



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud



INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 003-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE IBRUTINIB EN EL
TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA O RECAÍDA DE PACIENTES
ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA/LINFOMA DE
CÉLULAS PEQUEÑAS CON DELECIÓN 17P O MUTACIÓN TP53**



**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, 2020



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación - IETSI - EsSalud.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Celina Herrera Cunti - Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

La revisora clínica y el equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de ibrutinib en el tratamiento en primera línea o recaída de pacientes con leucemia linfocítica crónica/linfoma de células pequeñas con deleción 17p o mutación TP53. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
FRC	Fludarabina, ciclofosfamida, y rituximab
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LCP	Linfoma de células pequeñas
LLC	Leucemia linfocítica crónica
MA	Meta-análisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IBRUTINIB.....	9
	III. METODOLOGIA.....	11
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	11
	IV. RESULTADOS.....	12
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	16
	i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	16
	ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA	19
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	21
	V. DISCUSIÓN.....	25
	VI. CONCLUSIONES.....	27
	VII. RECOMENDACIONES.....	29
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
	IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	33

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma de células pequeñas (LCP) son neoplasias hematológicas de linfocitos B consideradas incurables y que al ser manifestaciones distintas de una misma enfermedad, presentan un abordaje terapéutico similar. La prevalencia de LLC/LCP en el Perú no se ha estimado, sin embargo, un estudio en un hospital de Lima muestra que la frecuencia de casos es baja. La sobrevida global (SG) a 5 años en pacientes con LLC/LCP se estima alrededor de 80 %, aunque es menor en pacientes de alto riesgo, como los que presentan la delección 17p o mutación TP53.
- Actualmente el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el esquema de quimioinmunoterapia que incluye fludarabina, ciclofosfamida, y rituximab (FRC) para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC/LCP en general. Sin embargo, los especialistas locales manifiestan que la subpoblación específica de pacientes con delección 17p o mutación TP53 podrían beneficiarse más de recibir tratamiento con ibrutinib, en términos de SG y calidad de vida.
- Por lo que el presente dictamen preliminar evalúa la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib como tratamiento de primera línea o recaída en pacientes con LLC/LCP y delección 17p o mutación TP53, en comparación con el uso de quimioinmunoterapia.
- A la fecha no se ha publicado ningún ensayo clínico de la comparación requerida por la pregunta PICO. Por lo que se ha incluido únicamente un ensayo de fase II, de un solo brazo y etiqueta abierta a manera de evidencia indirecta, por ser la única disponible al momento de la evaluación. Se han considerado también dos guías de práctica clínica (GPC) (NCCN y ESMO) y tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) (NICE, CADTH y SMC).
- Fue relevante únicamente la GPC de NCCN, que recomienda el uso de ibrutinib como una alternativa de tratamiento en la población específica de pacientes con delección 17p o mutación TP53, tanto en primera línea como en los casos de refractariedad o recaída. Sin embargo, la evidencia que respalda esta recomendación es de bajo nivel.
- Las ETS identificadas si bien no permiten responder directamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, muestran que el uso de ibrutinib en la población de pacientes con LLC está condicionado a un descuento o ajuste en el precio del medicamento, dentro del contexto canadiense y del Reino Unido, para que mejore su costo-efectividad. Asimismo, dentro del documento de ETS realizado por CADTH, mencionan que no es posible definir con solidez cuál sería



el beneficio neto de ibrutinib ante la ausencia de comparaciones directas o indirectas frente a las alternativas consideradas como el estándar de tratamiento en Canadá.



- Así, la evidencia principal, aunque indirecta, en torno al uso de ibrutinib en pacientes con LLC/LCP y delección 17p o mutación TP53, proviene de un ensayo clínico de fase II, de un solo brazo que evalúa a la población de interés: RESONATE-17. Dicho ensayo reporta únicamente una estimación de SG a 24 meses de 75 % (IC 95 %: 67-81) en el brazo que recibió ibrutinib, es decir, evidencia descriptiva que no permite concluir con respecto al beneficio neto de ibrutinib en comparación a quimioinmunoterapia.



- Con respecto a los eventos adversos, se reportó que 18 pacientes de 144 murieron a causa de eventos adversos, y 22 discontinuaron el tratamiento por eventos adversos. Por otro lado, en el reporte de los resultados que se encuentra en la página web clinicaltrials.gov, se observa que se presentaron eventos adversos serios en el 52.78 % (76/144) de los pacientes. Así, los resultados del RESONATE-17 muestran un perfil de seguridad bastante desfavorable para ibrutinib.



- Se concluye entonces que, a la fecha no se cuenta con evidencia de estudios comparativos entre ibrutinib y quimioinmunoterapia para la población específica de pacientes con delección 17p o mutación TP53 que permita concluir con certeza con respecto al beneficio neto de ibrutinib en estos pacientes. La incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio de ibrutinib se ve acentuada por su perfil de seguridad, donde se observa una frecuencia importante de eventos adversos serios y muertes asociadas al tratamiento. Así, con la evidencia disponible a la fecha no se cuenta con argumentos técnicos suficientes para sustentar una recomendación positiva sobre el uso de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con LLC/LCP con delección 17p o mutación TP53.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de ibrutinib para el tratamiento de pacientes con LLC/LCP con delección 17p o mutación TP53.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de Ibrutinib en el tratamiento en primera línea o recaída de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas. Así, la Dra. Marlies Gysel Pizarro Perea, la Dra. María Alejandra Vera Vásquez y la Dra. Carmen Anita del Villar Alarcón, médicas hematólogas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, respectivamente, en concordancia con la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Pregunta PICO formulada por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

P	Pacientes mayores de edad con Leucemia Linfática Crónica con criterios de tratamiento y delección 17p y/o mutación p53 presente
I	Ibrutinib 140 mg: 3 tabletas diarias por vía oral (420 mg)
C	No hay comparador disponible en EsSalud
O	Tasas de respuesta global, sobrevida libre de progresión, sobrevida global



Pregunta PICO formulada por el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

P	Paciente adulto con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crónica de Alto Riesgo con del17p, ECOG: 1.
I	Ibrutinib 420 mg al día, por vía oral.
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud para pacientes con alto riesgo con del17p
O	Prolongar Sobrevida Global Prolongar Sobrevida Libre de Progresión Mejorar Tasa de Respuesta Perfil de Seguridad Favorable



Pregunta PICO formulada por el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

P	Paciente adulto con diagnóstico de Leucemia Linfática Crónica de alto riesgo con del(17p), ECOG: 1
I	Ibrutinib 420 mg al día por vía oral
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud para pacientes con de alto riesgo con del17p
O	Prolongar Sobrevida Global Prolongar Sobrevida Libre de Progresión Mejorar Tasa de Respuesta Perfil de Seguridad Favorable



Las preguntas PICO planteadas en la solicitud fueron revisadas por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con la Dra. Celina Herrera Cunti, médica hematóloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con LLC/LCP* con delección 17p o mutación TP53 con indicación de tratamiento para primera línea o recaída
I	Ibrutinib
C	Quimioinmunoterapia
O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos



*LLC: leucemia linfocítica crónica; LCP: linfoma linfocítico de células pequeñas.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales y epidemiológicos de la leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LCP) se encuentran detallados a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2017) y el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 012-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2018).

Brevemente, las LLC/LCP son neoplasias hematológicas de linfocitos B consideradas incurables, que, al ser manifestaciones distintas de una misma enfermedad, presentan un abordaje terapéutico similar. En el Perú, la prevalencia e incidencia de LLC/LCP es desconocida, con lo cual es incierto el impacto de la enfermedad en el país. Por otro lado, estas neoplasias afectan principalmente a adultos mayores, siendo la edad promedio de diagnóstico de 70 años ("Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts" n.d.). La sobrevida global a cinco años en pacientes con LLC/LCP se estima alrededor de 80 %, aunque disminuye luego de los 75 años de edad (Pulte et al. 2016), y es menor también en pacientes de alto riesgo como los que tienen delección 17p (Chavez et al. 2014), mutación TP53 o estadio avanzado (Gentile et al. 2016).

El gen TP53 codifica para la síntesis de la proteína p53, que cumple una función cuando ocurre daño del ADN en las células, ya sea deteniendo la replicación celular, reparando el ADN o promoviendo la apoptosis¹. Adicionalmente, se ha descrito que TP53 es un mediador de los efectos antiproliferativos y pro-apoptóticos de la quimioterapia. Por lo mencionado en la literatura, existiría una asociación entre la presencia de la mutación TP53 y un pobre pronóstico, con rápida progresión de la enfermedad y sobrevida global de tres a cinco años, así como, resistencia a la quimioterapia (Rossi and Gaidano 2016; Rossi et al. 2013; Greipp et al. 2013). El gen TP53 se encuentra en la región p del cromosoma 17, por lo que una delección 17p implica a su vez la ausencia de actividad del gen TP53 con las consecuencias antes mencionadas.

El tratamiento estándar para los pacientes con LLC/LCP en general es la quimioinmunoterapia. Dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con el esquema de quimioinmunoterapia que incluye fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FRC) para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC/LCP en general. Sin embargo, especialistas de EsSalud manifiestan que el subgrupo de pacientes con delección 17p o mutación TP53 podría beneficiarse con la administración con ibrutinib en términos de sobrevida global y calidad de vida.

Por lo que el presente dictamen preliminar evalúa la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib como tratamiento de primera línea o recaída en pacientes con LLC/LCP y delección 17p o mutación TP53, en comparación con el uso de quimioinmunoterapia.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IBRUTINIB

El mecanismo de acción de ibrutinib en el tratamiento de LLC/LCP se encuentra detallado en los Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 y N° 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2012. Brevemente, ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), enzima necesaria para el desarrollo, diferenciación y señalización en

¹ Apoptosis: muerte celular programada.

los linfocitos B. Así, ibrutinib ejerce su acción al unirse irreversiblemente al residuo 481 de la BTK o a otros dominios con residuos análogos de cisteína en los linfocitos B, impidiendo su proliferación y promoviendo su apoptosis.

Ibrutinib, de nombre comercial Imbruvica®, en cápsulas o tabletas, cuenta con aprobación por parte de la agencia reguladora estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) para su comercialización en los Estados Unidos desde el 2013. La indicación en el inserto incluye el tratamiento de pacientes con LLC/LCP con delección 17p, sin mencionar la mutación TP53. Asimismo, la indicación no hace mención al uso de tratamientos previos (*Food And Drug Administration* n.d.).

Por otro lado, Imbruvica® en cápsulas duras cuenta también con aprobación por parte de la agencia reguladora *European Medicines Agency* (EMA) para comercialización en la Unión Europea desde el 2014. La indicación en la etiqueta incluye el uso de ibrutinib como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con LLC que no han recibido tratamiento previo (i.e., primera línea) y el uso de ibrutinib como monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en el tratamiento de pacientes adultos con LLC que hayan recibido al menos un tratamiento previo (*European Medicines Agency* n.d.).

En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha aprobado el uso de ibrutinib en cápsulas, con vigencia hasta el 2023 (Tabla 1). Según los registros del sistema informático SAP R/3-EsSalud, el costo unitario de cada capsula de 140 mg de ibrutinib es de 227.42 soles. Considerando la dosis diaria de tres cápsulas de ibrutinib 140 mg, el costo anual del tratamiento sería de aproximadamente 249,025 por paciente.

Tabla N° 1. Registros sanitarios vigentes del principio activo ibrutinib

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Precio (S/)*
EE00836	Imbruvica® 140 mg	Cápsula	Johnson & Johnson del Perú S.A.	227.42
EE05880	Imbruvica® 140 mg	Cápsula	Johnson & Johnson del Perú S.A.	227.42
EE07537	Binap 140 mg	Cápsula dura	Varifarma Perú S.A.C.	--

*Fuente: Sistema informático SAP R/3 de EsSalud.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ibrutinib en el tratamiento de pacientes adultos con LLC/LCP y delección 17p o mutación TP53 en las bases de datos de PubMed, Cochrane Library, el metabuscador TRIP database y el sitio web *www.clinicaltrials.gov*. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); en grupos especializados en oncología como *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* y *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* y, en hematología como *The American Society of Hematology (ASH)*.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH² y términos generales de lenguaje libre para la búsqueda en PubMed (Ver estrategia de búsqueda en la Tabla 1 del Material suplementario).



Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma de selección de bibliografía encontrada en la sección resultados (Figura 1).

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. De no contar con evidencia de dichas categorías, se podría recurrir a un ensayo clínico de fase II o de menor nivel metodológico que puedan ayudar a responder a la pregunta PICO.

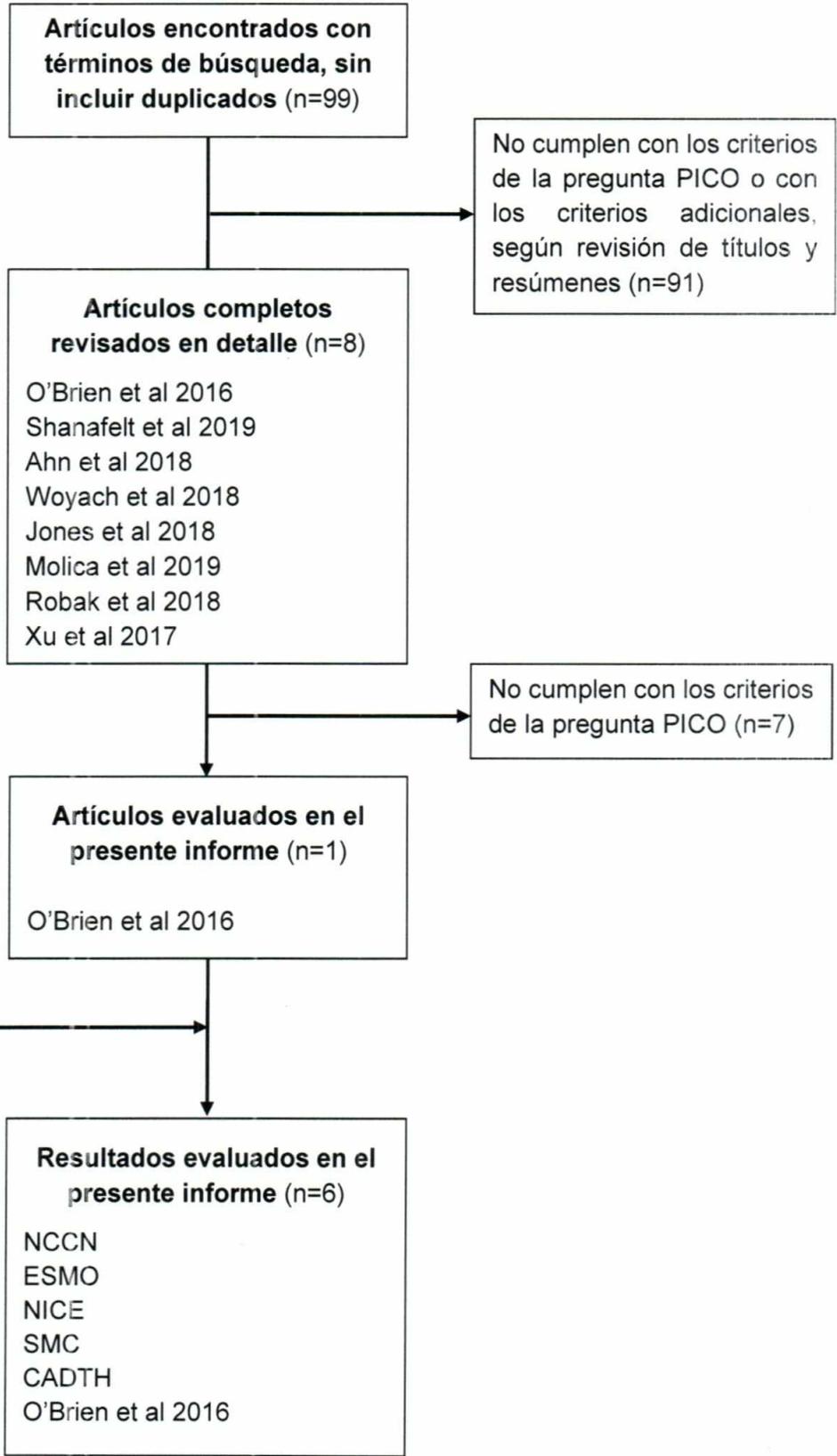
²Término MeSH: acrónimo de Medical Subject Headings, que es el nombre del vocabulario terminológico controlado de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que se utiliza para indizar artículos en PubMed.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de la bibliografía encontrada



Otras fuentes (n=5):
NCCN
ESMO
NICE
SMC
CADTH



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con LLC/LCP y delección 17p o mutación TP53. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III). Siendo que no se identificó ninguna RS, MA ni ECA de fase III que permita responder a la pregunta PICO, se recurrió a reportar los resultados de la evidencia disponible a la fecha correspondiente a un ensayo clínico de fase II.



Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) "Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma" Version 2.2020 – October 2019.
- European Society for Medical Oncology (ESMO) "Chronic Lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" 2015.



Evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) "*Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation*" 2017.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) "*Final recommendation for ibrutinib (IMBRUVICA) for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously untreated)*" 2016.
- Scottish Medicines Consortium (SMC) "*Ibrutinib (IMBRUVICA) 140mg hard capsules*" 2017.



Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) "*Benefit assessment of ibrutinib*". No fue incluida pues incluye a la población con delección 17p o mutación TP53 pero que no son tributarios a quimioinmunoterapia, mientras que la pregunta PICO tiene como objetivo evaluar la eficacia comparativa de ibrutinib frente a quimioinmunoterapia en la población con 17p o mutación TP53.

Ensayos clínicos (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- O'Brien et al 2016 "*Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicenter study*" (O'Brien et al. 2016).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Shanafelt et al., 2019 "*Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia*" (Shanafelt et al. 2019). No fue incluido por evaluar el tratamiento combinado de ibrutinib con rituximab, en comparación con el tratamiento con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab, en comparación con ibrutinib en monoterapia como intervención, tal como lo requiere la PICO. Adicionalmente, uno de los criterios de exclusión del ensayo fue la delección 17p, mientras que esta es una característica de la población de interés del presente dictamen.
- Ahn et al., 2018 "*Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study*" (Ahn et al. 2018). No fue incluido por tratarse de un estudio de cohorte que no brinda información de relevancia para responder a la pregunta PICO, ya que, para SG (que es el desenlace de relevancia de la PICO que se evalúa en el estudio) solo reporta resultados de una comparación entre una cohorte con mutación TP53 y con una cohorte de adultos mayores, y entre un grupo de pacientes sin tratamiento previo y aquellos en recaída o refractariedad dentro del grupo con mutación TP53.
- Woyach et al., 2018 "*Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL*" (Woyach et al. 2018). No fue incluido por no brindar información de relevancia para responder a la pregunta PICO, ya que en un análisis exploratorio por subgrupos de acuerdo a la delección 17p muestra resultados solo para sobrevida libre de progresión (SLP), más no para SG, indicador para el cual se muestran los resultados de la población general con LLC, dentro de la cual el subgrupo con delección 17p se encuentra subrepresentado (6 %).
- Jones et al., 2018 "*Evaluation of 230 patients with relapsed/refractory deletion 17p chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib from 3 clinical trials*" (Jones et al. 2018). No fue incluido por tratarse de un estudio descriptivo, donde además la SG (desenlace de relevancia de la PICO) es un desenlace secundario considerado como exploratorio.



Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:



- Molica et al., 2019 *“The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on prognostic risk category: a systematic review and meta-analysis”* (Molica et al. 2019). No fue incluida por evaluar SG en la población general con LLC refractario o en recaída, mientras que los resultados en pacientes con mutación TP53 o delección 17p solo se presentaron para SLP, que no es un desenlace de interés de la pregunta PICO. Asimismo, tampoco se evaluaron ni la calidad de vida ni los eventos adversos. Adicionalmente, no se consideró el tratamiento de primera línea como lo requiere la pregunta PICO sino solo refractariedad o recaída. Además, los ensayos considerados en el análisis no fueron solo de ibrutinib sino también de idelalisib y venetoclax, empleándose los datos agregados de dichos ensayos.



- Robak et al., 2018 *“Single-agent ibrutinib versus chemoimmunotherapy regimens for treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia: A cross-trial comparison of phase 3 studies”* (Robak et al. 2018). No fue incluido por considerar como único estudio de ibrutinib al ensayo RESONATE 2, el cual tuvo como criterio de exclusión el presentar delección 17p y no menciona nada sobre la mutación TP53, que son características de la población de interés del presente dictamen preliminar.



- Xu et al., 2017 *“Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis”* (Xu et al. 2018). No fue incluido porque si bien evalúa de manera indirecta la comparación de interés de la pregunta PICO, la población utilizada es la de pacientes con LLC en general, mientras que la población de interés de la PICO es específicamente de pacientes con mutación TP53 o delección 17p. De hecho, el único estudio de ibrutinib incluido en el meta-análisis en red es el RESONATE 2, el cual no cuenta con ningún paciente con delección 17p, que fue un criterio de exclusión del ensayo, y no menciona nada sobre TP53.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA



National Comprehensive Cancer Network (NCCN) “Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma” Version 2.2020 – October 2019
“(National Comprehensive Cancer Network 2019)



La GPC de NCCN emite recomendaciones separando a los pacientes en categorías de acuerdo a presencia o ausencia de delección 17p o mutación TP53. Así, para los pacientes con delección 17p o mutación TP53, los elaboradores de la GPC recomiendan como primera opción en el tratamiento de primera línea el enrolamiento del paciente en un ensayo clínico. De no ser posible ello, recomiendan dentro de los esquemas preferidos en primera línea de tratamiento el uso de ibrutinib como monoterapia, entre otras alternativas. Dicha recomendación ha sido graduada utilizando el sistema de graduación propio de NCCN como de categoría 2A³. Por otra parte, para el tratamiento de refractariedad o recaída, los elaboradores de la GPC de NCCN recomiendan también el uso de ibrutinib como monoterapia dentro de las alternativas de tratamiento preferido en pacientes con delección 17p o mutación TP53. En este caso la recomendación ha sido graduada como de categoría 1⁴.

Es importante mencionar que para ambas recomendaciones los elaboradores de la GPC incluyen una serie de recomendaciones especiales en torno al uso de ibrutinib en el manejo de pacientes con LLC, entre las cuales se resaltan las siguientes:

- 
- Se espera que hasta un 6 % de los pacientes tratados con ibrutinib presenten sangrado mayor de grado 2, por lo que se recomienda evaluar el balance riesgo-beneficio del uso de ibrutinib en pacientes con indicación de anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes que recibían warfarina fueron excluidos de los ECA que evaluaron ibrutinib, por lo que no se recomienda el uso de ibrutinib en pacientes que reciban warfarina.
 - El uso de ibrutinib se ha encontrado asociado a la ocurrencia de fibrilación auricular en 6 % a 9 % de los pacientes.
 - Existe el riesgo de progresión acelerada al suspenderse el uso de ibrutinib, por lo que se recomienda que, en caso de progresión de la enfermedad, la transición al nuevo tratamiento sea lo más corta posible.

³ La recomendación de categoría 2A corresponde a evidencia considerada como de bajo nivel por NCCN, pero existe consenso uniforme de que la intervención es apropiada.

⁴ La recomendación de categoría 1 corresponde a evidencia considerada como de alto nivel por NCCN, y con consenso uniforme de que la intervención es apropiada.

Cabe resaltar también que, para el tratamiento de primera línea de pacientes con delección 17p o mutación TP53, los elaboradores de la GPC de NCCN no mencionan dentro de las alternativas el uso del régimen comparador de interés del presente dictamen preliminar (i.e., fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), ni ningún régimen de quimioinmunoterapia. Solo se observa que para el tratamiento de pacientes en recaída o refractariedad se recomienda un esquema doble de lenalidomida más rituximab dentro de otras alternativas para pacientes con delección 17p o mutación TP53.



La evidencia detrás de la recomendación de uso de ibrutinib en primera línea de tratamiento corresponde a un ensayo de fase II sin grupo comparador (Farooqui et al. 2015) y un estudio de seguimiento por cinco años del ensayo de fase II (Ahn et al. 2018). En ambos casos se trata de evidencia de bajo nivel, sin grupo control, donde los desenlaces primarios fueron las tasas de respuesta y la SG fue un desenlace secundario. Ninguno de estos estudios cumplió con los criterios de elegibilidad del presente dictamen preliminar y no son apropiados para responder a la pregunta PICO del presente dictamen.



La evidencia detrás de la recomendación del uso de ibrutinib en pacientes en recaída o refractariedad corresponde a un ensayo de fase II y etiqueta abierta RESONATE-17 (O'Brien et al. 2016). Dicho ensayo tampoco cuenta con grupo comparador, sin embargo, brinda algo de información relevante que pueda ayudar a responder a la pregunta PICO, por lo que ha sido incluido como parte de los resultados a manera de evidencia indirecta y será descrito más adelante.



Se evaluó el rigor metodológico de la GPC de NCCN de acuerdo a los criterios del Dominio III del instrumento AGREE II. Así, con respecto a la revisión de la literatura, se tiene que si bien se menciona una búsqueda continua de evidencia en la base de datos de PubMed para el desarrollo y actualización de las recomendaciones, no se reportan los términos de búsqueda para cada caso ni se buscaron en otras bases de datos bibliográficas. Por otra parte, las recomendaciones de la GPC no han sido graduadas siguiendo un método estándar, sino que emplea un método creado por los mismos elaboradores de la GPC, bajo las cuales las categorías utilizadas se basan en consenso por parte del panel de NCCN encargado y en la calidad de la evidencia, aunque no se especifican a qué tipo(s) de estudio(s) corresponde cada asignación de calidad de la evidencia. Adicionalmente, no se presenta una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia que las respalda. Finalmente, la GPC no cuenta con revisiones externas adicionales, sino únicamente con revisiones por parte del mismo panel de NCCN.

La GPC de NCCN responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar al recomendar el uso de ibrutinib como una alternativa de tratamiento en la población específica de pacientes con delección 17p o mutación TP53, tanto en primera línea como en refractariedad o recaída. Sin embargo, la evidencia detrás de dichas

recomendaciones corresponde a estudios de bajo nivel, de etiqueta abierta y sin grupo comparador. Adicionalmente, es importante notar que, para dicha población específica, los elaboradores de la GPC no mencionan el uso del esquema comparador de interés (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab) como una alternativa de tratamiento.



European Society for Medical Oncology (ESMO) “Chronic Lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” 2015(Eichhorst et al. 2015)

Los elaboradores de la GPC de ESMO recomiendan el uso de ibrutinib, entre otros agentes noveles, en el tratamiento de pacientes con mutación TP53, tanto de primera línea como en recaída, sobre la base de que los pacientes con dicha mutación tienen pobre pronóstico con el esquema triple (fludarabina, ciclofosfamida, y rituximab). La recomendación ha sido graduada como V A⁵. Con respecto a la gradación de esta recomendación, llama la atención que se dé una recomendación fuerte, la cual, bajo la definición descrita en la metodología, corresponde a una recomendación fuerte aquella que muestra un beneficio clínico sustancial, mientras que la evidencia ha sido graduada como de categoría V, correspondiente al nivel más bajo de evidencia de acuerdo a la metodología.



Con respecto al escenario de recaída o refractariedad, la GPC menciona además que, si la recaída ocurre dentro de los primeros 24-36 meses posteriores al tratamiento con quimioinmunoterapia o si no hay respuesta al tratamiento de primera línea, se debe cambiar de régimen. Dentro de las alternativas de tratamiento se encuentra ibrutinib, y se menciona también que otras alternativas de quimioinmunoterapia deben ser administradas únicamente en ausencia de mutación TP53. La recomendación en general ha sido graduada como III B6.



Se especifica únicamente la evidencia detrás de las recomendaciones de ibrutinib en el escenario de recaída o refractariedad, donde se cita un ensayo de fase III y etiqueta abierta de la comparación entre ibrutinib y ofatumumab (Byrd et al. 2014). Esto se debe probablemente a que la GPC no se encuentra actualizada, y por lo tanto no considera la evidencia publicada luego del 2015. Dicho ensayo no ha sido incluido como parte de los resultados del presente dictamen por no responder a la comparación de interés de la pregunta PICO.

⁵ La evidencia de categoría V corresponde al menor nivel de evidencia dentro del sistema empleado por ESMO, el cual es una adaptación del Sistema de Graduación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés). Esta evidencia corresponde a estudios sin grupo control, reportes de casos, u opinión de expertos. Por otro lado, el grado de recomendación A corresponde a una recomendación fuerte, con evidencia fuerte de eficacia y beneficio clínico sustancial.

⁶ La evidencia de categoría III corresponde a ensayos clínicos pequeños o ensayos clínicos grandes, pero con sospecha de sesgo (baja calidad metodológica) o meta-análisis de dichos ensayos o de ensayos que hayan mostrado heterogeneidad. Por otro lado, el grado de recomendación B corresponde a una recomendación general, con evidencia moderada o fuerte, pero beneficio clínico limitado.



Se consideró el rigor metodológico de la GPC de ESMO en concordancia con el dominio III de la herramienta AGREE II. Se tiene en primer lugar que, la GPC no da detalles sobre la búsqueda de la evidencia detrás de las recomendaciones, por lo que no se conoce si se trató de una revisión sistemática de la literatura. Se menciona únicamente que se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y controlados, meta-análisis y/o revisiones sistemáticas. Por otro lado, las recomendaciones fueron formuladas y graduadas utilizando el sistema de graduación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Así, para el desarrollo de las recomendaciones se ha considerado de manera superficial los beneficios de las intervenciones a la salud, los eventos adversos y los riesgos. Con respecto a la evidencia utilizada, esta se encuentra claramente relacionada con la recomendación correspondiente. Finalmente, la GPC de ESMO se actualiza anualmente y puede contar con actualizaciones adicionales a criterio del comité encargado. Las actualizaciones son publicadas en el suplemento de la revista Annals of Oncology.



La GPC responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar al recomendar el uso de ibrutinib en la población específica de pacientes con mutación TP53, basándose en evidencia graduada como de baja calidad metodológica. Sin embargo, es importante considerar que esta GPC no se encuentra actualizada, y podría tener modificaciones en caso de existir nueva evidencia en torno a pacientes con mutación TP53 o delección 17p.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

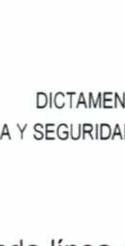


National Institute for Health and Care Excellence (NICE) “Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation” 2017 (National Institute for Health and Care Excellence 2017)

Los elaboradores de la ETS de NICE recomiendan el uso de ibrutinib como monoterapia dentro de la indicación aprobada para comercialización, como una alternativa de tratamiento en pacientes adultos con LLC que: hayan recibido al menos una línea de tratamiento previo; o que presenten delección 17p o mutación TP53, y que no sean tributarios a quimioinmunoterapia; y solo si la compañía comercializadora brinda ibrutinib con un descuento confidencial acordado en el Esquema de Acceso al Paciente.

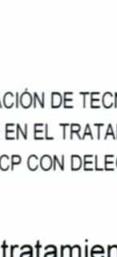
La indicación aprobada por la EMA para comercialización de ibrutinib desde el 2014 es uso como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con LLC sin tratamiento previo, o en combinación con bendamustina y rituximab en pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento. Sin embargo, al momento de la evaluación por parte de NICE, aún no se había agregado la extensión que incluye a pacientes sin tratamiento previo, por lo que la evaluación considera únicamente el escenario de tratamiento de

segunda línea de ibrutinib, y el tratamiento de primera línea en pacientes con delección 17p o mutación TP53 que no pueden recibir quimioinmunoterapia. En este sentido, la ETS de NICE, aunque relativamente reciente, no se encuentra actualizada y no ayuda a responder a la pregunta PICO.



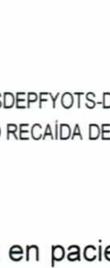
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) “Final recommendation for ibrutinib (IMBRUVICA) for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously untreated)” 2016

Los elaboradores de la ETS de CADTH recomiendan el reembolso de ibrutinib como una alternativa de tratamiento de primera línea en pacientes con LLC/LCP no tributarios a esquemas basados en fludarabina. Esta recomendación es condicional a que la compañía comercializadora del fármaco lo ofrezca a un precio que signifique que este sea costo-efectivo en el contexto del sistema de salud canadiense.



Dicha recomendación se estableció sobre la base de que el comité evaluador se encontró conforme con el beneficio clínico que mostró ibrutinib en comparación con clorambucil, en términos de SLP, SG y calidad de vida. Sin embargo, los elaboradores de la ETS notaron la ausencia de comparaciones directas o indirectas entre ibrutinib y otros comparadores de relevancia para el sistema de salud canadiense, por lo que concluyeron que no era posible concluir con solidez sobre el beneficio neto de ibrutinib frente a otros comparadores.

Adicionalmente, el comité evaluador resalta que, con el precio de ibrutinib al momento de la evaluación, su financiamiento no es costo-efectivo en comparación con clorambucil, y que el impacto presupuestal de ibrutinib se encontraría subestimado y podría ser sustancial para el sistema de salud. En línea con ello, como se mencionó, la recomendación de reembolso está sujeta a un ajuste al precio de ibrutinib que lo haga costo-efectivo frente a clorambucil.



La evidencia que respalda la recomendación de CADTH corresponde al ECA de fase III y etiqueta abierta RESONATE-2 que evalúa la comparación entre ibrutinib y clorambucil como tratamiento de primera línea en pacientes con LLC. Dicho ensayo no ha sido incluido dentro de los resultados del presente dictamen preliminar por evaluar una comparación distinta a la de interés del presente dictamen, y por haber excluido a todos los pacientes con delección 17p, que es una característica de relevancia de la población de interés.

La ETS de CADTH no responde a la pregunta PICO de interés del dictamen, ya que no se refiere específicamente a la población de interés del dictamen, sino a los pacientes con LLC en general. Asimismo, para la recomendación establecida en el contexto

canadiense, se condiciona su reembolso a un ajuste al precio de ibrutinib que mejore la costo-efectividad.

Scottish Medicines Consortium (SMC) “Ibrutinib (IMBRUVICA) 140mg hard capsules” 2017

Los evaluadores de SMC emiten un único comunicado con respecto al uso de ibrutinib en el Sistema de salud escocés. Dicho comunicado especifica que el uso de ibrutinib no está recomendado dentro de dicho sistema bajo la indicación en combinación con bendamustina y rituximab en el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo, debido a que la compañía comercializadora no ha enviado una solicitud de evaluación.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

A la fecha no se ha identificado ningún ECA de fase III que evalúe la eficacia comparativa de ibrutinib y el esquema triple de quimioinmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. En tal sentido, se presentan a continuación los resultados de un ensayo clínico de fase II (O'Brien et al. 2016) que puede ayudar a responder indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen.

O'Brien et al., 2016 “Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicenter study” (O'Brien et al. 2016)

Se trata de un ensayo de fase II, de etiqueta abierta, multicéntrico, sin grupo control, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LLC o LCP con delección 17p y que recibieron entre una y cuatro líneas de tratamiento previo (incluyendo al menos dos ciclos de quimioterapia o inmunoterapia). La población incluida en el ensayo se aproxima a la de interés del presente dictamen, con la excepción de que incluye únicamente apacientes previamente tratados, mientras que la pregunta PICO incluye también a pacientes sin tratamiento previo. En este sentido, el ensayo ayudaría a responder solo una parte de la pregunta PICO. Aunque, en ausencia de grupo control, éste no permitirá concluir con respecto a la eficacia de ibrutinib en comparación con quimioinmunoterapia, tal como lo requiere la pregunta PICO.

Cabe mencionar que el ensayo presentó criterios de inclusión importantes que podrían limitar la validez externa de los resultados como: función hematológica normal, ECOG 0-1 y una función adecuada de los órganos. La LLC/LCP es una condición que se da mayormente en la población adulta mayor, por lo que es común encontrar comorbilidades o deterioro natural de los órganos. Debido a ello, se limita la capacidad

de extrapolar los resultados de este estudio a la población general de pacientes con LLC/LCP que se encuentran en la práctica clínica.

El desenlace primario del estudio fue la respuesta global, que no es un desenlace de relevancia desde la perspectiva del paciente y por lo tanto no ha sido incluido en la pregunta PICO. Los desenlaces de relevancia en la pregunta PICO son la SG y la calidad de vida, de estos solo la SG ha sido evaluada en el presente ensayo como parte de un análisis exploratorio pre-especificado. En este sentido, el ensayo no permitirá concluir con certeza con respecto a la SG por su naturaleza exploratoria, además de las limitaciones mencionadas previamente, como la ausencia de grupo comparador.

Los resultados de tiempo a evento fueron analizados bajo el método Kaplan-Meier. Los autores del artículo no mencionan análisis interinos pre-especificados en la sección de análisis estadístico, y por lo tanto tampoco se mencionan las correcciones correspondientes por dichos análisis. Por lo que llama la atención que en la presentación de la SG (la cual definen como exploratoria) hagan referencia a un punto de corte de la data.

Sobrevida global

Los autores mencionan que a la fecha del corte de la data -sin especificarla- y luego de una mediana de seguimiento de 11.5 meses (RIQ: 11.1-13.8) para todos los pacientes tratados, no se habían alcanzado la mediana de SG.

Posteriormente, se lleva a cabo un análisis *post-hoc*⁷ luego de un tiempo de seguimiento de 27.6 meses (RIQ: 14.6-27.7). Para este análisis tampoco se alcanzó la mediana de SG (IC 95 %: 29.5-no estimable). La SG a 24 meses se estimó en 75 % (IC 95 %: 67-81).

Eventos adversos

Se discontinuó el tratamiento en 50 % de los pacientes (72/144), en 34 casos por progresión de la enfermedad, en 24 casos por toxicidad inaceptable de la medicación administrada, eventos adversos o muerte, en nueve casos por remoción del consentimiento, y cinco por decisión del investigador (tres porque pasaron a recibir trasplante, y dos por razones desconocidas).

Se reportaron eventos adversos categorizados como de grado 5 en 3 % de los pacientes (4/144). También se reportó neutropenia de grado 4 en 13 % de los pacientes (19/144), neumonía de grado 4 en un paciente (<1 %), fibrilación auricular de grado 4 en 2 % (3/144) y trombocitopenia de grado 4 en 3 % (2/144). Los eventos adversos de grado 3 más frecuentes fueron hipertensión en 13 % (18/144) y neumonía en 11 % (16/144).

⁷ Análisis estadístico realizado luego de ver los resultados y que no estaba previsto en el diseño original del estudio.



De la población tratada, 22 pacientes descontinuaron el tratamiento por eventos adversos: cuatro por neumonía, dos por infarto al miocardio, y una por cada una de las siguientes: neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, sepsis, shock séptico, púrpura trombocitopénica inmune, hematoma subdural, hemorragia intracraneal, infarto renal, iritis, eritema nodoso, ulcera gástrica sangrante, hematoma en lugar de punción del vaso sanguíneo, edema pulmonar, ulceración de la boca, gastritis, y deterioro de la salud física en general.

En el análisis extendido, se observaron 38 muertes, de las cuales 18 (12.5 %) fueron como resultado de eventos adversos: cuatro neumonías, tres LLC, dos síndromes de Richter⁸, dos sepsis, y un infarto al miocardio, un shock séptico, una encefalopatía, un estado de deterioro general de la salud, una falla en la función hepática, un infarto al miocardio, y un infarto renal.

Por otro lado, en el reporte de los resultados que se encuentra en la página web clinicaltrials.gov⁹ se observa que se presentaron eventos adversos serios en el 52.78 % (76/144) de los pacientes. Entre los que se encuentran: 21 casos de neumonía, ocho de fibrilación auricular, seis de síndrome de Richter, cinco de LLC, y cuatro eventos de anemia.



La información sobre la discontinuación del tratamiento, las muertes y los eventos adversos serios reportados en este estudio clínico de fase II son de gran relevancia y muestran un perfil de seguridad bastante desfavorable para ibrutinib.

Análisis crítico

El ECA de fase II ayuda a responder parcialmente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar. Ello debido a que el ensayo incluye únicamente a pacientes que han recibido tratamiento previo para LLC/LCP, mientras que la población de la pregunta PICO incluye también pacientes que requieren tratamiento de primera línea. Adicionalmente, el ensayo es de un solo brazo, es decir que no cuenta con grupo de comparación, mientras que la pregunta PICO requiere la evaluación de la eficacia de ibrutinib con respecto a quimioinmunoterapia.

El diseño de un solo brazo de un ensayo clínico implica también que con los resultados no es posible determinar el efecto atribuible al uso de ibrutinib, con lo que no se puede concluir con certeza el beneficio adicional de ibrutinib en relación a quimioinmunoterapia.

⁸ Síndrome de Richter o también conocido como Transformación de Richter es la rara ocurrencia de la transformación de una LLC/LCP en formas agresivas de Linfoma difuso de células B grandes o Linfoma de Hodgkin.

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01744691>: A Multicenter Phase 2 Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion.

En cuanto a la interpretación de los resultados del ECA cabe resaltar también que el único desenlace de eficacia de interés para el presente dictamen que ha sido evaluado en el ensayo (i.e., sobrevida global) ha sido considerado dentro del mismo únicamente como exploratorio, por lo que los resultados para dicho desenlace no pueden ser considerados confirmatorios.



Por lo mencionado la evidencia proveniente del ECA no permitiría responder con certeza respecto a la eficacia comparativa de ibrutinib frente a quimioinmunoterapia ni como primera línea de tratamiento ni en pacientes previamente tratados. A ello se suman ciertas inconsistencias entre el análisis estadístico descrito en la metodología y la presentación de los resultados de SG, donde se observa que no se mencionan análisis interinos pre-especificados en el plan de análisis, y sin embargo al presentar resultados de sobrevida global hablan de una primera y una segunda fecha de corte de los datos.

Por otro lado, se observa también un reporte selectivo de los resultados de seguridad. Así, el artículo reporta eventos adversos de grados 3, 4 y 5 de severidad, pero no menciona los eventos adversos serios, los cuales son de gran importancia al ser aquellos que ponen en riesgo de hospitalización o de muerte a los pacientes. Los eventos adversos serios se encuentran reportados en la página web de registro de ensayos *clinicaltrials.gov* donde se observa que aproximadamente el 53 % de los pacientes presentó eventos adversos serios.



Considerando el diseño del estudio, las inconsistencias en la metodología y la presentación de resultados, y los resultados para el desenlace de relevancia fueron exploratorios, se puede concluir que con la evidencia disponible a la fecha no es posible determinar el beneficio neto de ibrutinib, en comparación con quimioinmunoterapia. A ello se adicionan los eventos adversos serios que se observaron en más de la mitad de los pacientes, con lo que el balance riesgo-beneficio se muestra desfavorable para ibrutinib.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib, en comparación con el esquema triple de quimioinmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab, en pacientes con LLC/LCP con delección 17p o mutación TP53.



A la fecha no se ha publicado ningún ensayo clínico de la comparación requerida por la pregunta PICO. Por lo que se ha incluido únicamente un ensayo clínico de fase II, de un solo brazo y etiqueta abierta a manera de evidencia indirecta, por ser la única evidencia disponible donde se evalúa la eficacia y seguridad de ibrutinib en pacientes con delección 17p. Se han considerado también dos GPC (NCCN y ESMO) y tres ETS (NICE, CADTH y SMC).

Al evaluar la GPC de ESMO, se observa que esta no se encuentra actualizada, ya que es del 2015 y se han publicado otros estudios sobre ibrutinib entre el 2016 y el presente. Se cuenta entonces únicamente con las recomendaciones de la GPC de NCCN, en la cual se recomienda el uso de ibrutinib como una alternativa de tratamiento en la población específica de pacientes con delección 17p o mutación TP53, tanto en primera línea como en refractariedad o recaída. Sin embargo, es importante recalcar que la evidencia detrás de dichas recomendaciones corresponde a estudios de bajo nivel, de etiqueta abierta y sin grupo comparador (Farooqui et al. 2015; Ahn et al. 2018; O'Brien et al. 2016); de los cuales únicamente el ensayo RESONATE-17 (O'Brien et al. 2016) podría ayudar a responder a la pregunta PICO. Por otro lado, es importante notar que, para la población específica de pacientes con depleción 17p o mutación TP53, los elaboradores de la GPC no mencionan el uso del esquema comparador de interés (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab) dentro de las alternativas de tratamiento. Ello posiblemente debido a los reportes en la literatura científica de una asociación entre la delección 17p o mutación TP53 y un mal pronóstico del tratamiento con esquemas basados en fludarabina (Oscier et al. 2010).



Con respecto a las ETS identificadas, se tiene por un lado que, SMC emite un comunicado más no una ETS. Ello con la finalidad de hacer explícito que ibrutinib no está recomendado dentro de dicho sistema sanitario en combinación con bendamustina y rituximab en el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo, debido a que la compañía comercializadora no ha enviado una solicitud de evaluación. Por otra parte, la ETS de CADTH, recomienda el financiamiento de ibrutinib como una alternativa de tratamiento en pacientes que no son tributarios a esquemas basados en fludarabina, recomendación condicional a un descuento confidencial por parte de la compañía comercializadora que lo haga costo-efectivo en el contexto canadiense. No obstante, dicha evaluación no se realizó en la población de interés con delección 17p o mutación TP53, sino más bien a la población general con LLC. Finalmente, la ETS de NICE, a pesar de ser reciente, se encuentra desactualizada en términos de la indicación evaluada. Esto debido a que, al momento del inicio de la





ETS, la indicación aprobada de ibrutinib por parte de la EMA no incluía a pacientes sin tratamiento previo de manera general, sino que incluía únicamente como escenario el tratamiento de segunda línea de ibrutinib y el tratamiento de primera línea en pacientes con delección 17p o mutación TP53 cuando la quimioinmunoterapia no es apropiada (European Medicines Agency 2016). Así, NICE recomienda el financiamiento de ibrutinib en el Reino Unido específicamente para pacientes con delección 17p o mutación TP53 que no sean tributarios a quimioinmunoterapia. Esta recomendación está a su vez sujeta a un descuento confidencial por parte de la compañía comercializadora que permita mejorar la costo-efectividad de ibrutinib en el contexto del sistema de salud inglés.



Como se mencionó, no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados de fase III que respondan a la pregunta PICO, por lo que se toma como evidencia un ensayo de fase II, de un solo brazo que evalúa a la población de interés: RESONATE-17. Dicho ensayo reporta en un análisis *post-hoc* una mediana de seguimiento de 27.6 meses, en el que no se alcanzó la mediana de seguimiento para SG. Solo se estimó una SG a 24 meses de 75 % (IC 95 %: 67-81). Con respecto a los eventos adversos, se observó un perfil de seguridad desfavorable, donde 18 pacientes de 144 murieron a causa de eventos adversos y 22 descontinuaron el tratamiento por eventos adversos.

Adicionalmente, de acuerdo con lo reportado en la página web *clinicaltrials.gov*, más de la mitad de los pacientes incluidos en el ensayo presentaron eventos adversos serios (52.78 %, 76/144 pacientes), es decir eventos adversos que ponen al paciente en riesgo de hospitalización o muerte. Esta información es de gran relevancia considerando que los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes sin comorbilidades, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.



A la fecha no se cuenta con evidencia de estudios comparativos entre ibrutinib y quimioinmunoterapia para la población específica de pacientes con delección 17p o mutación TP53 que permita tener certeza acerca del beneficio clínico adicional de ibrutinib en desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, tales como la supervivencia global y la calidad de vida.

La incertidumbre con respecto al beneficio de ibrutinib se ve acentuada por su perfil de seguridad, donde se observa una frecuencia importante de muertes durante el tratamiento y eventos adversos serios en más del 50 % de los pacientes. Así, con la evidencia disponible a la fecha no se cuenta con argumentos técnicos suficientes para sustentar una recomendación positiva sobre el uso de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con LLC/LCP con delección 17p o mutación TP53.

VI. CONCLUSIONES

- A la fecha no se ha publicado ningún ensayo clínico de la comparación requerida por la pregunta PICO. Por lo que se ha incluido únicamente un ensayo de fase II, de un solo brazo y etiqueta abierta a manera de evidencia indirecta, por ser la única evidencia disponible al momento de la evaluación. Se han considerado también dos GPC (NCCN y ESMO), y tres ETS (NICE, CADTH y SMC).
- Fue relevante únicamente la GPC de NCCN, la cual recomienda el uso de ibrutinib como una alternativa de tratamiento en la población específica de pacientes con delección 17p o mutación TP53, tanto en primera línea como en refractariedad o recaída. Sin embargo, la evidencia que la respalda es de estudios de bajo nivel.
- Las ETS identificadas no permitieron responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, sin embargo, muestran que el uso de ibrutinib en la población de pacientes con LLC está condicionado a un descuento o ajuste en el precio del medicamento. Adicionalmente, dentro del documento de ETS realizado por CADTH, se menciona que no es posible definir de manera sólida el beneficio neto de ibrutinib ante la ausencia de comparaciones directas o indirectas frente a las alternativas consideradas como el estándar de tratamiento en Canadá.
- Se tomó como evidencia central e indirecta en torno al uso de ibrutinib un ensayo de fase II, de un solo brazo que evalúa a la población de interés: RESONATE-17. Dicho ensayo reporta únicamente una estimación de SG a 24 meses de 75 % (IC 95 %: 67-81) en el brazo que recibió ibrutinib, es decir, evidencia descriptiva que no permite concluir con respecto al beneficio neto de ibrutinib con respecto a quimioinmunoterapia.
- Con respecto a los eventos adversos. Se observó un perfil de seguridad desfavorable, donde 18 pacientes de 144 murieron a causa de eventos adversos, y 22 discontinuaron el tratamiento por eventos adversos. Esta información es de gran relevancia considerando que los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes sanos, de acuerdo con los criterios de exclusión. Asimismo, con la información obtenida de *clinicaltrials.gov*, se observa que más de la mitad de los pacientes incluidos en el RESONATE-17 presentaron eventos adversos serios (52.78 %, 76/144 pacientes), los cuales ponen al paciente en riesgo de hospitalización o muerte.
- En conclusión, a la fecha no se cuenta con evidencia de estudios comparativos entre ibrutinib y quimioinmunoterapia para la población específica de pacientes



con delección 17p o mutación TP53 que permita tener certeza del beneficio neto de ibrutinib en estos pacientes. La incertidumbre con respecto al beneficio de ibrutinib se ve acentuada por su perfil de seguridad, donde se observa una frecuencia importante de muertes durante el tratamiento y eventos adversos serios en más de la mitad de los pacientes. Así, con la evidencia disponible a la fecha no se cuenta con argumentos técnicos suficientes para sustentar una recomendación positiva sobre el uso de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con LLC/LCP con delección 17p o mutación TP53.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de ibrutinib para el tratamiento de pacientes con LLC/LCP con delección 17p o mutación TP53.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas mantener el tratamiento estándar con quimioinmunoterapia y mantenerse alertas al surgimiento de otras alternativas de tratamiento con evidencia sólida de eficacia y seguridad. Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de pacientes, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahn, Inhye E., Mohammed Z. H. Farooqui, Xin Tian, Janet Valdez, Clare Sun, Susan Soto, Jennifer Lotter, et al. 2018. "Depth and Durability of Response to Ibrutinib in CLL: 5-Year Follow-up of a Phase 2 Study." *Blood* 131 (21): 2357–66. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820910>.

Beltran, Brady, Domingo Morales, Pilar Quiñones, Renzo Salas, and Antonio Carrasco-Yalan. 2007. "Distribution and Pathology Characteristics of Non Hodgkin Lymphoma in Peru: A Study of 1014 Cases Using WHO Classification of Lymphoid Neoplasm." *Blood* 110 (November): 4419–4419. <https://doi.org/10.1182/blood.V110.11.4419.4419>.

Byrd, John C., Jennifer R. Brown, Susan O'Brien, Jacqueline C. Barrientos, Neil E. Kay, Nishitha M. Reddy, Steven Coutre, et al. 2014. "Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia." *The New England Journal of Medicine* 371 (3): 213–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400376>.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2016. "Final recommendation for ibrutinib (IMBRUVICA) for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously untreated)".

Chavez, Julio C., Mohamed A. Kharfan-Dabaja, Jongphil Kim, Binglin Yue, Samir Dalia, Javier Pinilla-Ibarz, Claudio Anasetti, and Frederick L. Locke. 2014. "Genomic Aberrations Deletion 11q and Deletion 17p Independently Predict for Worse Progression-Free and Overall Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia." *Leukemia Research* 38 (10): 1165–72. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.04.006>.

"Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts." n.d. SEER. Accessed January 7, 2020. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.

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

European Medicines Agency. n.d. "Imbruvica Product Information." Accessed November 11, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_en.pdf.

European Mediciones Agency. 2016. "IMBRUVICA - Assessment Report Variation." https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-00016-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Farooqui, Mohammed Z. H., Janet Valdez, Sabrina Martyr, Georg Aue, Nakhle Saba, Carsten U. Niemann, Sarah E. M. Herman, et al. 2015. "Ibrutinib for Previously Untreated and Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia with TP53 Aberrations: A Phase 2, Single-Arm Trial." *The Lancet. Oncology* 16 (2): 169–76. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71182-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71182-9).



Food And Drug Administration. n.d. "IMBRUVICA Label." Accessed November 11, 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/205552s028,210563s0031.bl.pdf.



Gentile, M., T. D. Shanafelt, G. Cutrona, S. Molica, G. Tripepi, I. Alvarez, F. R. Mauro, et al. 2016. "A Progression-Risk Score to Predict Treatment-Free Survival for Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia Patients." *Leukemia* 30 (6): 1440–43. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.333>.

Greipp, Patricia T., Stephanie A. Smoley, David S. Viswanatha, Lori S. Frederick, Kari G. Rabe, Ruchi G. Sharma, Susan L. Slager, et al. 2013. "Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia and Clonal Deletion of Both 17p13.1 and 11q22.3 Have a Very Poor Prognosis." *British Journal of Haematology* 163 (3): 326–33. <https://doi.org/10.1111/bjh.12534>.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2017. "EDICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 058-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 EFICACIA Y SEGURIDAD DE IBRUTINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA/ LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS EN PACIENTES RECAÍDOS Y REFRACTARIOS A MÚLTIPLES LÍNEAS DE TRATAMIENTO." http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_058_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf.



Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2018. "DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 012-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE IBRUTINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)/ LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS (LLP) EN PACIENTE ADULTO MAYOR FRÁGIL, NO TRIBUTARIO A QUIMIOINMUNOTERAPIA." http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_012_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf.

Jones, Jeffrey, Anthony Mato, Steven Coutre, John C. Byrd, Richard R. Furman, Peter Hillmen, Anders Osterborg, et al. 2018. "Evaluation of 230 Patients with Relapsed/Refractory Deletion 17p Chronic Lymphocytic Leukaemia Treated with Ibrutinib from 3 Clinical Trials." *British Journal of Haematology* 182 (4): 504–12. <https://doi.org/10.1111/bjh.15421>.

Molica, Stefano, Diana Giannarelli, Rosanna Mirabelli, Luciano Levato, and Tait D. Shanafelt. 2019. "The Magnitude of Improvement in Progression-Free Survival with Targeted Therapy in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Based on Prognostic Risk Category: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Leukemia & Lymphoma* 60 (7): 1644–49. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1543882>.

National Comprehensive Cancer Network. 2019. "Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version 2.2020." https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf.

National Institute for Health and Care Excellence. 2017. "Ibrutinib for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia and Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia with 17p Deletion or TP53 Mutation." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/resources/ibrutinib-for-previously-treated->



chronic-lymphocytic-leukaemia-and-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-with-17p-deletion-or-tp53-mutation-pdf-82604672090053.



O'Brien, Susan, Jeffrey A. Jones, Steven E. Coutre, Anthony R. Mato, Peter Hillmen, Constantine Tam, Anders Österborg, et al. 2016. "Ibrutinib for Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia with 17p Deletion (RESONATE-17): A Phase 2, Open-Label, Multicentre Study." *The Lancet. Oncology* 17 (10): 1409–18. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30212-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30212-1).

Oscier, David, Rachel Wade, Zandie Davis, Alison Morilla, Giles Best, Sue Richards, Monica Else, Estella Matutes, Daniel Catovsky, and Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group, UK National Cancer Research Institute. 2010. "Prognostic Factors Identified Three Risk Groups in the LRF CLL4 Trial, Independent of Treatment Allocation." *Haematologica* 95 (10): 1705–12. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.025338>.



Pulte, Dianne, Felipe A. Castro, Lina Jansen, Sabine Luttmann, Bernd Holleczeck, Alice Nennecke, Meike Rensing, Alexander Katalinic, Hermann Brenner, and GEKID Cancer Survival Working Group. 2016. "Trends in Survival of Chronic Lymphocytic Leukemia Patients in Germany and the USA in the First Decade of the Twenty-First Century." *Journal of Hematology & Oncology* 9 (1): 28. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0257-2>.

Robak, Tadeusz, Jan A. Burger, Alessandra Tedeschi, Paul M. Barr, Carolyn Owen, Osnat Bairey, Peter Hillmen, et al. 2018. "Single-Agent Ibrutinib versus Chemoimmunotherapy Regimens for Treatment-Naïve Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Cross-Trial Comparison of Phase 3 Studies." *American Journal of Hematology* 93 (11): 1402–10. <https://doi.org/10.1002/ajh.25259>.

Rossi, Davide, and Gianluca Gaidano. 2016. "The Clinical Implications of Gene Mutations in Chronic Lymphocytic Leukaemia." *British Journal of Cancer* 114 (8): 849–54. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.78>.



Rossi, Davide, Silvia Rasi, Valeria Spina, Alessio Bruscatto, Sara Monti, Carmela Ciardullo, Clara Deambrogi, et al. 2013. "Integrated Mutational and Cytogenetic Analysis Identifies New Prognostic Subgroups in Chronic Lymphocytic Leukemia." *Blood* 121 (8): 1403–12. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-458265>.

Shanafelt, Tait D., Xin V. Wang, Neil E. Kay, Curtis A. Hanson, Susan O'Brien, Jacqueline Barrientos, Diane F. Jelinek, et al. 2019. "Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia." *The New England Journal of Medicine* 381 (5): 432–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073>.

Woyach, Jennifer A., Amy S. Ruppert, Nyla A. Heerema, Weiqiang Zhao, Allison M. Booth, Wei Ding, Nancy L. Bartlett, et al. 2018. "Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL." *The New England Journal of Medicine* 379 (26): 2517–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836>.

Xu, Yingxin, Kyle Fahrbach, Emily Dorman, Simona Baculea, Sarah Côté, Suzy van Sanden, and Joris Diels. 2018. "Front-Line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Journal of Comparative Effectiveness Research* 7 (5): 421–41. <https://doi.org/10.2217/ce-2017-0086>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)	Resultados
	Fecha de búsqueda: Noviembre 2019	
Estrategia	#1 (Small Lymphocytic Lymphoma[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	22355
	#2 "PCI 32765" [Supplementary Concept] OR imbruvica[Title/Abstract] OR ibrutinib[Title/Abstract]	1922
	#3 #1 AND #2	940

Nota: No se incluyó en la estrategia de búsqueda la especificación de la delección 17p o la mutación TP53 porque reducía demasiado los resultados. Por ello, se decidió ampliar la búsqueda donde se incluyeron únicamente los términos relacionados al fármaco y a la LLC/LCP. Los estudios obtenidos fueron revisados manualmente empleando la herramienta Rayyan.

De los 940 estudios identificados, se utilizaron para la búsqueda manual los correspondientes a ensayos clínicos (n=87), meta-análisis (n=7) y revisiones sistemáticas (n=10) obtenidos empleando los filtros de PubMed.

