



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 010-DETS-IETSI-2020 EFICACIA Y SEGURIDAD DE OBINUTUZUMAB MÁS CLORAMBUCIL EN PACIENTES ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO QUE NO SON TRIBUTARIOS A FLUDARABINA



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Octubre, 2020



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
5. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe- Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Celina Herrera Cunti – Médica Especialista en Hematología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS



Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de obinutuzumab más clorambucil en pacientes adultos mayores de 65 años con leucemia linfocítica crónica sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios a fludarabina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 010-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú, 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

C	Clorambucil
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LLC	Leucemia linfocítica crónica
MA	Meta-análisis
NCCN	National Institute for Health and Care Excellence
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia
O + C	Obinutuzumab con clorambucil
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
R + C	Rituximab con clorambucil
RS	Revisiones sistemáticas
RR	Riesgo relativo
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TRO	Tasa de respuesta objetivo



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	9
A. ANTECEDENTES.....	9
B. ASPECTOS GENERALES.....	11
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OBINUTUZUMAB	12
III. METODOLOGÍA	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	15
IV. RESULTADOS	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	18
II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	22
III. ENSAYOS CLÍNICOS.....	25
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIONES	35
VII. RECOMENDACIONES	37
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	41



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia caracterizada por una acumulación progresiva de linfocitos B monoclonales en sangre periférica. Constituye la leucemia más común en adultos en los países occidentales (edad media para el diagnóstico de 70 años), y representa el 25 % al 30 % de todas las leucemias. Aproximadamente, la mediana de supervivencia global (SG) es de 10 años y la tasa de SG del 80 %. El inicio del tratamiento del paciente con LLC depende de la progresión y del estado general de salud del individuo, iniciándose terapia bajo criterios específicos.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud dispone de fludarabina, clorambucil y rituximab para el tratamiento sistémico de primera línea de los pacientes mayores de 65 años con LLC que cuentan con indicación de inicio de tratamiento sistémico. No obstante, fludarabina cuenta con contraindicaciones de uso en su inserto, entre los que se listan: la hipersensibilidad al principio activo o excipientes, enfermedad renal crónica avanzada, anemia hemolítica descompensada, y la lactancia. En ese sentido, en los pacientes que no son tributarios al tratamiento con fludarabina, en EsSalud se opta por el uso de rituximab (R) asociado a clorambucil (C) (R + C). No obstante, los especialistas han sugerido la evaluación de uso de obinutuzumab (O) asociado a clorambucil (O + C), bajo la hipótesis de que éste tendría un mejor perfil de eficacia y seguridad que (R + C), como tratamiento sistémico de primera línea en la población de pacientes mayores de 65 años con LLC que no son tributarios de fludarabina.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue la evaluación de la eficacia y seguridad de (O + C), en comparación con (R + C), en pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios a fludarabina.
- Luego de una búsqueda sistemática de la literatura científica, actualizada a agosto del 2020, se logró identificar cinco documentos: dos guías de práctica clínica (GPC) de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de Estados Unidos y de la European Society for Medical Oncology (ESMO) de Europa; dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) elaboradas por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido y la pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) de Canadá; y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3 denominado CLL11.
- Los panelistas de las GPC de NCCN y ESMO recomiendan, en general, el uso de (O + C) y (R + C) como alternativas terapéuticas para la población de pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo



sin las mutaciones delección 17p [del(17p)] o TP53, basados en los resultados del ECA CLL11. El panel de la GPC de la NCCN estableció como tratamiento de preferencia el uso de (O + C). Si bien esta población no corresponde exactamente a la población de pacientes que no son tributarios a fludarabina, planteada en la pregunta PICO, esta recomendación incluye a la población de interés del presente dictamen preliminar. Ambos paneles basaron sus recomendaciones en los beneficios que a su criterio se habría evidenciado con (O + C) y (R + C) en el desenlace de sobrevida libre de progresión (SLP) en los resultados preliminares del ECA CLL11. Cabe indicar que la exclusión de la población con las mutaciones del(17p) o TP53 proviene de un análisis por subgrupos del ECA CLL11 que no fueron pre-especificados en el protocolo. Al ser resultados preliminares, estos deben verificarse en estudios más amplios.



- Los comités elaboradores de las ETS de NICE y pCODR recomendaron el uso de (O + C) en pacientes adultos con LLC sin tratamiento sistémico previo que no pueden recibir terapias basadas en fludarabina. Esta población que abarca a la de interés del presente dictamen preliminar (pacientes adultos mayores de 65 años). El comité de NICE indicó que, (O + C), en comparación con (R + C), es un tratamiento costo-efectivo para el sistema de salud inglés, al indicar un beneficio en la SLP en el ECA CLL11. Mientras tanto, el comité de pCODR, luego de señalar que los resultados preliminares del ECA CLL11 no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces de SG y calidad de vida entre (O + C) y (R + C) en la población de interés, terminaron por aprobar (O + C) por los beneficios mostrados en los desenlaces de SG y SLP al compararlo con clorambucil (C) en monoterapia, un esquema de tratamiento que no es parte de la evaluación del presente dictamen. En consecuencia, las recomendaciones de las ETS mencionadas deben interpretarse según el contexto sanitario para el que fueron propuestas; los cuales son diferentes al contexto de EsSalud.



- El ECA CLL11 es un estudio de fase 3, multicéntrico, de etiqueta abierta, de grupos paralelos, que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de (O + C) vs. (R + C) vs. C en monoterapia, en pacientes adultos con LLC sin tratamiento sistémico previo. Los resultados finales, en la población total del estudio, luego de una mediana de seguimiento de 59.4 meses fueron: hazard ratio (HR) de SG de 0.76 (intervalo de confianza [IC] 95 % 0.60 – 0.97, p = 0.0245), entre los grupos (O + C) y (R + C), la mediana de SG fue “no alcanzada” (IC 95 % 74.6 – NA) para el grupo (O + C), y fue 73.1 meses (IC 95 % 60.8 – NA) para el grupo (R + C). Los autores indicaron que no hubo deterioro significativo en las escalas de calidad de vida en ninguno de los brazos de estudio; ni durante, ni después de los tratamientos asignados. La evaluación de los eventos adversos (EA) mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (O + C) y (R + C), desfavorables para el grupo



(O + C), respecto a los EA totales (89.8 % vs. 84.5 %; $p = 0.02$), los EA de grado 3 a 5 (o severos, 70.6 % vs. 53.6 %; $p < 0.001$), y los EA serios (45 % vs. 37.6 %; $p = 0.0304$).

- Es menester considerar las amenazas a la validez interna del ECA CLL11 que limitan la interpretación de sus resultados. En primer lugar, el diseño de etiqueta abierta introduce riesgo de sesgo de realización y de detección en los desenlaces de eficacia y seguridad. Esto porque, al conocer el tratamiento que están recibiendo los pacientes, los participantes asignados al grupo (O + C) pudieron recibir cuidados y tratamientos diferenciados que mejorasen los desenlaces evaluados, o atenciones más frecuentes para facilitar su detección, aunque no se cuenta con información para esclarecerlo. Además, los hallazgos de eficacia y seguridad tienen un alto grado de incertidumbre porque se evidenció una alta frecuencia de uso de terapias subsecuentes en los grupos (O + C) (23 %) y (R + C) (35 %), cuya elección quedó a criterio del investigador, con lo cual se desconoce si las diferencias mostradas en los resultados finales son directamente consecuencia de las intervenciones en evaluación.



- Es importante señalar que antes que los resultados finales del ECA CLL11 fuesen publicados en la página web del portal clinicaltrials.gov (Hoffman-LaRoche 2018), se llevaron a cabo cuatro análisis interinos y múltiples comparaciones entre los grupos de intervención (O + C) vs. C en monoterapia, (R + C) vs. C en monoterapia, y (O + C) vs. (R + C), ésta última de interés para el presente dictamen). De acuerdo con lo descrito en el protocolo del estudio, el valor del alfa (probabilidad de cometer error tipo I) para el desenlace de SG no fue ajustado por la multiplicidad de comparaciones. Considerando que el desenlace de SG fue evaluado en cinco pruebas de hipótesis (tres en los análisis interinos llevados a cabo en julio del 2012, agosto del 2012 y mayo del 2013, una vez más en una carta al editor [Goede et al. 2015] y una última vez en los resultados publicados en la página web del portal clinicaltrials.gov), el Equipo Técnico del IETSI estimó que el alfa de dos colas corregido (usando la metodología de Bonferroni) es de 0.01 (0.05/5). En ese sentido, el HR de SG entre los grupos de tratamiento (O + C) y (R + C) (HR = 0.76, $p = 0.0245$) no sería estadísticamente significativo.



- La evidencia científica disponible sugiere que el balance riesgo-beneficio sería desfavorable para el uso de (O + C), en comparación con (R + C), en la población de interés del presente dictamen preliminar. Los resultados del ECA CLL11 disponibles a la fecha, no mostraron un beneficio neto consistente con (O + C), en comparación con (R + C), en los desenlaces de alta relevancia clínica como SG y calidad de vida, en la población total del estudio. Mientras que, la evaluación de los EA mostró un peor perfil de seguridad con (O + C), en comparación con (R + C), en la población total del estudio.



- En consecuencia, con base a la evidencia disponible, no es posible realizar una recomendación técnica favorable para (O + C) en la población de interés del presente dictamen. Además del balance riesgo-beneficio, que impresiona desfavorable en la población de interés del presente dictamen, las GPC internacionales vigentes recomiendan el uso de (R + C), un esquema actualmente disponible en EsSalud, como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos mayores de 65 años con LLC que no son tributarios de fludarabina. Finalmente, siendo que (O + C) es un esquema de alto costo, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con en el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de obinutuzumab más clorambucil en pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios de fludarabina.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de obinutuzumab más clorambucil (O + C) en comparación con rituximab más clorambucil (R + C) en pacientes adultos mayores de 65 años con leucemia linfocítica crónica (LLC) sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios a fludarabina. Así, el Dr. José Untama Flores, médico especialista en hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico obinutuzumab, según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Pacientes mayores de 65 años (ECOG 2 o menos) con Leucemia Linfocítica Crónica con indicación de inicio de tratamiento, no tributarios de uso de fludarabina por comorbilidades y/o fragilidad
I	Obinutuzumab 1000 mg EV en días 1, 8 y 15 de primer ciclo, y en día 2 a 6 Clorambucil 0.5 mg/kg en días 1 y 15 de cada ciclo
C	Rituximab + clorambucil
O	Tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión, sobrevida global (median <i>overall survival</i>)

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO; se llevó a cabo una reunión técnica con la participación de la médica hematóloga, Dra. Celina Herrera Cunti, del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. En dicha reunión se formuló la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiro la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. La precisión de la pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática.

Es de notar que para la elaboración de la pregunta PICO final, el Equipo Técnico del IETSI prioriza los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente por sobre los desenlaces subrogados. Para el caso específico de la presente evaluación, se priorizaron desenlaces como sobrevida global (SG), calidad de vida, y eventos adversos (EA) en la pregunta PICO final. No se incluyeron los desenlaces subrogados de tasa de respuesta objetivo (TRO) y sobrevida libre de progresión (SLP), los cuales fueron propuestos por el médico solicitante, dado que, en diversos dictámenes



preliminares previos, el IETSI ha argumentado que, para la evaluación de desenlaces subrogados o intermedios de enfermedades avanzadas o metastásicas, éstos deben contar con evidencia científica que soporte su capacidad predictiva de desenlaces de relevancia clínica para el paciente. En otras palabras, se recomienda que exista evidencia que demuestre que la SLP o la TRO sean capaces de predecir los resultados de SG y calidad de vida; o que se definan los escenarios clínicos en donde existiría una correlación entre la SLP o la TRO y los desenlaces de alta relevancia clínica; tales como la SG y la calidad de vida, en un grupo específico de pacientes (FDA 2015). Con respecto al tratamiento de primera línea en los pacientes con LLC, no se cuenta con evidencia científica que haya determinado la validez de la SLP o la TRO como desenlaces subrogados válidos de desenlaces clínicos¹ como la SG y la calidad de vida (Kim and Prasad 2016). Aunque se cuenta con el estudio de Beauchemin et al., (2015), el cual tuvo como objetivo evaluar la correlación entre las medianas de SLP o del tiempo para la progresión y la mediana de SG en pacientes con LLC, sugiriendo que la SLP sería un desenlace subrogado adecuado para predecir el efecto del tratamiento de segunda línea en adelante en los pacientes con LLC, dichos resultados no pueden ser tomados en cuenta para términos del presente dictamen preliminar. Esto porque sus evaluaciones no se aplicaron en un contexto de tratamiento de primera línea, tal como se planteó en la solicitud de evaluación, y tampoco cumplen con los criterios sugeridos por IQWiG para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG. Uno de estos criterios es una fuerte correlación entre SLP y SG (límite inferior del intervalo de confianza [IC] 95 % ≥ 0.85) tanto a nivel individual (correlación de los datos evaluados por cada paciente) como de ensayo clínico (correlación de los datos agrupados evaluados por cada estudio) (Beauchemin et al. 2015). No se ha encontrado ninguna evidencia relacionada al uso de la TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida para los tratamientos de primera línea de los pacientes con LLC². Por todo lo expuesto, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:



Pregunta PICO validada con especialista



P	Paciente adulto mayor de 65 años con leucemia linfocítica crónica, sin tratamiento sistémico previo, no tributario a tratamiento con fludarabina
I	Obinutuzumab + clorambucil
C	Rituximab + clorambucil

¹ No se encontró evidencia que permita evaluar si se cumplen los criterios sugeridos por *The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare* (IQWiG) para validar a la SLP o TRO como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, lo que requiere de una fuerte correlación (límite inferior del IC 95% ≥ 0.85) tanto a nivel individual como de ensayo clínico.

² Para determinar la validez de los desenlaces SLP y TRO como subrogados válidos de los desenlaces de alta relevancia clínica como SG y calidad de vida, se llevó a cabo una búsqueda adicional de la literatura científica en PubMed, la cual está disponible en la sección de Material Suplementario (tabla 1).



O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos
---	---

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales y epidemiológicos de la LLC han sido abordados ampliamente en dictámenes preliminares previos (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, y Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020). Brevemente, la LLC es una neoplasia de células B maduras caracterizada por una acumulación progresiva de linfocitos B monoclonales en la sangre periférica (Scarfo, Ferreri, and Ghia 2016). La LLC es la leucemia más común en adultos en los países occidentales, y representa entre el 25 % y 30 % de todas las leucemias (Siegel, Miller, and Jemal 2019). La LLC es más común en varones, especialmente en adultos mayores, con una edad media al momento del diagnóstico de aproximadamente 70 años (Hernandez, Land, and McKenna 1995, Smith et al. 2011). La mediana de supervivencia de la LLC es aproximadamente de 10 años y la tasa de SG a los cinco años es del 80 %. Ambas se reducen progresivamente en los pacientes mayores de 75 años de edad (Pulte et al. 2016).



En general, no todos los pacientes con LLC requieren tratamiento al momento del diagnóstico, por lo que el abordaje terapéutico depende de la progresión y del estado general de salud del individuo, existiendo criterios específicos para indicar el inicio del tratamiento sistémico³ (Hallek et al. 2018). Además, es conocido que los pacientes mayores de 65 años con LLC presentan una mayor proporción de comorbilidades (e. g. la enfermedad renal crónica); las cuales dificultan la elección del tratamiento. Al respecto, este grupo de pacientes mayores de 65 años requieren de un seguimiento más cercano, así como el uso de medicamentos con adecuado perfil de seguridad. En ese sentido, se plantea que los pacientes mayores de 65 años con LLC presenten tratamientos diferenciados que cuenten con un balance riesgo-beneficio claramente favorable (Barrientos 2015).



³ Según la *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (Hallek et al. 2018), se debe iniciar tratamiento de la LCC en los casos de enfermedad activa, la cual se define como aquella que presenta al menos uno de los siguientes criterios: insuficiencia medular progresiva, esplenomegalia masiva, adenopatías de gran tamaño, tiempo de duplicación linfocitario ≤ 6 meses o incremento > 50 % de la linfocitosis en dos meses, anemia y/o trombocitopenias autoinmunes que no responden al tratamiento con corticoides, afectación sintomática o funcional de otros órganos o tejidos (piel, riñón, pulmón, otros) y pérdida de peso (> 10 % en seis meses), astenia, grado de funcionalidad ≥ 2 , fiebre > 38 °C (sin infección durante más de dos semanas) o sudoración nocturna mayor a un mes.



Así, el Petitorio Farmacológico de EsSalud dispone de fludarabina, clorambucil y rituximab para para el tratamiento sistémico de primera línea de los pacientes mayores de 65 años con LLC que cuentan con indicación de inicio de tratamiento sistémico. No obstante, el inserto de fludarabina tiene contraindicaciones de uso; entre los que se listan la hipersensibilidad principio activo o excipientes, enfermedad renal crónica avanzada⁴, anemia hemolítica descompensada, y la lactancia. En ese sentido, en EsSalud se opta por el uso de rituximab asociado a clorambucil (R + C) para tratar a los pacientes con LLC que no son tributarios al tratamiento con fludarabina. No obstante, los especialistas han sugerido la evaluación de uso de obinutuzumab asociado a clorambucil (O + C), bajo la hipótesis de que éste tendría un mejor perfil de eficacia y seguridad que (R + C) como tratamiento de primera línea en la población de pacientes mayores de 65 años con LLC que no son tributarios a fludarabina.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de (O + C), comparado con (R + C), en pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios a fludarabina.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OBINUTUZUMAB

Obinutuzumab ha sido descrito ampliamente en un dictamen preliminar previo (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 040-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018). Brevemente, obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinado anti-CD20 del tipo IgG1 que provoca la muerte celular luego de su unión con el receptor CD20. Así, obinutuzumab presenta un mecanismo de acción sobre los linfocitos pre-B y B maduros malignos y no malignos, pero no afecta a las células madre hematopoyéticas, células pro-B, células de plasma normales u otros tejidos normales (European Medicines Agency 2019).

La *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron obinutuzumab (en Europa: Gazyvaro®, Compañía *La Roche*; en Estados Unidos: *Gazyva Injection*®, *Genentech, Inc.*), en combinación con clorambucil (O + C), para el tratamiento de pacientes adultos con LLC no tratados previamente en los años 2013 y 2014, respectivamente (FDA 2019; EMA 2018). La EMA señala, adicionalmente, que dicha indicación está dada para aquellos pacientes que presentan comorbilidades que no los hace adecuados para un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina.

⁴ Según la clasificación del 2002 de la *National Kidney Foundation*, la enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica según la tasa de filtrado glomerular (TFG, ml/min/1.73m²) en estadio 1: TFG ≥ 90; estadio 2: TFG 60 – 89; estadio 3: TFG 30 – 59; estadio 4: TFG 15 – 29; estadio 5: TFG < 15 o paciente en diálisis. Los estadios cuatro y cinco corresponden a la enfermedad renal crónica avanzada (National Kidney Foundation 2002).



En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) tiene autorizado el uso de obinutuzumab 1000 mg hasta enero del 2022, con número de registro sanitario BE01067, bajo el nombre comercial GAZYVA® 1000 mg, vial de 40 mL, manufacturada por Roche Diagnostics GMBH, comercializada por Roche Farma (PERU) S.A., indicado en combinación con clorambucil, para el tratamiento de pacientes adultos con LLC, no tratados previamente y con comorbilidades que no los hace adecuados para recibir un tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina.

La dosis y régimen de obinutuzumab, recomendado para el tratamiento de LLC, es el siguiente: en el primer ciclo, obinutuzumab 1000 mg (en combinación con clorambucil) se administra en los días 1, 8 y 15; posteriormente, en los ciclos del 2 al 6 (cada ciclo dura 28 días), obinutuzumab de 1000 mg (en combinación con clorambucil) se administra sólo en el día 1 (FDA 2019; EMA 2018).

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas (incidencia mayor al 10 %) en los pacientes con LLC son: reacciones a la infusión del medicamento, neutropenia, trombocitopenia, anemia, pirexia, tos, náusea, y diarrea.

Respecto al costo de la tecnología, el precio de obinutuzumab no se encuentra disponible en el Observatorio de Precios de DIGEMID⁵. Según la página web de Kairos®⁶, el precio comercial referencial de un vial de obinutuzumab 1000 mg/40 ml es de S/ 19,004.21 la unidad. Considerando la dosis de 1000 mg en los días 1, 8 y 15 en el primer ciclo, y en los días 1 de los ciclos 2 al 6, para el tratamiento de un paciente adulto se requerirían en total ocho viales, con lo cual el costo de un esquema completo de obinutuzumab ascendería a S/ 152,033.68 por paciente.



⁵ Búsqueda del precio realizada el 20 de agosto del 2020 en la página web .

⁶ Búsqueda del precio realizada el 20 de agosto del 2020 en la página web <https://pe.kairosweb.com/precio/producto-gazyva-19169/>.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de (O + C), en comparación con (R + C), en pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios a fludarabina. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed y en Cochrane Library. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran GPC y ETS: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Quality and Efficiency in HealthCare (IQWiG), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de las GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en cáncer, tales como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Perú, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Hematology (ASH), y The European Hematology Association (EHA). Adicionalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web www.clinicaltrials.gov que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada y así disminuir el sesgo de publicación. Finalmente, se consideró extraer información con una estrategia de "bola de nieve" mediante la revisión de las listas de referencias de las revisiones sistemáticas, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean relevantes para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron estrategias de búsqueda que contenían términos relacionados a la población de interés, la intervención y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH⁷, términos generales y términos de

⁷ Los términos MeSH (*Medical Subject Headings*, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

lenguaje libre. Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal como se presenta en el flujograma en la sección IV (**Figura N° 1**). Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 2 a 4 del material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La selección de los estudios se llevó a cabo por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de forma ciega y por separado. Específicamente, los registros obtenidos luego de la búsqueda en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias *EndNote™ X9* (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) donde se fusionaron para luego eliminar los duplicados. Después se generó un archivo con la extensión «*Refman RIS*», el cual fue importado al aplicativo web Rayyan. En dicho aplicativo, se realizó la evaluación de los títulos y resúmenes de los registros y se seleccionó aquellos que guardaban relación con la pregunta PICO validada para su evaluación a texto completo.

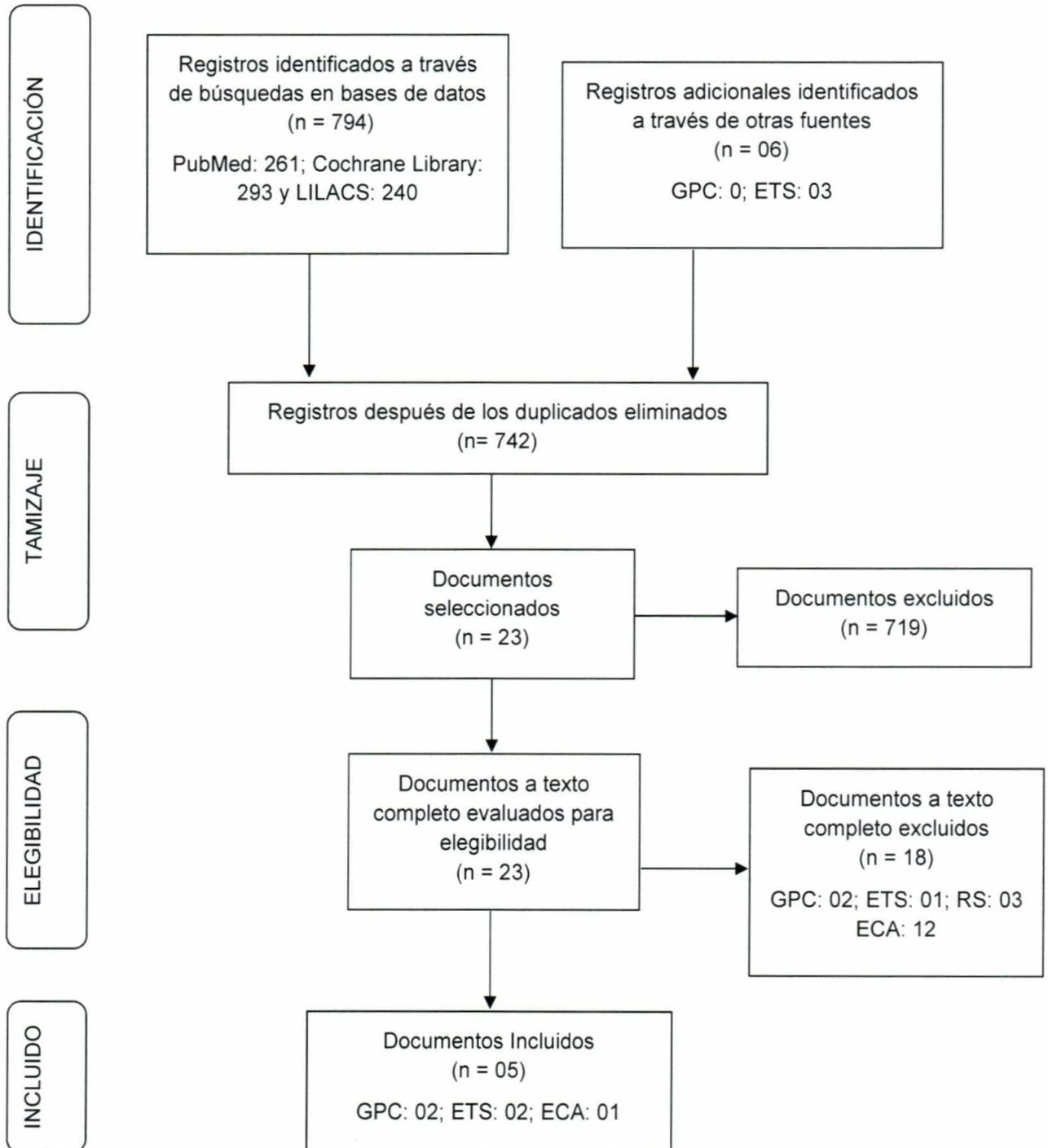
En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase 3, ETS y GPC que permitan responder a la pregunta PICO validada. En el caso de las GPC, se priorizaron aquellas que tuvieron un sistema de gradación de la evidencia y que fueron publicadas en los tres últimos años.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 01 de octubre del 2019. Cabe indicar que al 15 de agosto del 2020 no se han detectado estudios adicionales a ser incluidos en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se presenta los documentos incluidos según su tipo.

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2017* (Wierda et al. 2017).
- European Society for Medical Oncology (ESMO). *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (Eichhorst et al. 2015).

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019* (Wierda et al. 2019).
- European Society for Medical Oncology. *eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations* (European Society for Medical Oncology 2017).

Las publicaciones mencionadas corresponden a las actualizaciones de aspectos específicos de las GPC de NCCN y ESMO mencionadas previamente. No obstante, no abarcaron aspectos de relevancia que ayuden a responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Institute for Health and Care Excellence. *Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia* (National Institute for Health and Care Excellence 2015).
- pan-Canadian Oncology Drug Review. *pCODR expert review committee. Final recommendation* (pan-Canadian Oncology Drug Review 2015).



Revisiones sistemáticas (RS)

No se encontraron RS que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Goede et al., 2014. *Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions* (Goede et al. 2014).

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Goede et al., 2015 *Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study* (Goede et al. 2015).

Esta publicación corresponde a una carta al editor que contiene los resultados de un análisis interino del ECA CLL11 llevados a cabo en abril del 2014. En vista que los resultados presentados en esta publicación no agregan nada nuevo a los resultados de la publicación de Goede et al., (2014); y que los resultados finales del desenlace de SG del ECA CLL11 se encuentran disponibles en la página web clinicaltrials.gov (Hoffman-LaRoche 2018), se optó por no incluirla en el cuerpo de evidencia del presente dictamen preliminar.

Estudios no publicados o en desarrollo

No se encontraron estudios registrados que actualmente se encuentren en desarrollo o cuyos resultados no hayan sido publicados.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2017 (Wierda et al. 2017)

Esta es una GPC sobre el manejo de pacientes con LLC de reciente diagnóstico o con recaída/refractoriedad realizada por un panel de expertos de NCCN de los Estados Unidos. Dicho panel de la GPC de NCCN realiza recomendaciones clasificadas en cuatro categorías, según la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de especialistas de NCCN. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización



de esta GPC se encuentran en la página web de la organización⁸. Para asignar el nivel de evidencia de una recomendación se considera la calidad, cantidad y consistencia de la información disponible, la cual queda al voto de los panelistas para determinar, finalmente, la categoría de recomendación del NCCN⁹.

El panel de la GPC de NCCN recomienda como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin mutaciones del(17p) o TP53, de manera preferente, al esquema basado en (O + C) (categoría 1), y como alternativa de tratamiento al esquema basado en (R + C) (categoría 2A). Es importante resaltar que, en el caso de pacientes con mutaciones del(17p) o TP53, el panel de la GPC de NCCN brinda recomendaciones con esquemas terapéuticos que no forman parte de la evaluación del presente documento.

Las recomendaciones del panel de la GPC de NCCN acerca del uso de (O + C) en nuestra población de interés se basó en los resultados preliminares del ECA de fase 3 conocido como CLL11 (Goede et al. 2014; 2015). A criterio del panel, dichos hallazgos mostraron que el uso de (O + C) y de (R + C) ofrecían una mayor SLP que el uso de clorambucil (C) en monoterapia (26.7 vs. 16.3 vs. 11.1 meses, respectivamente, valor del $p < 0.001$). El panel agregó que los análisis de SG del ECA CLL11 mostraron una tendencia a favor del grupo (O + C), pero no mostraron ningún valor o análisis adicional para sustentar sus argumentos. Cabe indicar que, en el análisis por subgrupos, los panelistas indicaron que los beneficios en la SLP y SG se presentaron en aquellos pacientes sin la mutación del(17p)¹⁰, por lo que argumentaron que aquellos pacientes que presentaban dicha mutación deberían recibir otros esquemas de tratamiento. Finalmente agregaron que EA de grado 3 a 5 más frecuentes entre los pacientes que recibieron (O + C) fueron: neutropenia (35 %), reacciones relacionadas a la infusión (21 %), trombocitopenia (11 %) e infecciones (11 %), mientras que los del grupo (R + C) presentaron: neutropenia (28 %) e infecciones (14 %). No se realizaron análisis comparativos de los perfiles de seguridad de ambos esquemas de tratamiento.

En conclusión, para los pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo y sin mutaciones del(17p) o TP53, el panel de la GPC de NCCN recomienda de preferencia el uso de (O + C) con un alto grado de nivel de evidencia y consenso. Asimismo, recomienda el uso de (R + C) en la misma población, basado en evidencia de nivel inferior con alto grado de consenso. Entre las alternativas de tratamiento recomendadas para los pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin

⁸ Disponible en www.nccn.org (<https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>). Ingresado el 19 de diciembre del 2019.

⁹ Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2A: Según las pruebas de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2B: según la evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 3: En función de cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de la NCCN en cuanto a que la intervención es apropiada.

¹⁰ La delección del brazo corto del cromosoma 17 se encuentra en alrededor del 5 % al 10 % de los pacientes con LLC que requieren primera línea de tratamiento sistémico (Bagacean et al. 2019).



tratamiento sistémico previo con las mutaciones del(17p) o TP53 no se encontraban ninguna de las intervenciones evaluadas en este dictamen preliminar.

Es importante tener en cuenta las limitaciones de la metodología utilizada en la guía, considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009). En primer lugar, hay riesgo de sesgo de publicación porque el panel elaborador de la GPC sólo utilizó la base de datos PubMed para la búsqueda bibliográfica sistemática de la literatura científica; lo cual elimina la posibilidad de incluir estudios publicados en otras bases de datos científicas. Asimismo, no se encuentra disponible la estrategia de búsqueda utilizada; ni se describen con claridad los criterios de selección de los estudios. Además, llama la atención que los panelistas elaboraron las recomendaciones relacionadas a (O + C) sin tener en cuenta las limitaciones de la evidencia encontrada, principalmente relacionadas a los hallazgos prematuros del estudio CLL11, y a los resultados provenientes de análisis por subgrupos. Asimismo, es importante tener en cuenta que los panelistas argumentaron sus recomendaciones en supuestos beneficios de (O + C), en comparación de (R + C), del desenlace intermedio SLP, el cual no ha sido validado como subrogado de los desenlaces de alta relevancia clínica como SG o calidad de vida. Incluso, los panelistas adujeron ciertas ventajas de (O + C) sobre (R + C) en el desenlace de SG, sin mostrar valores o resultados que sostengan sus argumentaciones. Por último, cabe indicar que algunos de los miembros del panel que elaboraron la guía presentaron conflictos de interés; dado que habían recibido honorarios por parte de *La Roche*, que es la empresa farmacéutica que fabrica obinutuzumab.

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

La GPC para el manejo de pacientes con LLC de ESMO se desarrolló con procedimientos estandarizados disponibles en su página web¹¹, y utilizó el sistema de gradación del Infectious Diseases Society of America (*Khan et al. 2010*) para clasificar el nivel de la evidencia y el grado de las recomendaciones¹².

¹¹ Disponible en <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2947183-4>. Ingresado el 19 de diciembre del 2019.

¹² Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos.

Grados de recomendación de la A a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales. D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.

El panel que elaboró la GPC de ESMO recomendó el uso de (O + C) y de (R + C) como tratamientos de primera línea de los pacientes adultos mayores (i. e. mayores de 65 años) con LLC que no cuenten con la del(17p) o mutación TP53, que tengan indicación de inicio de tratamiento sistémico y que no puedan recibir fludarabina (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), sin dar preferencia a un esquema sobre otro. Es importante resaltar que, en el caso de pacientes con la del(17p) o mutación TP53, el panel de la GPC de ESMO recomienda agentes terapéuticos y esquemas de tratamiento que escapan del objetivo del presente documento.

Las recomendaciones del panel de la GPC de ESMO acerca del uso de (O + C) en la población de interés del presente dictamen se basó en los resultados preliminares del ECA CLL11 (Goede et al. 2014). A criterio del panel, los resultados del ECA CLL11 mostraron que los esquemas (O + C) y (R + C) ofrecían mayor SLP que (C) en monoterapia. Los panelistas no realizaron mayores argumentaciones respecto a los balances riesgo-beneficio de los tratamientos mencionados. Agregaron que, a su criterio, obinutuzumab sería superior que rituximab respecto a la SLP, remisión completa y enfermedad residual mínima, pero no indicaron en qué grado (es decir, tamaño del efecto) ni manifestaron si alguno de los esquemas de tratamiento sería de preferencia, en base a dichas argumentaciones.

En conclusión, para los pacientes adultos mayores de 65 años con LLC que tengan indicación de inicio de tratamiento sistémico, que no puedan recibir fludarabina, y sin mutaciones del(17p) o TP53, el panel de la GPC de ESMO recomienda el uso de (O + C) y (R + C) con evidencia de buena calidad metodológica, sin alguna preferencia. Entre las alternativas de tratamiento recomendadas para los pacientes adultos mayores de 65 años con LLC, que tengan indicación de inicio de tratamiento sistémico, que no puedan recibir fludarabina, y con las mutaciones del(17p) o TP53, no se encontraban ninguna de las intervenciones evaluadas en este dictamen preliminar.

Dentro de las limitaciones de esta GPC, de acuerdo al dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), encontramos una falta de claridad respecto a los métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, al no encontrarse disponible las bases de datos electrónicas ni estrategias de búsqueda utilizadas por el panel elaborador de la GPC de LLC en la página web de ESMO. Asimismo, tampoco han descrito los criterios de selección de la evidencia que usaron al formular las recomendaciones. Además, los panelistas de la GPC de ESMO no realizaron un análisis crítico de los sesgos y amenazas a la validez interna de los resultados del ECA CLL11 al elaborar sus recomendaciones, lo que, sumado a la falta de evaluación sobre los EA y riesgos de los tratamientos propuestos, crea incertidumbre alrededor del balance riesgo-beneficio de la tecnología propuesta para los pacientes de interés del presente dictamen preliminar. En ese sentido, se debería tomar con precaución las recomendaciones dadas por los miembros del panel de la GPC de la ESMO. Finalmente, cabe indicar que algunos de los panelistas

presentaron conflicto de intereses porque recibieron estipendios por parte de *La Roche*, la empresa farmacéutica que elabora obinutuzumab.



II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia (National Institute for Health and Care Excellence 2015)

La National Institute for Health and Care Excellence (NICE) realizó una ETS para evaluar el uso de (O + C) en pacientes adultos con LLC no tratados que por sus comorbilidades no puedan recibir la dosis máxima de terapias basadas en fludarabina. Se debe precisar que esta ETS no fue desarrollada para evaluar específicamente el uso de la tecnología en población adulta mayor de 65 años, tal como se planteó en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, pero sus recomendaciones abarcan a la población de interés. Luego de una revisión sistemática de la literatura, de analizar los datos proporcionados por la empresa farmacéutica que manufactura obinutuzumab (*La Roche*) y de desarrollar análisis económicos para determinar la costo-efectividad de dicho medicamento en el sistema de salud inglés, NICE optó por recomendar el empleo de (O + C) como una opción terapéutica de primera línea en pacientes adultos con LLC y con comorbilidades que impiden el uso de una dosis completa de fludarabina. Asimismo, condicionó su uso bajo las siguientes condiciones: i) en los pacientes en quienes bendamustina no es una opción terapéutica, y ii) un acuerdo económico con la compañía fabricante de la tecnología para la reducción del precio de lista del medicamento. Cabe indicar que esta ETS fue desarrollada para evaluar el uso de la tecnología en pacientes adultos que incluye a la población mayor de 65 años plasmada en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Cabe resaltar que, en el sistema de salud inglés, las tecnologías alternativas a (O + C) para la población en evaluación son: (R + C), (C) en monoterapia y bendamustina.

Así, el comité que elaboró la ETS de NICE analizó los resultados preliminares del ECA de fase 3 CLL11. Según el comité de NICE, los pacientes sometidos a (O + C) presentaron un mayor SLP que los pacientes del grupo (R + C) (medianas de 29.2 meses vs. 15.4 meses, respectivamente) con un *hazard ratio* (HR) de SLP de 0.41 (IC 95 %: 0.33 – 0.50). Asimismo, el comité de NICE indicó que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (O + C) vs. (R + C) respecto al desenlace de SG en la población total del estudio; agregando que dichos resultados de SG aún eran inmaduros. Sobre la calidad de la evidencia evaluada, el comité de NICE indicó que el diseño de etiqueta abierta pudo introducir sesgos en cuanto a las mediciones realizadas.





Los análisis económicos mostraron que el uso de (O + C) resultaba ser un esquema de tratamiento costo-efectivo en comparación con (R + C), según los rangos de uso rentable de los recursos del sistema sanitario del Reino Unido. No obstante, el esquema (O + C) no resultaba ser un tratamiento costo-efectivo en comparación con bendamustina, por lo que los evaluadores indicaron que era necesario tomar en cuenta consideraciones adicionales para su aprobación en el sistema de salud inglés. Dichas consideraciones incluyeron un acuerdo comercial confidencial con la empresa que manufactura obinutuzumab (reducción del precio de lista), así como una restricción de uso de la tecnología evaluada (O + C) para aquellos pacientes que no eran candidatos para recibir bendamustina.



De este modo, el comité de NICE terminó por recomendar el uso de (O + C) como alternativa terapéutica en pacientes adultos con LLC que, por sus comorbilidades, no pueda recibir la dosis máxima de terapias basadas en fludarabina. Además, restringieron su uso para los casos en los que los pacientes no puedan recibir terapias basadas en bendamustina, y luego de que se establezcas acuerdos económicos confidenciales con la compañía fabricante de la tecnología para que se reduzca el precio de lista. Los análisis presentados por el comité de NICE giraron en torno al beneficio que, a su criterio, tuvo el uso de (O + C), en comparación con (R + C) y (C) en monoterapia, en el desenlace intermedio de SLP mostrado en el ECA CLL11. El comité de NICE manifestó que hubo algunas limitaciones en los análisis de dicho estudio, tales como el diseño de etiqueta abierta -el cual introducía riesgo de sesgo de detección y de realización en la evaluación de desenlaces blandos o subjetivos como la SLP- y que los resultados de SG proviniesen de un análisis interino. No obstante, consideraron dichos resultados de SLP del ECA CLL11 para llevar a cabo los análisis económicos, y así establecer las conclusiones de la mencionada ETS.



En conclusión, el comité de la ETS de NICE aprobó el uso de (O + C) en la población de interés del presente dictamen preliminar, de forma restringida para los pacientes que no son candidatos para recibir bendamustina. Dicha recomendación se basó en los resultados de SLP del ECA CLL11, un estudio de fase 3 de etiqueta abierta con riesgo de sesgo de detección y realización. Además, se llevaron a cabo análisis económicos con dichos resultados de SLP que mostraron que (O + C) era una terapia costo-efectiva en comparación con (R + C), según los rangos de uso rentable de los recursos del sistema sanitario del Reino Unido. Dichas consideraciones se deben tener en cuenta antes de la toma de decisiones para el contexto de EsSalud.

pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Obinutuzumab (Gazyva) for Chronic Lymphocytic Leukemia. (pan-Canadian Oncology Drug Review 2015)



La ETS realizada por el comité de pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) evaluó el uso de (O + C), en comparación con (R + C) y (C) en monoterapia, en pacientes adultos con LLC sin tratamiento sistémico previo en los que las terapias basadas en fludarabina son inapropiadas. Se debe precisar que esta ETS no fue desarrollada para evaluar específicamente el uso de la tecnología en población adulta mayor de 65 años, tal como se planteó en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, pero sus recomendaciones abarcan a la población de interés. El comité de pCODR señaló que para la elaboración de su ETS se realizó una revisión sistemática, que incluyó GPC y ECA, así como información de grupos de pacientes y otras fuentes de información. En ese sentido, el comité incluyó como evidencia el ECA CLL1 mencionado en las GPC y ETS anteriores.

A criterio del comité de pCODR, luego de evaluar los resultados del ECA CLL11, (O + C) ofrecería un beneficio adicional a (R + C), respecto al desenlace de SLP, en la población total del estudio. Agregaron que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desenlace de SG entre los grupos mencionados, destacando que los datos del estudio aún eran inmaduros, ya que los grupos de estudio aún no habían alcanzado las medianas de SG. Respecto a la calidad de vida, el comité de pCODR argumentó que no existiría alguna diferencia de relevancia clínica entre los brazos de estudio mencionados. En cuanto a la seguridad, el comité de pCODR señaló que no existió diferencias en el perfil de seguridad entre los grupos (O + C) vs. (R + C) en vista que, si bien se presentó un mayor número de EA de grado 3 a 5 relacionados al tratamiento en el grupo (O + C, en comparación con el grupo (R + C), se presentaron similares números de muertes entre dichos grupos de tratamiento.



Luego de señalar que no existía ningún beneficio adicional con (O + C), en comparación con (R + C), respecto a la SG y calidad de vida en el total de pacientes del ECA CLL11, se llevaron a cabo comparaciones entre los grupos (O + C) vs. (C) en monoterapia. Debido a que los resultados de dicha comparación (O + C vs. C en monoterapia) señalaban que el uso de (O + C) ofrecía beneficio adicional en los desenlaces de SG y SLP, el comité terminó por aprobar su uso en el sistema de salud canadiense. Es importante resaltar que esta comparación entre (O + C) y (C) en monoterapia no forma parte del objetivo del presente dictamen preliminar.



En conclusión, el comité que llevó a cabo la ETS de pCODR recomendó el uso de (O + C) en los pacientes adultos con LLC sin tratamiento sistémico previo, en los que la terapia con fludarabina es inapropiada. Esta recomendación se dio luego de argumentar beneficios en los desenlaces de SG y SLP con (O + C), respecto a (C) en monoterapia, cuya comparación no es el objetivo de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. El comité de pCODR señaló que no existía algún beneficio con (O + C), en

comparación con (R + C), en la SG y calidad de vida de los pacientes adultos con LLC sin tratamiento sistémico previo, en los que la terapia con fludarabina es inapropiada. Dicha recomendación incluye a la población de pacientes adultos mayores plasmada en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Si bien es necesario tener en cuenta el contexto sanitario de los resultados de la ETS canadiense, cabe indicar que dichos resultados se basaron en un análisis crítico a la evidencia primaria proveniente del ECA CLL11.

III. ENSAYOS CLÍNICOS

Goede et al., (2014). Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions (Goede et al. 2014)

El ECA de Goede et al., (2014) denominado CLL11 (NCT02053610), es un estudio de fase 3, multicéntrico¹³, de etiqueta abierta, de tres brazos, financiado por la empresa que manufactura obinutuzumab (*La Roche*), que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de (O + C) vs. (R + C) vs. (C) en monoterapia en pacientes adultos con diagnóstico de LLC¹⁴, previamente no tratados, con indicación de inicio de tratamiento. Así, el ECA CLL11 fue incluido como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, en vista que, la población de interés, que fueron los pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios a fludarabina, representaron un subgrupo de la población total del estudio. Se desconoce exactamente qué proporción de pacientes de interés del presente dictamen está representada en el ECA CLL11.

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo entre abril del 2010 y julio del 2012, asignando de forma aleatoria a los grupos de tratamiento de forma estratificada de acuerdo con la región geográfica y estadio de Binet¹⁵. Al respecto, es importante aclarar que el estudio se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, 589 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2: 2: 1 a uno de los tres grupos de tratamiento mencionados: (O + C) (n = 238), (R + C) (n = 233) o (C) en monoterapia (n = 118). En la segunda fase, 192 pacientes adicionales fueron aleatorizados a los grupos (O + C) y (R + C) en una proporción 1:1. De esta manera, los autores realizaron las evaluaciones de los tratamientos en etapas, que consistieron en etapa 1a: (O + C) vs. (C) en monoterapia; etapa 1b: (R + C) vs. (C) en monoterapia; y etapa 2: (O + C) vs. (R + C), la cual es la comparación de interés del presente dictamen preliminar. También es importante agregar que el protocolo de investigación permitió que aquellos pacientes

¹³ El ECA se realizó en 26 países de América, Europa, Asia y Oceanía, con 189 centros de reclutamiento de pacientes.

¹⁴ Diagnosticados de acuerdo con los criterios de la International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia.

¹⁵ Los estadios de Binet se denominan A, B y C. Estadio A: el paciente no tiene anemia ni niveles bajos de plaquetas. La leucemia puede sentirse en menos de 3 áreas de ganglios linfáticos. Estadio B: el paciente no tiene anemia ni niveles bajos de plaquetas. La leucemia está presente en 3 o más áreas de ganglios linfáticos. Estadio C: el paciente tiene anemia y/o niveles bajos de plaquetas. La leucemia está presente en varios ganglios linfáticos.



del grupo (C) en monoterapia con progresión tumoral durante el tratamiento o dentro de los seis meses después de finalizar el tratamiento crucen a uno de los otros dos brazos de estudio, según el criterio del investigador. Asimismo, que los pacientes de los grupos (O + C) y (R + C) usen terapias subsecuentes luego de progresión tumoral, diferentes de los tratamientos asignados durante la aleatorización, según el criterio del investigador. Las terapias en investigación fueron administradas en ciclos de 28 días, siendo clorambucil¹⁶ indicado los días uno y quince de cada ciclo, obinutuzumab¹⁷ los días uno, ocho y quince del ciclo uno y en el día uno de los ciclos 2 al 6, y rituximab¹⁸ el día uno de cada ciclo.



El desenlace primario del ECA CLL11 fue la SLP, y los principales desenlaces secundarios fueron la TRO, tasa de negativización o enfermedad residual mínima, sobrevida libre de eventos, SG, EA, y los desenlaces reportados por los pacientes (calidad de vida). El estudio tuvo múltiples análisis interinos pre-planificados, entre los cuales los autores han mencionado tres: dos análisis en julio y agosto del 2012 para evaluar el desenlace primario de la SLP entre los grupos (O + C) y (R + C) con el grupo (C) en monoterapia, respectivamente (análisis de las etapas 1a y 1b); y un análisis interino adicional en mayo del 2013 para evaluar el desenlace primario de SLP entre los grupos (O + C) con el grupo (R + C) (análisis de la etapa 2). En ese sentido, según los autores, para la comparación (O + C) vs. (R + C) del desenlace primario SLP se tuvieron en total dos análisis interinos, para los cuales se llevaron a cabo ajustes del alfa (probabilidad de cometer error tipo I) con el método de O'Brien-Fleming con la función de gasto de alfa de Lan-DeMets para múltiples comparaciones, con el objetivo de mantener el nivel del alfa de dos colas del 5 %. Pero, los desenlaces secundarios, incluida la SG (desenlace de interés del presente dictamen preliminar), se realizaron con pruebas de dos colas con un alfa del 5 % sin ajuste por comparaciones múltiples. Es decir, sólo se llevaron a cabo ajustes por multiplicidad para los dos análisis interinos del desenlace primario SLP de la comparación de la etapa 2, pero no se llevaron a cabo ajustes para los análisis de las etapas 1a y 1b, ni para otros desenlaces secundarios. Por otro lado, los EA reportados por los autores fueron gradados según *el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*, y monitorizados continuamente durante el período del tratamiento y un período de seguimiento luego de la última dosis¹⁹.



En septiembre del 2018, los resultados finales de SG y EA fueron publicados en el portal de clinicaltrials.gov (Hoffman-LaRoche 2018); por lo tanto, se presentarán tanto los resultados reportados en la publicación de Goede et al. de 2014 como los resultados

¹⁶ Clorambucil se administró por vía oral a una dosis de 0,5 mg por kilogramo de peso corporal.

¹⁷ Obinutuzumab fue administrado por vía intravenosa a una dosis de 1000 mg. Cabe agregar que después de una modificación del protocolo de estudio se administró la primera infusión de obinutuzumab durante un período de 2 días para evitar reacciones relacionadas a la infusión.

¹⁸ Rituximab fue administrado por vía intravenosa a una dosis de 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal el día uno del ciclo 1, y 500 mg por metro cuadrado el día uno de los ciclos 2 al 6.

¹⁹ Los EA serios se siguieron hasta 5.5 años luego de iniciado el estudio.

finales publicados en el portal de clinicaltrials.gov en 2018. Es importante señalar que para comparar la SG (desenlace de interés del presente dictamen preliminar) entre los grupos (O + C) vs. (R + C), se llevaron a cabo al menos cinco pruebas de hipótesis: los tres análisis interinos mencionados previamente (análisis interinos de julio del 2012, agosto del 2012 y mayo del 2013), un análisis interino adicional realizado en abril del 2014 para la publicación de una carta al editor (Goede et al. 2015), y un análisis final de SG que se muestra en la página web del portal clinicaltrials.gov (Hoffman-LaRoche 2018). Por ello, se realizó una corrección del alfa para la multiplicidad de comparaciones. Así, usando el método conservador de Bonferroni con el objetivo de mantener un error tipo I del 5 %, con cinco pruebas de hipótesis, el Equipo Técnico del IETSI estimó que el alfa corregido para el desenlace de SG en 0.01 (0.05/5).

Resultados

En total se incluyeron 663 pacientes en la comparación de la etapa 2 de los grupos (O + C) (n=333) y (R + C) (330). Las medianas y rango de edad de los dos grupos de tratamiento mencionados fueron 74 años (39 – 89) y 73 años (40 – 90), respectivamente. Se desconoce si las características basales entre los grupos de tratamiento fueron comparables, en vista que no se tiene acceso a la información completa del ECA CLL11. No obstante, sólo se conoce que los grupos (O + C) y (R + C) presentaron una similar mediana de puntaje de la Escala de valoración acumulativa de enfermedades²⁰ (medianas de 8 y 8, respectivamente), una similar funcionalidad renal medida con las medianas de aclaramiento de creatinina (medianas de 62.5 mL/min y 62.6 mL/min, respectivamente); similares de proporciones de estadios de Binet A (22 % y 22 %, respectivamente), B (43 % y 41 %, respectivamente), y C (35 % y 37 %, respectivamente); y similares proporciones de sexo masculino (61 % vs. 62 %).

Asimismo, es importante considerar que existió una alta proporción de cruce desde el grupo (C) en monoterapia hacia el grupo (O + C) (30/118, 25 %). Asimismo, los pacientes de los grupos (O + C) y (R + C) presentaron una alta proporción de uso de terapias subsecuentes luego de progresión tumoral, reportándose proporciones del 23 % (76/333) y del 35 % (117/330) para cada grupo de tratamiento, respectivamente.

Sobrevida global

Goede et al. 2014: En la población ITT de los grupos (O + C) y (R + C), entre abril del 2010 y mayo del 2013 (i.e. tercer análisis interino), no se observó diferencia estadísticamente significativa de la SG entre los grupos de tratamiento (HR = 0.66, IC 95 % 0.41 - 1.06, p = 0.08). Las tasas de muerte reportadas fueron del 8 % en el grupo de (O + C) (27/333) y de 12 % en el grupo (R + C) (40/330). Así, el Equipo Técnico del

²⁰ Escala que define el grado de compromiso de los órganos y sistemas afectados en un paciente, sin referirse a enfermedades específicas. A cada órgano o sistema se le asigna un puntaje de 0 a 4 según su compromiso (0: ausencia de enfermedad, 1: compromiso leve; 2: compromiso moderado; 3: compromiso severo; y 4: compromiso muy severo), por lo que un mayor puntaje indica un mayor compromiso de enfermedad en general.

IETSI calculó el riesgo relativo (RR) de muerte entre los grupos O + C y R + C y no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (RR = 0.67, IC 95 % 0.42 – 1.06, p = 0.09)²¹.

Hoffman-LaRoche 2018: Considerando el alfa ajustado según Bonferroni (0.01), luego de una mediana de seguimiento de 59.4 meses, no se observó diferencia estadísticamente significativa de la SG entre los grupos de tratamiento (O + C) y (R + C) en la población ITT (HR = 0.76, IC 95 % 0.60 – 0.97, p = 0.0245). Las medianas de SG reportadas para los grupos (O + C) y (R + C) fueron de NA (No Alcanzado, IC 95 % 74.6 – NA) y de 73.1 meses (IC 95 % 60.8 – NA), respectivamente. No se han publicado las tasas de mortalidad de los grupos de tratamiento.

Calidad de vida

No se dispone de datos absolutos de las comparaciones entre los grupos de tratamiento sobre las escalas de calidad de vida usadas en el estudio. Los autores indicaron que no existió deterioro durante o después de los tratamientos (O + C) y (R + C) en la calidad de vida de los pacientes de la población total del estudio.

Seguridad

Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (O + C) y (R + C), desfavorables para el grupo (O + C), respecto a los EA totales (299/333, 89.8 % vs. 279/330, 84.5 %; RR 1.06, IC 95 % 1.00 – 1.12, p = 0.02)²², EA de grado 3 a 5 (o severos, 235/333, 70.6 % vs. 177/330, 53.6 %; RR 1.31, IC 95 % 1.16 – 1.48, p < 0.001)²³, y EA serios (150/333, 45 % vs. 124/330, 37.6 %; RR 1.20, IC 95 % 1.00 – 1.44, p = 0.0304)²⁴.

Análisis crítico

El ECA CLL11 aporta evidencia indirecta para la evaluación de la tecnología de interés del presente dictamen debido a que no se estudió específicamente a la población plasmada en la pregunta PICO (pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo, no tributarios a tratamiento con fludarabina), sino que incluyó una población más amplia (pacientes adultos con LLC sin tratamiento sistémico previo). No se sabe exactamente qué proporción de los pacientes de la población total del ECA CLL11 representa a la población de interés del presente dictamen preliminar.

²¹ Cálculo llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI usando la prueba exacta de Fisher. Comando de STATA csi 27 40 306 290, exact.

²² Cálculo llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI usando la prueba exacta de Fisher. Comando de STATA csi 299 279 34 51, exact.

²³ Cálculo llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI usando la prueba exacta de Fisher. Comando de STATA csi 235 177 98 153, exact.

²⁴ Cálculo llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI usando la prueba exacta de Fisher. Comando de STATA csi 150 124 183 206, exact.



Los principales resultados de interés del ECA CLL11 no mostraron diferencias entre los grupos (O + C) vs. (R + C) en los desenlaces de eficacia de SG (HR de SG 0.76; IC 95 % 0.60 – 0.97; $p = 0.0245$) ni en la calidad de vida, en la población total del estudio. Por otro lado, se presentaron mayores proporciones de EA totales (89.8 % vs. 84.5 %; $p = 0.02$), EA de grado 3 a 5 (70.6 % vs. 53.6 %; $p < 0.001$) y de EA serios (45 % vs. 37.6 %; $p = 0.0304$) en el grupo (O + C), en comparación con el grupo (R + C), en la población total del estudio.



Una limitación importante del ECA CLL11 es su diseño de etiqueta abierta, por el cual tanto los participantes como los investigadores conocen el tratamiento asignado. Ello, sumado a la continua monitorización de los datos por parte de los investigadores y los patrocinadores, evidenciado en los múltiples análisis interinos llevados a cabo, generan un alto riesgo de sesgo de realización y de detección en los desenlaces de eficacia y seguridad, debido a la influencia que puede tener el conocer el tratamiento asignado a los participantes sobre la atención recibida, o sobre las estimaciones de los desenlaces de interés medidos en el estudio. Es decir, los participantes asignados al grupo (O + C) podrían haber recibido cuidados y tratamientos diferenciados que permita mejorar los desenlaces evaluados, o atenciones más frecuentes para facilitar su detección, aunque no se cuenta con información para esclarecerlo. Además, los hallazgos de SG tienen un alto grado de incertidumbre, en vista que se evidenció una alta frecuencia de uso de terapias subsecuentes en los grupos (O + C) (23 %) y (R + C) (35 %), cuya elección quedó a criterio del investigador, con lo cual se desconoce si las diferencias mostradas en los resultados finales son directamente consecuencia de las intervenciones en evaluación. Estas amenazas a la validez interna del ECA CLL11 limitan la interpretación de los resultados de SG, lo cual no permite establecer el tamaño exacto del efecto de los medicamentos en estudio.



Además, debemos tener en cuenta el alto riesgo de error tipo I en los resultados de SG, producto de los múltiples análisis interinos, múltiples comparaciones entre los grupos de tratamiento, y los múltiples desenlaces de estudio que fueron sometidos a comparación. Así, de una manera conservadora, el Equipo Técnico del IETSI, considerando cinco pruebas de hipótesis para el desenlace de SG para la comparación (O + C) vs. (R + C), usando la metodología de Bonferroni, calculó un alfa de dos colas corregido de 0.05/5 (i. e. 0.01) para el análisis final del desenlace de SG. Así, los resultados finales de SG del ECA CLL11 mostrados en la página web de clinicaltrials.gov indicarían que el HR de SG de 0.76 (valor del $p = 0.0245$) no pasaría el umbral de la significancia estadística para la comparación entre los grupos de tratamiento (O + C) vs. (R + C), en la población total del estudio.

Con respecto a los resultados de calidad de vida, sólo se tiene que los autores del ECA CLL11 indicaron que no se presentaron diferencias de relevancia clínica entre los grupos (O + C) y (R + C), respecto a este desenlace, en la población total del estudio.

El análisis de los EA muestra un peor perfil de seguridad con (O + C), en comparación con (R + C), en la población total del estudio.

En ese sentido, con los resultados disponibles a la fecha, se tiene un balance riesgo beneficio desfavorable con (O + C), en comparación con (R + C), en la población de interés del presente dictamen preliminar. Ello porque, no se ha podido determinar que (O + C) ofrezca un beneficio adicional a (R + C) en los principales desenlaces de eficacia de alta relevancia clínica como lo son la SG y la calidad de vida en la población total del ECA CLL11. Mientras que, (O + C) tendría un peor perfil de seguridad en comparación que (R + C), en vista que tuvo una mayor proporción de EA totales, EA serios, y EA de grado 3 a 5 en la población total del ECA CLL11.



V. DISCUSIÓN



Comentarios de la evidencia

El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad del uso de (O + C), en comparación con (R + C), como primera línea de tratamiento de los pacientes mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios a fludarabina. Como resultado de la búsqueda sistemática de la literatura, actualizada a agosto del 2020, se encontró cinco documentos o publicaciones: dos GPC elaboradas por la NCCN y ESMO, dos ETS realizadas por NICE y pCODR, y una publicación del ECA de fase 3 denominado CLL11, el cual sirvió como evidencia indirecta para la elaboración del presente dictamen preliminar.

Los panelistas de las GPC de NCCN y ESMO recomiendan el uso (O + C) y (R + C), en general, como alternativas de tratamiento de los pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo sin las mutaciones del(17p) o TP53. Específicamente, los panelistas de la GPC de NCCN recomiendan el uso (O + C) como tratamiento de preferencia con un alto grado de nivel de evidencia, mientras que los panelistas de la GPC de ESMO no describen a alguno de los tratamientos como de preferencia, recomendando ambos tratamientos con evidencia de buena calidad metodológica. Los panelistas de ambas GPC se basaron en los resultados de SLP del ECA CLL11 como sustento para realizar sus recomendaciones.



Es importante señalar que para los pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo con las mutaciones del(17p) o TP53, los panelistas de la GPC de NCCN y ESMO recomendaron intervenciones que no han sido evaluadas en este dictamen preliminar. Al respecto, debemos considerar que en EsSalud la detección de mutaciones no forma parte del proceso estándar de evaluación de pacientes adultos con LLC. Asimismo, las recomendaciones para pacientes con ciertas mutaciones de las GPC mencionadas provienen de resultados por subgrupos no pre-especificados del ECA CLL11, las cuales se deben considerar como preliminares y deben servir para generar hipótesis a ser comprobadas en estudios más amplios.



Los comités que elaboraron las ETS de NICE y pCODR, incluidas en el cuerpo de evidencia del presente dictamen, aprobaron el uso de (O + C) para la población de pacientes adultos con LLC sin tratamiento sistémico previo, que no pueden recibir terapias basadas en fludarabina. Si bien dicha población no corresponde de manera exacta a la población plasmada en la pregunta PICO, abarca a los pacientes adultos mayores de 65 con LLC sin tratamiento sistémico previo. Ambos comités de NICE y pCODR basaron sus recomendaciones en los resultados de SLP del ECA CLL11, el cual fue incluido en el cuerpo de evidencia del presente dictamen, y que será comentado con mayor amplitud más adelante. Así, el comité de NICE aprobó el uso de (O + C) de manera restringida para los pacientes en quienes bendamustina no es una opción



terapéutica, y luego de un acuerdo económico con la compañía fabricante de la tecnología (*La Roche*) para la reducción del precio de lista del medicamento. Esto porque, los resultados de costo-efectividad mostraron que, si bien (O + C) era un tratamiento costo-efectivo en comparación con (R + C), no era costo-efectivo en comparación con bendemustina (un tratamiento alternativo en el sistema de salud inglés para la población en evaluación). Por otro lado, aunque el comité de pCORD señaló que, a su criterio, no existía ningún beneficio adicional con (O + C), en comparación con (R + C), este aprobó el uso de (O + C) para el sistema de salud canadiense porque sí mostraba beneficios en la SG y SLP, al compararlo con el uso de (C) en monoterapia. En ese sentido, es importante considerar el contexto sanitario en la cual una tecnología es aprobada, porque dichos contextos pueden ser muy diferentes de un país a otro, especialmente al comparar los sistemas de salud de países como Reino Unido o Canadá, con el sistema público de salud peruano como es EsSalud.



El ECA CLL11 es un estudio de fase 3, multicéntrico, de etiqueta abierta, que tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de (O + C) respecto a las terapias (R + C) y (C) en monoterapia, en pacientes adultos con LLC sin tratamiento sistémico previo. Dado que el ECA CLL11 incluyó una población más amplia en comparación con la población de interés del presente documento técnico (pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento previo y no tributarios al tratamiento con fludarabina), y que se desconoce exactamente cuántos participantes del ECA CLL11 corresponden de manera exacta a la población de la PICO, sus resultados representan evidencia indirecta para términos del presente dictamen.

Los datos del ECA CLL11 disponibles a la fecha no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de interés (O + C), en comparación con (R + C), respecto los desenlaces de SG o calidad de vida ²⁵. Respecto a la seguridad, el grupo (O + C), en comparación con el grupo (R + C), presentó una mayor prevalencia de EA totales (89.8 % vs. 84.5 %; $p = 0.02$), EA de grado 3 a 5 (70.6 % vs. 53.6 %; $p < 0.001$) y de EA serios (45 % vs. 37.6 %; $p = 0.0304$).



Así, para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, es importante considerar las amenazas a la validez interna del ECA CLL11 que limitan la interpretación de sus resultados. En primer lugar, el diseño de etiqueta abierta, en un contexto de una continua monitorización de los datos por parte de los investigadores y los patrocinadores del estudio, introduce un alto riesgo de sesgo de realización y de detección en los resultados de eficacia y seguridad del estudio. Esto porque, al conocer el tratamiento que están recibiendo los pacientes, los participantes asignados al grupo (O + C) pudieron recibir cuidados y tratamientos diferenciados que mejorasen los desenlaces

²⁵Resultados finales de SG del ECA CLL11 disponibles en la página web: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02053610>. Se debe considerar el error tipo I ajustado para múltiples comparaciones calculado por el Equipo Técnico del IETSI, teniendo en cuenta al menos cinco pruebas de hipótesis de SG para la comparación O + C vs. R + C, mediante el método de Bonferroni (alfa de 0.01).



evaluados, o atenciones más frecuentes para facilitar su detección, aunque no se cuenta con información para esclarecerlo. Asimismo, los resultados finales del estudio de eficacia y seguridad tienen un alto grado de incertidumbre porque se evidenció altas proporciones de uso de terapias subsecuentes en los grupos (O + C) (23 %) y (R + C) (35 %), cuya indicación quedó a criterio de los investigadores, con lo cual se desconoce si las diferencias mostradas en los resultados finales son directamente consecuencia de las intervenciones en evaluación.

Además, se debe tener en cuenta que en el ECA CLL11 se llevaron múltiples análisis interinos (cuatro en total), sin que se llevara a cabo un ajuste por multiplicidad para el desenlace de SG, el cual es de interés para el presente dictamen preliminar. En ese sentido, considerando cinco pruebas de hipótesis para el desenlace de SG (tres análisis interinos llevados a cabo en julio y agosto del 2012, en mayo del 2013, en abril del 2014 [Goede et al. 2015], y el análisis final de SG mostrado en la página web del portal de clinicaltrials.gov [Hoffman-LaRoche 2018]), usando la metodología de Bonferroni, el Equipo Técnico del IETSI estimó que el alfa de dos colas corregido es de 0.01. Así, los resultados finales de SG del ECA CLL11 tendrían un alto riesgo de error tipo I, en vista que, con el alfa corregido, los cálculos mostrarían que el HR de SG de 0.76 (valor del $p = 0.0245$) no pasarían el umbral de la significancia estadística ajustada por múltiples comparaciones. En ese sentido, los resultados finales de SG del ECA CLL11 tendrían un alto riesgo de rechazar la hipótesis nula siendo esta verdadera, lo que sucede comúnmente como consecuencia de los múltiples análisis estadísticos de la data que se va acumulando en el transcurso del estudio por parte de los investigadores y los patrocinadores.



Respecto a los resultados de calidad de vida, no se cuentan, a la fecha, con los resultados finales comparativos entre los grupos de tratamiento. Sólo se conoce que, según los autores del estudio, no se encontraron diferencias en la evaluación de las escalas de calidad de vida entre ambos grupos de tratamiento, en la población total del ECA CLL11.



Así, considerando que existe una serie de amenazas a la validez interna del ECA CLL11, lo cual limita la interpretación de los resultados de eficacia para términos del presente dictamen preliminar y que, la población de interés del presente dictamen representaría una subpoblación de la población total del ECA CLL11. En consecuencia, con los datos disponibles a la fecha, no es posible determinar que el uso de (O + C), en comparación con el uso de (R + C), ofrezca algún beneficio adicional en la SG o en la calidad de vida de la población de interés del presente dictamen preliminar.

Así también, la evaluación de los EA muestra un peor perfil de seguridad con (O + C), en comparación con (R + C) en la población de interés del presente dictamen preliminar. Esto porque los pacientes del ECA CLL11 asignados al grupo (O + C) desarrollaron una mayor prevalencia de EA totales, EA de grado 3 a 5, y EA serios que aquellos asignados al grupo (R + C).

Comentarios finales del IETSI



La evidencia principal en torno al uso de (O + C), en comparación con (R + C), en pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios al uso de fludarabina proviene de un ECA de fase 3, de etiqueta abierta, conocido como CLL11. Los resultados disponibles a la fecha no han mostrado, de manera consistente, beneficio adicional con el uso de (O + C), en comparación con (R + C), respecto a los desenlaces de SG y calidad de vida, en la población de interés del presente dictamen preliminar. El análisis de los resultados de los EA ha mostrado constantemente un peor perfil de seguridad con (O + C), en comparación con (R + C), en la población de interés del presente dictamen preliminar.



En consecuencia, no se tienen argumentos técnicos para recomendar el uso de (O + C), sobre el uso de (R + C) para pacientes en EsSalud pertenecientes a la población específicamente evaluada en este dictamen. Los datos disponibles a la fecha indicarían un balance riesgo-beneficio que impresiona desfavorable con (O + C), en comparación con (R + C), en la población de interés del presente dictamen preliminar. Asimismo, (R + C) es un esquema de tratamiento actualmente disponible en EsSalud y forma parte de los esquemas de tratamiento recomendados por las guías clínicas internacionales vigentes, como un tratamiento alternativo a (O + C), para los pacientes mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios a fludarabina. Finalmente, siendo que (O + C) es un esquema de alto costo, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de (O + C), en comparación con (R + C), en pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios a fludarabina. La evidencia científica identificada para la presente evaluación corresponde a dos GPC (NCCN y ESMO), dos ETS (NICE y pCODR) y un ECA de fase 3 denominado CLL11.
- Los panelistas de las GPC de NCCN y ESMO recomiendan, en general, el uso de (O + C) y (R + C) como alternativas terapéuticas para los pacientes adultos mayores de 65 años con LLC sin tratamiento sistémico previo, sin las mutaciones del(17p) o TP53, con una alta calidad de evidencia. El panel de la GPC de NCCN establece como tratamiento de preferencia el uso de (O + C). Ambos paneles basaron sus recomendaciones en los beneficios que a su criterio se habría evidenciado con (O + C) y (R + C) en el desenlace de SLP en el ECA CLL11.
- Los comités que elaboraron las ETS de NICE y pCODR recomendaron el empleo de (O + C) para pacientes con LLC sin tratamiento sistémico previo que no pueden recibir terapias basadas en fludarabina. Ambas ETS basaron sus recomendaciones en los beneficios que a su criterio se observó en el desenlace de SLP en el ECA CLL11. Además, NICE señaló que los análisis económicos mostraron que (O + C) era un tratamiento costo-efectivo en comparación con (R + C) para el sistema de salud inglés. Por otro lado, el comité de pCODR argumentó que el esquema (O + C), comparado con (R + C), no ofrecía beneficio adicional en la SG y calidad de vida; pero sí observó diferencias favorables al compararse con (C) en monoterapia. Estos escenarios deben ser interpretados tomando en cuenta las diferencias entre los sistemas de salud inglés y canadiense con el sistema de salud peruano al cual pertenece EsSalud, por tratarse de diferentes contextos económicos y sanitarios.
- Las recomendaciones de las GPC y ETS incluidas en este dictamen se apoyan en los resultados del ECA CLL11; el cual es un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, de etiqueta abierta cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de (O + C) con los esquemas de (R + C) y (C) en monoterapia en pacientes adultos con LLC sin tratamiento sistémico previo. La población de interés de este ECA es más amplia que la planteada en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar; por lo tanto, sus resultados deben tomarse como evidencia indirecta. Se desconoce qué proporción de pacientes del ECA CLL11 corresponde a la población de interés del presente dictamen.





- Los resultados disponibles a la fecha muestran que, luego de una mediana de seguimiento de 59.4 meses, la SG²⁶ y la calidad de vida de los esquemas (R + C) y (O + C) eran similares. Sin embargo, el análisis de los EA mostró que (O + C) tiene un perfil de seguridad desfavorable en comparación con (R + C), dado que presentó una mayor proporción de EA totales, EA de grado 3 a 5, y EA serios.

- El diseño de etiqueta abierta del ECA CLL11 introduce riesgo de sesgo de realización y de detección en los desenlaces de eficacia y seguridad. Además, la alta proporción de uso de terapias subsecuentes en los grupos (O + C) y (R + C) -las cuales quedaron a criterio del investigador- aumenta la incertidumbre sobre la existencia de verdaderas diferencias entre los grupos de tratamiento en evaluación. Por último, cabe incidir en el hecho del alto riesgo de error del tipo I en los análisis del ECA CLL11, al evidenciarse múltiples comparaciones estadísticas para el desenlace de interés del presente dictamen (SG), para el cual no se llevaron a cabo procedimientos de ajuste por multiplicidad.



- De este modo, la evidencia disponible a la fecha, sugiere que el balance riesgo-beneficio sería desfavorable con (O + C), en comparación con (R + C), en la población de interés del presente dictamen preliminar. Esto porque los resultados del ECA CLL11 no han mostrado que (O + C) ofrezca un beneficio adicional, en comparación con (R + C), respecto a los desenlaces de eficacia de SG y calidad de vida, en la población total del estudio. Mientras que, los análisis de los EA mostraron que (O + C) tendría un peor perfil de seguridad que (R + C), en la población total del estudio.



- En se sentido, no es posible sustentar técnicamente una recomendación favorable para (O + C) en la población de interés del presente dictamen preliminar. Además, se debe tener en cuenta que las GPC también recomiendan el uso de esquemas basados en (R + C) como alternativas terapéuticas para una población similar a la población de interés del presente dictamen, estando estos medicamentos actualmente disponibles en la institución.

- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de (O + C) en pacientes adultos mayores de 65 años con LCC sin tratamiento sistémico previo que no son tributarios a fludarabina.

²⁶ Según el ajuste el alfa para multiplicidad llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI (alfa corregido de 0.01, usando metodología de Bonferroni, considerando cinco pruebas de hipótesis para la SG).

VII. RECOMENDACIONES



Emplear como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que están disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (R + C) y que son recomendadas por las GPC incluidas en el presente dictamen para la población con LLC sin tratamiento sistémico previo.

Los médicos especialistas en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, incluyendo información sobre el beneficio de la intervención en estudio, o de otras alternativas, a largo plazo y en términos de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como SG y calidad de vida, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bagacean, C., Tempescul, A., Ternant, D., Banet, A., Douet-Guilbert, N., Bordron, A., Bendaoud, B., Saad, H., Zdrenghea, M., Berthou, C. and Paintaud, G., 2019. "17p deletion strongly influences rituximab elimination in chronic lymphocytic leukemia." *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 7(1): 22.

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-e156. doi: 10.3747/co.22.2119.

CLL Trialists' Collaborative Group. 1999. "Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group." *J Natl Cancer Inst* 91 (10):861-8. doi: 10.1093/jnci/91.10.861.

Cuttner, J. 1992. "Increased incidence of hematologic malignancies in first-degree relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia." *Cancer Invest* 10 (2):103-9. doi: 10.3109/07357909209032771.

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-v84.

European Medicines Agency. 2019. "ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO." <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro>.

European Society for Medical Oncology. 2017. "eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations." <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>.

Fitzmaurice, C., C. Allen, R. M. Barber, L. Barregard, Z. A. Bhutta, H. Brenner, D. J. Dicker, O. Chimed-Orchir, R. Dandona, L. Dandona, T. Fleming, M. H. Forouzanfar, J. Hancock, R. J. Hay, R. Hunter-Merrill, C. Huynh, H. D. Hosgood, C. O. Johnson, J. B. Jonas, J. Khubchandani, G. A. Kumar, M. Kutz, Q. Lan, H. J. Larson, X. Liang, S. S. Lim, A. D. Lopez, M. F. MacIntyre, L. Marczak, N. Marquez, A. H. Mokdad, C. Pinho, F. Pourmalek, J. A. Salomon, J. R. Sanabria, L. Sandar, B. Sartorius, S. M. Schwartz, K. A. Shackelford, K. Shibuya, J. Stanaway, C. Steiner, J. Sun, K. Takahashi, S. E. Vollset, T. Vos, J. A. Wagner, H. Wang, R. Westerman, H. Zeeb, L. Zoeckler, F. Abd-Allah, M. B. Ahmed, S. Alabed, N. K. Alam, S. F. Aldahri, G. Alem, M. A. Alemayohu, R. Ali, R. Al-Raddadi, A. Amare, Y. Amoako, A. Artaman, H. Asayesh, N. Atnafu, A. Awasthi, H. B. Saleem, A. Barac, N. Bedi, I. Bensenor, A. Berhane, E. Bernabe, B. Betsu, A. Binagwaho, D. Boneya, I. Campos-Nonato, C. Castaneda-Orjuela, F. Catala-Lopez, P. Chiang, C. Chibueze, A. Chitheer, J. Y. Choi, B. Cowie, S. Damtew, J. das Neves, S. Dey, S. Dharmaratne, P. Dhillon, E. Ding, T. Driscoll, D. Ekwueme, A. Y. Endries, M. Farvid, F. Farzadfar, J. Fernandes, F. Fischer, G. Hiwot TT, A. Gebru, S. Gopalani, A. Hailu, M. Horino, N. Horita, A. Hussein, I. Huybrechts, M. Inoue, F. Islami, M. Jakovljevic, S. James, M. Javanbakht, S. H. Jee, A. Kasaeian, M. S. Kedir, Y. S. Khader, Y. H. Khang, D. Kim, J. Leigh, S. Linn, R. Lunevicius, H. M. A. El Razek, R. Malekzadeh, D. C. Malta, W. Marcenes, D. Markos, Y. A. Melaku, K. G. Meles, W. Mendoza, D. T. Mengiste, T. J. Meretoja, T. R. Miller, K. A. Mohammad, A. Mohammadi, S. Mohammed, M. Moradi-Lakeh, G. Nagel, D. Nand, Q. Le Nguyen, S. Nolte, F. A. Ogbo, K. E. Oladimeji, E. Oren, M. Pa, E. K. Park, D. M. Pereira, D. Plass, M. Qorbani, A. Radfar, A. Rafay, M. Rahman, S. M. Rana, K. Soreide, M. Satpathy, M. Sawhney, S. G. Sepanlou, M. A. Shaikh, J. She, I. Shiue, H. R. Shore, M. G. Shrima, S. So, S. Soneji, V. Stathopoulou, K. Stroupoulis, M. B. Sufiyan, B. L. Sykes, R. Tabares-Seisdedos, F. Tadese, B. A. Tedla, G.





A. Tessema, J. S. Thakur, B. X. Tran, K. N. Ukwaja, B. S. C. Uzochukwu, V. V. Vlassov, E. Weiderpass, M. Wubshet Terefe, H. G. Yebyo, H. H. Yimam, N. Yonemoto, M. Z. Younis, C. Yu, Z. Zaidi, M. E. S. Zaki, Z. M. Zenebe, C. J. L. Murray, and M. Naghavi. 2017. "Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study." *JAMA Oncol* 3 (4):524-548. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.

Food and Drug Administration. 2017. "GAZYVA® (obinutuzumab) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2013."

French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. 1990. "Effects of chlorambucil and therapeutic decision in initial forms of chronic lymphocytic leukemia (stage A): results of a randomized clinical trial on 612 patients. The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia." *Blood* 75 (7):1414-21.

Goede, V, K Fischer, A Engelke, R Schlag, S Lepretre, LFC Montero, M Montillo, C Fegan, E Asikanius, and K Humphrey. 2015. "Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study." *Leukemia* 29 (7):1602.

Goede, Valentin, Kirsten Fischer, Raymonde Busch, Anja Engelke, Barbara Eichhorst, Clemens M Wendtner, Tatiana Chagorova, Javier De La Serna, Marie-Sarah Dlhuydy, and Thomas Illmer. 2014. "Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions." *New England Journal of Medicine* 370 (12):1101-1110.



Hallek, M., B. D. Cheson, D. Catovsky, F. Caligaris-Cappio, G. Dighiero, H. Dohner, P. Hillmen, M. Keating, E. Montserrat, N. Chiorazzi, S. Stilgenbauer, K. R. Rai, J. C. Byrd, B. Eichhorst, S. O'Brien, T. Robak, J. F. Seymour, and T. J. Kipps. 2018. "iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL." *Blood* 131 (25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.

Hernandez, J. A., K. J. Land, and R. W. McKenna. 1995. "Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms." *Cancer* 75 (1 Suppl):381-94. doi: 10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<381::aid-cnrcr2820751320>3.0.co;2-b.

Hoffman-LaRoche. 2018 "CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 2) - Study Results - ClinicalTrials.Gov". <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02053610>.



Khalade, A., M. S. Jaakkola, E. Pukkala, and J. J. Jaakkola. 2010. "Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis." *Environ Health* 9:31. doi: 10.1186/1476-069x-9-31.

Miranda-Filho, A., M. Pineros, J. Ferlay, I. Soerjomataram, A. Monnereau, and F. Bray. 2018. "Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study." *Lancet Haematol* 5 (1):e14-e24. doi: 10.1016/s2352-3026(17)30232-6.

Nabhan, C., and S. T. Rosen. 2014. "Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review." *Jama* 312 (21):2265-76. doi: 10.1001/jama.2014.14553.

National Institute for Health and Care Excellence. 2015. "Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia." <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82602606162373>.

pan-Canadian Oncology Drug Review. 2015. "pCODR expert review committee. Final recommendation." <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-gazyva-cll-fn-rec.pdf>.

Scarfo, L., A. J. Ferreri, and P. Ghia. 2016. "Chronic lymphocytic leukaemia." *Crit Rev Oncol Hematol* 104:169-82. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.003.

Siegel, R. L., K. D. Miller, and A. Jemal. 2019. "Cancer statistics, 2019." *CA Cancer J Clin* 69 (1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551.

Smith, A., D. Howell, R. Patmore, A. Jack, and E. Roman. 2011. "Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network." *Br J Cancer* 105 (11):1684-92. doi: 10.1038/bjc.2011.450.

Swerdlow, SH, E Campo, N Lee Harris, ES Jaffe, SA Pileri, H Stein, J Thiele, D Arber, R Hasserjian, and M Le Beau. 2017. "WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition)." *IARC: Lyon* 421.

Tsimberidou, Apostolia M, Sijin Wen, Susan O'Brien, Peter McLaughlin, William G Wierda, Alessandra Ferrajoli, Stefan Faderl, John Manning, Susan Lerner, and Chinh V Mai. 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 MD Anderson Cancer Center." *J Clin Oncol* 25 (29):4648-4656.

Wierda, William G, John C Byrd, Jeremy S Abramson, Syed F Bilgrami, Greg Bociek, Danielle Brander, Jennifer Brown, Asher A Chanan-Khan, Julio C Chavez, and Steve E Coutre. 2019. "NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 17 (1):12-20.

Wierda, William G, Andrew D Zelenetz, Leo I Gordon, Jeremy S Abramson, Ranjana H Advani, C Babis Andreadis, Nancy Bartlett, John C Byrd, Paolo Caimi, and Luis E Fayad. 2017. "NCCN guidelines insights: chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2017." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 15 (3):293-311.

Wu, S. J., S. Y. Huang, C. T. Lin, Y. J. Lin, C. J. Chang, and H. F. Tien. 2010. "The incidence of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, 1986-2005: a distinct increasing trend with birth-cohort effect." *Blood* 116 (22):4430-5. doi: 10.1182/blood-2010-05-285221.

Yamamoto, J. F., and M. T. Goodman. 2008. "Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002." *Cancer Causes Control* 19 (4):379-90. doi: 10.1007/s10552-007-9097-2.

Yuille, M. R., E. Matutes, A. Marossy, B. Hilditch, D. Catovsky, and R. S. Houlston. 2000. "Familial chronic lymphocytic leukaemia: a survey and review of published studies." *Br J Haematol* 109 (4):794-9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02111.x.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica de PubMed para identificar evidencia sobre la validez de la SLP y TRO como variables subrogadas de la SG o calidad de vida en pacientes con LLC

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 08 de noviembre de 2019	Resultado
Estrategia	progression OR survival OR "PFS" OR "OS" OR "objective response" OR "response rate" OR "ORR" OR "progression-free survival" OR "quality of life" OR "overall survival" OR surrogate OR intermediate OR "clinical trial" OR "Survival Analysis"[Mesh] OR "Disease Progression"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "Endpoint Determination"[Mesh]	3542216
	#2 "end point" OR "end points" OR endpoint* OR "end-point" OR "end-points"	159736
	#3 #2 AND #2	92266
	#4 Leukemia[MeSH] OR Leukem*[tiab] OR Leucocythaem*[tiab] OR Leucocythem*[tiab]	306929
	#5 predict* OR validat* OR correlat* OR relationship* OR dependence OR regression OR coefficient	5368788
	#6 #3 AND #4 AND #5	389

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed de la comparación O + C vs. R + C para la población de la pregunta PICO.

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 01 de octubre de 2019	Resultado
Estrategia	#1 obinutuzumab [Supplementary Concept] OR obinutuzumab[tiab] OR afutuzumab[tiab] OR "R 7159"[tiab] OR "R7159 cpd"[tiab] OR "R-7159"[tiab] OR "Gazyva"[tiab] OR "RO 5072759"[tiab] OR "RO5072759"[tiab] OR "RO-5072759"[tiab] OR "GA 101"[tiab] OR "GA101 antibody"[tiab] OR "GA-101"[tiab]	458
	#2 Leukemia[MeSH] OR Leukem*[tiab] OR Leucocythaem*[tiab] OR Leucocythem*[tiab]	306574
	#4 #1 AND #2	261

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library de la comparación O + C vs. R + C para la población de la pregunta PICO.

Base de datos	Cochrane Library a través de OVID Fecha de búsqueda: 01 de octubre de 2019		Resultado
Estrategia	#1	obinutuzumab OR afutuzumab OR R 7159 OR R7159 cpd OR R-7159 OR Gazyva OR RO 5072759 OR RO5072759 OR RO-5072759 OR GA 101 OR GA101 antibody OR GA-101	293

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS de la comparación O + C vs. R + C para la población de la pregunta PICO.

Base de datos	LILACS (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 01 de octubre de 2019		Resultado
Estrategia	#1	Obinutuzumab OR afutuzumab OR "R 7159" OR "R7159 cpd" OR "R-7159" OR "Gazyva" OR "RO 5072759" OR "RO5072759" OR "RO-5072759" OR "GA 101" OR "GA101 antibody" OR "GA-101"	31750
	#2	tw:(leucemia)	3825
	#3	#1 AND #2	240