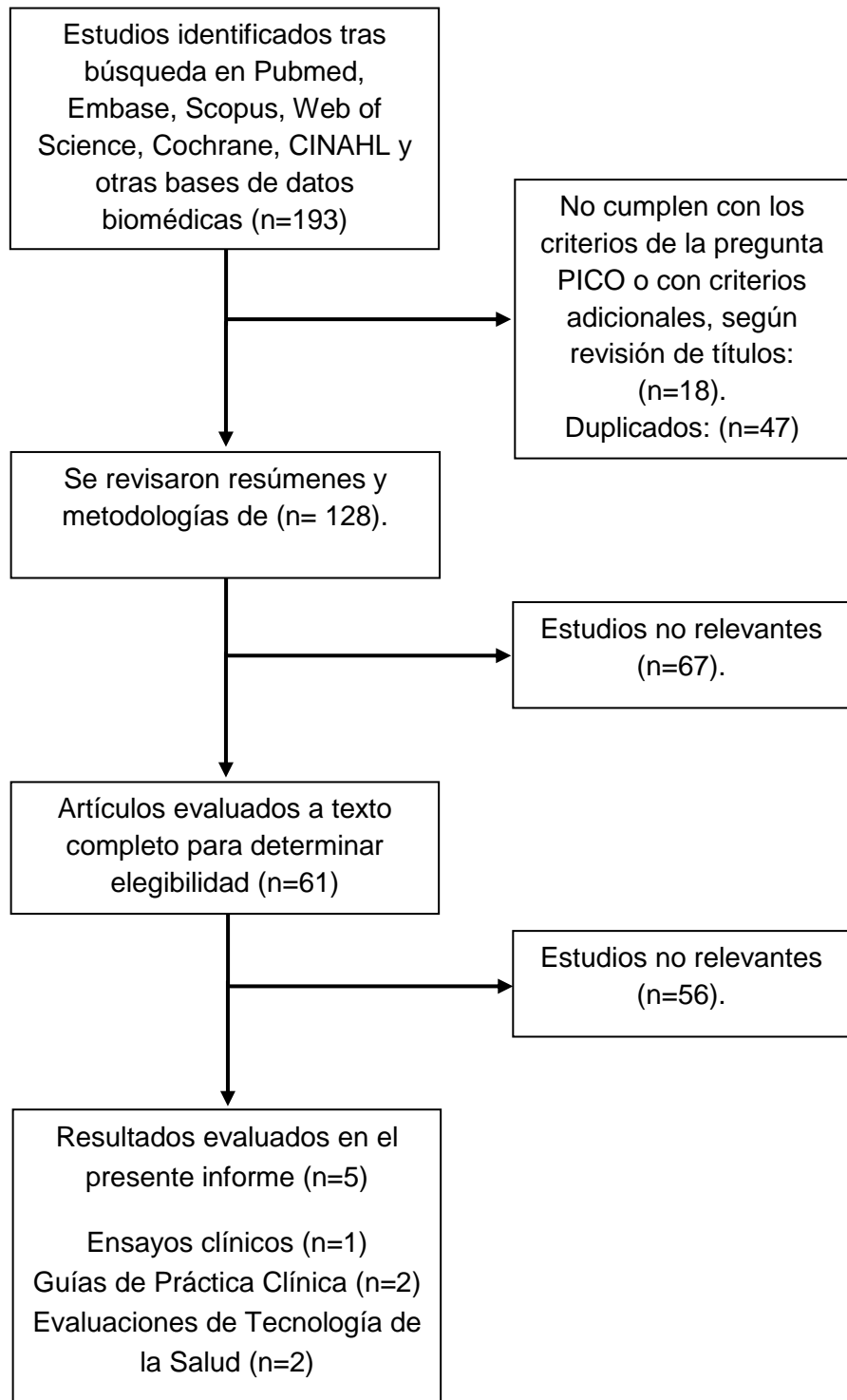
- Lymphomas, Centrocytic Small-Cell
- Small-Cell Lymphoma, Centrocytic
- Small-Cell Lymphomas, Centrocytic
- Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Intermediate Differentiated
- Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Poorly-Differentiated
- Mantle-Cell Lymphoma
- Mantle Cell Lymphoma
- Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly Differentiated
- Lymphoma, Lymphocytic, Intermediate
- ibrutinib
- PCI 32765
- PCI32765
- PCI-32765
- Clinical Trial
- Clinical Trial, Phase III
- Clinical Trial, Phase IV
- Controlled Clinical Trial
- Randomized Controlled Trial

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 meta-análisis (MA), y ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso de las RS, primero 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 que su metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y/o mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones, para así poder valorar la calidad de la evidencia. Asimismo, solo se seleccionaron GPC hasta con cinco años de antigüedad y se evaluó la calidad de estas utilizando la herramienta AGREE II.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta noviembre 2016 que sustente el uso de ibrutinib en el tratamiento de LCM para pacientes que han recibido dos o más líneas de tratamiento previo, según la pregunta PICO establecida. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:

Guías de práctica clínica (GPC): Fueron incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia un total de dos GPC, la GPC de la European Society for Medical Oncology (ESMO, por sus siglas en inglés) “Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” del año 2014 y la GPC de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés) “Non-Hodgkin’s Lymphomas”. V3 del año 2016.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS): Se encontró un total de tres ETS, de estas, fueron incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia dos ETS, una ETS de la Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR, por sus siglas en inglés) “Imbruvica for Mantle Cell Lymphoma (relapsed/refractory)” del año 2016 y una ETS del Scottish Medicines Consortium (SMC, por sus siglas en inglés)- SMC advice²- “Treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma” del año 2016. La ETS de The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)- Technology appraisal guidance- “Lymphoma (mantle cell, relapsed, refractory)” – ibrutinib, no fue incluida debido que se encuentra en proceso de evaluación desde febrero del 2016.

Revisiones sistemáticas: No se encontraron revisiones sistemáticas

Ensayos clínicos: A la fecha (noviembre 2016) no existe un ensayo clínico de fase III que haya evaluado el uso de ibrutinib en comparación a placebo o mejor terapia de soporte en el tratamiento de pacientes con LCM refractaria o recidiva. Sin embargo, se identificó un ensayo de fase III (RAY, MCL-3001, NCT01646021), en el cual se evalúa el uso de ibrutinib en comparación a temsirolimus en el tratamiento de pacientes con LCM refractaria o recidiva. Este ensayo se considera la mejor evidencia indirecta disponible a la fecha. Por otro lado, no se incluyó en la sección de descripción y evaluación de la evidencia el ensayo clínico de fase II (PCYC1104) debido que no fue controlado ni aleatorizado e incluyó a un gran porcentaje de la población que había recibido terapia previa con bortezomib (no rituximab como la presente pregunta PICO). Sin embargo, se menciona por ser la evidencia utilizada dentro de las GPC incluidas en el presente dictamen.

² Un documento donde se realiza una evaluación acerca del uso de un producto para una condición específica y a partir de dicha evaluación se genera una recomendación hacia el panel del servicio nacional de salud de Escocia (NHS Scotland) y al comité terapéutico y de drogas (ADTC, por sus siglas en inglés) sobre el uso de ese fármaco dentro de Escocia

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

European Society for Medical Oncology (ESMO) –“Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, 2014 (21)

Con respecto al tratamiento para LCM cuando hay recaída de enfermedad, se menciona que el tratamiento de elección debe escogerse tomando en consideración la eficacia del tratamiento previo. En recaídas menores a 12-24 meses, se recomienda esquemas de tratamiento que no generen resistencia cruzada. Si hubo una remisión de por lo menos 6-12 meses con rituximab, este debe volver a ser considerado dentro del esquema de tratamiento. Esta recomendación está gradada como IV, es decir que se basa en estudios de cohorte retrospectiva o estudios de tipo caso-control, con una fuerza de recomendación fuerte a moderada en relación a la eficacia, pero con un beneficio clínico limitado siendo generalmente recomendando. Por otro lado, en casos de recaída temprana o enfermedad refractaria, se recomienda fuertemente el uso de nuevos tratamientos, entre dichas alternativas de tratamientos se incluye ibrutinib, bortezomib y temsirolimus. Sin embargo, no se especifica que su uso sea para recaída o progresión luego de dos o más líneas de tratamiento. Es de notar que esta última recomendación no está gradada. Sin embargo, se menciona que la recomendación con respecto al uso de ibrutinib como posible alternativa de tratamiento para LCM, se basa en los resultados del ensayo clínico de fase II PCYC1104, publicado por Wang et al., 2013(17). Cabe resaltar que este ensayo se realizó en pacientes que habían recaído hasta luego de dos ciclos con bortezomib, lo cual no se ajusta a la población de interés de la presente pregunta PICO, ya que esta fue tratada con esquemas que contienen rituximab.

Con respecto a la rigurosidad metodológica de esta GPC, no se menciona que la búsqueda de la evidencia considerada haya sido realizada de manera sistemática. Asimismo, el criterio para la selección de la evidencia tampoco se encuentra descrito, solo se menciona que la GPC debe incluir hasta 20-30 referencias que incluyan ensayos clínicos aleatorizados y controlados, meta-análisis, y/o revisiones sistemáticas, recomendando que la evidencia proveniente de ensayos clínicos y meta-análisis estén citados como apoyo a las recomendaciones dadas. Las fuerzas y limitaciones de la evidencia considerada no se mencionan. La gradación de los niveles de evidencia y de la fuerza de la recomendación se basan en el sistema de gradación del servicio de salud pública de Estados Unidos de la sociedad americana de enfermedades infecciosas(22). Se hace mención de los beneficios clínicos y de los riesgos de manera parcial y breve. En esta GPC se observó que las recomendaciones guardaban relación con la evidencia utilizada. Por último, no se menciona el tipo de revisión a la cual es sometida la GPC, sin embargo, se menciona que el autor debe interactuar con un equipo multidisciplinario de por lo menos cuatro expertos. **En relación a las actualizaciones de la GPC, estas se realizan si se consideran necesarias según el comité de guías, siendo publicadas en el siguiente suplemento de la revista**

científica “Annals of Oncology” (la cual es publicada anualmente). Está contemplado, además, la posibilidad de realizar también una actualización electrónica vía eUpdate, en los casos que aparezca un descubrimiento relevante, existan pocas actualizaciones que no permitan realizar una versión revisada o cuando se haya calculado el puntaje en la escala de magnitud de beneficio clínico de alguna nueva terapia o indicación.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – “Non-Hodgkin’s Lymphomas” V3, 2016 (23).

En el tratamiento de LCM, dentro de las terapias recomendadas para recaída de enfermedad, se menciona el uso de ibrutinib dentro de las alternativas de tratamiento. Sin embargo, no se mencionan las alternativas de tratamiento luego de recaída o progresión a segunda línea de tratamiento. Esta recomendación está gradada como 2A. Esto quiere decir, que dicha recomendación se basa en evidencia de baja calidad, pero existe un consenso uniforme por parte del panel de NCCN de que la intervención es la apropiada. La evidencia detrás de la recomendación de ibrutinib para recaída se basa en un ensayo de fase II (PCYC1104), en el cual se evaluó el uso de ibrutinib para el tratamiento de LCM en pacientes que habían progresado a terapias previas, con una mediana de 3 terapias previas. Dichas terapias podían incluir bortezomib, lenalidomida, rituximab o algún régimen de quimioterapia asociado a rituximab. Es de notar que temsirolimus no está considerado como una posible alternativa de tratamiento para LCM en esta GPC.

Con respecto a la rigurosidad metodológica de esta GPC, se menciona que la evidencia utilizada proviene de una revisión realizada con el motor de búsquedas Pubmed. Sin embargo, no se especifica si esta revisión es sistemática y si es realizada por más de un revisor. Adicionalmente, NCCN también evalúa solicitudes externas que solicitan reconsideraciones de las recomendaciones previamente realizadas, sin embargo, no se menciona si estas solicitudes incluyen evidencia que justifique realizar el cambio en la recomendación dada. Por otro lado, dentro del punto donde se describe el desarrollo y el mecanismo de actualización de las GPC de NCCN, no se menciona información relacionada a los criterios de inclusión de las búsquedas realizadas, pero sí se menciona el criterio de tipo de estudio a ser considerado dentro de las actualizaciones realizadas en la misma GPC, la cual se reduce a ensayos clínicos de fase II, fase III y fase IV, otras GPC, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, meta análisis, revisiones sistemáticas y estudios de validación. Las fuerzas y limitaciones de la evidencia considerada no se mencionan, pero si se hace una breve descripción de la evidencia considerada. La gradación de las recomendaciones realizadas en esta GPC se basa en cuatro categorías propias que consideran el nivel de evidencia utilizado y el consenso de panel de expertos realizadores de la GPC en relación a si la intervención es apropiada o no, mas no menciona intervenciones fuera de recomendación. Se hace mención de los beneficios clínicos y de los riesgos en el resumen de la evidencia incluida. Adicionalmente, en esta GPC se observa que sí existe relación entre las recomendaciones brindadas y la evidencia utilizada. Por último, se menciona que el panel de NCCN, se reúne para

discutir la inclusión de las nuevas recomendaciones y la evidencia previa declaración de conflicto de interés por parte de sus miembros. En relación a las actualizaciones, estas se hacen de forma regular anualmente. Sin embargo, puede haber actualizaciones en un periodo menor de presentarse nueva evidencia, o aprobaciones de nuevos fármacos, o cambios de los ya previamente aprobados.

ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA

pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) “Imbruvica for Mantle Cell Lymphoma (relapsed/refractory)”, 2016 (24).

El objetivo de esta ETS fue evaluar la seguridad y eficacia de ibrutinib en pacientes con LCM refractario o con recaídas. Luego de realizar una evaluación de la evidencia clínica, de costo-efectividad, y de considerar las perspectivas de los pacientes; el pCODR Expert Review Committee (pERC), decide recomendar el reembolso de ibrutinib en dichos pacientes, siempre y cuando se mejore su costo-efectividad, ya que pERC considera que ibrutinib no es una alternativa costo-efectiva en comparación al tratamiento utilizado en Canadá, por lo que su uso podría significar un impacto presupuestal substancial. Por último, se menciona que la recomendación de reembolso para el uso de ibrutinib en LCM debe ser para pacientes con un buen estado funcional y hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Si bien en la actualidad no existe una secuencia de tratamiento estándar para LCM, se menciona que dentro de las opciones de tratamiento actual consideradas en Canadá se incluyen, como monoterapia o tratamiento combinado, a fludarabina, rituximab, bortezomib, bendamustina, gemcitabina, y agentes alquilantes. Así es de notar que a pesar de que pERC basa su recomendación en relación al reembolso de ibrutinib, considerando los resultados del ensayo RAY, también reconoce que existe incertidumbre en relación a cuál sería el beneficio clínico de ibrutinib en comparación con las opciones previamente mencionadas.

La evidencia en relación a eficacia y seguridad considerada en esta ETS se basó en los resultados del ensayo clínico de etiqueta abierta (RAY, MCL3001), el cual compara ibrutinib con temsirolimus en pacientes con LCM refractaria o con recaídas que recibieron por lo menos una línea de tratamiento previo con un régimen de rituximab en combinación con quimioterapia. Dicho ensayo se describe a detalle y se discute más adelante en el presente dictamen. Adicionalmente al ensayo RAY, pERC también evaluó evidencia adicional, entre lo cual se incluye el aporte de dos grupos de pacientes canadienses: “Canadian Cancer Survivor Network “(CCSN) y “Leukemia and Lymphoma Society of Canada” (LLSC).

Si bien el ensayo RAY será detallado y discutido posteriormente, a continuación, se describe brevemente las conclusiones realizadas por pERC en relación a los resultados obtenidos en dicho ensayo y en relación a la evidencia adicional considerada. La evidencia con respecto a eficacia y seguridad del ensayo RAY,

concluye que existe una mejora importante y estadísticamente significativa en la sobrevida libre de progresión para el grupo de ibrutinib en comparación al grupo de temsirolimus, una mejora clínica en la calidad de vida, y con respecto a la seguridad se menciona que, si bien se presentaron eventos adversos moderados en el grupo de ibrutinib, estos fueron manejables. Con respecto al análisis de costo-efectividad la empresa desarrolladora del fármaco realizó una comparación indirecta de tratamientos entre ibrutinib y la terapia de elección del investigador. En este análisis, de manera similar al ensayo RAY, se observó una mejora en la sobrevida libre de progresión para el grupo de ibrutinib sin que ello se tradujera en una diferencia en la sobrevida global. Es importante resaltar que en esta comparación tampoco se incluyó bendamustina, bortezomib y/o rituximab, los cuales son parte de las alternativas de tratamiento utilizadas dentro del sistema de salud de Canadá. Así, pERC menciona que existe incertidumbre con respecto a las conclusiones a las cuales se puede llegar en base a los resultados obtenidos en la comparación indirecta. En relación a las opiniones generadas por los grupos de pacientes, las cuales fueron insumos para esta ETS, pERC considera que en general ibrutinib va acorde a las necesidades percibidas por los mismos pacientes.

En resumen, pCODR planteó esta recomendación basándose en los resultados obtenidos del ensayo RAY en el cual se observó que ibrutinib comparado con temsirolimus ofrecía un beneficio clínicamente y estadísticamente significativo en términos de SLP, una toxicidad moderada y una mejora de la calidad de vida. Sin embargo, los revisores reconocen que existe incertidumbre importante con respecto al beneficio clínico ofrecido por ibrutinib comparado con el estándar de cuidado utilizado en Canadá. Y más importante, pese a la evidencia existente, ibrutinib resultó no ser una alternativa de tratamiento costo-efectiva, debido a su alto costo (\$9,776 por cada curso de tratamiento de 28 días).

Finalmente, con respecto a la relevancia de esta ETS para la pregunta PICO de interés de este dictamen, podemos concluir lo siguiente: 1) que según pCODR, la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de ibrutinib en pacientes con LCM proviene del estudio RAY, el cual no es directamente relevante para nuestro dictamen porque utiliza como comparador temsirolimus y no placebo/mejor tratamiento de soporte como está especificado en la pregunta PICO de interés el presente dictamen; 2) que el cuerpo de evidencias ofrecido por este estudio en términos de eficacia (SLP y calidad de vida) y seguridad (menos eventos adversos de grado 3 o más de severidad) fue reconocida por la pCODR como suficiente para establecer una recomendación favorable a ibrutinib; 3) se consideró que ibrutinib no era un tratamiento costo-efectivo y por lo tanto condicionan su recomendación a una reducción en el costo de ibrutinib.

Scottish Medicines Consortium (SMC) – “Ibrutinib-Treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma”, 2016 (25).

Esta SMC *advice* tuvo como objetivo evaluar el uso de ibrutinib en pacientes con LCM refractario o con recaídas. Luego de dicha evaluación se decidió aceptar su uso dentro del servicio de salud de Escocia. Esta evaluación fue hecha bajo el proceso de *end of life y ultra-orphan medicine*, cuyas definiciones son las siguientes, medicina para *end of life* hace referencia a una “medicina utilizada para tratar una condición en cuyo estadio actual, utilizando el tratamiento actualmente disponible, llevaría a la muerte del paciente dentro de un periodo de tres años.” En relación al termino de medicina ultra huérfana (*ultra-orphan*), esta se define como “medicina usada para tratar una condición con una prevalencia de 1 en 50,000 o menos personas (i.e., alrededor de 100 personas en Escocia).” Es de notar que cuando se realiza la evaluación bajo la modalidad de *end of life/ultra orphan/ orphan medicine*, se toma en consideración PACE (i.e., *Patient and Clinician Engagement*), la cual es una nueva etapa del proceso de evaluación realizada por SMC desde mayo del 2014, que consiste principalmente en obtener las opiniones de grupos de pacientes y clínicos en relación a los beneficios y el impacto que tendría el fármaco en los pacientes. Esta parte del proceso le brinda un peso importante a la posición de los pacientes y los clínicos dentro de la decisión.

En relación a la evidencia utilizada para evaluar eficacia y seguridad, SMC se basa principalmente en los resultados del mismo ensayo considerado por pCODR, el ensayo RAY, en el cual se compara ibrutinib con temsirolimus para el tratamiento del LCM refractario o con recaídas. Dicho ensayo es detallado y discutido más adelante en el presente documento. Asimismo, también se mencionan los resultados del ensayo de fase II PCYC1104, el cual como hemos mencionado anteriormente, también es utilizado como evidencia detrás de las recomendaciones de las GPC incluidas en el presente dictamen.

Es necesario notar que SMC también consideró el PAS, el cual es un esquema de acceso al paciente que supone un descuento de medicamento para que este pueda ser accesible a dichos pacientes.

Según su propia evaluación los estimados de la razón de costo efectividad incremental (RCEI) atribuible a ibrutinib variaban entre los £45,000 y £90,000 ³, por encima del límite aceptable para su aprobación dentro del esquema regular de aprobación de medicamentos del sistema de salud escocés. Sin embargo, debido a que esta medicina es considerada ultra huérfana se acepta un grado de incertidumbre mayor.

Finalmente, con respecto a la relevancia de esta ETS para la pregunta PICO de interés de este dictamen, podemos concluir lo siguiente: 1) que según el SMC, la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de ibrutinib en pacientes con LCM proviene del estudio RAY, el cual no es directamente relevante para nuestro dictamen porque utiliza como comparador temsirolimus y no placebo/mejor tratamiento de soporte como está especificado en nuestra pregunta PICO de interés; 2) que el cuerpo

³ Tasa de cambio promedio en septiembre 2016: ~3.8011 soles por cada Libra Esterlina

de evidencias ofrecido por este estudio en términos de eficacia (SLP y calidad de vida) y seguridad (menos eventos adversos de grado 3 o más de severidad) fue reconocido por la SMC como suficiente para establecer una recomendación favorable a ibrutinib, pero sólo dentro del esquema de medicamentos para enfermedades ultra-huérfanas; 3) que según el análisis de costo efectividad la RCEI atribuible a ibrutinib se encuentra dentro del rango de los £45,000 y £90,000, por encima de lo aceptable por el sistema de salud escocés para medicamentos a aprobar dentro del esquema regular; 4) que la ETS del SMC también constituye un antecedente importante porque, al igual que en el caso la ETS de la pCODR, el cuerpo de evidencias disponible a la fecha sigue siendo el mismo y el costo de ibrutinib sigue siendo muy alto.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Dreyling et al. “Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study”, 2016 (26).

Ensayo clínico de fase III (RAY, MCL-3001 ó NCT01646021), multicéntrico, aleatorizado y controlado, de etiqueta abierta. La pregunta PICO de interés del presente dictamen tiene como comparador a placebo o mejor terapia de soporte. Sin embargo, ya que a la fecha no existen ensayos que hayan evaluado el uso de ibrutinib en relación a dichos comparadores de interés se describe y discute el presente ensayo RAY. Este ensayo ha tenido como objetivo evaluar el uso de ibrutinib en la población de interés de la presente pregunta PICO (i.e., pacientes con LCM refractaria o con recaídas) en comparación a temsirolimus. Por lo tanto, los resultados del presente ensayo se considerarán como evidencia indirecta en relación a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

En este ensayo se asignó en una razón de 1:1 a pacientes con LCM refractaria o con recaídas a recibir ibrutinib (560 mg/día VO; n, 139) o temsirolimus (175 mg en los días 1, 8 y 15 del ciclo 1; 75 mg en los días 1, 8 y 15 de los ciclos subsiguientes de 21 días; n, 141). Los pacientes fueron estratificados por número de líneas de terapia previa (una, dos, tres o más) y por el índice pronóstico internacional de LCM (bajo, mediano y alto riesgo). Se incluyeron a pacientes que hubiesen recibido uno o más regímenes de quimioterapia asociado a rituximab, con recaídas documentadas o progresión de enfermedad luego del último tratamiento para LCM, con enfermedad medible según criterio de respuesta para linfomas malignos *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*, y con estado de desempeño ECOG 0-1. Adicionalmente, se excluyeron a pacientes que hubiesen recibido quimioterapia, radiación, o alguna droga experimental dentro de las últimas tres semanas antes del inicio del estudio, tratamientos con anticuerpos dentro de las últimas cuatro semanas o inmunocombinados dentro de las últimas diez semanas. Asimismo, también se excluyeron pacientes que hubiesen recibido previamente inhibidores de tirosina quinasa de Bruton o de mTOR. El estudio

fue financiado por la empresa desarrolladora del fármaco Janssen Research & Development, los financiadores estuvieron involucrados en el diseño del estudio, la recolección de la data, los análisis y las interpretaciones. Asimismo, el investigador principal tuvo total acceso a la data y a los análisis presentados en este ensayo.

Sobrevida global

Los resultados finales de este estudio fueron reportados por Dreyling et al., en el año 2016, con una mediana de seguimiento de 20 meses, la tasa de mortalidad en los grupos ibrutinib y temsirolimus se calculó en 42% y 45%, respectivamente. Al analizar los decesos en el caso del grupo ibrutinib la mediana de SG no pudo ser estimada mientras que en el grupo temsirolimus se estimó en la mediana de SG en 21.3 meses, para un HR de muerte de 0.76 (IC al 95%, 0.53 a 1.09; valor p , 0.1234) no encontrándose diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Sobrevida libre de progresión

Este fue el desenlace principal del presente ensayo, el cual no es un desenlace duro como sobrevida global, sino más bien un sustituto de este. Asimismo, es de notar que este desenlace tiene mayor riesgo de sesgo que la sobrevida global y que sus resultados no siempre se traducen en la sobrevida global. El análisis fue realizado cuando la población de estudio tenía una mediana de exposición de 14.4 meses (rango intercuartil [RIQ], 15.1 meses) para ibrutinib versus 3.0 meses (RIQ, 7.6 meses) para temsirolimus, con medianas de intensidad de dosis relativa del 99.9% y 81.8%, respectivamente. De acuerdo con este estudio, la mediana de SLP en el grupo ibrutinib fue de 14.6 meses (IC al 95%, 10.4 a no estimable) mientras que el grupo temsirolimus fue estimada en 6.2 meses (IC al 95%, 4.2 a 7.9), para un HR de progresión de 0.43 (IC al 95%, 0.32 a 0.58; valor p , <0.001) al comparar ambos tratamientos. A los dos años del seguimiento este estudio estimó que la tasa de SLP en los grupos ibrutinib y temsirolimus era del 41% versus 7%, respectivamente

Eventos adversos

En términos de seguridad, este estudio encontró que, si bien el 99% de los pacientes de los grupos ibrutinib y temsirolimus presentaron eventos adversos, se encontró una menor incidencia tanto de eventos adversos de grado 3 o más de severidad (68% vs. 87%, valor p no reportado) como de discontinuaciones de tratamiento por eventos adversos (6% vs. 26%, valor p no reportado), en los grupos de estudio respectivamente. En el estudio, los eventos adversos más frecuentes en los grupos ibrutinib y temsirolimus (aunque en ningún caso se reportaron los valores p) fueron diarrea (29% vs. 31%), tos (22% vs. 22%), fatiga (22% vs. 29%), pirexia (17% vs. 21%), náuseas (14% vs. 22%), edema periférico (13% vs. 24%), epistaxis (9% vs.

24%) y estomatitis (3% vs. 21%). Adicionalmente se reportó que, como eventos adversos de interés clínico especial, una incidencia mayor (valor p no reportado) en los grupos ibrutinib y temsirolimus, de fibrilación auricular de grado 3 o más de severidad (4% vs. 1%), hemorragia (10% vs. 6%) y aparición de segundas neoplasias (4% vs. 3%). Sin embargo, cuando se ajustaron estas últimas por tiempo de exposición, las frecuencias fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Calidad de vida

Finalmente, según el análisis de calidad de vida este estudio reportó que ibrutinib ofrecía un beneficio significativo tanto en los tiempos hasta el deterioro clínico (mediana no alcanzada en el grupo ibrutinib vs. 9.7 semanas en el grupo de temsirolimus; HR, 0,27; IC al 95%, 0.18 a 0.41; valor p , <0.0001) como en el tiempo medio a la mejoría clínicamente significativa (6.3 semanas en el grupo ibrutinib vs. 57.3 semanas en el grupo de temsirolimus; HR, 2.19; IC al 95%, 1.52 a 3.14; valor p , <0.0001).

Con respecto a la relevancia de este estudio para la pregunta PICO de interés de este dictamen, es importante destacar lo siguiente: 1) este estudio, si bien representa la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia de ibrutinib en pacientes con LCM luego de dos o más líneas de tratamiento, lo cierto es que solo responde de manera muy indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen dado que temsirolimus no puede considerarse una terapia equivalente a placebo o mejor terapia de soporte; 2) que en términos de eficacia, este estudio demuestra que comparado con temsirolimus, ibrutinib ofrecía un beneficio significativo tanto en términos de SLP (~8.4 meses), más no en términos de SG; 3) en términos de seguridad lo que este estudio demostró es que tanto ibrutinib como temsirolimus se asociaron con tasas altas de eventos adversos, reportándose que los mismos en casi la totalidad de los pacientes presentaron eventos adversos de cualquier grado de severidad (~99%) aunque en el grupo ibrutinib se reportaron menos eventos adversos serios (de grado 3 o más de severidad, ~19%) y menos discontinuaciones del tratamiento (~20%); Es de notar que a pesar de que temsirolimus fue seleccionado como comparador en este ensayo por ser el único fármaco, además de ibrutinib, de estar aprobado para su uso en LCM refractario o con recaídas dentro de Europa, este no es utilizado en la práctica clínica del Reino Unido. Asimismo, tampoco es utilizado dentro de los Estados Unidos, al no estar aprobado por la FDA, y tampoco es utilizado dentro del sistema de Canadá, ni dentro de nuestro sistema de salud (i.e., EsSalud).

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta noviembre 2016 en relación al uso de ibrutinib para el tratamiento de linfoma de células del manto con enfermedad progresiva, refractaria, o con recaídas, a por lo menos dos líneas de tratamiento previas. Así, se identificaron dos guías de práctica clínica realizadas por ESMO (2014), y NCCN (2016), dos evaluaciones de tecnología sanitaria realizada por pCODR (2016) y SMC advice (2016) y un ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado (ensayo RAY, MCL-3001 o NCT01646021). La evidencia utilizada en las dos GPC se basa en un ensayo clínico de fase II (PCYC-1104), el cual se menciona en la sinopsis del presente dictamen. En la sinopsis se explica que dicho ensayo en conjunto no fue incluido dentro de la sección de descripción y evaluación de la evidencia de los resultados, ya que es un ensayo de fase II que carece de comparador e incluye a una proporción importante de pacientes que difieren de la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen.

A la fecha no se encuentra disponible ningún ensayo clínico controlado aleatorizado que haya comparado ibrutinib con placebo o mejor tratamiento de soporte. Es decir que no existe evidencia directa en relación a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Por lo tanto, se decidió ampliar la búsqueda con la finalidad de encontrar evidencia indirecta que ayude a responder dicha pregunta PICO. Al hacerlo se encontró un ensayo clínico de fase III (ensayo RAY, MCL-3001) en el cual se comparó la eficacia y seguridad de ibrutinib con temsirolimus en el manejo de pacientes con LCM refractarios o que recurrieron luego de haber recibido varias líneas de tratamiento con regímenes de quimioterapia asociada a rituximab. Así, este ensayo se incluye dentro de la sección de descripción y evaluación de la evidencia de los resultados del presente dictamen por tratarse de un ensayo de fase III y por utilizar comparador y ser aleatorizado, considerándose la mejor evidencia disponible a la fecha (noviembre 2016).

En relación a las recomendaciones realizadas por las dos GPC incluidas en el presente dictamen. Ambas, de forma homogénea mencionan a ibrutinib como una de las alternativas de segunda línea de tratamiento. Sin embargo, no se han encontrado recomendaciones luego de progresión, refractariedad, o recaídas a más de dos líneas de tratamiento. Es decir que no existen recomendaciones más allá de la segunda línea de tratamiento. A pesar de ello, es de notar que las recomendaciones realizadas en relación a segunda línea de tratamiento, con relación al uso de ibrutinib, de ambas GPC recaen en los resultados del ensayo PCYC-1104, en el cual se evalúa pacientes que han recibido hasta cinco líneas de tratamiento. En la GPC realizada por NCCN la gradación de la recomendación del uso de ibrutinib, al igual que las otras alternativas de tratamiento es 2A, es decir que dicha recomendación proviene de evidencia de baja calidad, pero existe consenso uniforme de que la intervención es apropiada. En el caso de la GPC de ESMO, no todas las recomendaciones en relación al tratamiento luego de recaída tienen gradación, incluyendo la recomendación con relación a rituximab.

Como se menciona previamente, a pesar de que el ensayo PCYC-1104 si considera pacientes que han recibido varias líneas de tratamiento (hasta cinco líneas de tratamiento previas), sus resultados no fueron incluidos dentro de los estudios presentados en el presente dictamen por tratarse de un ensayo fase II no controlado ni aleatorizado, pero adicionalmente a ello, dicho ensayo incluyó población que no encaja de forma precisa con la pregunta PICO de interés, ya que una gran proporción de los pacientes incluidos (aproximadamente 40%) recibieron bortezomib en las líneas previas de tratamiento y no solo quimioterapia asociada a rituximab, como en nuestra población de interés.

En relación a las ETS incluidas, tanto el SMC advice como la ETS realizada por pCODR, concluyen que ibrutinib no es una alternativa costo-efectiva para el tratamiento de LCM refractaria o con recaídas. Por lo tanto, si bien ambas ETS aprueban su uso dentro de sus respectivos servicios de salud, este es condicional a una reducción en el costo del medicamento. En el caso de pCODR, se menciona específicamente que el reembolso por el uso de este fármaco queda condicionado a una mejora en la costo-efectividad del mismo. Por otro lado, en el caso del SMC advice, este incluye dentro de su decisión el PAS, el cual, como se menciona previamente, consiste en un descuento brindando por la empresa desarrollador del fármaco. Adicionalmente a este descuento, SMC realiza su evaluación bajo la modalidad de end of life/orphan medicine/ultra orphan medicine, en la cual se le brinda un peso importante a PACE, donde se recoge las opiniones de grupos de clínicos y pacientes en relación al beneficio que ibrutinib puede brindarles en factores que puedan afectar la calidad de vida. Es necesario tener en cuenta, que dichas opiniones no se sustentan en evidencia científica, basándose solo en percepciones. A pesar de que a los miembros de PACE se les solicita declarar conflicto de interés, el proceso de selección de los participantes no se encuentra descrito. La falta de conocimiento del proceso de selección de los participantes, sumado a la subjetividad inherente de las percepciones brindadas como insumo para la toma de decisión, supone un posible alto riesgo de sesgo. Adicionalmente, cuando se realiza una evaluación bajo la modalidad de end of life/orphan medicine/ultra orphan medicine se permite mayor grado de incertidumbre con respecto al ICER calculado.

Por último, la evidencia de eficacia y seguridad utilizadas en ambas ETS, recae principalmente en el ensayo RAY, el cual como se mencionó previamente, se incluye en el presente documento como evidencia indirecta, ya que el comparador difiere de nuestro comparado de interés. Asimismo, es de notar que en la evaluación realizada por pCODR también se menciona que no existe una evaluación que se haya realizada con los tratamientos más utilizados dentro del sistema de salud canadiense. Así, la empresa desarrolladora del fármaco, adicional al ensayo RAY incluye un análisis de comparación indirecta con otras alternativas de tratamiento. Sin embargo, este análisis tampoco incluye bendamustina, bortezomib y/o rituximab (tratamientos utilizados dentro de los servicios de salud canadiense). Tanto en el ensayo RAY como en el análisis de comparación indirecta realizado se encuentran resultados similares, donde existe diferencia en la sobrevida libre de progresión, favoreciendo al grupo de ibrutinib, sin llegar a traducirse en una diferencia en la sobrevida global. Es de notar que una

de las posibles razones por las cuales las GPC de NCCN 2016 no considera el ensayo RAY como evidencia para las recomendaciones de segunda línea puede deberse a que temsirolimus tampoco es considerado como una alternativa de tratamiento para LCM refractario dentro de dicha GPC, dado que este no ha sido aprobado por la FDA para dicha condición. A la fecha los dos únicos fármacos aprobados para dentro de Europa (por la EMA) para su uso en LCM refractario o con recaídas son ibrutinib y temsirolimus, siendo esta una de las razones por lo cual, el ensayo RAY lo utiliza de comparador activo. Sin embargo, es de notar que temsirolimus solo ha sido aprobado por EMA, pero no por FDA, es por ello que temsirolimus no es una alternativa de tratamiento dentro del sistema de Salud de Estados Unidos. Adicionalmente, temsirolimus tampoco es utilizado dentro del sistema de salud canadiense, como bien se menciona en la ETS realizada por pCODR. Asimismo, NICE también menciona en el borrador de la ETS que actualmente está siendo realizada, que a pesar de que temsirolimus es aprobado por la EMA este tampoco es utilizado dentro de la práctica clínica del Reino Unido. Por último, temsirolimus tampoco es una alterativa de tratamiento dentro de EsSalud.

Con respecto al ensayo RAY, este ensayo clínico es utilizado como evidencia principal en ambas ETS, y aunque de manera indirecta, es el único ensayo de fase III, controlado y aleatorizado que evalúa el uso de ibrutinib en la condición de interés de la presente pregunta PICO. Así, se observó un incremento en la sobrevida libre de progresión, que es un desenlace intermedio, para el grupo de ibrutinib de alrededor de 8.4 meses, sin que estos se tradujeran a diferencias estadísticamente significativas en desenlaces finales con alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como es la sobrevida global. Por otro lado, en relación a la seguridad se observó que, si bien ambos medicamentos se asociaron a altas tasas de eventos adversos, la incidencia de eventos adversos de grado tres o más era menor en el grupo de ibrutinib en comparación a temsirolimus, de manera consistente también se observó una menor proporción de pacientes discontinuadores. Por último, en relación a calidad de vida también se observó una mejora estadísticamente significativa en tiempo hasta el deterioro y tiempo medio hasta la mejora clínica en el grupo de ibrutinib en relación al grupo de temsirolimus. Ante estos resultados es necesario considerar que el ensayo RAY fue abierto, es decir que tanto los investigadores como los pacientes y el analista de la data tuvieron conocimiento del grupo de intervención al que pertenecía cada participante. Esto es de gran relevancia, no solo por el sesgo que este conocimiento puede afectar a los pacientes recibiendo los tratamientos, lo cual podría influir en su percepción de calidad de vida y eventos adverso; sino también, por el alto riesgo de sesgo por parte de la empresa desarrolladora del fármaco. A pesar de que la progresión de la enfermedad fue evaluada de manera independiente, disminuyendo este riesgo de sesgo, aún existe alto riesgo de sesgo en los desenlaces de seguridad y calidad de vida, lo cual es de considerable relevancia ya que justo son estos dos resultados los que sugerirían que ibrutinib podría ser una mejor alternativa de tratamiento. Adicional a la característica abierta del ensayo, se menciona que tanto los investigadores como el analista estadístico fueron contratados por la empresa desarrolladora del fármaco, y más aún que los financiadores tuvieron acceso a toda la

data y a los análisis finalmente publicados en el ensayo RAY, lo cual eleva aún más el riesgo de sesgo, por el potencial conflicto de interés de todos los involucrados.

Adicionalmente, al posible riesgo de sesgo identificado en este ensayo, es de notar que el tratamiento de comparación a elección (i.e., temsirolimus) no representa una posible alternativa de tratamiento dentro de los sistemas de salud de Estados Unidos, Canadá o Reino Unido. Asimismo, tampoco es un posible comparador dentro de EsSalud. Se menciona que su uso sí está probado dentro de la unión europea, y así este es mencionado dentro de las alternativas de la GPC de ESMO, pero sin presentarse gradación de su recomendación. Es de notar que la evidencia detrás del uso de temsirolimus y su aprobación por la EMA se basaron en los resultados del ensayo clínico de fase III publicado por Hess et al., 2009(27), en el cual se compara temsirolimus en pacientes con LCM refractario o con recaídas en comparación a la elección e tratamiento del investigador (podía ser más de un tipo distinto de tratamiento incluyendo regímenes de quimioterapia). Debido a que hasta el día de hoy no existe un tratamiento estándar como tercera línea de tratamiento (o luego de una primera recaída) sería importante que existieran ensayos que se realizasen contra mejor terapia de soporte o placebo, ya que una de las razones por las cuales ibrutinib podría parecer ser mejor en términos de calidad de vida o eventos adversos (sin tomar en cuenta que esto también pueda deberse al alto riesgo de sesgo) podría corresponder al perfil de toxicidad de temsirolimus. En la publicación de Hess et al., 2009 se observa que la proporción de eventos adversos de grado 3 y 4 es alta, siendo mayor en comparación a la terapia de elección del investigador en todos los eventos adversos menos en neutropenia y leucopenia y siendo principalmente elevando para trombocitopenia.

Finalmente, debido a la falta de evidencia directa en relación al uso de ibrutinib en pacientes con LCM refractaria o con recaídas; a las características del único ensayo encontrado, las cuales presenta elevado riesgo de sesgo; y a la falta de claridad en relación al comparador utilizado; se considera que a la fecha no existe evidencia que permita sustentar que ibrutinib sea una opción de tratamiento luego de por lo menos dos líneas de tratamiento. Sin embargo, debido a que no existe un tratamiento estándar para dicho contexto de enfermedad (así como lo evidencia la falta de recomendaciones en las GPC) es importante notar que las GPC identificadas mencionan otras posibles alternativas de tratamiento mencionadas en ambas GPC, incluyendo por ejemplo bortezomib, para patologías hematológicas, y el cual ya ha sido evaluado y recomendando por NICE para LCM para pacientes que no han recibido tratamiento previo.

En conclusión, a la fecha no se dispone de evidencia suficiente para recomendar a ibrutinib como una alternativa de tratamiento para pacientes con LCM progresiva, refractaria, o con recaídas, a más de dos líneas de tratamiento.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen se evaluó la evidencia científica publicada hasta noviembre 2016 en relación al uso de ibrutinib en pacientes con LCM que han recibido más de dos líneas de tratamiento.
- La mejor evidencia disponible es indirecta, ya que a la fecha el único ensayo clínico de fase III identificado compara el uso de ibrutinib en relación a temsirolimus y no al comparador de interés del presente dictamen (i.e., placebo o mejor terapia de soporte). Temsirolimus no representa una alternativa de tratamiento dentro de varios contextos como Estado Unidos, Canadá o Reino Unido, así como dentro del sistema de EsSalud. En este único ensayo clínico aleatorizado y comparativo se encontró diferencias en la sobrevida libre de progresión, mas no en la sobrevida global. También se encontraron diferencias en desenlaces relacionados a calidad de vida y eventos adversos. Sin embargo, la evidencia encontrada de dichos desenlaces presenta un elevado riesgo de sesgo.
- Debido a que no se encontró diferencia en el desenlace duro de sobrevida global, que los desenlaces de mayor relevancia como calidad de vida y eventos adversos tiene un alto riesgo de sesgo, y a que el comprador utilizado (i.e., temsirolimus) podría no ser el más apropiado por su perfil de toxicidad, a la fecha no existe claridad en relación a la eficacia y seguridad de ibrutinib como tratamiento para LCM en enfermedad progresiva, refractaria, o con recaída, a más de dos líneas de tratamiento.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de ibrutinib para el tratamiento de LCM en pacientes con al menos dos líneas de tratamiento.

VII. RECOMENDACIONES

Otras alternativas de tratamiento son mencionadas en GPC encontradas en la presente evaluación que podrían ser de beneficio para el tratamiento de pacientes con LCM que progresan a líneas de tratamiento. Los médicos especialistas, de identificar alguna de aquellas alternativas en el mercado pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Se recomienda actualizar este dictamen preliminar de encontrarse evidencia directa en relación al uso de ibrutinib en comparación a una alternativa terapéutica disponible dentro del sistema de EsSalud o de encontrarse evidencia en referencia a calidad de vida y eventos adversos con bajo riesgo de sesgo.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Kahl BS, Gordon LI, Dreyling M, Gascoyne RD, Sotomayor EM. Advances and issues in mantle cell lymphoma research: report of the 2014 Mantle Cell Lymphoma Consortium Workshop. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2505–11.
2. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016 Sep 12;
3. Hitz F, Bargetzi M, Cogliatti S, Lohri A, Taverna C, Renner C, et al. Diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *Swiss Med Wkly*. 2013 Nov 13;143:w13868.
4. Chandran R, Gardiner SK, Simon M, Spurgeon SE. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992-2007. *Leuk Lymphoma*. 2012 Aug;53(8):1488–93.
5. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2687–93.
6. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol*. 2012 Feb;156(3):346–53.
7. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, Hartig K, Weaver P, Rodriguez MA, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010 Jul;150(2):200–8.
8. Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):791–8.
9. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2944–52.

10. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2013 Apr 6;381(9873):1203–10.
11. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):520–31.
12. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoiloova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):944–53.
13. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015 Jan 1;125(1):48–55.
14. Stephens DM, Spurgeon SE. Ibrutinib in mantle cell lymphoma patients: glass half full? Evidence and opinion. *Ther Adv Hematol*. 2015 Oct;6(5):242–52.
15. Davids MS, Brown JR. Ibrutinib: a first in class covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Future Oncol Lond Engl*. 2014 May;10(6):957–67.
16. Research C for DE and. Approved Drugs - FDA grants accelerated approval to Ibrutinib (Imbruvica) [Internet]. [cited 2016 Dec 7]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm374857.htm>
17. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507–16.
18. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 2016 Nov 24]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=205552>
19. European Medicines Agency - Find medicine - Imbruvica [Internet]. [cited 2016 Nov 24]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
20. Observatorio de precios DIGEMID- Buscador de Precios de Medicamentos [Internet]. [cited 2016 Dec 26]. Available from: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=4328*3&total=1*1&con=140mg&ffs=3&ubigeo=15&cad=IMBRUVICA*140mg*Tableta*-*Capsula

21. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluijn-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92.
22. Dykewicz CA, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, American Society for Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2001;7 Suppl:19S–22S.
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Hodgkin’s Lymphomas. 2016.
24. Imbruvica for Mantle Cell Lymphoma (relapsed/refractory) | CADTH.ca [Internet]. [cited 2016 Dec 7]. Available from: <https://www.cadth.ca/imbruvica-mantle-cell-lymphoma-relapsedrefractory>
25. Scottish Medicines Consortium ibrutinib (Imbruvica) MCL [Internet]. [cited 2016 Dec 7]. Available from: http://www.scottishmedicines.org/SMC_Advice/Advice/1150_16_ibrutinib_Imbruvica_MCL
26. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2016 Feb 20;387(10020):770–8.
27. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator’s choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3822–9.