



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 ° 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**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Diciembre, 2017



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.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
4. Jessica Beltrán Puerta – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
5. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.
6. Juan Ramón Navarro Cabrera – Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
7. Iván Fernández Vértiz – Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad 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. ° 058-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustado a la calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LLC	Leucemia linfática crónica
LLP	Linfoma linfocítico de células pequeñas
MA	Meta-análisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse de los Estados Unidos
NCI	National Cancer Institute de los Estados Unidos
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research del Reino Unido
RFC	Terapia con Rituximab, fludarabina y ciclofosfamida
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
SAEs	Eventos adversos serios, por sus siglas en inglés
TRIP	Translating Research into Practice
TRO	Tasa de respuesta objetiva



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES	13
III. METODOLOGÍA	15
A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	15
B. TERMINOS DE BUSQUEDA	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	16
IV. RESULTADOS	17
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
B. DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
i. Guías de Práctica Clínica	20
ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias	23
iii. Revisiones Sistemáticas	27
iv. Estudios primarios	29
V. DISCUSION	32
VI. CONCLUSIONES	40
VII. RECOMENDACIONES	43
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	44
IX. ANEXO N°1: Condiciones de uso.....	49



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La leucemia linfática o linfocítica crónica/ linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLP) es una neoplasia hematológica que se manifiesta por la presencia de linfocitos morfológicamente maduros en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos, bazo y otros tejidos, pero con características inmunológicas y moleculares diferentes a las de los linfocitos normales. La LLC y el LLP son manifestaciones distintas de una misma enfermedad, en donde el abordaje terapéutico es similar.
- A la fecha, la LLC/LLP se considera una enfermedad incurable, por lo que la mayoría de los pacientes eventualmente recaerán o serán refractarios al tratamiento inicial. En EsSalud, uno de los esquemas de tratamiento disponibles para LLC/LLP recaídos o refractarios es fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR), con buena respuesta en términos de sobrevida global y sobrevida libre de progresión. Adicionalmente se encuentran disponibles otros esquemas de quimioterapia y quimioinmunoterapia (por ejemplo, RCHOP, OFAR), con menor respuesta. Sin embargo, una proporción de pacientes recaerá o será refractario a estos esquemas, luego de lo cual, cuentan con limitadas opciones de tratamiento. En ese contexto, se han estudiado nuevas opciones de tratamiento para pacientes LLC/LLP recaídos o refractarios (LLC/LLP-RR), incluyendo al ibrutinib.
- En el presente dictamen se evalúa la eficacia y seguridad de ibrutinib como una alternativa de tratamiento de LLC/LLP-RR en pacientes refractarios o recaídos a tratamiento previo, comparado con mejor terapia de soporte.
- No se ha encontrado evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de ibrutinib en comparación con mejor terapia de soporte en pacientes con LLC/LLP-RR. De hecho, la evidencia incluida en el presente dictamen evalúa la eficacia de ibrutinib en comparación con ofatumumab e indirectamente con idelalisib, ninguno de las cuales se encuentra disponible en el mercado peruano. A pesar de estas limitaciones, se incluyó por ser considerada por el equipo evaluador del IETSI 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.
- Se encontró que las GPC de NCCN y ESMO recomiendan el uso de ibrutinib para pacientes LCC/LLP-RR. Por su parte, NICE también recomienda el uso de ibrutinib para pacientes con LLC-RR con al menos un tratamiento previo, sin embargo, cabe resaltar que lo hace condicional a un descuento confidencial por parte del fabricante. Asimismo, CADTH considera que, en el contexto



canadiense, ibrutinib podría ofrecer mejora en la calidad de vida y beneficio clínico en los pacientes LLC-RR. No obstante, su recomendación final se realiza también condicional a la mejora de los costos del tratamiento en busca de optimizar la costo-efectividad de ibrutinib a un nivel aceptable. Todos estos documentos basan sus recomendaciones en la evidencia generada en el ensayo clínico fase III, el RESONATE.



- Por su parte, dos RS-MAs con comparaciones indirectas con otros medicamentos disponibles en mercados internacionales encontraron que al comparar indirectamente ibrutinib vs idelalisib y otros tratamientos recomendados por GPC mostró resultados similares o mejores a éstos. Estas RS-MAs también basaron sus hallazgos en el ECA RESONATE.



- El ECA fase III RESONATE se ha considerado como la mejor evidencia disponible a la fecha, aunque responde de manera indirecta para nuestra pregunta PICO de interés, pues usa como comparador a ofatumumab. Los resultados de dicho estudio muestran que en los pacientes con LLC previamente tratados (i.e. con al menos un tratamiento previo), ibrutinib comparado con ofatumumab mejora la sobrevida global (SG), sobrevida libre de progresión (SLP), y tasa de respuesta al tratamiento (TR), pero aumentaba la incidencia de eventos adversos. Así, se observaron eventos adversos de cualquier grado de severidad con ibrutinib en comparación con ofatumumab (99 % vs 98 %, respectivamente). A pesar de ello, no se encontraron mayores diferencias en las tasas de interrupciones del tratamiento por eventos adversos en los grupos ibrutinib y ofatumumab (4 % vs 4 %) ni en la ocurrencia de eventos fatales (5 % vs 4 %). En relación a los eventos adversos serios, el 42 % de los pacientes en el brazo de ibrutinib reportó al menos un evento adverso serio en comparación con un 30 % en el brazo de ofatumumab (valor p no reportado), que son los más severos y que ponen en riesgo la vida y salud física del paciente.



- Una limitación importante del ECA RESONATE es que para diferentes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias el ofatumumab no es considerado un comparador apropiado para evaluar la eficacia de ibrutinib, pues su eficacia clínica como monoterapia, no ha sido demostrada en términos de SG ni SLP. Otra limitación del estudio RESONATE es que el tiempo de seguimiento es corto considerando que la LLC/LLP es una condición crónica e indolente.
- Así, en general, las GPC y ETS elaboradas por agencias internacionales recomiendan ibrutinib en pacientes LLC-RR, basados en un único ECA fase III, el estudio RESONATE, en donde se observa beneficio clínico en términos de SG y SLP. Sin embargo, el estudio RESONATE tiene algunas limitaciones importantes que hace que aún se tenga incertidumbre acerca del beneficio neto de ibrutinib, especialmente a largo plazo. Además, el RESONATE presenta

datos que plantea dudas acerca de la seguridad del ibrutinib. A ello, se suma el alto costo del medicamento, lo que en genera un amplio margen de incertidumbre acerca de la maximización de beneficios que puede ofrecer un sistema de salud. Sin embargo, en el contexto en el que se está proponiendo el uso de ibrutinib, los pacientes no disponen de mayores alternativas terapéuticas pues ya fallaron a múltiples terapias disponibles en EsSalud (i.e. como en los casos índice que inspiraron la presente solicitud que han recibido al menos dos líneas de quimioinmunoterapia y una de quimioterapia). Asimismo, ibrutinib ha mostrado lograr mayor probabilidad de sobrevida al año, lo cual es una meta clínica pues involucra un desenlace de alta relevancia desde la perspectiva del paciente.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba 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; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante farmacovigilancia activa, a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo y a un análisis farmacoeconómico.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib para el tratamiento de leucemia linfática crónica/ linfoma linfocítico de células pequeñas en pacientes refractarios/recaídos (LLC/LLP-RR).

Así, el médico oncólogo Brady Ernesto Beltrán Gárate y el médico hematólogo Eduardo Iván Fernández Vértiz, de la Red Asistencial Rebagliati y la médica hematóloga Olga Vargas Castro de la Red Asistencial Almenara, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico ibrutinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Red Asistencial Rebagliati:

P	Paciente con diagnóstico de Leucemia Linfática Crónica, en progresión de enfermedad, con múltiples recaídas, refractaria e intolerante a la inmunoterapia
I	Ibrutinib 420 mg al día, por vía oral
C	No hay comparador en EsSalud
O	Desenlaces clínicos primarios: <ul style="list-style-type: none"> • Mejora de las tasas de respuesta globales • Prolongar la Sobrevida Global • Prolongar la Sobrevida Libre de Progresión • Disminución de eventos adversos

P	Paciente adulto con diagnóstico de Leucemia Linfática Crónica, en progresión de enfermedad, con múltiples recaídas, refractaria a varios tratamientos de inmunoterapia con comorbilidades y no tributaria de trasplante de médula ósea.
I	Ibrutinib 420 mg al día, por vía oral
C	No hay comparador disponible en EsSalud
O	<ul style="list-style-type: none"> • Tasas de respuesta Globales • Prolongar la Sobrevida Global • Prolongar la Sobrevida Libre de Progresión • % de eventos adversos

Red Asistencial Almenara:

P	Paciente adultos mayores de 65 años, con diagnóstico de Leucemia Linfática Crónica sintomática recidivante tras haber recibido múltiples líneas de tratamiento.
I	Ibrutinib 420 mg VO cada 24h hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia.
C	No hay comparador disponible en EsSalud
O	Eficacia (respuesta completa y supervivencia libre de enfermedad), y perfil de seguridad definido por tasa de ocurrencia de efectos adversos, con buena tolerabilidad en adultos mayores.



Estas preguntas PICO's iniciales fueron revisadas por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizó una reunión técnica con los médicos hematólogos, Dr. Juan Ramón Navarro Cabrera y Dr. Eduardo Iván Fernández Vértiz, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el médico oncólogo Dr. Manuel Humberto Leiva Gálvez, del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren como producto de esta reunión de trabajo, la pregunta PICO fue mejorada y precisada, además de proponer ciertas consideraciones específicas en su formulación. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

P	Paciente adulto* con diagnóstico de leucemia linfática crónica/ linfoma linfocítico de células pequeñas, recaído/refractario a inmunoterapia
I	Ibrutinib
C	No hay alternativa en el petitorio de EsSalud (Mejor Terapia de Soporte)
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida Global • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta • Eventos adversos

Notas técnicas:

* ECOG 0-2.

B. ASPECTOS GENERALES

La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia hematológica crónica que se manifiesta por presencia de linfocitos con características inmunológicas y moleculares diferentes a las de los linfocitos normales en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos, bazo y otros tejidos. De acuerdo a la OMS, la LLC y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) son manifestaciones distintas de una misma enfermedad

(Swerdlow, et al., 2017). Histológicamente e inmuno-fenotípicamente son condiciones idénticas, sin embargo, en la LLC hay marcado compromiso en sangre periférica, mientras que en la LLP se define como conteo absoluto de linfocitos $<5 \times 10^9/L$. A pesar que el curso clínico entre ambas formas puede variar; sus tasas de respuesta (TR), sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP) no difieren entre sí y pueden ser tratados de manera similar (Tsimberidou et al., 2007).

La LLC es la neoplasia hematológica más común en adultos de países occidentales, con una incidencia estimada en 4.7 casos por cada 100,000 personas por año, que aumenta con la edad y es más frecuente en pacientes varones ("Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts" n.d.). A nivel regional, se ha reportado una baja frecuencia (~3 %) de LLC/LLP en Centro América y Sudamérica (Perry et al., 2016). En el Perú, no se conoce la prevalencia de la LLC/LLP. Sin embargo, de acuerdo a reportes locales, ésta sería baja (Beltran et al., 2007). Afectando principalmente a adultos mayores con una edad promedio al momento del diagnóstico de 70 años ("Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts" n.d.). La sobrevida global a cinco años se ha estimado en ~80 %, sin embargo, es menor en pacientes mayores de 75 años (Pulte et al., 2016), en el caso de los pacientes de alto riesgo que incluyen a los LLC con delección 17p13.1 o 11q22.3 (Chavez et al., 2014), mutación TP53, y de estadio avanzado (Gentile et al., 2016).

Antes de la elección del tratamiento existen algunas consideraciones a tener en cuenta. Por ejemplo, debe evaluarse el estadio de la enfermedad, para lo que se utilizan los sistemas Binet o Rai. Ambos sistemas dividen a los pacientes en tres grupos con diferentes pronósticos, de manera que, los de más bajo riesgo tienen una mediana de sobrevida de ~150 meses, los de riesgo intermedio tiene una sobrevida de ~71 a 110 meses y los de alto riesgo pobre pronóstico con una mediana de sobrevida de ~19 meses. Ambas clasificaciones se basan en el examen físico (presencia de nódulos linfáticos afectados, hepatoesplenomegalia) y parámetros sanguíneos (presencia de anemia o trombocitopenia) ("Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2018" n.d.).

Asimismo, se debe realizar una evaluación del estado o situación funcional del paciente y de la presencia de comorbilidades. Como se mencionó anteriormente, la LLC se diagnostica en pacientes mayores, donde las comorbilidades son más frecuentes. Adicionalmente, con la edad, hay un decaimiento de la función de los órganos y de la reserva de la medula ósea. La tolerabilidad a un esquema de tratamiento dado en un paciente depende de su estado físico o situación funcional. Del mismo modo, la presencia de múltiples comorbilidades (≥ 2) es un predictor del resultado clínico independiente de la edad o el estadio de enfermedad del paciente. La mediana de SG es menor en pacientes con ≥ 2 comorbilidades (~71.7 meses), al igual que la SLP (21 meses). Por lo que, la evaluación de todos estos factores es importante al momento de elegir un tratamiento.



El antecedente de tratamiento previo es otro factor importante a tomar en cuenta en cuanto al pronóstico del paciente y la elección del tratamiento subsecuente. Para ello, debe haber un seguimiento de la respuesta al tratamiento (i.e. respuesta completa, respuesta parcial, etc). En ese sentido, un paciente alcanza respuesta completa cuando, por lo menos, dos meses después de completar el tratamiento, el conteo de linfocitos en sangre periférica $<4 \times 10^9/L$, ausencia de linfadenopatías, ausencia de hepatoesplenomegalia, ausencia de síntomas constitucionales y normalización del conteo sanguíneo sin apoyo de factores estimulantes de colonias (i.e. neutrófilos $>1.5 \times 10^9/L$, plaquetas $>100 \times 10^9/L$, hemoglobina $>11g/dL$). La confirmación de respuesta completa requiere la evaluación de la médula ósea mediante aspirado y biopsia, donde se demuestre un recuento de linfocitos $<30\%$, sin nódulos linfoides B ("Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2018" n.d.).



Un paciente alcanza respuesta parcial cuando, por lo menos, dos de los siguientes criterios se alcanzan con una duración de por lo menos dos meses: reducción del conteo de linfocitos en sangre periférica mayor igual a un 50 % con respecto a la línea de base, linfadenopatía hepato y/o esplenomegalia; adicionalmente por lo menos uno de los parámetros del conteo sanguíneo debe normalizarse o aumentar por $\geq 50\%$ con respecto a la línea de base, por al menos dos meses de duración ("Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2018" n.d.).

Se considera progresión de la enfermedad cuando se evidencia un aumento de por lo menos 50 % con respecto a la línea de base en el conteo de linfocitos, linfadenopatías, hepatomegalia o esplenomegalia, aparición de nuevas lesiones o la ocurrencia de citopenias atribuibles a la enfermedad (i.e. disminución $\geq 50\%$ con respecto a la línea de base en el conteo de plaquetas, disminución $>2g/dL$ con respecto a la línea de base en los niveles de hemoglobina). Cabe resaltar que en el caso de los pacientes tratados con ibrutinib hay una categoría más que corresponde a respuesta parcial con linfocitosis, la cual incluye a aquellos que muestran respuesta clínica como reducción de los nódulos linfáticos y esplenomegalia con persistencia de linfocitosis (en ausencia de otros indicadores de progresión de la enfermedad). Finalmente, los pacientes que no presenten progresión de la enfermedad pero que tampoco cumplan con los criterios de respuesta completa o respuesta parcial son considerados que tienen enfermedad estable ("Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2018" n.d.).

Los pacientes del presente dictamen corresponden a pacientes con LLC-LLP que han recaído al tratamiento, es decir pacientes en los que se evidencia progresión de la enfermedad después de un periodo de seis meses o más después de una respuesta inicial completa o parcial; y pacientes refractarios al tratamiento, es decir pacientes que han fallado en alcanzar respuesta o que presentan progresión de la enfermedad dentro de los seis meses del último tratamiento. Cabe resaltar que, en caso de una recaída o refractariedad a tratamiento con el esquema de quimioinmunoterapia FCR con una

remisión de corta duración o con anomalías citogenéticas adversas, esta enfermedad se asocia a pobre pronóstico ("Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2018" n.d.).

De acuerdo con las recomendaciones internacionales, el tratamiento de elección para pacientes con LLC/LLP-RR es fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR), los cuales se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. El esquema FCR ha mostrado buena respuesta en pacientes refractarios o recaídos. Así, en pacientes recaídos a otros tratamientos que no contenían fludarabina más ciclofosfamida (FC) o rituximab, luego de una mediana de seguimiento de 25 meses, FCR mostró una mejoría de la SLP en comparación con FC sólo (31 meses vs 21 meses, HR 0.65; IC 95 % 0.51-0.82; $p < 0.001$) (Robak et al., 2010).

Asimismo, un estudio de un solo brazo donde se evaluó retratamiento con FCR en pacientes refractarios o recaídos, que habían recibido esquemas que contenían FC o rituximab (con mediana de dos líneas de tratamiento previo), sin factores de alto riesgo (refratariedad a tratamiento previo o anomalías cromosoma 17), luego de una mediana de seguimiento de 43 meses, mostró que la mediana de SG fue de 47 meses, la mediana de SLP fue de 21 meses, la tasa de respuesta global fue de 74 % y la respuesta completa de 30 %. Los EAs más frecuentes grado 3 o 4 corresponden a toxicidad hematológica (neutropenia 56 % y trombocitopenia 19.5 %) y neumonía o sepsis (16 %). Este estudio de un solo brazo de retratamiento con FCR también mostró que había un subgrupo de pacientes que era refractario a la fludarabina y que ellos tenían una tasa de respuesta significativamente más baja (56 % vs 79 %; $p < 0.001$), así como respuesta completa significativamente más baja (7% vs 39 %; $p < 0.001$), con una mediana de SLP (8 meses vs 28 meses; $p < 0.001$), SG (38 meses vs 52 meses; $p < 0.001$), comparado con los no refractarios a fludarabina. En este estudio, los investigadores concluyeron que el tratamiento para pacientes LLC-RR con FCR es más apropiado para pacientes con hasta tres esquemas de tratamiento previos, sin anomalías del cromosoma 17 y en aquellos pacientes sensibles a la fludarabina (Badoux et al. 2011). Sin embargo, los pacientes que recaen a múltiples líneas de tratamiento, que recaen tempranamente (<24 a 36 meses) o que son refractarios a fludarabina, no son candidatos a recibir nuevamente tratamiento con FCR.

Otro esquema disponible en EsSalud es (OFAR). En estudios fase I-II, OFAR ha mostrado ser eficaz en variables como TR en pacientes con LLC-RR incluyendo a los pacientes de alto riesgo del 17p, del 11q y transformación de Richter (Tsimberidou et al. 2013, 2008).

Así, existe una proporción de pacientes con LLC/LLP-RR que cuentan con limitadas opciones de tratamiento, por lo que la elección del tratamiento representa un desafío. En ese sentido, se requiere identificar y seleccionar nuevas terapias que prolonguen la



sobrevida de los pacientes con LLC/LLP-RR, y así responder a una necesidad médica no cubierta en dicha población.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

Ibrutinib (Imbruvica®, Janssen) es un inhibidor irreversible de primera generación de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) tiene como mecanismo de acción inhibir el proceso de señalización del receptor de células B de manera irreversible que inhibe la proliferación de los linfocitos B y acelera la muerte de las células tumorales de la LLC. Imbruvica®, está disponible en cápsulas de 140 mg, con dosis recomendada para pacientes con LLC de 420 mg por día (3 cápsulas VO, una vez al día).



Ibrutinib cuenta con licencia de comercialización en Europa (EMA) para pacientes con LLC que han recibido un tratamiento previo y como tratamiento de primera línea para pacientes con LLC positivos a delección 17p o mutación TP53 que no son tributarios de quimioinmunoterapia.



Asimismo, Ibrutinib cuenta con aprobación por la FDA ("Label - 205552s017Ibl.Pdf" 2017) para el tratamiento de pacientes con LLC/LLP y para los pacientes con LLC/LLP con LLC que han recibido un tratamiento previo y como tratamiento de primera línea para pacientes con LLC positivos a delección 17p o mutación TP53 que no son tributarios de quimioinmunoterapia. Ibrutinib fue autorizado por la FDA en febrero del 2014 mediante una aprobación acelerada en base a los resultados de un estudio fase II en pacientes que habían recibido por lo menos una terapia previa (Byrd et al., 2013).

La etiqueta aprobada por la FDA establece que las alertas del uso de ibrutinib incluyen, hemorragias, infecciones, citopenias, fibrilación auricular, hipertensión, y neoplasias. De acuerdo a la etiqueta, se han reportado hemorragias fatales en pacientes tratados con Ibrutinib (no específico porcentaje). Asimismo, se han reportado hasta un 6 % de hemorragias grado 3 o mayores como hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal, y hemorragia post procedimientos. En el 50 % de los pacientes tratados con ibrutinib, se reportaron eventos de sangrado de cualquier grado, incluyendo hematomas y petequias. En relación a las infecciones, se debe monitorear a los pacientes con fiebre e infecciones, evaluarlos y tratarlos tempranamente, dado que se han reportado infecciones fatales y no fatales, de manera que las infecciones grado 3 ocurre del 14 % al 29 % de los pacientes. La fibrilación auricular se ha reportado en 6 % a 9 % y la hipertensión arterial se ha reportado de 6 % a 17 %. En cuanto a la aparición de segundas neoplasias, estas pueden ocurrir en un 3 % a 16 % incluyendo cáncer de piel y otros carcinomas. Del mismo modo, puede ocurrir, síndrome de lisis tumoral, por lo que se debe evaluar el riesgo basal y tumoral en cada paciente. Existe toxicidad embriofetal, por lo que se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil del riesgo

potencial al feto y aconsejar que se evite quedar embarazada mientras toma la droga y hasta por un mes después del cese de la terapia ("Label - 205552s017lbl.Pdf" 2017).

En cuanto a las reacciones adversas, las más comunes ($\geq 20\%$) fueron neutropenia, trombocitopenia, diarrea, anemia, dolor musculo esquelético, rash, náuseas, hematomas, fatiga, hemorragia y pirexia. De acuerdo a la etiqueta de la FDA ("Label - 205552s017lbl.Pdf" 2017), no se recomienda el uso de ibrutinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, y en el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve, se recomienda reducir la dosis.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo ibrutinib, como se detalla a continuación (Tabla 01):

Tabla 01: Registro Sanitario del Compuesto Activo Ibrutinib – DIGEMID

Registro sanitario	Nombre	Composición	Forma Farmacéutica	Precio Mínimo ¹ ("K@iros Perú / Medicamentos» Precios» [Imbruvica]" n.d.)
EE00836	Imbruvica®	140 mg	Cápsula	S/ 254.70 por tableta

Así, tomando en cuenta el costo referencial del medicamento ("K@iros Perú / Medicamentos» Precios» [Imbruvica]" n.d.), y la dosis recomendada de 420 mg por día, el costo anual estimado de tratamiento con ibrutinib sería de S/ 278,896.5 por paciente.

Los médicos especialistas en hematología, Dr. Navarro y Dr. Fernández del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, estiman una prevalencia anual de 2 a 3 pacientes con LLC-RR con indicación de recibir tratamiento con Ibrutinib.

¹Fuente: Precio de Venta en Farmacias registrado en Kairos ("K@iros Perú / Medicamentos» Precios» [Imbruvica]" n.d.).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ibrutinib en pacientes con LCC/LLP-RR. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como la *Food and Drug Administration* (FDA), la *European Medicines Agency* (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). Posteriormente, se revisaron las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), y especializadas en oncología como la NCCN, ESMO y ASCO.



B. TERMINOS DE BUSQUEDA

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

- Población de interés: Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh].
- Intervención: ibrutinib OR "PCI 32765" [Supplementary Concept] OR imbruvica.

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

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

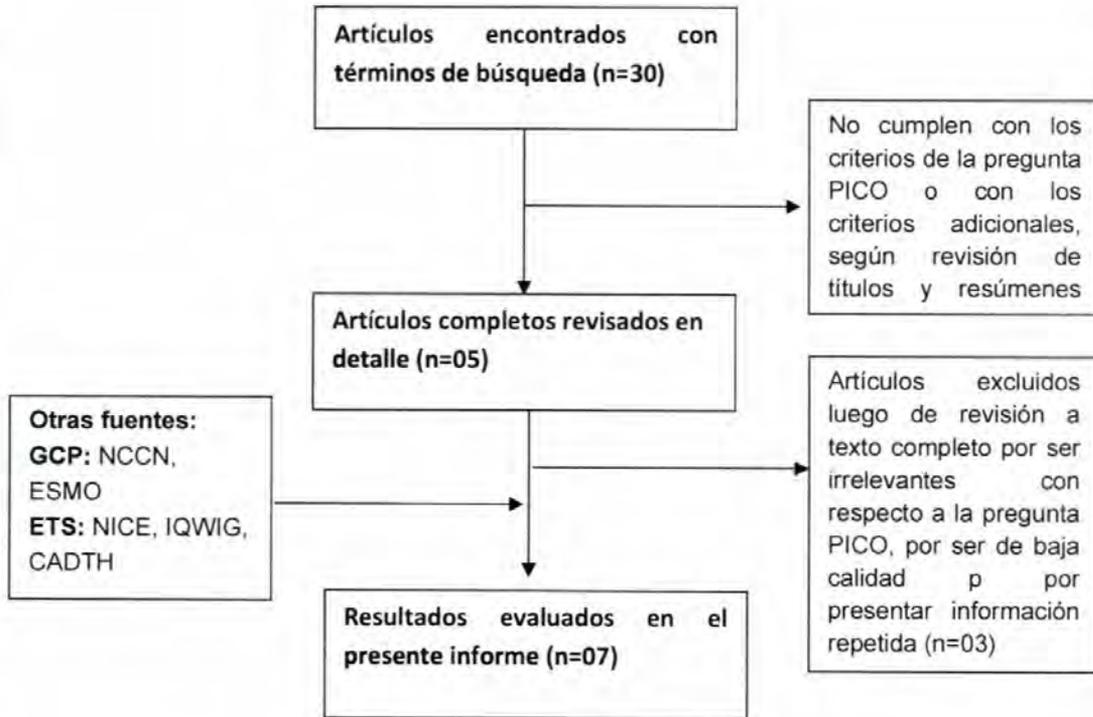
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo se consideraron elegibles entre aquellos registrados en los Estados Unidos, específicamente en la página web www.clinicaltrials.gov.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de ibrutinib en el tratamiento de la LCC/LLP-RR. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:



Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): – “Guía de práctica clínica para el manejo de leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocito pequeño”, versión 1.2018 (“Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2018” n.d.).
- Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) – “Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica”, 2015 (Eichhorst et al. 2015).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- NICE – “Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p” (GID-TAG492), 2017 (“Ibrutinib for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia and Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia with 17p Deletion or TP53 Mutation | Guidance and Guidelines | NICE” n.d.).
- CADTH- Ibrutinib (Imbruvica) for Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, 2016 (“Ibrutinib (Imbruvica) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia – PERC Final Recommendation” Nov 2016).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- IQWiG - Ibrutinib–Benefit assessment according to §35a Social Code Book V- IQWiG Reports –Commission No. A16-04 (“IQWiG- Ibrutinib - Extract of Dossier Assessment” 2016). Excluido porque sólo se encuentra disponible un extracto en idioma inglés.

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Puta A et al "Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials" (Putá et al. 2017).
- Sorensen S et al. "Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia" (Sorensen et al. 2017).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Diels J y van Sanden S. "Bayesian Network Meta-Analysis To Assess Relative Efficacy Of Ibrutinib Versus Idelalisib+Ofatumumab And Physician's Choice In Relapsed/Refractory CLL Patients" (Diels and van Sanden 2015). No incluido porque es sólo un resumen.

Ensayos clínicos aleatorizados (EC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Byrd JC et al. "Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia" (Byrd et al. 2014).

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Chanan-Khan A et al "Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study".(Chanan-Khan, Cramer, Demirkan, Fraser, Silva, Grosicki, Pristupa, Janssens, Mayer, Bartlett, Dilhuydy, Pylypenko, Loscertales, Avigdor, Rule, Villa, Samoilova, Panagiotidis, Goy, Mato, Pavlovsky, Karlsson, Mahler, Salman, Sun, Phelps, Balasubramanian, Howes, and Hallek 2016). No incluido por evaluar tratamiento combinado.
- Burger et al. "Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia". (Burger et al. 2015). No incluido porque evalúa ibrutinib como tratamiento inicial.
- O'Brien et al. Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. (S. M. O'Brien et al. 2016). No incluido por ser un abstract.
- O'Brien S, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open –



label, multicentre study (S. O'Brien et al. 2016). No incluido por tratarse de un ensayo clínico de fase II, no comparado.

- Farooqui MZ et al., ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial (Farooqui et al. 2015). No incluido en la presente evaluación por ser un ensayo clínico de fase II no comparado.
- Farooqui MZ et al., ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial (Farooqui et al. 2015). Al ser un ensayo clínico de fase II no comparado, este estudio no fue incluido en la presente evaluación.



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de Práctica Clínica

National Comprehensive Cancer Network (NCCN): – “Guía de práctica clínica para el manejo de leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocito pequeño”, Versión 1.2018 (“Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2018” n.d.)

La Red Nacional Comprehensiva del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) elabora y continuamente actualiza la GPC de LLC/LLP. La NCCN elabora sus recomendaciones basadas en la mejor evidencia identificada o en revisión de evidencia de menor calidad y opinión de experto en los casos en que no exista evidencia de alta calidad. La gradación de las recomendaciones se encuentra en relación con el sistema propio de la NCCN que considera tanto el nivel de la evidencia como el nivel de consenso alcanzado por los expertos.

De acuerdo con la GPC NCCN, ibrutinib constituye una alternativa de tratamiento para LLC/LLP en:

- Pacientes recaídos/refractarios sin delección 17p/mutación TP53, frágiles con comorbilidad significativa; o pacientes mayores de 65 años y menores de 65 años con comorbilidades significativas, como monoterapia (recomendación categoría 1²), o en tratamiento combinado (recomendación categoría 2B³).
- Pacientes recaídos/refractarios, menores de 65 años y sin comorbilidades significativas como monoterapia (recomendación categoría 1²), o en tratamiento combinado (recomendación categoría 2B³).

² Categoría 1: Recomendación planteada sobre la base de evidencia de alto nivel; consenso uniforme por parte del NCCN que la intervención es apropiada.

³ Categoría 2B: Recomendación planteada sobre la base de evidencia de bajo nivel; consenso por parte del NCCN que la intervención es apropiada.

- Pacientes recaídos/refractarios con delección 17p/mutación TP53 como monoterapia (recomendación categoría 2A⁴).

Sin embargo, al respecto es importante precisar que la NCCN estipuló una serie de consideraciones especiales adicionales a esta recomendación para el uso de ibrutinib en el manejo de pacientes con LLC, entre las cuales se incluyen las siguientes:

- La dosis recomendada es de 420 mg VO al día de manera ininterrumpida hasta la progresión.
- Al iniciarse el tratamiento con ibrutinib, es de esperarse que se registre un aumento transitorio del recuento absoluto de linfocitos, lo que no debe confundirse con progresión de la enfermedad. Se produce en la mayoría de los pacientes durante las primeras semanas de la terapia con ibrutinib y puede persistir durante varias semanas de tratamiento.
- El evento adverso de sangrado mayor a grado 2 se espera hasta en un 6 % de los pacientes tratados con ibrutinib por lo que se aconseja evaluar riesgo beneficio del uso de ibrutinib en pacientes con indicación de anticoagulación o antiplaquetarios. Los pacientes con warfarina fueron excluidos de los ECAs por lo que no se recomienda usar ibrutinib en pacientes que se encuentren recibiendo warfarina.
- Se ha reportado la aparición de fibrilación auricular de 6 % a 9 % asociada al uso de ibrutinib.
- El evento adverso hipertensión ha sido reportado como un motivo poco común de interrupción del tratamiento, éste suele responder al tratamiento con antihipertensivos y solo cuando no lo haga se debe interrumpir el tratamiento.
- Cuando el paciente presente progresión de la enfermedad, la transición al siguiente tratamiento debe realizarse lo antes posible desde que se suspende el ibrutinib, dado que, cuando se suspende ibrutinib puede haber una progresión acelerada. En ese sentido, el intervalo libre de tratamiento debe ser lo más corto posible.
- Se debe evaluar la existencia de mutaciones BTK y PLCG2 puede ser útil para pacientes que reciben ibrutinib y que se sospecha de progresión. Aunque, el hallazgo per sé de una mutación BTK y PLCG2 no son indicación de cambio de tratamiento.

Asimismo, cabe precisar que la NCCN utilizó como cuerpo de evidencia para respaldar ambas recomendaciones los hallazgos de los ensayos clínicos fase II y III (Byrd et al., 2014; Burger et al., 2015; S. O'Brien et al., 2016b; Chanan-Khan, et al., 2016), de los cuales se detalla el estudio RESONATE en la sección de ECAs del presente dictamen, por ser el que corresponde a la población de nuestra pregunta PICO de interés.

⁴ Categoría 2A: Recomendación planteada sobre la base de evidencia de bajo nivel; consenso uniforme por parte del NCCN que la intervención es apropiada.

Con respecto a la relevancia de esta guía para nuestra pregunta PICO de interés debemos destacar lo siguiente, que esta guía incluye una recomendación favorable a ibrutinib considerando la evidencia disponible como de categoría 1, lo cual significa que se sustenta en evidencia proveniente de ensayos clínicos de fase III y existe consenso en la NCCN de que la evidencia disponible es del más alto nivel; sin embargo, esta categorización es muy sensible a otorgar la categoría máxima con resultados de un ensayo clínico de fase III, a diferencia de otras entidades que otorgan la máxima categoría a evidencia que proviene de revisiones sistemáticas y meta-análisis de ECAs.



Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) – “Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica”, 2015 (Eichhorst et al. 2015)



Esta guía fue elaborada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), utilizando los procedimientos estándares de la ESMO para el desarrollo de GPC. La revisión de la literatura y selección de evidencia relevante fue realizada por los expertos del grupo elaborador, sin embargo, no especifica que haya sido sistemática ni detalla la estrategia utilizada. En relación con el nivel de evidencia y los grados de recomendaciones, se realizaron bajo una adaptación del Sistema de Gradación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés). Existen algunas recomendaciones que no pudieron ser gradadas pero que el comité elaborador consideró incluirlas por ser una práctica clínica estándar de acuerdo con expertos y a los integrantes de ESMO.



El grupo elaborador de esta guía recomienda ibrutinib para el manejo de pacientes con enfermedad refractaria o con recaída, y que únicamente se inicie tratamiento en pacientes sintomáticos. Dado que los pacientes asintomáticos con recaída pueden permanecer asintomáticos por largo tiempo, se les puede hacer seguimiento sin necesidad de recibir tratamiento. En casos de recaída o progresión que ocurre después de los 24 a 36 meses de la quimioinmunoterapia y cuando se haya excluido la delección/mutación TP53 el grupo elaborador recomienda repetir la quimioinmunoterapia. En casos en que la recaída ocurra dentro de los 24 a 36 meses después de la quimioinmunoterapia, o si la enfermedad no responde al tratamiento de primera línea, se debe cambiar el régimen terapéutico (nivel de evidencia III, grado de recomendación B⁵). Las opciones de esquemas terapéuticos incluyen entre otras, al ibrutinib (nivel de evidencia III, grado de recomendación B⁵). Cabe resaltar que el grupo elaborador de ESMO, recomienda otras combinaciones de quimioterapia para este grupo de pacientes, condicional al descarte previo de mutación/delección TP53. En caso de recaída con ibrutinib, el grupo elaborador consideró que se podría optar por algún otro inhibidor de quinasa o a un antagonista BCL2. El grupo elaborador consideró que si el

⁵ Nivel de evidencia III: Estudios de cohorte prospectivo; Grado de recomendación B: Evidencia de eficacia fuerte o moderada, pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.

paciente estuviera físicamente apto, luego de alcanzar una segunda remisión después de la aplicación de un segundo inhibidor se podría proceder a trasplante alogénico de médula ósea (nivel de evidencia V, grado de recomendación B⁶).

Con respecto a la relevancia de esta guía para nuestra pregunta PICO de interés debemos destacar lo siguiente: esta guía incluye una recomendación favorable a ibrutinib, como una alternativa de tratamiento a pacientes con LLC-RR que no son candidatos a retratamiento con FCR; cabe resaltar que la recomendación se realiza sin atribuirle el máximo nivel de fuerza de recomendación dado que los resultados provienen del ensayo clínico de fase III RESONATE.

ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias

NICE – “Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p” (GID-TAG492), 2017 (“Ibrutinib for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia and Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia with 17p Deletion or TP53 Mutation | Guidance and Guidelines | NICE” n.d.)

NICE recomienda ibrutinib como una opción de tratamiento de la LCC en adultos que:

- Hayan tenido al menos un tratamiento previo.
ó
- Tengan deleción 17p o mutación TP53, y en quienes la quimioinmunoterapia no es apropiada.
y
- Solo si la compañía provee el descuento acordado que es confidencial.

Cabe resaltar que, NICE solo evalúa ibrutinib como tratamiento de segunda línea o como primera línea en pacientes con deleción 17p/mutación TP53 cuando la quimioinmunoterapia no es apropiada. En cuanto a la metodología, NICE realizó una evaluación crítica de la evidencia clínica y de la costo-efectividad del ibrutinib, además valora los beneficios desde el punto de vista de los pacientes, de sus representantes y de expertos clínicos.

En cuanto a los resultados de los ensayos clínicos, NICE refiere que éstos son generalizables a dos poblaciones distintas: a los pacientes con LLC-RR que han tenido al menos un tratamiento previo y a los pacientes con LLC sin tratamiento previo que presentan deleción 17p/mutación TP53. En el presente dictamen se discutirá la primera población, puesto que la segunda población mencionada no es parte de la pregunta PICO de interés para el presente dictamen. Así, para la población con LLC-RR que

⁶ Nivel de evidencia V: Estudios sin grupo control, reporte de casos, opinión de expertos; Grado de recomendación B: Evidencia de eficacia fuerte o moderada, pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.

había recibido al menos una línea de tratamiento, NICE considera que la evidencia proviene básicamente del ensayo clínico RESONATE (El estudio RESONATE será explicado en detalle más adelante en el presente manuscrito en la sección de estudios primarios). NICE recalca que este ECA solo incluyó pacientes que no eran elegibles a recibir tratamiento con análogos de purina (i.e. fludarabina, pentostatina), sin embargo, la autorización comercial de ibrutinib no incluye esta restricción. De acuerdo con los expertos clínicos de la ETS de NICE, idealmente ellos ofrecerían ibrutinib como una opción de tratamiento para pacientes con al menos un ciclo de tratamiento con quimioinmunoterapia que contenga fludarabina o que de alguna manera refleje a la población del ECA RESONATE. El grupo evaluador de NICE concluyó que los resultados del RESONATE son extrapolables a la población de pacientes que ha sido previamente tratada en la práctica clínica.

En relación con el comparador, NICE considera que el comparador apropiado en el caso de pacientes con tratamiento previo correspondería a idelalisib. Asimismo, el patrocinador presentó evidencia adicional donde los comparadores correspondían a bendamustina, FCR, clorambucilo y rituximab. La bendamustina no se encuentra disponible en el Reino Unido por lo que no es utilizado en la práctica clínica rutinaria, por lo que no lo consideraron un comparador apropiado. En cuanto al FCR, los expertos clínicos de NICE consideraron que esta sería sólo una opción de tratamiento apropiada en el caso de un largo período de remisión, por lo que, era poco probable que la población evaluada fuera elegible para recibir tratamiento con fludarabina. NICE tampoco consideró que el clorambucilo o la monoterapia con rituximab fueran comparadores apropiados porque no son usados frecuentemente en su contexto. En relación con los corticoides, lo consideraron como una opción paliativa, por lo que tampoco correspondía a un comparador adecuado.

En relación con ofatumumab como comparador, NICE recalca que ellos habían realizado previamente una evaluación de eficacia y seguridad de ofatumumab donde no aprobaban su uso porque no había probado ser clínicamente efectivo, ni costo-efectivo. Consecuentemente, no se encontraba disponible en su contexto. Los expertos clínicos de NICE recalcaron que desde que ibrutinib e idelalisib se encontraban disponibles, los clínicos ya no optan por ofrecer ofatumumab como tratamiento (monoterapia). Por lo que, NICE considera que en línea con su evaluación previa de ofatumumab donde dicho medicamento no se consideró clínicamente efectivo ni costo-efectivo, no se le puede considerar como un comparador apropiado.

En relación con mejor terapia de soporte, NICE recalca que podría ser un comparador apropiado dado que existen pacientes para quienes no es una opción recibir tratamiento con idelalisib más rituximab. De acuerdo a NICE, ante la ausencia de otras opciones de tratamiento, comparar ibrutinib con mejor terapia de soporte es útil. Aunque los clínicos prefieren ofrecer tratamientos activos y que no hay una definición estándar de mejor terapia de soporte disponible. Por lo que, de acuerdo con NICE, idelalisib más rituximab



sería el comparador más relevante en aquellos pacientes que han tenido una recaída dentro de los dos años de tratamiento y para aquellos en quienes no está indicado idelalisib más rituximab, la mejor terapia de soporte corresponde al mejor comparador.

Así, la evidencia usada por NICE para la evaluación de ibrutinib en pacientes previamente tratados proviene del ECA RESONATE, donde se compara ibrutinib vs ofatumumab. NICE recalca que el estudio RESONATE fue terminado tempranamente luego de un análisis interino positivo, luego de una mediana de tiempo de seguimiento de 9.4 meses y que posteriormente, se realizó un análisis a las 16 y 30 semanas, seguimiento que NICE considera en su evaluación. Así, luego de una mediana de seguimiento de 16 meses, no se había alcanzado la mediada de SLP (i.e. menos del 50 % de la población aleatorizada a ibrutinib había progresado), comparado con los pacientes que recibieron ofatumumab donde la mediana de SLP fue de 8.1 meses (HR 0.106; IC 95 % 0.073 a 0.153; $p < 0.0001$). NICE recalca que los resultados del RESONATE muestran que ibrutinib es muy eficaz con respecto a ofatumumab y que esta conclusión se condice con la opinión de los expertos, por lo que concluyen que ibrutinib extiende la SLP en comparación con ofatumumab. En cuanto a las limitaciones de la evidencia, NICE recalca que la información es "inmadura", pues no se alcanzaron las medianas de SG y de SLP en el brazo de ibrutinib en el estudio RESONATE, aunque el comité de NICE reconoce que esto podría reflejar el efecto exitoso del medicamento, también resalta que genera incertidumbre.

NICE concluye que ibrutinib representa un tratamiento "*importante y eficaz para LLC*". Además, considerando el esquema de acceso ofrecido por el patrocinador, es decir, luego de aplicarle un descuento confidencial otorgado por Janssen al sistema de salud, el ICER del ibrutinib se posicionó dentro del rango considerado costo-efectivo. Adicionalmente ibrutinib fue considerado por el comité de NICE como un tratamiento que cumple criterios de tratamiento al final de la vida (i.e. pacientes incluidos en la evaluación tendrían una expectativa de vida menor a 24 meses).

Con respecto a la pregunta PICO de interés del dictamen, después de evaluar la evidencia, NICE recalca que ofatumumab no representa el comparador apropiado para evaluar la eficacia de ibrutinib siendo que éste no habría demostrado ser efectivo en una evaluación previa. A pesar de ello, NICE utiliza la evidencia proveniente del estudio RESONATE y realiza una comparación indirecta con idelalisib más rituximab. Luego de lo cual, NICE recalca que ibrutinib parece ser eficaz en términos de SG y SLP, con un perfil de toxicidad "preferible" en comparación con idelalisib más rituximab, aunque es consciente que el alcance de este beneficio es incierto. Adicionalmente, de acuerdo a NICE la eficacia del ibrutinib observada en el ECA RESONATE se condice con la opinión de expertos y su experiencia en la práctica clínica. Asimismo, muestra un perfil de toxicidad aceptable, lo cual es refrendado por los pacientes involucrados en la evaluación de NICE. Sin embargo, resulta difícil extrapolar la decisión final de aprobación de NICE a nuestro contexto pues ésta se basa en parte en la costo-



efectividad que se ve ampliamente influenciada por el descuento confidencial realizado por Janssen al sistema de salud británico.

CADTH- Ibrutinib (Imbruvica) for Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma, 2016 ("Ibrutinib (Imbruvica) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia – PERC Final Recommendation" Nov 2016)

Esta evaluación se realizó con el propósito de evaluar la eficacia y seguridad de ibrutinib versus un comparador apropiado en pacientes con LLC/LLP, con o sin delección 17p que han recibido al menos un tratamiento previo y que no son elegibles para tratamiento o retratamiento con un análogo de purina.

El grupo elaborador de CADTH realizó una revisión sistemática, luego de la cual se incluyó el estudio RESONATE, donde se comparó ibrutinib (n=195) con ofatumumab (n=196) en pacientes con LLC/LLP-RR, quienes habían recibido al menos un tratamiento previo y en quienes el tratamiento o el retratamiento con terapia basada en un análogo de purina no se consideraba apropiada. Entre las razones para considerar este último como un tratamiento no apropiado se incluye un intervalo libre de progresión corto tras quimioinmunoterapia o una enfermedad coexistente, edad mayor a 70 años o delección 17p13.1 (El estudio RESONATE será explicado en detalle más adelante en el presente manuscrito en la sección de estudios primarios). Adicionalmente, CADTH incluyó información adicional, proveniente de tres grupos de abogacía (i.e. Grupo de abogacía de pacientes LCC, de la Sociedad Canadiense de Leucemia y Linfoma, y la Fundación Canadiense de Linfoma).

CADTH realizó un análisis crítico de la evidencia donde consideró la carga de enfermedad de la LLC/LLP y la necesidad existente. En primer lugar, se tuvo en cuenta que la LLC representa la leucemia más común en los países occidentales y que se caracteriza por una larga historia natural con una mediana de supervivencia de 10 años o más. Los grupos de pacientes participantes de la evaluación CADTH recalcaron que las opciones de tratamiento actuales para LLC-RR tienden a causar mayor toxicidad con menor actividad anti-tumoral. Adicionalmente, refirieron que se cuentan con menos opciones de tratamiento estándar para pacientes mayores y físicamente menos aptos que tienen LLC-RR. Por lo que, subpoblaciones de pacientes con LLC-RR, como los pacientes frágiles y los que tienen riesgo incrementado de la enfermedad (del 17p) tienen pobre pronóstico.

Con respecto a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen preliminar, CADTH concluyó que ibrutinib ofrecía un beneficio clínico neto basado en una mejoría significativa en SLP y en SG a un año comparado con ofatumumab en pacientes con LLC-RR, quienes no eran elegibles para tratamiento con análogos de purina. La recomendación de CADTH se sustenta en el estudio RESONATE, donde se encontró mejoría en la SLP con ibrutinib en comparación con ofatumumab, independientemente



de la presencia de delección 17p, enfermedad *bulky*, estadio avanzado y enfermedad refractaria a análogos de purina. En relación a los eventos adversos, CADTH consideró que son manejables y que los médicos especialistas que tratan esta condición están familiarizados con ellos. Además, CADTH recalca que los otros tratamientos disponibles son generalmente más tóxicos y menos efectivos que este agente. Por lo que, en base a la evidencia incluida en su evaluación, CADTH considera que ibrutinib podría ofrecer una mejora en la calidad de vida y beneficio clínico en los pacientes LLC-RR en el contexto canadiense. Cabe resaltar, que, con respecto a la recomendación final de la CADTH, esta se realiza condicional a la disminución de los costos (descuento confidencial) del ibrutinib por parte del fabricante para mejorar la costo-efectividad a un nivel aceptable.



iii. Revisiones Sistemáticas

Putá A et al "Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials" (Putá et al. 2017)

Esta RS-MA se realizó con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de los inhibidores de la vía BCR (i.e. ibrutinib e idelalisib) con otros esquemas de tratamiento (i.e. ofatumumab, rituximab, bendamustina), para evaluar el rol de ibrutinib, entre otros, en el tratamiento de pacientes con LLC-RR. La RS-MA se efectuó de acuerdo con las guías PRISMA, con preguntas PICO planteadas a priori. La búsqueda se realizó hasta abril del 2017. La calidad de los estudios se llevó a cabo utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane.

En la RS-MA, se incluyeron cinco ECAs, con 1866 pacientes. De los cinco ECAs, dos corresponden a ibrutinib (Chanan-Khan et al., 2016; Byrd et al., 2014) y el resto a idelalisib. Ambos ECAs incluyen una población de 969 pacientes. En cuanto al riesgo de sesgo, los autores de la RS consideraron que los ECAs incluidos no presentaban riesgo de sesgo significativo, excepto que eran de etiqueta abierta.

Los resultados de la RS-MA mostraron que los inhibidores de la vía BCR prolongaban significativamente la SG (HR = 0.58; 0.46-0.73) y la SLP (pooled HR 0.24; 95 % CI: 0.19-0.30) en comparación con el tratamiento control. Además, los inhibidores de la vía BCR aumentaban la probabilidad de respuesta (RR = 3.54; 95 % CI: 1.69-7.41) y disminuían el riesgo de progresión (RR = 0.21, 95 % CI: 0.13-0.34). Sin embargo, los inhibidores de la vía BCR aumentaban el riesgo de eventos adversos grado 3 y 4 (RR = 1.25; 95 % CI: 1.08-1.44) y de eventos adversos serios (RR = 1.32; 95 % CI: 1.17-1.50). Los EAs que ocasionaban suspensión del tratamiento (RR = 1.26; 95 % CI: 0.88-1.81) o muerte (RR = 1.06; 95 % CI: 0.72-1.57) no fueron estadísticamente significativos mayores. No hubo diferencia estadísticamente significativa en ningún aspecto entre ibrutinib e idelalisib. Cabe resaltar que, los autores de la RS recalcan que los

comparadores utilizados por los ECAs no corresponden a los únicos tratamientos recomendados por las instituciones de expertos, existiendo otras opciones que deberían tomarse en cuenta.

Adicionalmente, la RS encontró un incremento de EA grado 3 y 4 (~25%) y de eventos adversos serios. Por lo que los autores sugieren que los fármacos evaluados sean usados con cautela y tener monitoreo cercano. Además, los autores recalcan que, dado que estos medicamentos tienen SG y SLP más prolongados, estarán expuestos por mayor tiempo al tratamiento, lo que podría resultar en la acumulación de EA, y que, en este momento, ese sesgo no podía ser corregido.

Este RS-MA no responde de manera directa a nuestra pregunta PICO de interés, sin embargo, ha sido incluida porque realiza una comparación indirecta entre ibrutinib versus idelalisib y otros tratamientos. De manera que, si en la síntesis de resultados de ambos medicamentos inhibidores de quinasas han mostrado ser mejores que sus comparadores y si no existe diferencia entre ellos en términos de eficacia, es posible concluir de manera indirecta que ibrutinib puede ser un tratamiento que ofrece un beneficio clínico en el tratamiento de pacientes con LLC-RR.

Sorensen S et al. "Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia" (Sorensen et al. 2017)

Este RS se realizó con el objetivo de establecer la eficacia relativa de ibrutinib frente a otras opciones de tratamiento para pacientes con LLC-RR utilizando métodos de comparación indirecta. Para ello se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar ensayos clínicos que compartieran un brazo de tratamiento común con el ensayo RESONATE de tal manera que se pudiera realizar un meta-análisis en red o comparaciones de tratamiento indirecto.

Se identificaron dos ensayos, cada uno usando el mismo comparador (ofatumumab) que el estudio RESONATE. Se realizaron dos comparaciones indirectas en parejas utilizando el método de Bucher para establecer la eficacia relativa del tratamiento con ibrutinib vs idelalisib más ofatumumab en el primer estudio y la elección del médico, definida como una combinación de terapias comúnmente utilizadas en LLC- RR, en el segundo estudio. Se calcularon los odds ratios para la tasa de respuesta global (ORR) y HRs para PFS y OS.

En esta RS-MA, ibrutinib mostró SG (HR 0,25, IC del 95 %, 0,12-0,54) y SLP prolongada (HR 0,06, IC del 95 %, 0,04-0,11) frente a comparadores como tratamiento de elección del médico (HR de PFS = 0,41, IC del 95 %, 0,25 -0,66 y HR de SG = 0,50; IC del 95 %, 0,23 - 1,08), e idelalisib más ofatumumab. Estos hallazgos fueron robustos y favorecieron a ibrutinib al ajustar las diferencias subyacentes en la población de



pacientes entre los ensayos. Algunas diferencias de los ensayos no se contabilizaron en los modelos y, por lo tanto, quedan algunas limitaciones; sin embargo, la consistencia de los resultados respalda los hallazgos generales.

De acuerdo a los autores la RS, en el ECA RESONATE, ibrutinib mejoró significativamente SG, SLP y TR en pacientes con LLC-RR vs ofatumumab. En los modelos de comparación indirecta que usaron ofatumumab como el comparador común, ibrutinib parece tener mayor TR y más tiempo SG y SLP frente a idelalisib más ofatumumab y que el tratamiento de elección del médico. En ausencia de estudios de cabeza a cabeza y teniendo en cuenta las limitaciones inherentes, estos modelos proporcionan estimaciones útiles de la eficacia comparativa.

iv. Estudios primarios

Se incluyó el estudio pivotal RESONATE por ser la mejor evidencia disponible, aunque responde de manera indirecta a la pregunta PICO de interés del dictamen.

Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia (RESONATE): a randomized, controlled, phase 3 trial (Byrd et al. 2014)

Byrd et al., realizaron un ECA fase III, multicéntrico, a etiqueta abierta con el objetivo de evaluar la eficacia de ibrutinib en comparación con ofatumumab (como monoterapia) en pacientes con LLC/LLP-RR. El estudio fue financiado por Pharmacyclics y Janssen. Los pacientes incluidos en el estudio debían haber recibido al menos un tratamiento previo y que fueren considerados como no tributarios de tratamiento con análogos de purina por haber tenido un intervalo libre de progresión corto después de recibir quimioinmunoterapia o por tener alguna enfermedad concomitante, edad de 70 años a más, o delección 17p13.1. Adicionalmente, los pacientes requerían tener un ECOG menor a 2, conteo absoluto de neutrófilos de por lo menos 750 células por microlitro, conteo de plaquetas de por lo menos 30,000 células por microlitro y función hepática y renal adecuada. Se excluyeron a los pacientes que requerían tratamiento con warfarina o algún inhibidor fuerte de CYP3A4/5.

Un total de 391 pacientes con LLC/LLP-RR fueron asignados a recibir ibrutinib (420 mg/día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable; n=195) u ofatumumab (24 semanas con una dosis inicial de 300 mg/semana seguido por dosis de 2000 mg/semana por siete semanas y luego cada 4 semanas por 16 semanas; n=196). Cabe resaltar que, durante el estudio, en base a los resultados del ECA fase II NCT01500733 (Byrd et al. 2013), se realizó una enmienda del protocolo de acuerdo con la cual los pacientes del brazo de ofatumumab que presentaban progresión de la enfermedad, confirmado por el comité de revisión independiente, podían cruzar al brazo de ibrutinib (i.e. crossover), de manera que, 57 pacientes asignados aleatoriamente a ibrutinib cruzaron al brazo de ofatumumab después de presentar progresión.



Los desenlaces primarios fueron la duración de la sobrevida libre de progresión (SLP) y los desenlaces secundarios fueron sobrevida global (SG) y tasa de respuesta (TR). El tamaño de muestra se calculó en base al desenlace primario, de manera que este estudio buscó demostrar un Hazard Ratio para SLP de 0.60, con un alfa de 0.05 en una prueba de log-rank de dos colas, con un poder de estudio del 90 % al comparar ibrutinib vs ofatumumab en pacientes con LLC con al menos un tratamiento previo. El estudio fue aleatorizado estratificando por resistencia a la quimioinmunoterapia con análogos de purinas (~45 % en ambos grupos) o la positividad a la delección 17p13.1 (~30 % en ambos grupos) o 11q22.3 (~30 % en ambos grupos).

En cuanto a las características de la población, la mayoría se encontraba en un estadio avanzado de la enfermedad. En el grupo de ibrutinib, los pacientes habían recibido una mediana de tres tratamientos previos y en grupo de ofatumumab habían recibido una mediana de dos tratamientos previos. La mayoría de los pacientes habían recibido análogos de purina, agentes alquilantes, y anticuerpos monoclonales CD20. Aproximadamente 57 % de los pacientes tenía delección 17p13.1 o 11q22.3. La mayoría de los pacientes presentaba LLC (~95 %), mientras que un porcentaje menor presentaba LCP (~5 %).

Luego de realizar un análisis interino pre-planificado, se alcanzó el límite del alfa para proclamar significancia estadística para la eficacia ($p < 0.028$ de dos colas) por lo que el estudio fue terminado anticipadamente a los 9.4 meses. Este análisis fue realizado cuando la población de estudio tenía una mediana de seguimiento de 9.4 meses (rango, 0.1 a 16.6 meses) y el 86 % de los pacientes del grupo ibrutinib seguían recibiendo tratamiento. Se usó la estrategia de O'Brien–Fleming para ajustar nivel de significancia durante el análisis interino. Además, se realizó un análisis jerárquico para la evaluación del desenlace primario y de los desenlaces secundarios. Los resultados obtenidos durante dicho análisis se describen a continuación:

Sobrevida Global

Al momento del análisis interino, ninguno de los dos grupos de estudio había alcanzado la mediana de SG. Al comparar ambas terapias se encontró diferencias favorables a ibrutinib en comparación con ofatumumab (HR, 0.43; IC al 95 %, 0.24 a 0.79; valor p , 0.005, es decir una reducción relativa del riesgo de 57 %). Cabe resaltar que, como el estudio RESONATE fue terminado anticipadamente luego de obtener resultados positivos durante un análisis interino, es muy probable que el tamaño del beneficio observado sea en realidad menor, dado que se conoce los resultados de estudios terminados anticipadamente por beneficio sobrestiman el tamaño del efecto (Bassler et al., 2010). Por lo que, considerando que en promedio la razón de riesgos relativos en ECAs truncados y ECAs no truncados es de 0.71 (Bassler et al., 2010), el RR de 0.49



(IC 95 % 0.28-0.86; $p=0.009$; RRR 51 %) estimado del estudio RESONATE⁷ a los 9.4 meses (i.e. estudio truncado) estaría asociado con un RR real de 0.69 (IC 95 % 0.43 - 1.03; RRR 31 %) en un estudio no truncado. Es decir, que es altamente probable que, de haber continuado el estudio la reducción del riesgo con el uso de ibrutinib en comparación con ofatumumab sería menor a la observada (i.e. de 57 % a 31 %). Esto se condice con lo observado a los 12 meses, donde las tasas de SG fueron de 90% para ibrutinib comparación con 81 % en el grupo de ofatumumab (HR no reportado), aunque para este momento del estudio había ocurrido el crossover de 57 pacientes del brazo de ofatumumab al brazo de ibrutinib por progresión.

Sobrevida Libre de Progresión

De acuerdo con el análisis interino, a los 9.4 meses de seguimiento, la mediana de SLP en el grupo ibrutinib no fue alcanzada mientras que el grupo ofatumumab fue estimada en 8.1 meses (HR de progresión o muerte de 0.22; IC al 95 % 0.15 a 0.32; valor $p < 0.0001$; es decir una reducción del riesgo relativo del 78% en comparación con ofatumumab). Igualmente, considerando que en promedio la razón de riesgos relativos en ECAs truncados y ECAs no truncados es de 0.71 (Bassler et al., 2010), el RR de 0.32 (IC 95 % 0.23-0.44; $p < 0.0001$; RRR 68 %) estimado del estudio RESONATE⁸ a los 9.4 meses (i.e. estudio truncado) estaría asociado con un RR real de 0.45 (IC 95 % 0.35 - 0.57; RRR 55 %) en un estudio no truncado. Es decir, que permanece siendo estadísticamente significativo).

Tasa de respuesta

Adicionalmente se reportó que se encontraron diferencias en términos de respuesta objetiva al tratamiento, aunque estas se restringieron según el análisis independiente (según el análisis de los investigadores un 2 % y un 1 %, respectivamente, calificaban como respuesta completa) a tasas de respuesta parcial (43 % vs 4 %; OR, 17.4; IC al 95%, 8.1 a 37.3; valor $p < 0,001$).

Seguridad

En términos de seguridad, los eventos adversos grado de severidad 3-4 fueron observados en el 57 % de los pacientes del grupo ibrutinib y en el 47 % en el grupo ofatumumab, siendo los más frecuentes: infecciones en general (24 % vs 22 %, respectivamente), neutropenia (16 % vs 14 %), neumonía (7 % vs 5 %), trombocitopenia (6 % vs 4 %), anemia (5 % vs 8 %), diarrea (4 % vs 2 %) e infección del tracto urinario (4% vs 1 %). En cuanto a los eventos de sangrado de cualquier grado, se reportaron en 44 % en el grupo de ibrutinib en comparación con 12 % en el grupo de ofatumumab, sin embargo, las hemorragias mayores (i.e. grado 3 o más, que requerían transfusión u

⁷ Estimado crudo realizado por IETSI usando STATA 12.

⁸ Estimado crudo realizado por equipo técnico evaluador del IETSI usando STATA 12.

hospitalización) ocurrieron en 1 % con ibrutinib y 2 % con ofatumumab. Mientras que los eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado de severidad fueron observados en el 99 % de los pacientes del grupo ibrutinib y en el 98 % en el grupo ofatumumab, siendo los más frecuentes (>20 %): infecciones en general (70 % vs 54 %, respectivamente), diarrea (48 % vs 18 %), fatiga (28 % vs 30 %), náuseas (26 % vs 18 %), pirexia (24 % vs 15 %), anemia (23 % vs 17 %), neutropenia (22 % vs 15 %) y tos (19% vs. 23%). A pesar de ello, no se encontraron mayores diferencias en las tasas de interrupciones del tratamiento por eventos adversos en los grupos ibrutinib y ofatumumab (4 % vs 4 %) ni en la ocurrencia de eventos fatales (5 % vs 4 %). En relación a los eventos adversos serios⁹ (SAEs), el 42 % de los pacientes en el brazo de ibrutinib reportó al menos un SAE en comparación con un 30 % en el brazo de ofatumumab (valor p no reportado).

Con respecto a la relevancia de este estudio para la pregunta PICO de interés, es importante destacar lo siguiente:

- Este estudio representa la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia de ibrutinib en pacientes con LLC previamente tratados (i.e. al menos una línea de tratamiento), aunque responde de manera indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen dado que ofatumumab y mejor terapia de soporte no pueden considerarse terapias equivalentes.
- Que, en términos de eficacia, el beneficio ofrecido por ofatumumab era demasiado pobre como para tener una idea completa de cuál es el verdadero beneficio atribuible a ibrutinib.
- Que, además, al considerar que los resultados de beneficio reportados provienen de un análisis interino a los 9.4 meses, y como se sabe la terminación anticipada sobreestima el tamaño del efecto observado, y que, al realizar una estimación de los resultados de haber continuado el estudio, el desenlace SG pierde significancia. Cabe resaltar además que, la SG es la variable de mayor relevancia clínica desde la perspectiva del paciente. En cuanto al desenlace SLP, ibrutinib mostró que prolonga significativamente la SLP, incluso después de realizar el ajuste por terminación anticipada.
- Que en términos de seguridad lo que este estudio demostró es que tanto ibrutinib como ofatumumab se asociaron con tasas muy altas de eventos adversos de cualquier grado de severidad (99 % vs 98 % respectivamente). Los eventos adversos de grado 3 a más, ocurrieron en 57 % en el grupo de ibrutinib vs 47 % en el grupo de ofatumumab y correspondieron mayormente a infecciones. En cuanto a los SAEs ocurrieron en 42 % con ibrutinib vs 30 % con ofatumumab, que son los más severos y que ponen en riesgo la vida y salud física del paciente.

⁹ Definición de SAE de acuerdo a protocolo del RESONATE: Evento adverso fatal, o que pone en peligro la vida; o que requiere hospitalización > 24 horas; o que resulta en discapacidad o incapacidad significativa o persistente; o que resulta en una anomalía congénita; que es un SAE basado en la opinión del investigador.



V. DISCUSION

El presente dictamen expone la evidencia que evalúa la eficacia y seguridad de ibrutinib para el tratamiento de LLC/LLP en pacientes recaídos y refractarios a múltiples líneas de tratamiento. Se han identificado dos GPC (NCCN versión 1.2018; ESMO 2015), dos ETS (NICE 2017; CADTH 2016), dos RS (Puñá A et al y Sorensen S et al), y un ECAs fase III (Byrd JC et al., 2014).

Existen algunas precisiones a tener en cuenta con respecto a los componentes de la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Así, con respecto a la población LLC/LLP previamente tratada, existen dos subpoblaciones que vale la pena diferenciar. Por un lado, están aquellos pacientes LCC/LLP-RR en quienes se considera aceptable el retratamiento con quimioinmunoterapia (i.e. pacientes recaídos luego de tres años después del tratamiento inicial con FCR, pues se ha evidenciado que en ellos el retratamiento con FCR se asocia a una SG a 5 años del 70 %) (Eichhorst et al., 2015); este tipo de pacientes no corresponden a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar. Por otro lado, están los pacientes LCC/LLP-RR en quienes el retratamiento con quimioinmunoterapia no está indicada, ya sea por ser recaídos/refractarios a múltiples tratamientos (i.e. FCR, OFAR, R-CHOP), por la presencia de comorbilidades o por intolerancia a la quimioinmunoterapia, entre otros (IQWiG 2016); este tipo de pacientes, específicamente aquellos recaídos/refractarios a múltiples líneas de tratamiento son los que inspiraron la solicitud a ser resuelta en la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

En cuanto al comparador más apropiado para nuestra pregunta PICO de interés mejor terapia de soporte, considerando que en nuestro contexto no se cuenta con más opciones terapéuticas pasadas las líneas de tratamiento anteriormente mencionadas. Esto se condice con lo planteado por otras agencias de ETS (NICE 2017, IQWiG 2016), en las que la mejor terapia de soporte se consideró como el segundo mejor comparador, sobre todo para aquellos en quienes no están indicadas o no tienen disponibles otras terapias (por ejemplo, idelalisib más rituximab).

Con respecto a la intervención en nuestra pregunta PICO de interés, solo se ha considerado la evidencia que evalúa al ibrutinib como monoterapia, de manera que los estudios donde se evalúan esquemas combinados que incluyen ibrutinib no han sido seleccionados durante la búsqueda de evidencia del presente dictamen. Así, en este dictamen se recogen las recomendaciones y la evidencia respecto al efecto de ibrutinib sobre desenlaces como sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta, eventos adversos y eventos adversos serios, que se consideran desenlaces clínicamente relevantes para los pacientes con LLC/LLP-RR.

A la fecha, no se ha encontrado evidencia respecto a la eficacia y seguridad de ibrutinib en comparación con mejor terapia de soporte en pacientes con LLC/LLP-RR, que corresponde a nuestra pregunta PICO de interés. De hecho, la evidencia incluida en el presente dictamen evalúa la eficacia de ibrutinib en comparación con ofatumumab e indirectamente con idelalisib, ninguno de las cuales se encuentra disponible en el



mercado peruano. A pesar de estas limitaciones, se detalla a continuación porque es considerada por el equipo evaluador del IETSI 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.

En general, las GPC internacionales identificadas (NCCN 2017 y ESMO 2015) presentan recomendaciones consistentes con respecto al uso de ibrutinib en pacientes con LLC/LLP-RR. Así, la NCCN recomienda el uso de ibrutinib para pacientes LLC/LLP-RR y lo considera evidencia categoría 1, lo cual quiere decir que, la evidencia que sustenta la recomendación proviene de ECAs de acuerdo a la metodología propia de la NCCN. Cabe resaltar que, de acuerdo con la GPC NCCN el uso de ibrutinib se debe dar bajo ciertas consideraciones, que no son ejecutables en nuestro país. Por ejemplo, no se realizan en nuestro país pruebas de mutaciones relacionadas a disminución de la eficacia de ibrutinib (i.e. del17p/mutación TP53), ni se encuentran disponibles todos los medicamentos incluidos en las recomendaciones de la GPC NCCN.

Las recomendaciones de la GPC de la ESMO incluyen también una recomendación favorable a ibrutinib, aunque lo recomienda como una alternativa de tratamiento a pacientes con LLC-RR, siempre y cuando la recaída ocurra dentro de los 24 a 36 meses después de recibir quimioinmunoterapia o si la enfermedad no responde al tratamiento de primera línea. Cabe resaltar que la GPC de la ESMO no le atribuye el máximo nivel de fuerza de recomendación a la evidencia proveniente de ensayos clínicos de fase III; y que las otras alternativas de tratamiento consideradas por ESMO no se encuentran disponibles en nuestro Petitorio Farmacológico de EsSalud y/o en el mercado peruano.

Las ETS identificadas (NICE 2017 y CADTH 2016) concluyeron de manera similar con respecto al uso de ibrutinib en pacientes LLC-RR. Así, NICE recomienda ibrutinib como una opción de tratamiento para pacientes con LLC-RR con al menos un tratamiento previo, entre otras indicaciones. La evidencia que sustenta su recomendación proviene del estudio RESONATE (Byrd et al., 2014). Con respecto a dicha evidencia, NICE recalca que ofatumumab no representa el comparador apropiado para evaluar la eficacia de ibrutinib siendo que éste no habría demostrado ser efectivo en una evaluación previa realizada por su grupo. A pesar de ello, NICE refiere que ibrutinib parece ser eficaz con respecto a ofatumumab y a idelalisib más rituximab, y que aun cuando los resultados podrían estar sobrestimados, NICE considera que es probable que la eficacia de ibrutinib se aproxime a lo mostrado en el estudio RESONATE. Adicionalmente, la eficacia observada en el ECA RESONATE se condice con la opinión de expertos consultados por NICE y su experiencia en la práctica clínica. Asimismo, NICE opina que el perfil de toxicidad aceptable, es refrendado por los pacientes involucrados en la evaluación realizada por NICE. No obstante, resulta difícil extrapolar la decisión final de aprobación de NICE a nuestro contexto pues ésta se basa en parte en los resultados de la evaluación de costo-efectividad que se ve ampliamente influenciada por el descuento confidencial realizado por, la empresa Janssen al sistema de salud británico.



La agencia canadiense CADTH concluyó que ibrutinib ofrecía un beneficio clínico neto basado en una mejoría significativa en SLP y en SG a un año comparado con ofatumumab en pacientes con LLC-RR, quienes no eran elegibles para tratamiento con análogos de purina (i.e. fludarabina). La recomendación de CADTH también se sustenta en el estudio RESONATE (Byrd et al., 2014), donde se encontró mejoría en la SLP con ibrutinib en comparación con ofatumumab, independientemente de la presencia de delección 17p, enfermedad *bulky*, estadio avanzado y enfermedad refractaria a análogos de purina. En relación a los eventos adversos, CADTH consideró que son manejables y que los médicos especialistas que tratan esta condición están familiarizados con ellos. Además, CADTH recalca que los otros tratamientos disponibles son generalmente más tóxicos y menos efectivos que ibrutinib. Por lo que, CADTH considera que, en el contexto canadiense, ibrutinib podría ofrecer mejora en la calidad de vida y beneficio clínico en los pacientes LLC-RR. Cabe resaltar que, con respecto a la recomendación final de la CADTH, esta se realiza condicional a la mejora de la costo-efectividad del ibrutinib a un nivel aceptable, es decir, a la reducción de los costos del medicamento por parte del fabricante (descuento confidencial).

En el presente dictamen se incluyeron además dos RS-MA (Pula A et al y Sorensen S et al), aunque responden de manera indirecta a nuestra pregunta PICO de interés. Pula et al., realiza una comparación de los inhibidores de quinasas (i.e. ibrutinib e idelalisib) versus otros tratamientos, y una comparación indirecta entre ibrutinib e idelalisib, que en un contexto ideal sería el comparador más apropiado para evaluar eficacia y seguridad de ibrutinib. En dicha RS-MA se encontró que los inhibidores de quinasas son más eficaces y seguros que sus comparadores, y que al comparar ibrutinib versus idelalisib no hay diferencia entre ambos en cuanto a la eficacia. Esta síntesis de evidencia, aunque indirecta, permitiría suponer que ibrutinib corresponde a una alternativa eficaz y segura para los pacientes LLC-RR. Sorensen S et al., mostró resultados similares realizados mediante métodos de comparación indirecta con idelalisib y además con el tratamiento de elección del médico tratante, concluyendo que ibrutinib parecería tener más tiempo de SG, SLP y mayor TR que los comparadores mencionados.

El ECA fase III RESONATE se ha considerado como la mejor evidencia disponible que responde de manera indirecta para nuestra pregunta PICO de interés, pues usa como comparador a ofatumumab. Dicho estudio fue un ensayo clínico de fase III en el que se encontró que ibrutinib comparado con ofatumumab mejoraba la SG, SLP y TR, pero aumentaba la incidencia de eventos adversos, en los pacientes con LLC previamente tratados. Específicamente, este estudio encontró en el análisis interino realizado a los 9.4 meses que ibrutinib comparado con ofatumumab, en promedio, disminuía el riesgo de progresión o muerte en un ~78% y el riesgo de muerte en ~57%, y aumentaba la tasa de TR parcial en ~39%. Sin embargo, los resultados publicados del estudio deben ser interpretados considerando algunas limitaciones importantes del diseño y análisis del mismo.

Una limitación relevante del ECA RESONATE es que ofatumumab no se considera un comparador apropiado para evaluar la eficacia de ibrutinib. De acuerdo con el ECA



RESONATE, se usó el comparador ofatumumab porque es una opción para pacientes con LLC previamente tratados. Sin embargo, ofatumumab no sería un comparador apropiado para evaluar la eficacia de ibrutinib porque como monoterapia no ha demostrado ser eficaz. La eficacia del ofatumumab fue evaluada en un estudio internacional de un solo brazo, en pacientes con LLC refractarios a fludarabina y alemtuzumab. Los resultados del estudio provienen de un análisis interino planeado, donde la tasa de respuesta fue 58 % (IC 99 % 40 a 74 %), donde sólo se observó un paciente con respuesta completa y el resto alcanzaron respuestas parciales. La mediana de SLP fue de 5.7 meses (IC 95 % 4.5 a 8 meses en los pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab) y la mediana de SG fue de 13.7 meses (IC 95 % 9.4 a no alcanzada). Por lo tanto, ofatumumab es un medicamento cuya eficacia clínica no ha sido demostrada en términos de SG ni SLP, habiendo sido evaluado en un estudio sin brazo comparador.



Por otro lado, los resultados del estudio RESONATE corresponden al resultado de un análisis interino realizado a los 9.4 meses, cuyos resultados llevaron a la terminación anticipada del estudio. Teóricamente, entre las razones por las cuales se termina anticipadamente un estudio se encuentra que los resultados de un análisis interino durante el curso del ECA, muestran que la intervención en evaluación es superior a la intervención control y que el punto de corte predeterminado de eficacia (i.e. *endpoint*) se ha alcanzado (Rawlins 2011). Por lo que, bajo la consideración ética de que los pacientes no deberían estar expuestos a un tratamiento que sea inseguro, inferior o inefectivo, se termina anticipadamente un estudio (N, R, and Bangdiwala 2000). La terminación anticipada de un estudio tiene algunas implicancias importantes para la interpretación de los resultados que serán detalladas a continuación.

Existen algunos aspectos estadísticos de una terminación temprana de ECAs por beneficio, que se deben tener en cuenta. Entre los que se incluyen que con el análisis repetitivo de la información que va registrándose, existe un incremento de la posibilidad de rechazar la hipótesis nula con un valor p menor a 0.05, es decir, incrementa la posibilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas (i.e. Error tipo I), a lo que se le conoce como "desgaste del alfa". Es por ello que para resolver este problema de múltiples comparaciones se han ideado varias "reglas sobre cuando detener un estudio", que proponen valores p más rigurosos para rechazar la hipótesis nula durante los análisis realizados precozmente (i.e. Estrategias de Pocock, Hybittle-Peto, O'Brien-Fleming y Fleming-Harrington-O'Brien). Así, la estrategia para ajustar el nivel de significancia durante el análisis interino del estudio RESONATE fue la de O'Brien-Fleming, de acuerdo con la cual los niveles de significancia se ajustan con cada análisis interino, con valores p estrictos durante los primeros análisis y que van disminuyendo en severidad en los siguientes análisis, cuando los resultados son más confiables (Rawlins 2011). Así, durante un análisis interino pre-planificado del RESONATE, se alcanzó el límite del alfa para proclamar significancia estadística para la eficacia ($p < 0.028$ de dos colas) por lo que el estudio fue terminado anticipadamente a los 9.4 meses.

Terminar anticipadamente un estudio tiene como desventaja principal que el resultado obtenido estadísticamente significativo puede haberse encontrado por azar y pudiera no haberse mantenido en el tiempo si el estudio hubiese continuado. Es decir, se trataría de un resultado falso positivo. Asimismo, como resultado de una terminación temprana, existe la posibilidad de encontrar intervalos de confianza más amplios para el efecto observado del tratamiento que los que se encontrarían si se hubiera permitido continuar. Por lo que, la terminación anticipada temprana tiene mayor posibilidad de resultar en mayor imprecisión del estimado del tamaño del efecto (Rawlins 2011). Así, existe evidencia empírica que respalda que la terminación anticipada de los ECAs por beneficio, conlleva a la sobreestimación de los resultados, como lo reportan Bassler et al., en una exhaustiva revisión sistemática y meta-análisis (Bassler et al. 2010).

En ese sentido, al realizar el análisis crítico del análisis interino del RESONATE reportado por Byrd et al., se tuvo en cuenta que es muy probable que el tamaño del beneficio observado esté sobreestimado por ser un estudio terminado anticipadamente. Por lo que, considerando que en promedio la razón de riesgos relativos en ECAs truncados y ECAs no truncados es de 0.71 (Bassler et al., 2010), para el desenlace SG, un RR estimado del estudio RESONATE¹⁰ a los 9.4 meses de 0.49 (IC 95 % 0.28-0.86; p=0.009; RRR 51 %) (i.e. estudio truncado) estaría asociado con un RR real de 0.69 (IC 95 % 0.43 - 1.03; RRR 31 %) en un estudio no truncado. Es decir, que es altamente probable que, de haber continuado el estudio la reducción del riesgo en supervivencia global observada con el uso de ibrutinib en comparación con ofatumumab hubiera perdido significancia. Esto se condice con lo observado a los 12 meses, donde las tasas de SG fueron de 90 % para ibrutinib comparación con 81 % en el grupo de ofatumumab. Cabe resaltar además que, la SG es la variable de mayor relevancia clínica desde la perspectiva del paciente y la de mayor objetividad, por lo que para el presente dictamen es de mucha importancia.

De manera similar, en relación a la SLP, considerando que en promedio la razón de riesgos relativos en ECAs truncados y ECAs no truncados es de 0.71 (Bassler et al., 2010), un RR de 0.32 (IC 95 % 0.23-0.44; p<0.0001; RRR 68 %) estimado del estudio RESONATE¹¹ a los 9.4 meses (i.e. estudio truncado) estaría asociado con un RR real de 0.45 (IC 95 % 0.35 – 0.57; RRR 55 %) en un estudio no truncado. Es decir, que permanecería siendo clínicamente significativo. Con respecto a la validez de la SLP como desenlace subrogado de SG, en un estudio basado en ensayos clínicos, mostró que existe correlación entre la mediana de SLP y la mediana de SG en pacientes con LLC en segunda o más líneas de tratamiento (coeficiente de correlación de Spearman 0.813; p<0.001) (Beauchemin et al., 2015). Sin embargo, este análisis sólo se realizó a nivel de ensayos clínicos y la fuerza de correlación es menor a 0.85 que corresponde al límite inferior del intervalo de confianza para ser considerado como desenlace subrogado válido de acuerdo a la metodología de validación de desenlaces subrogados del IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2011), por lo que la SLP no

¹⁰ Estimado crudo realizado por IETSI usando STATA 12.

¹¹ Estimado crudo realizado por IETSI usando STATA 12.

podría ser considerada como una variable subrogada válida de la SG en pacientes con LLC.

Otra limitación de una terminación temprana es que la información recaudada es insuficiente para explorar los beneficios y riesgos de una intervención en grupos específicos de participantes (Rawlins 2011) y a largo plazo. En ese sentido, otra limitación del estudio RESONATE es que el tiempo de seguimiento es corto considerando que la LLC/LLP es una condición crónica e indolente. De manera, que aún quedan brechas de conocimiento sobre los efectos del uso de ibrutinib a largo plazo; las alternativas de tratamiento en caso de fracaso al tratamiento con ibrutinib; los efectos de suspensión del tratamiento y costo efectividad de ibrutinib considerando que es un tratamiento prolongado con un elevado costo. Así, por ejemplo, ECAs han reportado de que aproximadamente el 26 % de pacientes discontinúa ibrutinib, mayormente por falla al tratamiento (Jain et al., 2015). Ante ese escenario de falla a ibrutinib, de acuerdo con lo recomendado internacionalmente, la transición a la siguiente línea de tratamiento (i.e. un antagonista BCL2), debe realizarse lo antes posible, dado que, cuando se suspende ibrutinib puede desarrollarse un cuadro de progresión acelerada de la enfermedad. Así, queda mucho por estudiar en relación con ibrutinib. En ese sentido, actualmente hay por lo menos seis ECAs en curso en la población de interés del dictamen, donde se abordan las brechas mencionadas.

En cuanto a la seguridad, se observaron eventos adversos de cualquier grado de severidad en el 99 % de los pacientes en el grupo de ibrutinib y en el 98 % en el grupo ofatumumab, siendo las infecciones las más frecuentes. A pesar de ello, no se encontraron mayores diferencias en las tasas de interrupciones del tratamiento por eventos adversos en los grupos ibrutinib y ofatumumab (4 % vs 4 %) ni en la ocurrencia de eventos fatales (5 % vs 4 %). En cuanto a los eventos adversos grado de severidad 3-4 fueron observados en el 57 % de los pacientes del grupo ibrutinib y en el 47 % en el grupo ofatumumab, correspondiendo principalmente a infecciones en general (24 % vs 22 %, respectivamente) las más frecuentes. En relación a los eventos adversos serios, el 42 % de los pacientes en el brazo de ibrutinib reportó al menos un SAE en comparación con un 30 % en el brazo de ofatumumab (valor p no reportado), que son los más severos y que ponen en riesgo la vida y salud física del paciente.

Cabe resaltar que existen algunas consideraciones sobre el uso de ibrutinib que debemos tener en cuenta para la implementación del uso de ibrutinib. Por ejemplo, como se ha mencionado previamente, el uso de ibrutinib deber darse por tiempo indeterminado (i.e. hasta que el paciente presente progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable). Lo cual representa un costo elevado de tratamiento para la institución dado que el costo del medicamento es muy alto (i.e. costo anual estimado de tratamiento con ibrutinib sería de S/ 278,896.5 por paciente, sin considerar gastos asociados a procedimientos médicos). Es por ello, que, en países como el Reino Unido y Canadá, el uso de ibrutinib sólo resulta costo-efectivo y acorde con su disposición a pagar, después que la compañía fabricante le realiza un descuento confidencial. Al ser



un descuento confidencial, los resultados de las evaluaciones económicas de estas ETS no resultan transferibles ni interpretables para nuestro contexto.

Por lo tanto, existe incertidumbre con respecto a los beneficios a largo plazo por la inmadurez de la evidencia, aunado al alto costo del tratamiento con ibrutinib, resalta la gran importancia de realizar una evaluación fármaco económica que permita estimar la costo-efectividad del uso de ibrutinib para el tratamiento de pacientes LLC/LLP-RR. Dado que con la información existente a la fecha no se puede tener mayor certeza que el uso de ibrutinib en dichos pacientes maximiza los beneficios en salud, y que el financiamiento de este medicamento representa un uso eficiente de los recursos de EsSalud. Es decir, que minimiza el costo de oportunidad, que implica que el uso de recursos usados para financiar ibrutinib deberían ser mayores que los beneficios en salud perdidos al no financiar otras intervenciones desplazadas. Asimismo, ante la falta de evidencia con respecto a la seguridad del uso de ibrutinib a largo plazo, se hace necesario un estudio de farmacovigilancia activa en nuestro contexto.

En resumen, en la presente evaluación se ha encontrado que en general las GPC y ETS elaboradas por agencias internacionales recomiendan ibrutinib en pacientes LLC/LLP-RR que han recibido múltiples líneas de tratamiento, y por lo tanto no son tributarios a re-tratamiento con quimioinmunoterapia (NCCN 2017, ESMO 2015, NICE 2017, CADHT 2016). Todos estos documentos basan sus recomendaciones y conclusiones en la evidencia proveniente de un único ECA fase III, el estudio RESONATE, en donde se observa beneficio clínico en términos de SG y SLP. Sin embargo, el estudio RESONATE tiene algunas limitaciones importantes que hace que aún se tenga incertidumbre acerca del beneficio neto de ibrutinib, especialmente a largo plazo. Además, el RESONATE presenta datos que plantea dudas acerca de la seguridad del ibrutinib, ya que se encontró que hay un mayor riesgo de generar eventos adversos serios, que son los más severos y que ponen en riesgo la vida y salud física del paciente. A ello, se suma el alto costo del medicamento lo que en general genera un amplio margen de incertidumbre acerca de la maximización de beneficios que puede ofrecer un sistema de salud. Sin embargo, en el contexto en el que se está proponiendo el uso de ibrutinib, los pacientes no disponen de mayores alternativas terapéuticas pues ya fallaron a múltiples terapias disponibles en EsSalud. Es así que, los casos índices que inspiraron la presente solicitud han recibido al menos dos líneas de quimioterapia, que incluyen al menos una quimioinmunoterapia basada en fludarabina (i.e. preguntas PICO de la solicitud). Además, Ibrutinib ha mostrado lograr mayor probabilidad de sobrevida al año, lo cual es una meta clínica pues involucra un desenlace de alta relevancia desde la perspectiva del paciente.



VI. CONCLUSIONES

- A la fecha no se disponen de evidencia directa que sustente el uso de ibrutinib como una alternativa más eficaz y segura comparado con mejor terapia de soporte como tratamiento de los pacientes con diagnóstico de LLC-RR. Pues, en los estudios publicados hasta la fecha, ibrutinib no ha sido comparado de manera directa utilizando un comparador apropiado en pacientes con LLC/LLP-RR. Así, la evidencia incluida en el presente dictamen evalúa la eficacia de ibrutinib en comparación con ofatumumab e indirectamente con idelalisib, ninguno de las cuales se encuentra disponible en el mercado peruano. A pesar de estas limitaciones, se detalla a continuación por ser considerada por el grupo evaluador del IETSI 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.
- Se encontró que las GPC de NCCN y ESMO recomiendan el uso de ibrutinib para pacientes LCC/LLP-RR. Por su parte, NICE también recomienda el uso de ibrutinib para pacientes con LLC-RR con al menos un tratamiento previo, sin embargo, cabe resaltar que lo hace condicional a un descuento confidencial por parte del fabricante. Asimismo, CADTH considera que, en el contexto canadiense, ibrutinib podría ofrecer mejora en la calidad de vida y beneficio clínico en los pacientes LLC-RR. Sin embargo, su recomendación final se realiza también, condicional a la mejora de los costos del tratamiento en busca de optimizar la costo-efectividad del ibrutinib a un nivel aceptable. Todos estos documentos basan sus recomendaciones en la evidencia generada en el ensayo clínico fase III, el RESONATE.
- Por su parte, dos RS-Mas, que son comparaciones indirectas con otros medicamentos disponibles en mercados internacionales encontraron que al comparar indirectamente ibrutinib versus idelalisib y otros tratamientos recomendados por GPC mostró resultados similares o mejores a éstos. Estas RS-MAs también basaron sus hallazgos en el ECA RESONATE.
- La evidencia indirecta que apoya el uso de ibrutinib en pacientes con LLC/LLP-RR proviene del ECA fase III RESONATE. Los resultados de dicho estudio sugerirían que ibrutinib comparado con ofatumumab mejora la sobrevida global (SG), sobrevida libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta al tratamiento (TR), pero aumentaba la incidencia de eventos adversos en los pacientes con LLC previamente tratados. Sin embargo, este estudio no responde a la pregunta de interés de este dictamen de manera directa dado que ofatumumab no es un comparador apropiado para nuestra pregunta PICO.



- Una limitación relevante del ECA RESONATE es que ofatumumab no se considera un comparador apropiado para evaluar la eficacia de ibrutinib pues su eficacia clínica como monoterapia no ha sido demostrada en términos de SG ni SLP, habiendo sido evaluado en un estudio de un solo brazo (i.e. sin brazo comparador). Otra limitación del estudio RESONATE es que el tiempo de seguimiento es corto considerando que la LLC/LLP es una condición crónica e indolente.
- Así, hay incertidumbre en cuanto a los efectos a largo plazo de ibrutinib, en términos de eficacia y seguridad. Esto, especialmente, en relación a los eventos adversos serios, el 42 % de los pacientes en el brazo de Ibrutinib reportó al menos un SAE en comparación con un 30 % en el brazo de ofatumumab (valor p no reportado), que son los más severos y que ponen en riesgo la vida y salud física del paciente.
- Así, en general, las GPC y ETS elaboradas por agencias internacionales recomiendan ibrutinib en pacientes LLC-RR, basados en un único ECA fase III, el estudio RESONATE, en donde se observa beneficio clínico en términos de SG y SLP. Sin embargo, el estudio RESONATE tiene algunas limitaciones importantes que hace que aún se tenga incertidumbre acerca del beneficio neto de ibrutinib, especialmente a largo plazo. Además, el RESONATE presenta datos que plantea dudas acerca de la seguridad del ibrutinib. A ello, se suma el alto costo del medicamento lo que en general genera un amplio margen de incertidumbre acerca de la maximización de beneficios que puede ofrecer un sistema de salud. Sin embargo, en el contexto en el que se está proponiendo el uso de ibrutinib, los pacientes no disponen de mayores alternativas terapéuticas puesto que ya fallaron a múltiples terapias disponibles en EsSalud (i.e. como en los casos índice que inspiraron la presente solicitud que han recibido al menos dos líneas de quimioterapia, incluyendo una línea de quimioinmunoterapia a base de fludarabina). Además, ibrutinib ha mostrado lograr mayor probabilidad de sobrevivida al año, lo cual es una meta clínica pues involucra un desenlace de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, y no se disponen de mayores alternativas terapéuticas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI aprueba el uso de ibrutinib en pacientes con LLC/LLP refractario o recaídos luego de dos líneas de tratamiento de quimioterapia y, incluyendo al menos una línea de quimioinmunoterapia a base de fludarabina; según lo establecido en el Anexo 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 01 año, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante farmacovigilancia activa, a



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 058-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE IBRUTINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA/ LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS
PEQUEÑAS EN PACIENTES RECAÍDOS Y REFRACTARIOS A MÚLTIPLES LÍNEAS DE TRATAMIENTO

nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo y a un análisis de farmacoeconomía.



VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere realizar un seguimiento a los pacientes en tratamiento y registrar los datos sobre posibles eventos adversos y respuesta al tratamiento de acuerdo a lo estipulado en el Anexo N°1.

Actualizar el presente dictamen ante la publicación de nuevas evidencias científicas generadas a partir de ensayos clínicos de fase III que evalúen la eficacia y seguridad de ibrutinib.

Se recomienda realizar una evaluación fármaco económica que permita estimar la costo-efectividad del uso de ibrutinib para el tratamiento de pacientes LLC/LLP-RR.

Se recomienda realizar un estudio de farmacovigilancia activa y realizar un seguimiento a los reportes internacionales de farmacovigilancia con respecto al uso de ibrutinib.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Badoux, Xavier C., Michael J. Keating, Xuemei Wang, Susan M. O'Brien, Alessandra Ferrajoli, Stefan Faderl, Jan Burger, et al. 2011. "Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Chemoimmunotherapy Is Highly Effective Treatment for Relapsed Patients with CLL." *Blood* 117 (11):3016–24. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-304683>.

Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M. Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, et al. 2010. "Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-Regression Analysis." *JAMA* 303 (12):1180–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>.

Beauchemin, C., J. B. Johnston, M. È Lapierre, F. Aissa, and J. Lachaine. 2015. "Relationship between Progression-Free Survival and Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Literature-Based Analysis." *Current Oncology (Toronto, Ont.)* 22 (3):e148-156. <https://doi.org/10.3747/co.22.2119>.

Beltran, Brady, Domingo Morales, Pilar Quiñones, R. Salas, and Antonio A. 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 (11):4419–4419.

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

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>.

Byrd, John C., Richard R. Furman, Steven E. Coutre, Ian W. Flinn, Jan A. Burger, Kristie A. Blum, Barbara Grant, et al. 2013. "Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia." *The New England Journal of Medicine* 369 (1):32–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215637>.

Chanan-Khan, Asher, Paula Cramer, Fatih Demirkan, Graeme Fraser, Rodrigo Santucci Silva, Sebastian Grosicki, Aleksander Pristupa, Ann Janssens, Jiri Mayer, Nancy L Bartlett, Marie-Sarah Dilhuydy, Halyna Pylypenko, Javier Loscertales, Abraham Avigdor, Simon Rule, Diego Villa, Olga Samoilova, Panagiots Panagiotidis, Andre Goy, Anthony Mato, Miguel A Pavlovsky, Claes Karlsson, Michelle Mahler, Mariya Salman, Steven Sun, Charles Phelps, Sriram Balasubramanian, Angela Howes, and Michael Hallek.



2016. "Ibrutinib Combined with Bendamustine and Rituximab Compared with Placebo, Bendamustine, and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia or Small Lymphocytic Lymphoma (HELIOS): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study." *The Lancet Oncology* 17 (2):200–211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9).



Chanan-Khan, Asher, Paula Cramer, Fatih Demirkan, Graeme Fraser, Rodrigo Santucci Silva, Sebastian Grosicki, Aleksander Pristupa, Ann Janssens, Jiri Mayer, Nancy L. Bartlett, Marie-Sarah Dilhuydy, Halyna Pylypenko, Javier Loscertales, Abraham Avigdor, Simon Rule, Diego Villa, Olga Samoilova, Panagiots Panagiotidis, Andre Goy, Anthony Mato, Miguel A. Pavlovsky, Claes Karlsson, Michelle Mahler, Mariya Salman, Steven Sun, Charles Phelps, Sriram Balasubramanian, Angela Howes, Michael Hallek, et al. 2016. "Ibrutinib Combined with Bendamustine and Rituximab Compared with Placebo, Bendamustine, and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia or Small Lymphocytic Lymphoma (HELIOS): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study." *The Lancet Oncology* 17 (2):200–211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9).



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. Accessed October 13, 2017. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.

"Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2018." n.d. Accessed October 13, 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf.

Diels, J., and S. van Sanden. 2015. "Bayesian Network Meta-Analysis To Assess Relative Efficacy Of Ibrutinib Versus Idelalisib+Ofatumumab And Physician's Choice In Relapsed/Refractory CLL Patients." *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 18 (7):A432. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.1032>.

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

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).

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>.



"Ibrutinib for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia and Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia with 17p Deletion or TP53 Mutation | Guidance and Guidelines | NICE." n.d. Accessed May 23, 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/chapter/1-Recommendations>.



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



"IQWiG- Ibrutinib - Extract of Dossier Assessment." n.d. Accessed October 17, 2017. https://www.iqwig.de/download/A16-04_Ibrutinib_Extract-of-dossier-assessment.pdf.

Jain, Preetesh, Michael Keating, William Wierda, Zeev Estrov, Alessandra Ferrajoli, Nitin Jain, Binsah George, et al. 2015. "Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia after Discontinuing Ibrutinib." *Blood* 125 (13):2062–67. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-603670>.

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

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

N, Muñoz, Sergio R, and Shrikant I. Bangdiwala. 2000. "Análisis Interino En Ensayos Clínicos: Una Guía Metodológica." *Revista Médica de Chile* 128 (8):935–41. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872000000800014>.

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).

O'Brien, Susan M., Richard R. Furman, Steven E. Coutre, Ian W. Flinn, Jan Burger, Kristie Blum, Jeff Sharman, et al. 2016. "Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia." *Blood* 128 (22):233–233.

Perry, Anamarija M., Jacques Diebold, Bharat N. Nathwani, Kenneth A. MacLennan, Hans K. Müller-Hermelink, Martin Bast, Eugene Boilesen, James O. Armitage, and Dennis D. Weisenburger. 2016. "Non-Hodgkin Lymphoma in the Developing World: Review of 4539 Cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project." *Haematologica* 101 (10):1244–50. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.148809>.

Puła, Anna, Konrad Stawiski, Marcin Braun, Elżbieta Iskierka-Jażdzewska, and Tadeusz Robak. 2017. "Efficacy and Safety of B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitors in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials." *Leukemia & Lymphoma*, September, 1–11. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1375101>.

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 (March):28. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0257-2>.

Rawlins, Michael D. 2011. *Therapeutics, Evidence and Decision-Making*. CRC Press.

Robak, Tadeusz, Anna Dmoszynska, Philippe Solal-Céligny, Krzysztof Warzocha, Javier Loscertales, John Catalano, Boris V. Afanasiev, et al. 2010. "Rituximab plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared with Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (10):1756–65. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.4556>.

Sorensen, Sonja, Mark Wildgust, Nishan Sengupta, Cristina Trambitas, Joris Diels, Suzy van Sanden, Yingxin Xu, and Emily Dorman. 2017. "Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia." *Clinical Therapeutics* 39 (1):178–189.e5. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.12.001>.



Swerdlow, SH, E Campo, and NL Harris. 2017. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition*. Vol. 2. <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=24002>.

Tsimberidou, Apostolia M., Sijin Wen, Susan O'Brien, Peter McLaughlin, William G. Wierda, Alessandra Ferrajoli, Stefan Faderl, 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: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (29):4648–56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.4508>.

Tsimberidou, Apostolia M., William G. Wierda, William Plunkett, Razelle Kurzrock, Susan O'Brien, Sijin Wen, Alessandra Ferrajoli, et al. 2008. "Phase I-II Study of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Combination Therapy in Patients with Richter's Syndrome or Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (2):196–203. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8513>.

Tsimberidou, Apostolia M., William G. Wierda, Sijin Wen, William Plunkett, Susan O'Brien, Thomas J. Kipps, Jeffrey A. Jones, et al. 2013. "Phase I-II Clinical Trial of Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab Therapy in Aggressive Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Richter Syndrome." *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 13 (5):568–74. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2013.03.012>.



IX. ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir ibrutinib 420 mg debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes LLC/LLP-RR, con antecedente de haber recibido tratamiento previo con dos líneas de quimioterapia, incluyendo al menos una línea de quimioinmunoterapia a base de fludarabina
Grupo etario	Adultos (≥18 años).
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	1 año.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>El médico solicitante* deberá acreditar los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de LLC/LLP documentado en Historia clínica por médico especialista. • Enfermedad clínicamente activa. • Binet o Rai de alto riesgo. • ECOG 0 a 1. • Que no esté recibiendo warfarina, a menos que reciba control por especialista hematólogos. • Sin transformación a linfoma de alto grado o Sd de Richter. • No uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3a. • Conteo absoluto de neutrófilos de por lo menos 750 células por microlitro, a menos que reciba seguimiento cercano por especialista hematólogo. • Conteo de plaquetas de por lo menos 30,000 células por microlitro, a menos que reciba seguimiento cercano por especialista hematólogo. • Sin insuficiencia hepática moderada a severa (esto es, CHILD B y C). • No insuficiencia renal severa (Depuración de Creatinina <25mL/min) o pacientes en diálisis.



DICTAMEN 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



<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo. • Examen físico incluyendo identificación de linfadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia • Peso • Función hepato-renal
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo. • Examen físico incluyendo identificación de linfadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia. • Peso. • Eventos adversos en general. • Eventos adversos serios (esto es, evento adverso fatal, o que pone en peligro la vida; o que requiere hospitalización > 24 horas; o que resulta en discapacidad o incapacidad significativa o persistente; o que resulta en una anomalía congénita; que es un SAE basado en la opinión del médico tratante). • Función hepato-renal.