



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 36-2022

IBRUTINIB

140 mg Cápsula

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA
O LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS, RECAÍDO O
REFRACTARIO A INMUNOQUIMIOTERAPIA

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para
el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de
Medicamentos Esenciales)

Lima, Junio de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

**Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas**

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Ibrutinib 420 mg Cápsula para el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas, recaído o refractario a inmunoterapia. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 36-2022. Lima, Perú. Junio de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

www.minsa.gob.pe





TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	5
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	5
1.1.1. Descripción de la condición clínica	5
1.1.2. Datos epidemiológicos	5
1.1.3. Tratamiento	7
1.2. Descripción de la tecnología de interés	8
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	8
1.2.2. Farmacodinamia	9
1.2.3. Farmacocinética	9
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	10
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	10
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	11
2. PREGUNTA CLÍNICA	11
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	11
3.1. Estrategia de búsqueda	11
3.2. Criterios de inclusión	12
3.3. Criterios de exclusión	12
3.4. Estudios identificados y seleccionados	12
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	13
4.1 SUMARIOS	13
4.2 Guías de Práctica Clínica	14
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	16
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	18
6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	18
6.2 Ensayos clínicos aleatorizados	21
6.3 Estudios observacionales	22
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	26
7.1 Revisiones sistemáticas y Meta-análisis	26
7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados	28



7.3	Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	28
7.4	VigiAccess	28
7.5	Eudrovigilancia	29
8.	DATOS DE CONSUMO	30
9.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	30
10.	RESUMEN	30
11.	CONCLUSIONES	34

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.





1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social de Salud - EsSalud solicitó la inclusión de Ibrutinib 140 mg Cápsula a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas para el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas, recaído o refractario a inmunoterapia. En la solicitud se reportan 2 a 3 casos al año.

Denominación Común Internacional:	Ibrutinib
Formulación solicitada	Ibrutinib 140 mg Cápsula
Registro Sanitario¹:	06 registros sanitarios vigentes (5 titulares)
Alternativas en el PNUME²:	No tiene alternativas

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

La leucemia linfocítica crónica o linfoma de linfocitos pequeños (LLC/LLP) es una neoplasia de células B maduras caracterizada por una acumulación progresiva de linfocitos B monoclonales.³

La leucemia linfocítica crónica se considera idéntica histológicamente e inmunofenotípicamente (es decir, es una misma enfermedad con diferentes manifestaciones) al linfoma de linfocitos pequeños del linfoma no Hodgkin. El término leucemia linfocítica crónica se usa cuando la enfermedad se manifiesta principalmente en la sangre, mientras que el término linfoma de linfocitos pequeños se usa cuando la afectación es principalmente ganglionar. Además, a pesar que el curso clínico entre ambas formas puede variar; la tasa de respuesta (TR), sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP) no difieren entre sí y pueden ser tratados de manera similar.⁴

La mayoría de los pacientes tendrán una respuesta completa o parcial a la terapia inicial. Sin embargo, la terapia convencional no es curativa y la mayoría de los pacientes experimentan una recaída. Además, muchos pacientes requerirán un cambio en la terapia debido a la intolerancia.

1.1.2. Datos epidemiológicos

La leucemia linfocítica crónica es la leucemia más común en adultos en los países occidentales y representa aproximadamente del 25% al 35% de todas las leucemias en los Estados Unidos (EE. UU.) En menos del 10% de los pacientes, LLC/LLP se presenta

¹ MINSAL. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [consultado 09 Jun 22]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Lima, 2018.

³ UpToDate. Overview of the treatment of chronic lymphocytic leukemia. [Internet] [actualizado 27 May 22, citado 09 Jun 22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia>

⁴ Tsimberidou, A. M.; Wen, S.; O'Brien, S.; McLaughlin, P.; Wierda, W. G.; Ferrajoli, A.; et al. (2007). Assessment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma by Absolute Lymphocyte Counts in 2,126 Patients: 20 Years of Experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Journal of Clinical Oncology*, 25(29), 4648–4656.

principalmente en los ganglios linfáticos como un linfoma no Hodgkin (es decir, como LLP); esta presentación representa menos del 5% de todos los linfomas no Hodgkin. Es más común en los hombres, con una proporción entre hombres y mujeres de aproximadamente 1,2:1 a 1,7:1.

Las tasas de incidencia entre hombres y mujeres en los EE. UU. son de aproximadamente 6,75 y 3,65 casos por 100,000 habitantes por año, respectivamente. En Europa, estas tasas de incidencia son de 5,87 y 4,01 casos por 100,000 habitantes por año, respectivamente. En todo el mundo, hay aproximadamente 191,000 casos y 61,000 muertes por año atribuidas a LLC/LLP. Para el año 2022, según la base de datos SEER del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos se estimó una incidencia de 20,160 nuevos casos catalogados como el 1.1% de todos los tipos de cáncer esperados, de los cuales 4,410 se estima que fallecerán, no obstante, la sobrevida relativa a los 5 años se estimó en 87.9% durante el período 2012-2018 con una mediana de edad al diagnóstico y de muerte de 70 años y 82 años respectivamente.⁵

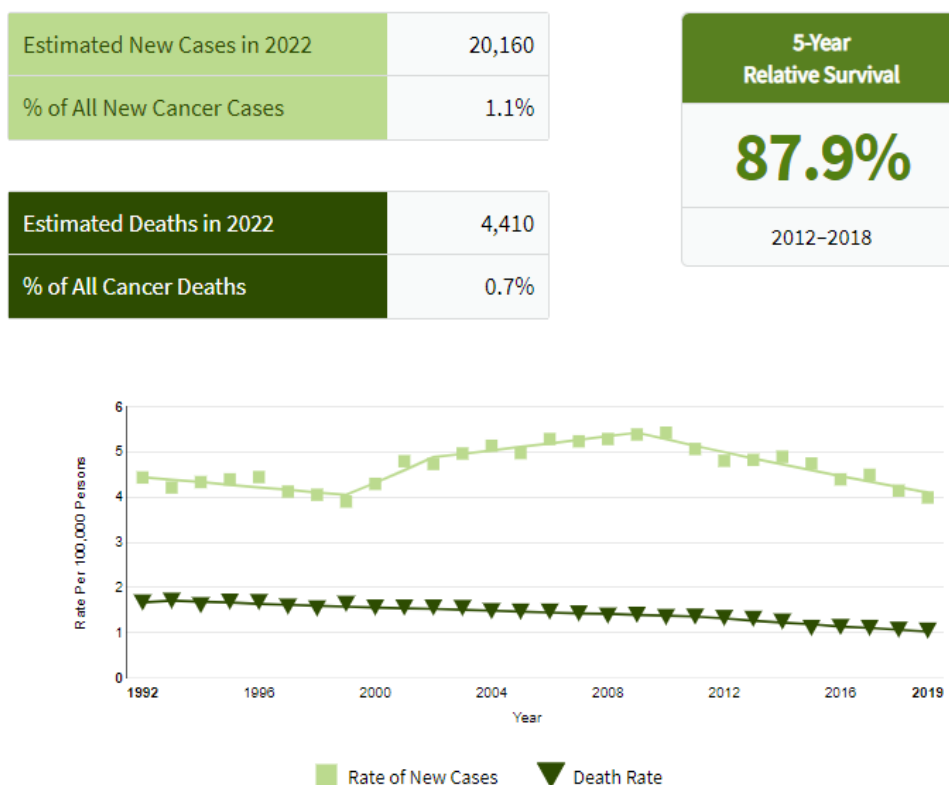


Figura 1. Principales datos epidemiológicos de leucemia linfocítica crónica en EE.UU.

Con respecto a América Latina, aunque algunos estudios en México y Chile mostraron que la LLC es poco frecuente, hasta la fecha no hay datos confiables disponibles sobre su incidencia, prevalencia o mortalidad⁶ y tampoco en Perú, donde no existen registros epidemiológicos que separen a la leucemia linfocítica crónica del grupo de leucemia en general, sin embargo, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se atendieron a 93 pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica (CIE 10: C91.1) durante el período Enero - Diciembre 2021, de los cuales, 9 (9.7% del total de diagnosticados) recibieron tratamiento con ibrutinib.

⁵ U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>

⁶ Ucroz-benavides AC, Gálvez-Cárdenas KM, Ramirez-Gaviria GC, Gómez-Lopera N, Vásquez-palacio G. Chronic Lymphocytic Leukemia and deletion of the TP53 gene: Case report and literature review. *Iatreia* vol.34 no.4 Medellín Oct./Dec. 2021 Epub Nov 19, 2021

1.1.3. Tratamiento

Los pacientes con LLC no se curan con la terapia convencional. Si bien la mayoría de los pacientes tendrán una respuesta inicial completa o parcial al tratamiento, la mayoría recaerá eventualmente. La recaída asintomática no requiere necesariamente un tratamiento inmediato, pero se sigue de cerca para el desarrollo de la enfermedad activa.

El tratamiento de segunda línea y posteriores varía dependiendo de la evaluación de la terapia inicial, los posibles eventos adversos y las características propias del paciente. Se han desarrollado ciertos pasos a tener en cuenta al momento de iniciar una segunda línea de tratamiento y se resumen en la Figura 2 y Tabla 1.

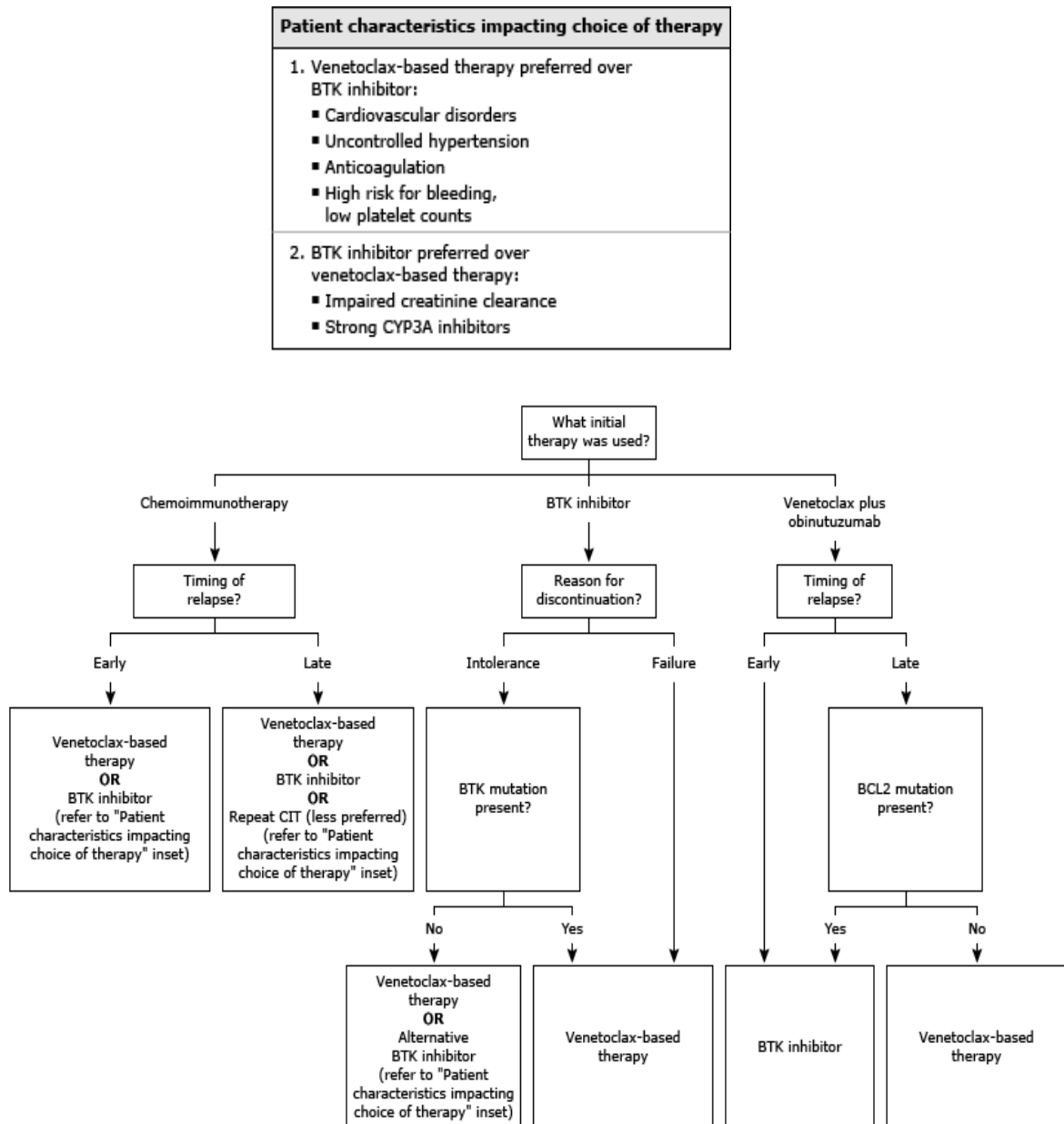


Figura 2. Selección de la terapia de segunda línea para la leucemia linfocítica crónica

Tabla 1. Consideraciones a tener en cuenta en la selección de la terapia de segunda línea para la leucemia linfocítica crónica

Paso 1: Evaluar la exposición a terapias previas y la respuesta a la terapia:		
Terapia inicial	Respuesta a la terapia inicial	Próximas opciones de tratamiento preferidas
inhibidor de BTK	Refractario	Terapia a base de venetoclax
	Intolerante	Terapia basada en Venetoclax* O Inhibidor de BTK alternativo (si no hay mutación BTK presente)
Venetoclax más obinutuzumab	Progresión temprana	inhibidor de BTK
	Progresión tardía	Terapia basada en venetoclax (si no hay mutación BCL2 presente)* O inhibidor de BTK
Quimioinmunoterapia	Progresión temprana	Terapia basada en Venetoclax* O inhibidor de BTK
	Progresión tardía	Terapia basada en Venetoclax* O inhibidor de BTK O Quimioinmunoterapia repetida (menos preferida)
Paso 2: Considere los eventos adversos y las preocupaciones de administración de interés:		
Ibrutinib	terapia continua; Los EA incluyen fatiga, sarpullido, neutropenia, infecciones; hipertensión; neumonía; fibrilación auricular; sangrado; mialgia/artralgia	
Acalabrutinib	terapia continua; Los EA incluyen fatiga, sarpullido, dolor de cabeza, diarrea, infecciones; hipertensión; fibrilación auricular; sangrado; pirexia	
Venetoclax más obinutuzumab	tratamiento de tiempo limitado; Los EA incluyen fatiga, erupción cutánea, síndrome de lisis tumoral, neutropenia, diarrea, infecciones	
Paso 3: Considere las características del paciente que afectan la elección de la terapia:		
Se prefiere la terapia basada en venetoclax sobre el inhibidor de BTK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desórdenes cardiovasculares ▪ Hipertensión no controlada ▪ anticoagulación ▪ Alto riesgo de sangrado, bajo recuento de plaquetas 	
Se prefiere el inhibidor de BTK a la terapia basada en venetoclax	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aclaramiento de creatinina alterado ▪ Inhibidores fuertes de CYP3A 	

BTK: tirosina quinasa de Bruton; EA: efectos adversos.

* La terapia basada en venetoclax y los inhibidores de BTK son las próximas opciones de tratamiento igualmente aceptables en este escenario.

1.2. Descripción de la tecnología de interés

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Ibrutinib 140 mg Cápsula

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos⁷

Código ATC: L01EL01

⁷ Ibrutinib. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 10 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01EL01

1.2.2. Farmacodinamia⁸

Mecanismo de acción:

La vía del receptor de células B (BCR) regula múltiples procesos celulares (como la proliferación, la diferenciación y la apoptosis) que son esenciales para el funcionamiento y la supervivencia de las células B tanto normales como malignas. En las neoplasias malignas de células B, como la LLC, la señalización aberrante de BCR desempeña un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad.

La vía del receptor de células B es responsable de la fosforilación de numerosas proteínas tirosina quinasas (PTK), estas proteínas tirosina quinasas son constitutivamente activas y sobreexpresadas en la LLC, lo que conduce a una proliferación y supervivencia descontroladas de las células B malignas. Entre las muchas proteínas tirosina quinasas involucradas en la señalización de BCR, BTK, un miembro de la tirosina quinasa de la familia de quinasas Tec, es un objetivo terapéutico distintivo. Tras la activación de BCR, Btk se activa con otras proteínas tirosina quinasas, como Lyn y Syk, lo que da como resultado la activación de los factores de transcripción necesarios para la proliferación y diferenciación de las células B.

Ibrutinib es un inhibidor de molécula pequeña de BTK altamente potente, selectivo e irreversible administrado por vía oral. Forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (CYS-481) en el sitio activo de Btk, lo que lleva a la inhibición de la actividad enzimática de Btk. Ibrutinib también anula la activación completa de Btk al inhibir su autofosforilación en Tyr-223 lo que previene la activación aguas abajo de la vía BCR y posteriormente bloquea el crecimiento celular, la proliferación y la supervivencia de las células B malignas.

1.2.3. Farmacocinética⁸

Absorción

Ibrutinib se absorbe rápidamente después de la administración oral, con concentraciones plasmáticas máximas observadas una o dos horas después de la dosificación. Su exposición aumenta con dosis de hasta 840 mg/día. El área bajo la curva (AUC) en estado estacionario observada en pacientes con 560 mg/día es 953 ± 705 ng*h/mL y en pacientes con 420 mg/día es 680 ± 517 ng*h/ mL. Pacientes de 65 años o más con una dosis de 420 mg/día mostraron valores de AUC un 30% más altos. Sin embargo, mayores concentraciones no confirieron acumulación ni mayor toxicidad; por lo tanto, ibrutinib puede administrarse con o sin alimentos y no se recomiendan reducciones de dosis en pacientes de edad avanzada.

Distribución

La unión reversible de ibrutinib a la proteína plasmática humana *in vitro* fue del 97,3% independientemente de la concentración en el rango de 50 a 1000 ng/ml. El volumen aparente de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 10,000 L.

Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de ibrutinib. Se convierte en varios metabolitos, principalmente por la enzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP) y, en menor medida, por CYP2D6. El metabolito activo, el dihidrodiol PCI-45227, tiene una actividad inhibidora de BTK aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. El rango de la proporción media de metabolito a progenitor para PCI-45227 en estado estacionario es 1:2,8.

⁸ Parmar. Ibrutinib (Imbruvica): A Novel Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. P T. 2014 Jul; 39(7): 483-487, 519.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de ibrutinib siguen un patrón de eliminación bifásico, lo que resulta en una vida media terminal aparente de cuatro a seis horas. Ibrutinib se elimina principalmente a través de las heces (aproximadamente el 80%), principalmente en forma de metabolitos (solo el 1% como fármaco inalterado). La eliminación de ibrutinib en la orina es inferior al 10% y en forma de metabolitos.

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

Tabla 2. Indicaciones aprobadas según agencias reguladoras

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ⁹	EMA ¹⁰
IBRUTINIB 140 MG TABLETA	<ul style="list-style-type: none"> ● Leucemia linfocítica crónica (LLC)/Linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) ● Leucemia linfocítica crónica (LLC)/Linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) con delección 17p ● Linfoma de células del manto ● Linfoma de la zona marginal ● Macroglobulinemia de Waldenström ● Enfermedad crónica de injerto contra huésped 	<ul style="list-style-type: none"> ● Como agente único o en combinación con rituximab u obinutuzumab para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente ● Como agente único o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos una terapia previa ● Linfoma de células del manto ● Macroglobulinemia de Waldenström

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Ibrutinib se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Se encuentra en la Lista Complementaria de terapias dirigidas, indicado para leucemia linfocítica crónica con recaída o refractario.¹¹

WHO Model List of Essential Medicines – 22nd List (2021)	
8.2.2 Targeted therapies	
Complementary List	
<i>ibrutinib</i>	<i>Capsule: 140 mg. – Relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia</i>

⁹ Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet] [consultado 10 Jun 22]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

¹⁰ Imbruvica. European Medicines Agency (EMA). Medicines. [Internet] [consultado 10 Jun 22]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica#product-information-section>

¹¹ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [consultado Jun 22]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>



1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Ibrutinib no se encuentra incluido en el PNUME.¹²

2. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfática crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas, con recaída o refractario a inmunoterapia, el uso de ibrutinib es más eficaz y seguro que la mejor terapia de soporte?

Formulación PICO:

Población	Paciente adulto con diagnóstico de leucemia linfática crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas, recaído o refractario a inmunoterapia
Intervención	Ibrutinib
Comparador	Mejor terapia de soporte
Outcome (Desenlace)	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Eventos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

¹² MINSA. RM 1361-2018/MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud. Lima, 2018.

¹³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- DYNAMED
- UPTODATE
- BEST PRACTICE

Guías de práctica clínica

Se encontraron 3 guías de práctica clínica

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2022)
- European Society for Medical Oncology (ESMO, 2020)
- British Society for Haematology (BSH, 2018)

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

Se encontraron 4 ETS:

- NICE (UK, 2017)
- IETSI (Perú, 2017)
- Pan canadian oncology drug review (Canadá, 2015)
- Haute Autorité de santé (HAS, Francia, 2015)

Revisiones sistemáticas

Se encontró 1 revisión sistemática de efectividad y 3 de seguridad

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Un ensayo controlado aleatorizado (ECA)

Dos estudios observacionales

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED

Manejo de la LLC en recaída o refractaria¹⁴.

- Consideraciones generales:
 - El tratamiento de la recaída debe iniciarse en pacientes sintomáticos; los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída, pero asintomáticos, pueden ser monitoreados sin terapia.
 - No existe un tratamiento estándar para los pacientes con recaídas; la elección del régimen a menudo se basa en la duración de la respuesta al tratamiento de primera línea, el estado físico del paciente y los efectos secundarios experimentados con la terapia anterior.
- Las opciones de terapia preferidas para pacientes con o sin delección 17p o mutación *TP53* son:
 - ibrutinib (recomendación fuerte)
 - acalabrutinib (recomendación fuerte)
 - venetoclax más rituximab (recomendación fuerte)
 - monoterapia con venetoclax (recomendación débil); esta es una opción para todos los pacientes, sin embargo, solo se considera la terapia preferida para aquellos con delección 17p o mutación *TP53*

UPTODATE

Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en recaída o refractaria¹⁵

Ibrutinib es un inhibidor oral irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) y uno de los tratamientos preferidos para pacientes con LLC en recaída o refractaria que no han recibido tratamiento previo con ibrutinib. Es bien tolerado y produce remisiones sostenidas en la mayoría de los pacientes. Si bien existe cierta evidencia de que la sobrevida libre de progresión (PFS) y la sobrevida global (SG) son más cortas en los subgrupos con del(17p) o del(11q), para los pacientes con del(17p) los resultados con ibrutinib son mucho mejores que el tratamiento basado en quimioterapia. En pacientes con LLC recidivante, acalabrutinib parece tener una eficacia similar al ibrutinib, pero un mejor perfil de seguridad, en particular con menos cardiotoxicidad.

BEST PRACTICE

Leucemia linfocítica crónica¹⁶

Los pacientes con citogenética favorable que recaen después de una respuesta inicial a la quimioterapia de primera línea que dura al menos 24 a 36 meses (es decir, recaída tardía) pueden repetir la quimioterapia de primera línea si la toleran o cambiar al tratamiento con un inhibidor de BCR (ibrutinib o idelalisib combinado con rituximab u ofatumumab), que debe continuar hasta la recaída o la intolerancia. Es posible

¹⁴ Dynamed. Leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL). Servicios de información de EBSCO. Consultado el 09 de junio de 2022. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/chronic-lymphocytic-leukemia-cl-small-lymphocytic-lymphoma-sll>

¹⁵ UpToDate. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. [Internet] [actualizado 27 May 22, citado 09 Jun 22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia>

¹⁶ Best Practice. Chronic Lymphocytic Leukaemia. [Internet] [actualizado 23 Feb 22, citado 08 Jun 22]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

que se prefiera cambiar al tratamiento con un inhibidor de BCR en aquellos que experimentaron toxicidad significativa durante el tratamiento inicial con quimioinmunoterapia.

Por otro lado, los pacientes con citogenética favorable que recaen dentro de los 24 a 36 meses posteriores al tratamiento de primera línea (es decir, recaída temprana) o que no responden al tratamiento de primera línea deben recibir un régimen diferente. En esta situación, se puede administrar ibrutinib como agente único o en combinación con bendamustina y rituximab, pero idelalisib siempre se debe combinar con rituximab u ofatumumab. El tratamiento con inhibidores de BCR debe continuar hasta la recaída o la intolerancia. En septiembre de 2021, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos emitió una alerta de seguridad para ibrutinib luego de que surgieran datos de un ensayo clínico que sugirieron un mayor riesgo de muerte súbita o cardíaca cuando se usa en combinación con rituximab e inhibidores de la ECA. Sin embargo, después de revisar análisis adicionales de diferentes fuentes, incluidos otros ensayos clínicos, el PRAC concluyó que la posible asociación no parece plausible. Este procedimiento de señal de seguridad ahora está cerrado.

4.2 Guías de Práctica Clínica

Recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2022¹⁷

El tipo de tratamiento previo de primera línea, la duración de la remisión y la resistencia adquirida al tratamiento son factores importantes en la selección del tratamiento para la LLC/LLP recidivante/refractario.

Acalabrutinib, ibrutinib y venetoclax ± rituximab están aprobados para el tratamiento de LLC/LLP recidivante/refractario al tratamiento según los resultados de estudios aleatorizados de fase III (ensayos ASCEND, RESONATE y MURANO, respectivamente).

Ibrutinib es considerado como recomendación de categoría 1 y es uno de los regímenes preferidos en el tratamiento de segunda línea y terapia subsecuente (Figura 3 y Figura 4).

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL with del(17p)/TP53 mutation
(alphabetical by category)
Chemoimmunotherapy is not recommended since del(17p)/TP53 mutation is associated with low response rates.

FIRST-LINE THERAPY ^e	
Preferred regimens	Other recommended regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^f ± obinutuzumab • Ibrutinib^f • Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab • Zanubrutinib^f 	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab^r ± rituximab • HDMP + rituximab • Obinutuzumab

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY ^e	
Preferred regimens	Other recommended regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Venetoclax^{f,g} • Zanubrutinib^{f,n} 	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab^r ± rituximab • Duvelisib^f • HDMP + rituximab • Idelalisib^f ± rituximab^o • Lenalidomide^p ± rituximab • Ofatumumab^{q,s}

Figura 3. Regímenes de tratamiento sugeridos para CLL/SLL con mutación del(17p)/TP53

¹⁷ NCCN. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2022. [Internet] [actualizado 03 Jun 22, consultado 09 Jun 22]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation
(alphabetical by category)

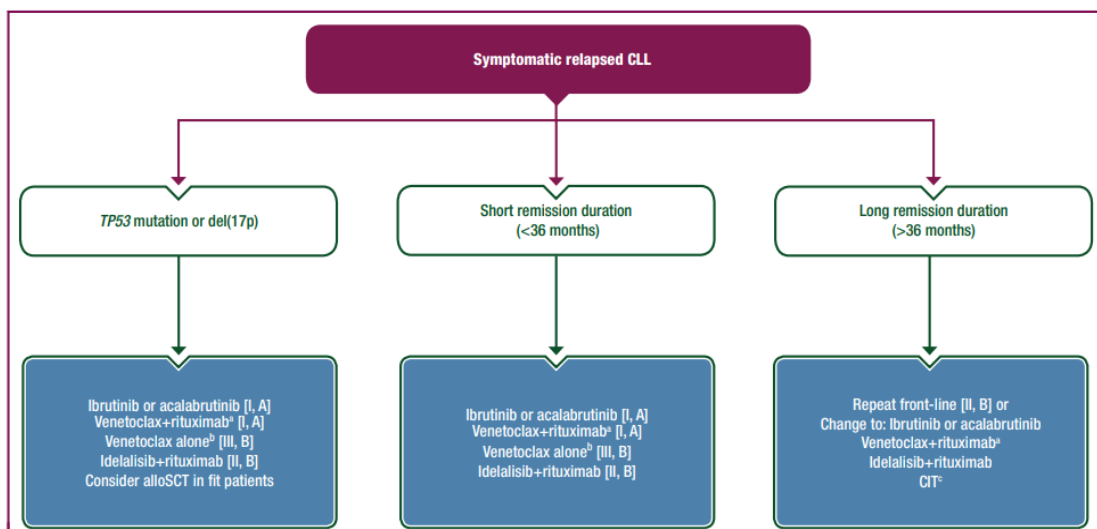
SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY ^e		
	Preferred regimens	Other recommended regimens
Patients age ≥65 y OR Patients age <65 y with significant comorbidities (creatinine clearance [CrCl] <70 mL/min)	<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Zanubrutinib^{f,n} 	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil + rituximab • Duvelisib^f • Idelalisib^f ± rituximab^o • Lenalidomide^p ± rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab^q • Venetoclax^{f,g} • Bendamustine + rituximab^l (category 2B) • HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 2B) • Dose-dense rituximab (category 3)
Patients age <65 y without significant comorbidities	<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Zanubrutinib^{f,n} 	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine + rituximab • Duvelisib^f • FCR^{k,l} • Idelalisib^f ± rituximab^o • Lenalidomide^p ± rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab^q • Venetoclax^{f,g} • HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 2B) • Alemtuzumab^r ± rituximab (category 3) • Bendamustine, rituximab + ibrutinib^f (category 3) • FC (fludarabine, cyclophosphamide)^{k,l} + ofatumumab^q (category 3)

Figura 4. Regímenes de tratamiento sugeridos para CLL/SLL sin mutación del(17p)/TP53

Recomendaciones del European Society for Medical Oncology (ESMO) – 2020¹⁸

Al igual que en la terapia de primera línea, el tratamiento en caso de recaída solo debe iniciarse en pacientes sintomáticos y no simplemente en el momento de la reaparición de la enfermedad. Muchos pacientes con LLC recidivante pero asintomático pueden ser objeto de seguimiento sin tratamiento durante un largo período de tiempo.

En el caso de una progresión rápida con los agentes dirigidos, se recomienda un cambio inmediato de la terapia. En caso de recaída sintomática dentro de los 3 años posteriores a la terapia de duración fija o falta de respuesta a la terapia, se debe cambiar el régimen terapéutico, independientemente del tipo de terapia de primera línea. Se debe elegir una de las dos opciones de tratamiento siguientes: Venetoclax más rituximab durante 24 meses; ibrutinib o acalabrutinib u otros BTKis (si están disponibles) como terapia continua (Figura 5).



¹⁸ Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Eichhorst, B. et al. Annals of Oncology, Volume 32, Issue 1, 23 - 33

Recomendaciones de la British Society for Haematology (BSH) – 2018¹⁹

El idelalisib con rituximab o la monoterapia con ibrutinib son los tratamientos de elección para los pacientes con LLC que son refractarios a la quimioinmunoterapia, que han recaído después de la quimioinmunoterapia o para quienes el retratamiento con quimioinmunoterapia es inapropiado. En Inglaterra, tanto para la monoterapia con ibrutinib como para idelalisib con rituximab, los pacientes deben cumplir con los criterios específicos del NHS de Inglaterra, según los criterios de inclusión de los ensayos clínicos respectivos (GRADE IB).

Criterios de inclusión del ensayo de ibrutinib (Byrd et al, 2014):

Debe haber recibido al menos una terapia previa para LLC/linfoma linfocítico pequeño (LLP) y no ser apropiado para el tratamiento o retratamiento con terapia basada en análogos de purina, definido por al menos uno de los siguientes criterios:

a. Falta de respuesta (enfermedad estable o progresión de la enfermedad durante el tratamiento), o un intervalo libre de progresión de menos de 3 años desde el tratamiento con una terapia basada en análogos de purina y un régimen de quimioinmunoterapia que contiene anti-CD20 después de al menos dos ciclos.

b. Edad ≥ 70 años, o edad ≥ 65 años y presencia de comorbilidades (CIRS ≥ 6 o aclaramiento de creatinina < 70 mL/min) que podrían poner al paciente en un riesgo inaceptable de toxicidad relacionada con el tratamiento con análogos de purina, siempre que hayan recibido uno o más tratamientos previos, incluidos al menos dos ciclos de un régimen de quimioinmunoterapia basado en un agente alquilante (o basado en un análogo de purina) que contenga anticuerpos anti-CD20. La puntuación CIRS se puede determinar utilizando una herramienta basada en la web.

c. Antecedentes de anemia autoinmune asociada a análogos de purina o trombocitopenia autoinmune.

d. Hibridación fluorescente que muestra del(17p) en ≥ 20 % de las células (ya sea en el momento del diagnóstico o en cualquier momento antes del ingreso al estudio), ya sea solo o en combinación con otras anomalías citogenéticas, siempre que el paciente haya recibido al menos un tratamiento previo

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

PERÚ

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, IETSI 2017²⁰

El objetivo del dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de ibrutinib como una alternativa de tratamiento de LLC/LLP refractaria o recidivante a tratamiento previo, comparado con mejor terapia de soporte.

Los evaluadores no encontraron evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de ibrutinib en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes con LLC/LLP-RR.

¹⁹ Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2018 Aug;182(3):344-359

²⁰ IETSI-EsSalud. 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. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.



De hecho, la evidencia incluida en el dictamen evaluó la eficacia de ibrutinib en comparación con ofatumumab e indirectamente con idelalisib, no disponibles en el mercado peruano. Se incluyó, a pesar de estas limitaciones, por ser considerada como la única evidencia proveniente de ensayos clínicos disponible a la fecha para la evaluación de la eficacia y seguridad de ibrutinib en pacientes LLC/LLP-RR.

Considerando los resultados del estudio RESONATE y bajo el contexto de falta de disponibilidad de mayores alternativas terapéuticas, IETSI aprobó el uso de ibrutinib en pacientes con LLC/LLP refractario y recaído a dos líneas de tratamiento de quimioterapia, incluyendo al menos una línea de quimioinmunoterapia a base de fludarabina.

REINO UNIDO

Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. NICE, 2017²¹

La evidencia clínica clave para la población previamente tratada fue el ensayo RESONATE. El comité señaló que, después de un análisis intermedio positivo, el ensayo RESONATE se detuvo antes de tiempo, cuando la mediana de tiempo en el ensayo era de 9,4 meses. En su segunda reunión, el comité señaló que la empresa presentó datos de un seguimiento medio de 30 meses. El comité entendió que, en RESONATE, la comparación era con ofatumumab, que NICE no recomienda en esta posición en la ruta de tratamiento ni se usa en la práctica clínica del Reino Unido, sin embargo, el comité concluyó que ibrutinib ofrecía un perfil de toxicidad más preferible y que probablemente ofrecería beneficios de sobrevida global y libre de progresión en comparación con idelalisib más rituximab (alcance de este beneficio incierto).

El comité concluyó que ibrutinib representaba un tratamiento importante y eficaz en la LLC. El comité se mostró satisfecho de que, en ambas poblaciones de esta evaluación (leucemia linfocítica crónica previamente tratada y leucemia linfocítica crónica no tratada con delección 17p o mutación TP53) y con el esquema de acceso de pacientes ofrecido por la empresa, los ICER para ibrutinib se encontraban dentro del rango normalmente considerado como un uso rentable de los recursos del NHS para un tratamiento que cumple con los criterios de fin de vida.

CANADÁ

Ibrutinib for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with or without deletion 17p who have received at least one prior therapy and are not considered appropriate for treatment or retreatment with a purine analog (fludarabine). pCODR, 2015²²

El comité de revisión de expertos recomienda financiar ibrutinib condicionado a que la costo efectividad se mejore a un nivel aceptable. El financiamiento debe ser para pacientes con LLC/LLP que hayan recibido al menos una terapia previa y se consideren inapropiados para el tratamiento o retratamiento con un régimen basado en fludarabina. El comité se mostró satisfecho de que existe un beneficio clínico neto de ibrutinib basado en una mejora significativa en la sobrevida libre de progresión y la tasa de sobrevida global de un año en comparación con ofatumumab, y la alta necesidad de los pacientes de tratamientos efectivos.

²¹ NICE. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation Technology appraisal guidance [TA429]. [Internet] [actualizado 25 Ene 17, citado 09 Jun 22]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta429

²² CADTH. Treatment Sequences of Androgen Receptor Targeted Agents for Patients with Prostate Cancer. CADTH Health Technology Review. Canadian Journal of Health Technologies 2021 Mar; 1(3):1-29. [Internet] [citado 22 Abr 22]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/>



FRANCIA

Imbruvica. HAS, 2015²³

En base a la evaluación de tres estudios: un estudio fase Ib/II no comparativo (estudio PCYC-1102-CA), que evaluó la eficacia y tolerancia de ibrutinib a dos dosis fijas en 117 pacientes con LLC o linfoma linfocitario (LL) en recaída o refractarios o ingenuos al tratamiento, un estudio de extensión de 36 meses (estudio PCYC-1103-CA) del estudio de fase Ib/II y finalmente un estudio de fase III aleatorizado y abierto (estudio RESONATE) que compara la eficacia y la tolerancia de ibrutinib frente a ofatumumab en 391 pacientes con LLC o LL recidivante o refractario a al menos una primera línea de tratamiento, el Comité consideró que el beneficio real de ibrutinib es sustancial en la indicación "tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en casos de primera línea de delección 17p o mutación TP53 en pacientes en los que la inmunoterapia no es adecuada", cuya población diana puede ser entre 1,500 y 1,700 casos nuevos por año.

El Comité recomienda la inclusión de ibrutinib en la lista de medicamentos reembolsables por el Seguro Nacional de Salud y en la lista de medicamentos aprobados para uso hospitalario.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

Chen y col. (2019)²⁴

Realizaron una revisión sistemática [PROSPERO (CRD42018088179)] de siete ensayos clínicos aleatorizados fase III de alta calidad reportados como artículos con investigación completa de pacientes con diagnóstico de LLC R/R (según los criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) después de una o más líneas previas de terapia sistémica (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Detalles de los ensayos clínicos incluidos y características de los pacientes

Trial Name NCT Number	First Author Published Year	Trial Design	Experimental Arm	Control Arm	Mean Age	Rai Stage > III (%)	Number of Prior Therapies	Del(17p) Mutation (%)
Study 119 (NCT01659021)	Jones, J.A. 2017	OP, RCT Phase III	Idelalisib Ofatumumab ^a (Ide: 150 mg bid po)	Ofatumumab ^b	67.7	63.70%	3 vs. 3	40% vs. 38%
DUO trial (NCT02004522)	Flinn, I.W. 2018	OP, RCT Phase III	Duvelisib (25 mg bid po)	Ofatumumab ^b	69	56%	2 vs. 2	21% vs. 28%
RESONATE (NCT01578707)	Brown, J.R. 2018	OP, RCT Phase III	Ibrutinib (420 mg qd po)	Ofatumumab ^b	66.8	57.30%	3 vs. 2	32% vs. 33%
CR102604 (NCT01973387)	Huang, X. 2018	OP, RCT Phase III	Ibrutinib (420 mg qd po)	Rituximab ^c	63.6	77.70%	2 vs. 2	27.1% vs. 24.1%
HELIOS (NCT01611090)	Chanan-Khan, A. 2016	DB, RCT Phase III	Ibrutinib BR ^d (Ibr 420 mg qd po)	BR ^d	63.5	42.50%	2 vs. 2	0% vs. 0%
MURANO (NCT02005471)	Seymour, J.F. 2018	OP, RCT Phase III	Venetoclax R ^e	BR ^d	65.3	18%	2 vs. 2	23.7% vs. 23.6%
TUGELA (NCT01569295)	Zelenetz, A.D. 2017	DB, RCT Phase III	Idelalisib BR ^d (Ide.: 150 mg bid po)	BR ^d	63	45.50%	2 vs. 2	18% vs. 19%

DB: Double blind, OP: Open label, RCT: Randomized control trial, B: Bendamustine, R: Rituximab, Ide: Idelalisib, Ibr: Ibrutinib. ^a Ofatumumab for a total of 12 infusions (300 mg on Day 1, followed by 1000 mg weekly for seven weeks, and then 1000 mg every four weeks for four doses). ^b Ofatumumab for a total of 12 infusions (300 mg on Day 1, followed by 2000 mg weekly for seven weeks, and then 2000 mg every four weeks for four doses). ^c Rituximab: Up to six cycles (total of eight doses administered by intravenous infusion) 375 mg/m² on Day 1 of Cycle 1, 500 mg/m² on Day 15 of Cycle 1 (Weeks 1-4), 500 mg/m² on Day 1 and Day 15 of Cycle 2 (Weeks 5-8), and 500 mg/m² on Day 1 of Cycles 3-6 (Weeks 9-24). ^d Bendamustine 70 mg/m²/day on two consecutive days every 28 days administered intravenously for a maximum of 12 infusions. Rituximab 375 mg/m² on Day 1, then 500 mg/m² every 28 days administered intravenously for a maximum of six infusions. ^e Venetoclax was administered at an initial dose of 20 mg via tablet orally QD, incremented weekly up to a maximum dose of 400 mg during a five-week ramp-up period. Venetoclax will be continued at 400 mg QD from Week 6 (Day 1 of Cycle 1 of combination therapy) onwards up to disease progression (PD) or two years. Rituximab 375 mg/m² on Day 1, then 500 mg/m² every 28 days administered intravenously for a maximum of six infusions.

²³ Haute Autorité de Santé. Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique Avis 3. Commission de la transparence. Imbruvica 140 mg, gélules. 2015. Accedido el 09 Jun 2022. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14012_IMBRUVICA_PIC_INS_Avis3_CT14012.pdf

²⁴ Chen PH, Ho CL, Lin C, Wu YY, Huang TC, Tu YK, Lee CH. Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Clin Med. 2019 May 23;8(5):737.

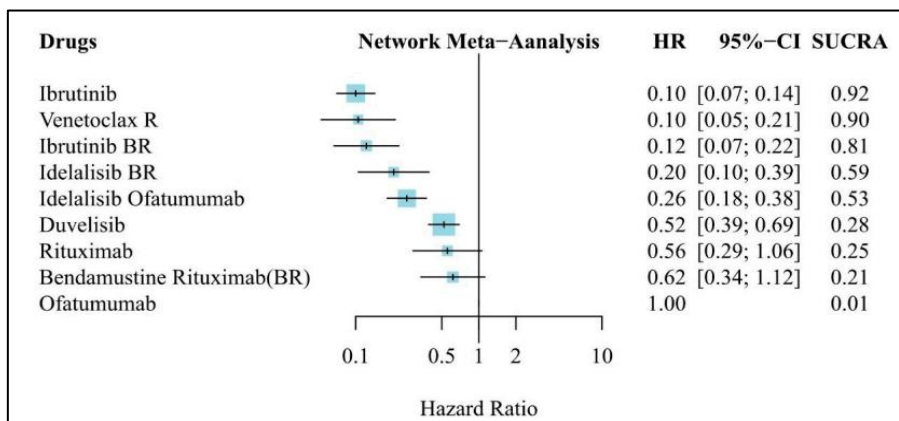
Tabla 4. Datos extraídos de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en el meta-análisis

Trial Name/ ID Number	Experimental Arm	Control Arm	Patient Numbers	Median Follow-Up	Overall Response Rate	Median PFS	Hazard Ratio (95% CI), PFS	Median OS	Hazard Ratio (95% CI), OS
Study 119	Idelalisib Ofatumumab	Ofatumumab	174 vs. 87	16.1 vs. 5.8 months	75.3% vs. 18.4%	16.4 vs. 8.0 months	0.26 (0.18 to 0.38)	NR vs NR	0.750 (0.48 to 1.18)
DUO trial	Duvelisib	Ofatumumab	160 vs. 159	22.4 months	73.8% vs. 45.3%	13.3 vs. 9.9 months	0.52 (0.39 to 0.7)	NR vs NR	0.99 (0.65 to 1.5)
RESONATE	Ibrutinib	Ofatumumab	195 vs. 196	19 months	90% vs. 25%	NR vs. 8.1 months	0.10 (0.07 to 0.15)	NR vs NR	0.361 (0.208 to 0.628)
CR102604	Ibrutinib	Rituximab	106 vs. 54	17.8 months	67.9% vs. 7.4%	NR vs. 8.3 months	0.18 (0.105 to 0.308)	NR vs 26.1 months	0.446 (0.221 to 0.9)
HELIOS	Ibrutinib BR	BR	289 vs. 289	17 months	86% vs. 69%	NR vs. 13.3 months	0.203 (0.15 to 0.276)	NR vs NR	0.628 (0.385 to 1.024)
MURANO	Venetoclax R	BR	194 vs. 195	23.8 months	93.3% vs. 67.7%	NR vs. 17 months	0.17 (0.12 to 0.26)	NR vs NR	0.48 (0.25 to 0.9)
TUGELA	Idelalisib BR	BR	207 vs. 209	14 months	70% vs. 45%	20.8 vs. 11.1 months	0.33 (0.25 to 0.44)	NR vs 31.6 months	0.62 (0.42 to 0.92)

PFS: Progression-free survival, OS: Overall survival, B: Bendamustine, R: Rituximab, NR: Not reached, CI: Confidence interval.

Eficacia Clínica

Utilizando a ofatumumab (Ofa) como comparador. Todos los tratamientos se ordenaron en función de su clasificación y se acompañaron de la HR con el IC 95% frente a ofatumumab. Con la excepción de bendamustina-rituximab y rituximab convencionales, todas las terapias basadas en agentes dirigidos novedosos desarrolladas recientemente fueron significativamente más efectivas que ofatumumab y redujeron el riesgo de progresión o muerte en más del 48%. En el análisis de la sobrevida libre de progresión general, ibrutinib y venetoclax-rituximab (VR) fueron más efectivos que los otros tratamientos para pacientes con LLC R/R. Ambos tratamientos dieron como resultado un HR más favorable que Ofa (Ibr: HR, 0,10; IC 95% 0,07–0,14; VR: HR, 0,10; IC 95% 0,05–0,21). En otras palabras, los tratamientos con Ibr o VR redujeron el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 90% en comparación con Ofa convencional (Figura 6).


Figura 6. Network meta-análisis. Sobrevida libre de progresión del tratamiento en la leucemia linfocítica crónica (LLC) refractaria/recidivante (R/R)

Además, el valor SUCRA de Ibrutinib fue de 0,92, lo que demuestra que la probabilidad acumulada de clasificación de ser la mejor opción de tratamiento en el análisis de red fue del 92%. Venetoclax-rituximab tenía un valor SUCRA aproximado de 0,90, un 90% de probabilidad de ser la mejor opción de tratamiento.

Respecto a la sobrevida global, sólo venetoclax-rituximab (HR, 0,335; IC 95% 0,112–0,997) e ibrutinib (HR, 0,361; IC 95% 0,208–0,627) fueron significativamente más efectivos que el comparador. Ambos tratamientos se clasificaron como los más efectivos, con valores SUCRA similares de 0,85 y 0,84, respectivamente (Figura 7). Los otros tratamientos no difirieron significativamente del de Ofatumumab, pero tuvieron una

tendencia hacia una mayor eficacia de los nuevos agentes dirigidos, con una mediana de HR que oscilaba entre 0,35 y 0,99. Sin embargo, aún no se había alcanzado la mediana de SG en la mayoría de los ensayos incluidos.

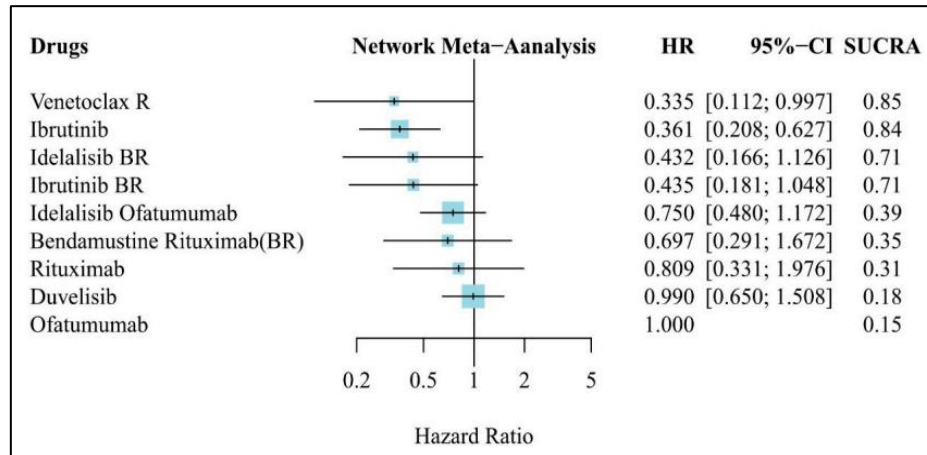


Figura 7. Network meta-análisis. Sobrevida global del tratamiento en la leucemia linfocítica crónica (LLC) refractaria/recidivante (R/R)

Los investigadores incorporaron la evidencia de los efectos relativos del tratamiento de la sobrevida libre de progresión (PFS) y la sobrevida global (OS) en un gráfico bidimensional que se muestran como un diagrama de dispersión en la Figura 8, que ilustra la probabilidad del mejor resultado de eficacia de PFS y OS para todas las comparaciones. Los datos son reportados por valores SUCRA determinados por el meta-análisis en red de efectos aleatorios. Ibrutinib y venetoclax-rituximab fueron las opciones de tratamiento más efectivas según la sobrevida libre de progresión (PFS) y la sobrevida global (OS).

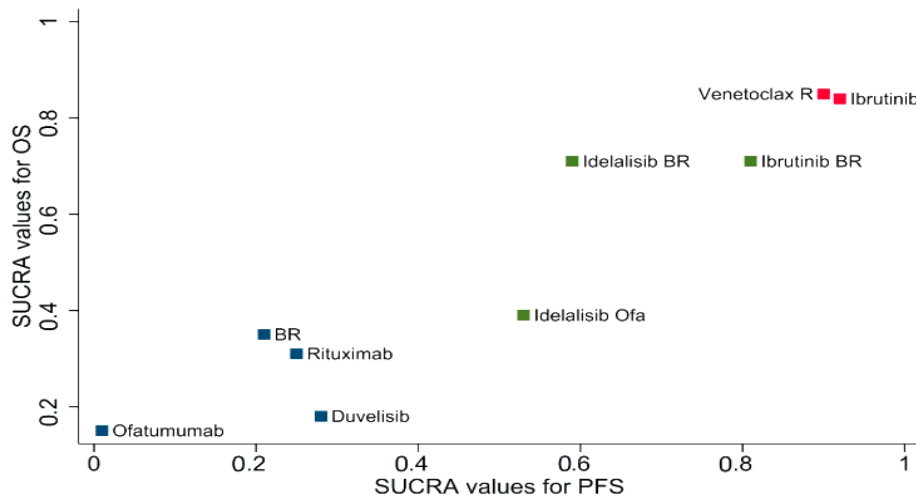


Figura 8. Resultados de eficacia para la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (OS) en el meta-análisis en red: diagrama de dispersión.

Pese a estos resultados, el estudio presentó dos limitaciones respecto a los estudios de ibrutinib evaluados, el estudio Huang y col (2018, NCT01973387) presentó dentro de sus criterios de exclusión a pacientes refractarios a una terapia previa basada en rituximab y el estudio RESONATE presentó problemas de cruce de líneas de sobrevida que conllevaría a un posible rechazo de hipótesis de no proporcionalidad de hazards. En ninguno de estos dos ECA se alcanzó la mediana de SG.

6.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Munir y col. (2019)²⁵

Publicaron un análisis del estudio RESONATE (NCT01578707) en pacientes con LLC tratados con ≥ 1 terapia previa. De un total de 391 pacientes aleatorizados, 195 fueron tratados con ibrutinib y 191 con ofatumumab (131 de los cuales tuvieron un crossover a ibrutinib posteriormente, Figura 9).

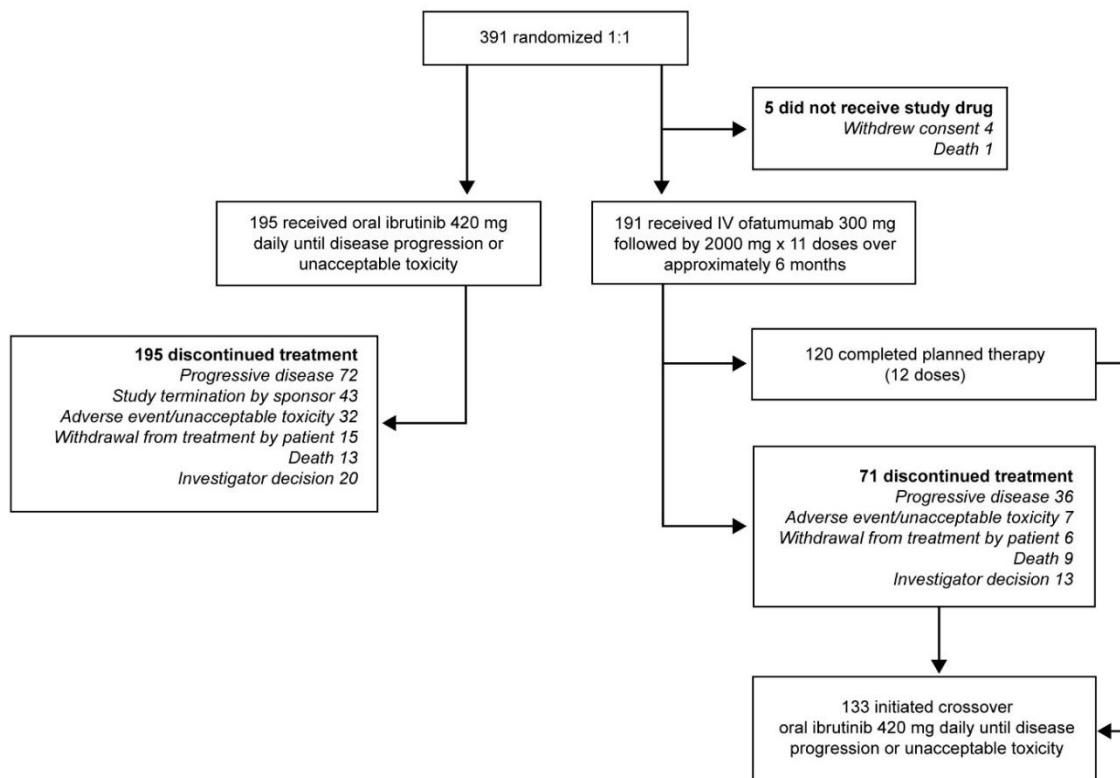


Figura 9. Diagrama de distribución de pacientes en el estudio RESONATE

Con hasta 6 años de seguimiento posterior a la aleatorización, la mediana de supervivencia global fue de 67,7 meses (IC 95 %: 61,0-NE) en el brazo de ibrutinib y de 65,1 meses (IC 95 %: 50,6-NE) en el brazo de ofatumumab. El análisis por intención a tratar indicó que no había diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control cuando el análisis se realizó de forma independiente del cruce (68%) a ibrutinib (HR: 0,810; IC 95%: 0,602-1,091) (Figura 10 A).

Al comparar los resultados de la supervivencia global entre los brazos de tratamiento con censura en el momento del cruce se encontró un HR de 0,639 (IC 95%: 0,418- 0,975, Figura 10 B), sin embargo, el gráfico de Kaplan Meier utilizado indicó un cruce de las líneas de supervivencia de ambos medicamentos, lo cual podría indicar un rechazo a los resultados obtenidos.^{26,27}

²⁵ Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019 Dec;94(12):1353-1363

²⁶ Dormuth I, Liu T, Xu J, Yu M, Pauly M, Ditzhaus M. Which test for crossing survival curves? A user's guideline. *BMC Med Res Methodol.* 2022 Jan 30;22(1):34.

²⁷ Barraclough H, Simms L, Govindan R. Biostatistics primer: what a clinician ought to know: hazard ratios. *J Thorac Oncol.* 2011 Jun;6(6):978-82. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821b10ab.

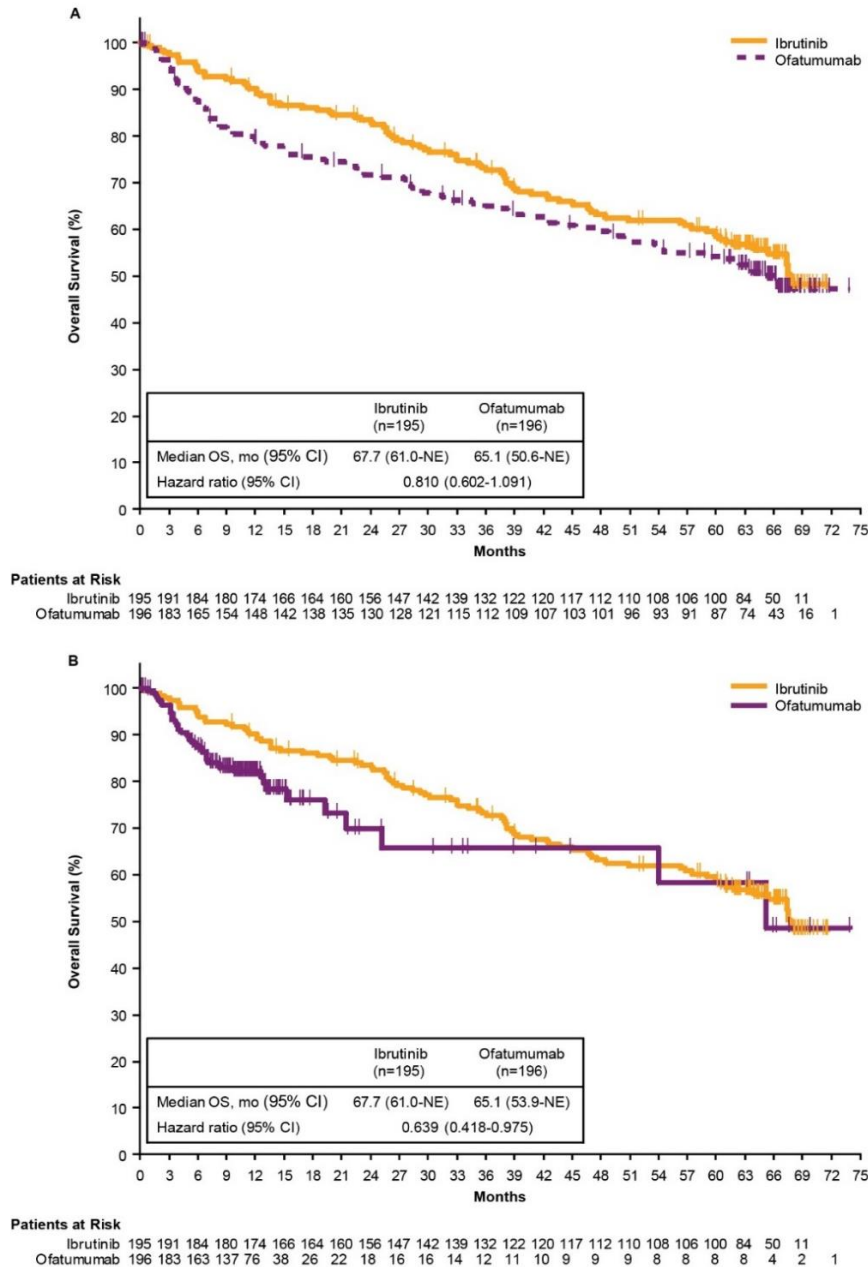


Figura 10. Análisis de supervivencia global. (A) Sin censura por crossover. (B) Con censura de pacientes en el brazo de ofatumumab que recibieron ibrutinib como terapia de siguiente línea en el momento del cruce.

6.3 Estudios observacionales

Hansson y col. (2017)²⁸

Realizaron un análisis "patient-data" con dos cohortes: una cohorte observacional, histórica, pero estrictamente definida del mundo real [en lo sucesivo denominada cohorte de Estocolmo; Askid (2016)²⁹] y una cohorte de prueba del estudio RESONATE (la

²⁸Hansson, L., Askid, A., Diels, J., Eketorp-Sylvan, S., Repits, J., Søltøft, F., Jäger, U., & Österborg, A. (2017). Ibrutinib versus previous standard of care: an adjusted comparison in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Annals of hematology*, 96(10), 1681–1691. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3061-3>

²⁹ Askid A, Winqvist M, Eketorp Sylvan S, Mattsson A, Björngvinsson E, Søltøft F, Repits J, Diels J, Österborg A, Hansson L (2016) Outcomes of second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia—a population-based study from a well defined geographical region between 2003 and 2013. *Leuk Lymphoma* 58(5):1219–1223.

cohorte RESONATE). La cohorte de Estocolmo incluyó a todos los sujetos con LLC tratados con al menos una terapia de segunda línea o posterior entre 2002 y 2013 según lo identificado por el Registro Regional de Cáncer en la región de Estocolmo (www.cancercentrum.se/stockholmgotland). Estos pacientes reciben tratamiento y seguimiento de por vida en la región en la que son diagnosticados. Por lo tanto, se dispone de registros completos y consecutivos que proporcionan una cobertura de casi el 100% para estos pacientes. Los pacientes incluidos en el estudio procedían de cinco instalaciones dentro de la región. Las características se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Características de los pacientes

	Ibrutinib (<i>N</i> = 195)	Ofatumumab (<i>N</i> = 196)	Stockholm cohort (<i>N</i> = 322) ^a
Median age (years)	67	67	72
Age categories (years), no. (%)			
<60	45 (23)	40 (20)	48 (15)
60–<65	32 (16)	35 (18)	24 (7)
65–<70	40 (21)	41 (21)	57 (18)
70–<75	35 (18)	43 (22)	63 (20)
75–<80	29 (15)	21 (11)	61 (19)
≥80	14 (7)	16 (8)	69 (21)
Gender, no. (%)			
Male	129 (66)	137 (70)	220 (68)
Female	66 (34)	59 (30)	102 (32)
BINET stage, no. (%)			
A	36 (19)	35 (18)	39 (12)
B	57 (29)	57 (29)	84 (26)
C	102 (52)	104 (53)	193 (60)
Missing	0	0	6 (2)
ECOG score, no. (%)			
0	79 (41)	80 (41)	75 (23)
1	116 (59)	116 (59)	162 (50)
2	0	0	44 (13)
3	0	0	3 (1)
4	0	0	1 (0.3)
Missing	0	0	37 (11)
Refractory to chemotherapy			
Not refractory	108 (55)	108 (55)	76 (24)
Refractory	87 (45)	88 (45)	246 (76)
Line of therapy			
Second line	35 (18)	53 (27)	144 (45)
Third line	57 (29)	53 (27)	88 (27)
Fourth line	32 (16)	38 (19)	49 (15)
Fifth and subsequent lines	71 (36)	52 (27)	41 (13)

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

^a The total *N* value represents a total patient number of 144 undergoing multiple lines of therapy; i.e., it represents the total number of treatment line analyses, not individual patients

Los resultados fueron posteriormente evaluados estadísticamente con el análisis de regresión multivariada de Cox y se muestran en la Figura 11.

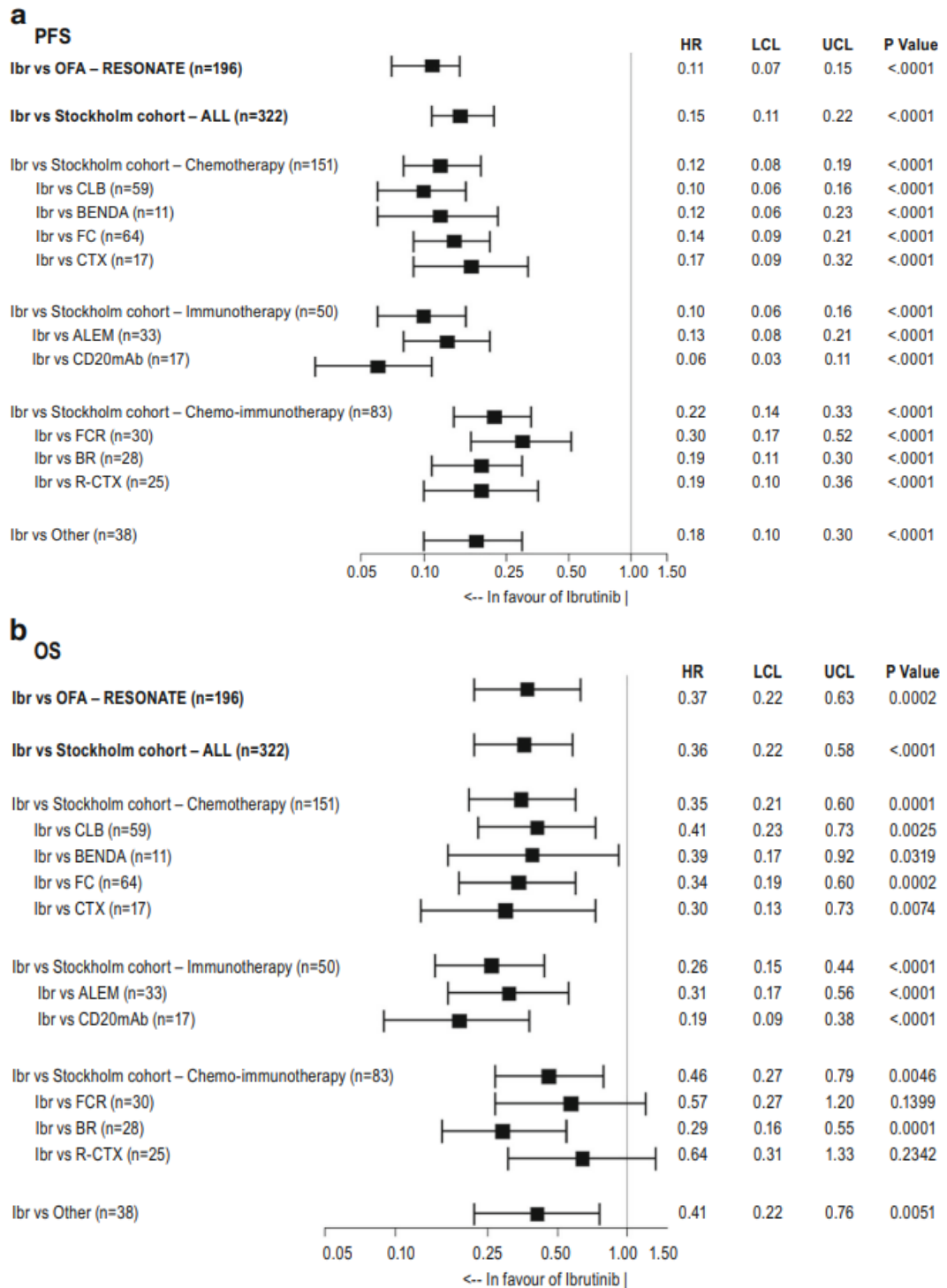


Figura 11. HR ajustados para a SLP (a) y SG (b): ibrutinib (IBR) frente a regímenes estándar de atención anteriores como se usa en la cohorte de Estocolmo.

ALEM alemtuzumab, Benda bendamustina, BR bendamustina + rituximab, CD20mAb anticuerpo monoclonal anti-C20 (ofatumumab (n = 13); rituximab (n = 4)), CLB clorambucilo, quimioterapia CTX (la quimioterapia incluye varias combinaciones: CVP, CHOP y DHAP), FC fludarabina + ciclofosfamida, FCR fludarabina + ciclofosfamida + rituximab, Ibrutinib, OFA ofatumumab, Otro tratamiento combinado con mAb, lenalidomida, idelalisib y otros, R-CTX rituximab + quimioterapia (la quimioterapia incluye varias combinaciones: CVP, CHOP y DHAP), riesgo de HR cociente, límite de confianza inferior de LCL, límite de confianza superior de UC.

En las cohortes evaluadas, ibrutinib tuvo mayor beneficio en la SLP en comparación a todos los tratamientos en los subgrupos; respecto a la SG, ibrutinib fue superior que la quimioterapia sola o inmunoterapia sola, pero no frente a la quimioinmunoterapia con FCR (fludarabina + ciclofosfamida + rituximab) ni R-CTX (rituximab + quimioterapia con CVP, CHOP y DHAP).

Nuttall y col (2019)³⁰

Realizaron un estudio retrospectivo con datos de pacientes del hospital universitario de Brighton y Sussex, compararon los resultados en 38 pacientes con LLC recidivante que recibieron ibrutinib frente a los que recibieron terapias convencionales.

Las cohortes de tratamiento convencional comprendieron 82 pacientes que recibieron terapia de primera línea entre 2008 y 2017 y 25 pacientes que recibieron terapia de segunda línea entre 2011 y 2016. Los grupos de tratamiento convencional generalmente recibieron dos o más agentes en combinación, más comúnmente rituximab con fludarabina/ciclofosfamida (FCR), bendamustina o clorambucilo, seleccionados según el perfil del paciente. Otros agentes incluyeron idelalesib en 2 pacientes y alemtuzumab en 1 paciente. Los datos demográficos de los pacientes en todos los grupos fueron comparables con respecto a la edad y el sexo.

Tabla 6. Características basales del estudio

	Conventional first-line therapy	Conventional second-line therapy	Ibrutinib
Number of patients	82	25	38
Male gender (%)	48/82 (58.5%)	16/25 (64.0%)	25/38 (65.8%)
Median age at diagnosis (range)	69 (38–91)	70 (42–83)	64 (47–80)
Median age at time of treatment (range)	72.5 (40–94)	75 (44–87)	72 (53–87)
Median number of previous therapies (range)	0 (0–0)	1 (1–1)	2 (1–5)
Median months from diagnosis to starting treatment (range)	22 (0–293)	50.5 (7–205)	81 (13–310)
Median number of genetic aberrations (range)	0 (0–3)	1 (0–3)	1 (0–7)
Median OS	2,333 days	1,097 days	Not reached
OS at 1 year (95% CI)	85.1% (77–93)	96.0% (89–100)	100% (100–100)
OS at 3 years (95% CI)	76.2% (67–87)	50.8% (32–81)	71.5% (48–100)
Median PFS	1,462 days	593 days	Not reached
PFS at 1 year (95% CI)	77.1% (68–87)	70.8% (55–92)	88.9% (79–100)
PFS at 3 years (95% CI)	57.4% (47–71)	31.8% (16–65)	69.8% (56–88)

Abbreviations: OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

En esta población de pacientes, la comparación de ibrutinib con terapias convencionales de segunda línea reveló una marcada tendencia hacia una mejor SG con la terapia con ibrutinib, con una mediana no alcanzada frente a una mediana de 1,097 días ($p = 0,12$) para pacientes con terapias convencionales de segunda línea.

La SLP mejoró significativamente con la terapia con ibrutinib, no se alcanzó la mediana de SLP con ibrutinib, la mediana de SLP para las terapias convencionales fue de 593 días ($p = 0,022$). En consecuencia, 1 año después de comenzar el tratamiento, el 88,9% de los pacientes que recibieron ibrutinib estaban vivos y libres de enfermedad progresiva, en comparación con 70%.

³⁰ Nuttall E, Tung J, Trounce E, Johnston R, Chevassut T. Real-world experience of ibrutinib therapy in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results of a single-center retrospective analysis. *J Blood Med.* 2019;10:199-208

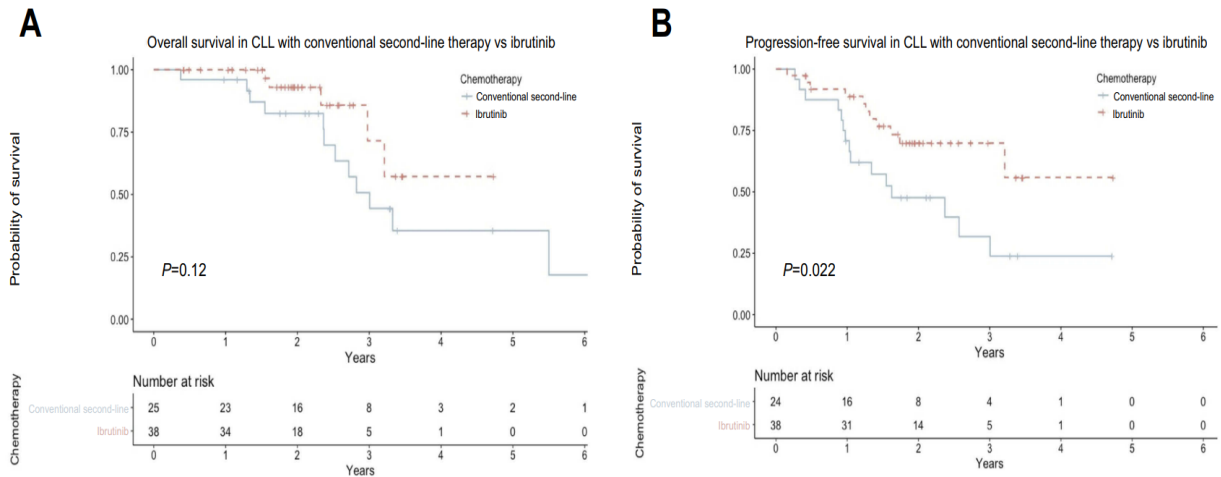


Figura 12. SG y SLP en segunda línea de tratamiento

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

Wang y col. (2020)³¹

Realizaron una evaluación de riesgo de sangrado con el uso de ibrutinib y encontraron que el riesgo de hemorragia aumentó de manera más significativa en el grupo de ibrutinib con LLC/LLP. En la LLC R/R, el riesgo general de hemorragia de ibrutinib fue 1.43 veces más que el del grupo de control (HR 2.43, IC 95% 1.33 - 4.44, I² 87%), y el riesgo de hemorragia grave también aumentó, pero ésta no fue estadísticamente significativa (HR 1.72, IC 95% 0.94 - 3.12, I² 0%). Este hallazgo podría estar relacionado con un defecto en la acumulación de plaquetas en pacientes con LLC, que probablemente se exacerbó con ibrutinib, y lo que provocaría que el riesgo de hemorragia aumente.

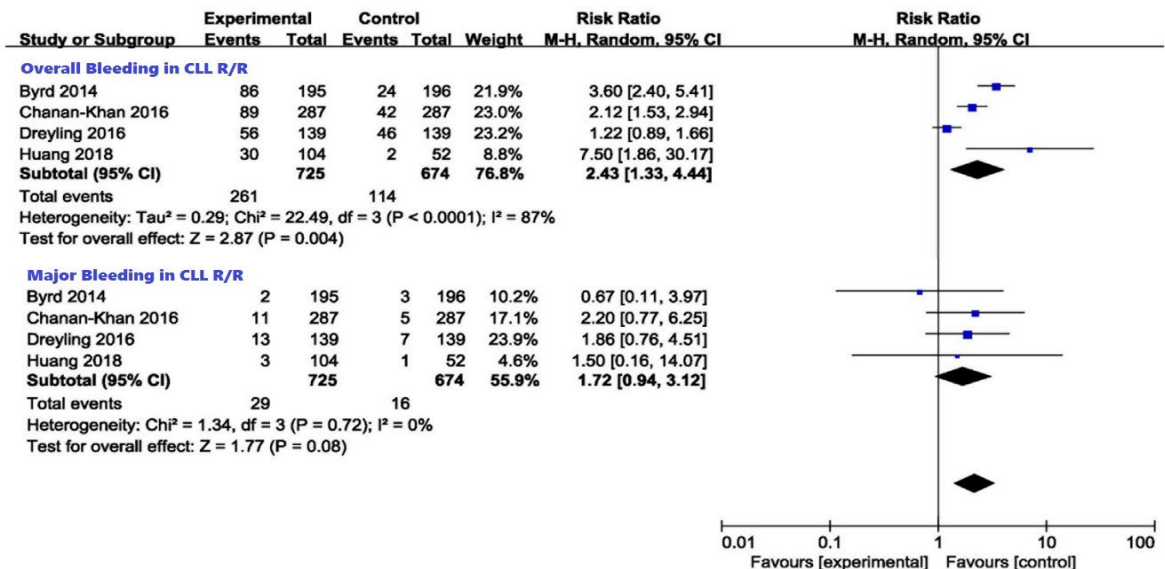


Figura 13. Forest-plot del RR de sangrado y sangrado mayor en pacientes con LLC R/R

³¹Wang, J., Zhao, A., Zhou, H., Zhu, J., & Niu, T. (2020). Risk of Bleeding Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in pharmacology*, 11, 580622. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580622>

Ball y col (2020)³²

Realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis para estimar el riesgo relativo de infección con ibrutinib en neoplasias malignas de células B. En el análisis de subgrupos de los datos de los ensayos realizados solo en pacientes con LLC, destaca:

- Ibrutinib se asoció con una tendencia hacia una mayor incidencia de infección total (cualquier grado) en pacientes con LLC, pero el resultado no alcanzó significación estadística (RR agrupado = 1,24, IC 95%: 0,99- 1,54, p=0,061, I² =75,7%).
- Sin embargo, hubo un riesgo significativamente mayor de infección de alto grado (grado 3-5) en el grupo de ibrutinib en pacientes con LLC (RR agrupado = 1,24, IC 95%: 1,02-1,50, p = 0,028, I² = 1,8%).
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de neumonía (grado 3-5) entre los pacientes con LLC en el brazo de ibrutinib y el brazo de control (RR agrupado = 1,17, IC 95%: 0,78-1,74, p = 0,454, I² = 0,0 %).
- Tampoco se encontró que el riesgo de infección del tracto respiratorio superior (cualquier grado) aumentara significativamente en pacientes con LLC tratados con ibrutinib, en comparación con sus contrapartes en el grupo de control (RR combinado = 1,16, IC 95%: 0,86-1,56, p = 0,341, I² =25,4%).

Coutre y col (2019)³³

Realizaron un análisis de seguridad integrado para evaluar la seguridad y la tolerabilidad del ibrutinib como agente único en un gran grupo de pacientes con LLC/LLP sin tratamiento previo o en recaída/resistente al tratamiento de RESONATE y RESONATE-2 y analizaron también por separado la seguridad a largo plazo del ibrutinib como agente único en pacientes en los estudios PCYC1102/1103. Los resultados son mostrados en la figura 18 y Tabla 7.

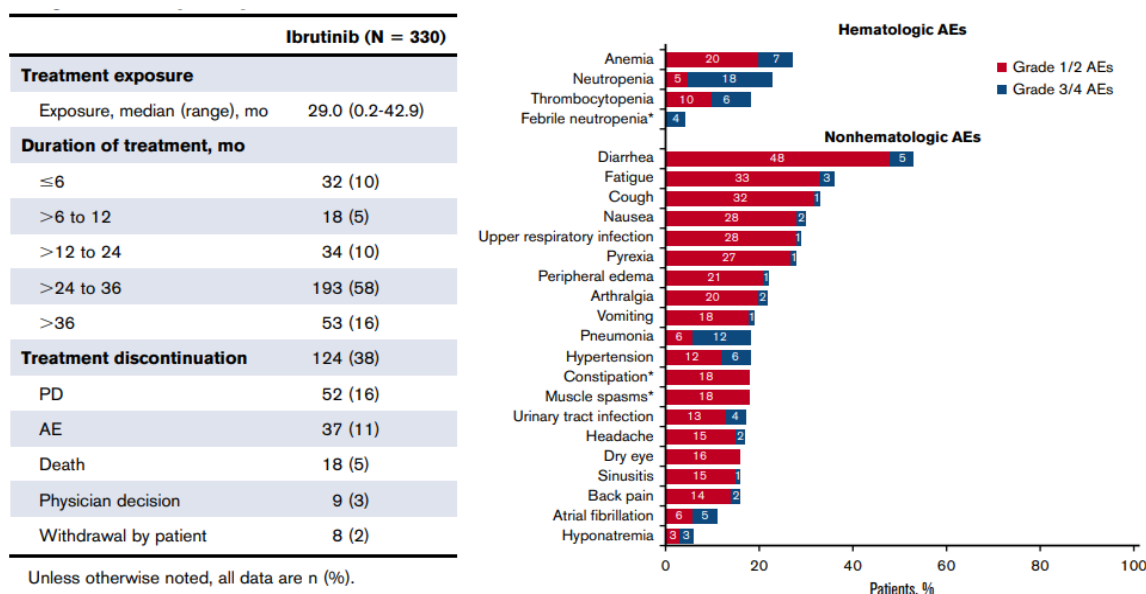


Figura 18. Exposición al tratamiento, motivos de la interrupción en el análisis de seguridad integrado y los eventos adversos emergentes del tratamiento más comunes en el análisis de seguridad integrado (N=330)

³² Ball S, Das A, Vutthikraivit W, Edwards PJ, Hardwicke F, Short NJ, Borthakur G, Maiti A. Risk of Infection Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Feb;20(2):87-97.e5

³³ Coutre, S. E., Byrd, J. C., Hillmen, P., Barrientos, J. C., Barr, P. M., Devereux, S., et al. (2019). Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. Blood advances, 3(12), 1799–1807. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018028761>

**Tabla 7.** Análisis de seguridad integrado: frecuencia (por gravedad) y resultados con EA seleccionados de interés clínico

	Diarrhea	Arthralgia	Fatigue	Atrial fibrillation	HTN*	Infection†	Rash*	Bleeding/bruising*
Any-grade AE, n (% of all patients)	173 (52)	74 (22)	119 (36)	36 (11)‡	69 (21)	274 (83)	117 (35)	182 (55)§
Grade 1	116 (35)	45 (14)	65 (20)	5 (2)	11 (3)	24 (7)	74 (22)	130 (39)
Grade 2	42 (13)	22 (7)	44 (13)	14 (4)	34 (10)	149 (45)	32 (10)	35 (11)
Grade 3	15 (5)	7 (2)	10 (3)	16 (5)	24 (7)	81 (25)	11 (3)	14 (4)
Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (4)	0 (0)	2 (1)
Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (2)	0 (0)	1 (<1)
AE management and resolution, n (% of patients with the AE)								
AE(s) resolved¶	157 (91)	41 (55)	67 (56)	20 (56)	25 (36)	195 (71)	89 (76)	124 (68)
Received concomitant medication for management	64 (37)	45 (61)	3 (3)	30 (83)	45 (65)	257 (94)	65 (56)	41 (23)
Ibrutinib dose held for >7 d	14 (8)	3 (4)	7 (6)	7 (19)	2 (3)	50 (18)	9 (8)	20 (11)
Ibrutinib dose reduction	5 (3)	3 (4)	2 (2)	4 (11)	0 (0)	3 (1)	3 (3)	4 (2)
Ibrutinib discontinuation#	2 (1)	0 (0)	1 (1)	3 (8)	1 (1)	16 (6)	2 (2)	6 (3)
Median duration until resolution of AE(s),** d	7	33	57	3	34	13	31	23

7.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Debido a la inclusión de los estudios RESONATE y RESONATE-2 en la revisión sistemática previamente citada, no se cuentan con ensayos clínicos aleatorizados adicionales que dispongan de mayor información.

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)³⁴

El CENAFyT, al 19 de junio de 2022, tiene registrado 112 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo ibrutinib, de los cuales 66 (58.9%) fueron considerados de gravedad moderada a grave.

7.4 VigiAccess³⁵

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 2012 hasta el 2022, se recuperaron un total de 50,068 registros que reportaron 114,643 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento ibrutinib, divididos de la siguiente forma:

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	Total
1	Blood and lymphatic system disorders	4,914
2	Cardiac disorders	5,906
3	Congenital, familial and genetic disorders	86
4	Ear and labyrinth disorders	694
5	Endocrine disorders	195
6	Eye disorders	2,066
7	Gastrointestinal disorders	9,121
8	General disorders and administration site conditions	16,369

³⁴ MINSa. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet] [actualizado 19 Jun 22, consultado 19 Jun 22]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

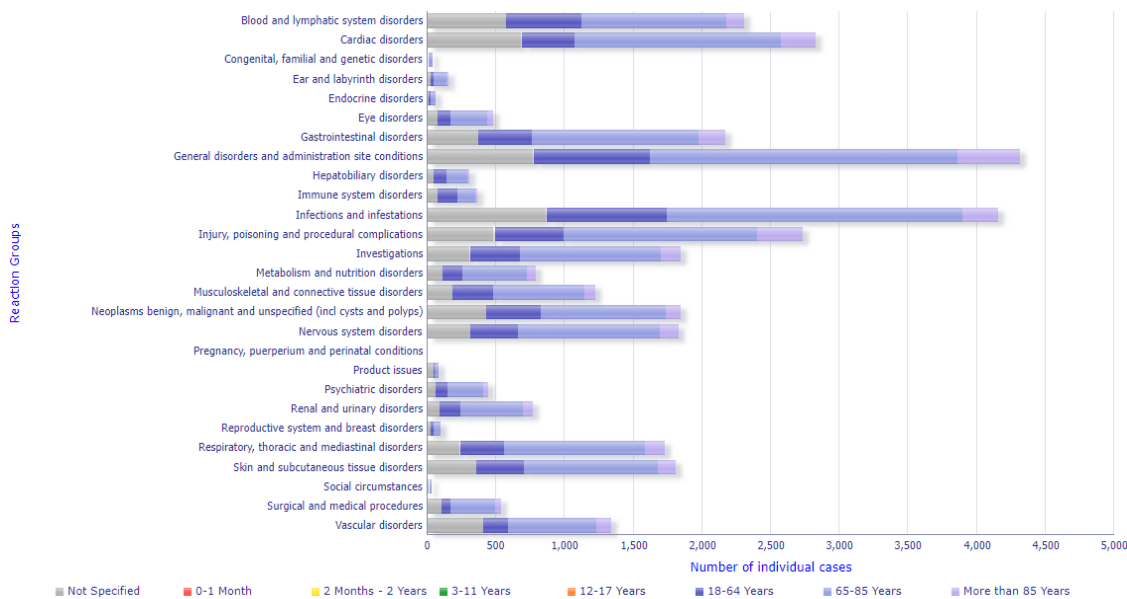
³⁵ WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [consultado 10 Jun 22]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



9	Hepatobiliary disorders	654
10	Immune system disorders	889
11	Infections and infestations	10,446
12	Injury, poisoning and procedural complications	10,025
13	Investigations	8,233
14	Metabolism and nutrition disorders	2,801
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	5,763
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified	3,329
17	Nervous system disorders	6,653
18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	13
19	Product issues	166
20	Psychiatric disorders	2,169
21	Renal and urinary disorders	2,429
22	Reproductive system and breast disorders	550
23	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6,224
24	Skin and subcutaneous tissue disorders	6,822
25	Social circumstances	127
26	Surgical and medical procedures	4,226
27	Vascular disorders	3,773
	TOTAL DE REGISTROS	114,643

7.5 Eudravigilancia³⁶

La base de datos Eudravigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que, a junio de 2022, se reportaron 16,395 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a ibrutinib, divididos de la siguiente forma:



³⁶ EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Eudravigilance. [Internet] [actualizado 10 Jun 22, consultado 10 Jun 22]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/es/index.html>



8. DATOS DE CONSUMO

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, no se encuentra registro de Ibrutinib 140 mg Cápsulas en ningún establecimiento de salud del MINSA³⁷. Por otro lado, durante el periodo Enero-Diciembre 2021, se consumieron 8,190 unidades en el Seguro Social de Salud – EsSalud.

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Debido a la ausencia del medicamento en el Ministerio de Salud, se reportan los precios brindados por el Seguro Social de Salud – EsSalud.

Reporte de Precio de Medicamento

Código SAP	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	2021
			Precio promedio por unidad (S/.)
010350179	Ibrutinib 140 mg	CAP	143.10

Costo tratamiento por paciente

Medicamento	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad tratamiento mensual	Costo tratamiento/mes/paciente S/.	Costo tratamiento/año/paciente S/.
Ibrutinib 140 mg	420 mg/d (3 cápsulas)	143.10	90 Cap	12,879.00	154,548.00

10. RESUMEN

- La leucemia linfocítica crónica (LLC) se considera idéntica histológicamente e inmunofenotípicamente al linfoma de linfocitos pequeños del linfoma no Hodgkin (LLP). El término LLC se usa cuando la enfermedad se manifiesta principalmente en la sangre, mientras que el término LLP se usa cuando la afectación es principalmente ganglionar.
- La leucemia linfocítica crónica es la leucemia más común en adultos en los países occidentales y representa aproximadamente del 25% al 35% de todas las leucemias en los Estados Unidos. En Perú no existen registros epidemiológicos que separen a la leucemia linfocítica crónica del grupo de leucemia en general, sin embargo, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se atendieron a 93 pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica (CIE 10: C91.1) durante el período Enero - Diciembre 2021, de los cuales, 9 (9.7% del total de diagnosticados) recibieron tratamiento con ibrutinib.
- Los pacientes con LLC no se curan con la terapia convencional. El tratamiento de segunda línea y posteriores varía dependiendo de la evaluación de la terapia inicial, los posibles eventos adversos y las características propias del paciente.

³⁷ MINSA. Gestión de la Información del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios – SISMED. DIGEMID. [Internet] [consultado 10 Jun 22]. Disponible en: https://apps.salud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

- Ibrutinib es un inhibidor de molécula pequeña de BTK altamente potente, selectivo e irreversible administrado por vía oral. Forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (CYS-481) en el sitio activo de Btk, lo que lleva a la inhibición de la actividad enzimática de Btk previniendo la activación aguas abajo de la vía BCR y posteriormente bloquea el crecimiento celular, la proliferación y la supervivencia de las células B malignas.
- Según agencias reguladoras FDA y EMA, ibrutinib está aprobado como agente único o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos una terapia previa.
- Ibrutinib se encuentra incluida en la Lista Complementaria de la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, indicado para leucemia linfocítica crónica con recaída o refractario.
- **DYNAMED:** No existe un tratamiento estándar para los pacientes con recaídas; la elección del régimen a menudo se basa en la duración de la respuesta al tratamiento de primera línea, el estado físico del paciente y los efectos secundarios experimentados con la terapia anterior. Ibrutinib es una de las opciones de terapia preferidas para pacientes con o sin delección 17p o mutación *TP53* son (recomendación fuerte).
- **UPTODATE:** Ibrutinib es un inhibidor oral irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) y uno de los tratamientos preferidos para pacientes con LLC en recaída o refractario que no han recibido tratamiento previo con ibrutinib. Es bien tolerado y produce remisiones sostenidas en la mayoría de los pacientes.
- **BEST PRACTICE:** Los pacientes con citogenética favorable que recaen después de una respuesta inicial a la quimioinmunoterapia de primera línea que dura al menos 24 a 36 meses (es decir, recaída tardía) pueden repetir la quimioinmunoterapia de primera línea si la toleran o cambiar al tratamiento con un inhibidor de BCR (ibrutinib o idelalisib combinado con rituximab u ofatumumab), que debe continuar hasta la recaída o la intolerancia. Por otro lado, los pacientes con citogenética favorable que recaen dentro de los 24 a 36 meses posteriores al tratamiento de primera línea (es decir, recaída temprana) o que no responden al tratamiento de primera línea deben recibir un régimen diferente. En esta situación, se puede administrar ibrutinib como agente único o en combinación con bendamustina y rituximab, pero idelalisib siempre se debe combinar con rituximab u ofatumumab.
- **NCCN (2022):** Acalabrutinib, ibrutinib y venetoclax ± rituximab están aprobados para el tratamiento de LLC/LLP recidivante/resistente al tratamiento según los resultados de estudios aleatorizados de fase III (ensayos ASCEND, RESONATE y MURANO, respectivamente). Ibrutinib es considerado como recomendación de categoría 1 y es uno de los regímenes preferidos en el tratamiento de segunda línea y terapia subsecuente.
- **ESMO (2020):** En el caso de una progresión rápida con los agentes dirigidos, se recomienda un cambio inmediato de la terapia. En caso de recaída sintomática dentro de

los 3 años posteriores a la terapia de duración fija o falta de respuesta a la terapia, se debe cambiar el régimen terapéutico, independientemente del tipo de terapia de primera línea. Se debe elegir una de las dos opciones de tratamiento siguientes: venetoclax más rituximab durante 24 meses; ibrutinib o acalabrutinib u otros BTKis (si están disponibles) como terapia continua.

- **BSH (2018):** El idelalisib con rituximab o la monoterapia con ibrutinib son los tratamientos de elección para los pacientes con LLC que son refractarios a la quimioinmunoterapia, que han recaído después de la quimioinmunoterapia o para quienes el retratamiento con quimioinmunoterapia es inapropiado.
- **PERÚ - IETSI (2017):** Considerando los resultados del estudio RESONATE y bajo el contexto de falta de disponibilidad de mayores alternativas terapéuticas, IETSI aprobó el uso de ibrutinib en pacientes con LLC/LLP refractario y recaídos a dos líneas de tratamiento de quimioterapia, incluyendo al menos una línea de quimioinmunoterapia a base de fludarabina.
- **REINO UNIDO – NICE (2017):** El comité concluyó que ibrutinib representaba un tratamiento importante y eficaz en la LLC. El comité se mostró satisfecho de que, en ambas poblaciones de esta evaluación (leucemia linfocítica crónica previamente tratada y leucemia linfocítica crónica no tratada con delección 17p o mutación TP53) y con el esquema de acceso de pacientes ofrecido por la empresa, los ICER para ibrutinib se encontraban dentro del rango normalmente considerado como un uso rentable de los recursos del NHS para un tratamiento que cumple con los criterios de fin de vida.
- **CANADÁ – pCODR (2015):** La recomendación por el comité de revisión de expertos recomienda financiar ibrutinib condicionado a que la costo efectividad se mejore a un nivel aceptable. El financiamiento debe ser para pacientes con LLC/LLP que hayan recibido al menos una terapia previa y se consideren inapropiados para el tratamiento o retratamiento con un régimen basado en fludarabina. El comité se mostró satisfecho de que existe un beneficio clínico neto de ibrutinib basado en una mejora significativa en la sobrevida libre de progresión y la tasa de sobrevida global de un año en comparación con ofatumumab y la alta necesidad de los pacientes de tratamientos efectivos.
- **FRANCIA – HAS (2015):** En base a la evaluación de tres estudios, el Comité consideró que el beneficio real de ibrutinib es sustancial en la indicación "tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en casos de primera línea de delección 17p o mutación TP53 en pacientes en los que la inmunoterapia no es adecuada", cuya población diana puede ser entre 1,500 y 1,700 casos nuevos por año. El Comité recomienda la inclusión de ibrutinib en la lista de medicamentos reembolsables por el Seguro Nacional de Salud y en la lista de medicamentos aprobados para uso hospitalario en las indicaciones y dosis de la Autorización de Comercialización.
- **Chen y col. (2019)** realizaron una revisión sistemática (CRD42018088179) de siete ensayos clínicos aleatorizados fase III de alta calidad reportados como artículos con investigación completa de pacientes con un diagnóstico de LLC R/R (según los criterios

del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia). Utilizando a ofatumumab (Ofa) como comparador. En el análisis de sobrevida global, sólo venetoclax-rituximab (HR, 0,335; IC 95%, 0,112–0,997) e ibrutinib (HR, 0,361; IC 95%, 0,208–0,627) fueron significativamente más efectivos que el comparador. Sin embargo, el estudio presentó dos limitaciones importantes, el ECA de Huang y col (2018, NCT01973387) presentó dentro de sus criterios de exclusión a pacientes refractarios a una terapia previa basada en rituximab y el ECA RESONATE presentó problemas de cruce de líneas de sobrevida que conllevaría a un posible rechazo de hipótesis de no proporcionalidad de hazards, en ninguno de estos dos ECA se alcanzó la mediana de SG.

- **Munir y col. (2019)** no encontraron diferencia estadísticamente significativa de la SG, según el análisis por intención a tratar, entre ibrutinib y ofatumumab (estudio pivotal RESONATE). Por otro lado, se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de ibrutinib considerando los datos al momento de la censura, los cuales pueden presentar un gráfico con líneas de sobrevida cruzadas que conllevaría al rechazo del supuesto de proporcionalidad de Hazards.
- **Hansson y col. (2017)** realizaron un análisis "patient-data" con dos cohortes: una cohorte observacional histórica y una cohorte de prueba del estudio RESONATE. Los resultados fueron posteriormente evaluados estadísticamente con el análisis de regresión multivariada de Cox. La terapia con ibrutinib mostró resultados favorables respecto a otras terapias en SLP, sin embargo, cuando se analizó la SG respecto a las terapias FCR (fludarabina + ciclofosfamida + rituximab) y R-CTX (rituximab + quimioterapia con CVP, CHOP y DHAP), no se encontró diferencia estadística significativa.
- **Wang y col (2020)** realizaron una evaluación del riesgo de sangrado con el uso de ibrutinib y encontraron que el riesgo de hemorragia aumentó de manera más significativa en el grupo de LLC/LLP con ibrutinib. En la LLC R/R, el riesgo general de hemorragia de ibrutinib fue 1.43 veces más que el del grupo de control (HR 2.43, IC 95% 1.33 - 4.44, I² 87%), y el riesgo de hemorragia grave también aumentó, pero ésta no fue estadísticamente significativa (HR 1.72, IC 95% 0.94 - 3.12, I-square 0%).
- **Ball y col (2020)** realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis para estimar el riesgo relativo de infección con ibrutinib en neoplasias malignas de células B. En el análisis de subgrupos de los datos de los ensayos realizados solo en pacientes con LLC, ibrutinib se asoció con una tendencia hacia una mayor incidencia de infección total (cualquier grado) en pacientes con LLC, pero el resultado no alcanzó significancia estadística. Sin embargo, hubo un riesgo significativamente mayor de infección de alto grado (grado 3-5) en el grupo de ibrutinib en pacientes con LLC (RR agrupado = 1,24, IC 95%: 1,02-1,50, p = 0,028, I² = 1,8 %). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de neumonía ni en el riesgo de infección del tracto respiratorio superior.
- **Coutre y col (2019)** realizaron un análisis de seguridad integrado para evaluar la seguridad y la tolerabilidad del ibrutinib como agente único en un gran grupo de pacientes con LLC/LLP sin tratamiento previo o en recaída/resistente al tratamiento de RESONATE y RESONATE-2 y analizaron también por separado la seguridad a largo plazo del ibrutinib



como agente único en pacientes en los estudios PCYC1102/1103. Los eventos adversos más comúnmente reportados fueron diarrea, fatiga, tos y náuseas.

- La base de datos **VigiAccess** de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 2012 hasta el 2022 se recuperaron un total de 50,068 registros que reportaron 114,643 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento ibrutinib; mientras tanto, la base de datos **Eudravigilancia** de la Agencia Europea de Medicamentos indica que a junio de 2022 se reportaron 16,395 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a ibrutinib.
- Ibrutinib 140 mg Cápsula no se encuentra disponible en ningún establecimiento de salud del MINSA. Sin embargo, durante el periodo Enero-Diciembre 2021, se consumieron 8,190 unidades en el Seguro Social de Salud - EsSalud
- El costo del tratamiento con Ibrutinib 140 mg Cápsula para un paciente al año asciende a S/. 154,548.00 soles, considerando el precio referido por EsSalud.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Ibrutinib 140 mg Cápsula para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfática crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas con recaída o refractario a inmunoquimioterapia; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.





ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica	
MEDLINE PUBMED	Árbol de búsqueda Resultados		
	((("ibrutinib"[Supplementary Concept] OR "ibrutinib"[All Fields] OR "ibrutinib s"[All Fields] OR "ibrutinib"[Supplementary Concept]) AND ("chronic lymphocytic leukaemia"[All Fields] OR "leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "lymphocytic"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "b cell"[All Fields]) OR "b-cell chronic lymphocytic leukemia"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "lymphocytic"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields]) OR "chronic lymphocytic leukemia"[All Fields] OR ("leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "lymphocytic"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "b cell"[All Fields]) OR "b-cell chronic lymphocytic leukemia"[All Fields] OR ("small"[All Fields] AND "lymphocytic"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "small lymphocytic lymphoma"[All Fields] OR "CLL"[All Fields] OR "leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms])) AND (clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))		
	<i>Resultados: 195</i> <i>Revisiones Sistemáticas: 28</i> <i>Ensayos clínicos:164</i>	Sumarios: 3 GPC: 3 ETS: 4 Revisiones sistemáticas: 4 Ensayos clínicos: 1 Estudios observacionales: 2	
	DYNAMED	Chronic lymphocytic leukaemia Resultados: 01	
	UPTODATE	Chronic lymphocytic leukaemia Resultados: 01	
	BEST PRACTICE	Chronic lymphocytic leukaemia Resultados: 01	
	IETSI	Leucemia linfocítica crónica Resultados: 01	
NCCN	Chronic lymphocytic leukaemia Resultados: 01		

