

INFORME DE RECOMENDACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 12-2023- IETSI-RENETSA

FECHA : 23 de agosto de 2023

Este informe de recomendación de tecnología sanitaria fue generado en el marco de la Décima sexta Disposición Complementaria Final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, Decreto Supremo N° 004-2022-SA. Es realizado para aquellos productos farmacéuticos oncológicos no considerados en el PNUME o sus listas complementarias que, a la fecha de publicación del DS N° 004-2022-SA hayan sido aprobados para su uso por algún miembro de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA).



1. ANTECEDENTES



- Con fecha 30 de marzo, la RENETSA recibió el OFICIO N° 57-IETSI-ESSALUD-2023 en donde el IETSI remite a la RENETSA el listado de dictámenes aprobatorios publicados hasta el 30 de marzo del 2022, no incluidos en el PNUME, ni en el listado complementario y que superan el umbral de alto costo determinado por la Autoridad Nacional de Salud (9UIT), conteniendo 22 dictámenes.
- Del total de 22 dictámenes, se acordó mediante sesión de miembros del RENETSA, que se procederá con las actualizaciones de 19 dictámenes asignados a IETSI.



2. ANÁLISIS

Se identificó el **"DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 058-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 EFICACIA Y SEGURIDAD DE IBRUTINIB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA / LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS EN PACIENTES RECAÍDOS Y REFRACTARIOS A MÚLTIPLES LÍNEAS DE TRATAMIENTO"** publicado en diciembre 2017. Dicho dictamen responde a la siguiente pregunta PICO validada con especialistas:

Población	Paciente adulto* con diagnóstico de leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas, recaído/refractario a inmunoterapia**
Intervención	Ibrutinib
Comparación	Mejor terapia de soporte

Desenlaces	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta Eventos adversos
-------------------	--

*ECOG 0-2.

** El dictamen original concluye en la aprobación de la tecnología para la población de la pregunta PICO luego de dos líneas de tratamiento de quimioterapia, incluyendo al menos una línea de quimioinmunoterapia a base de fludarabina.

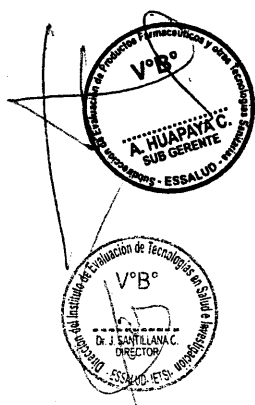
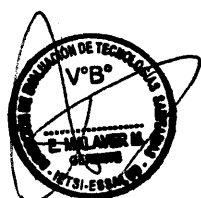
2.1 Evaluación de eficacia y seguridad

a. Metodología

- Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 058-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, y LILACS, así como en el metabuscador TRIPDatabase. Además, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y el Scottish Medicines Consortium (SMC).
- La actualización se realizó desde diciembre de 2017 hasta el 09 de agosto de 2023, según se detalla en el Anexo 1. Posteriormente, los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web del Rayyan (<https://rayyan.ai/>) para una revisión manual por título y resumen.
- La selección de los estudios en las diferentes bases de datos se realizó en una primera fase por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de manera independiente. Durante este proceso, se evaluaron los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase. En esta segunda fase, se dio lectura a las referencias identificadas, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión contenidos en el dictamen aprobatorio.

b. Resultados de evidencia

Se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible del Dictamen Preliminar N.º 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, sobre eficacia y seguridad de ibrutinib en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas, recaído/refractario a inmunoterapia. Los desenlaces, supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos. Como resultado de una búsqueda exhaustiva se identificaron:



Guías de práctica clínica (GPC)

La GPC de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) publicada en 2023 incluye a ibrutinib en su lista de otros regímenes recomendados, señalando que los pacientes con leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas que no presenten intolerancia al tratamiento con ibrutinib pueden continuar recibiendo hasta la progresión de la enfermedad¹.

La GPC del Guideline Resource Unit de Canadá publicada en 2023 recomienda como segunda o subsecuentes líneas de tratamiento a los inhibidores de BTK de segunda generación (acalabrutinib y zanabrutinib) en comparación de los de primera generación (ibrutinib) para pacientes con leucemia linfática crónica². No obstante, menciona que no existen datos que soporten la recomendación de cambiar el tratamiento de los pacientes que reciben ibrutinib, que presenten un adecuado control de la enfermedad y tolerabilidad aceptable por uno de segunda generación. Además, menciona que todos los agentes nuevos (entre ellos ibrutinib), han demostrado adecuada eficacia en pacientes con leucemia linfática crónica recaída/refractaria.

Evaluación de Tecnología Sanitaria: (ETS)

No se encontraron nuevas ETS que respondan a la pregunta PICO planteada en el dictamen y que cumplan nuestros criterios de elegibilidad.

Ensayo clínico aleatorizado (ECA)

No se encontraron nuevos ECA que respondan directamente a la pregunta PICO planteada en el dictamen. Sin embargo, se consideró un manuscrito que presenta el último seguimiento a los participantes del ECA RESONATE, ya que este estudio fue inicialmente considerado en el dictamen ya publicado.

El ECA RESONATE³ fue de fase III, multicéntrico y de etiqueta abierta que tuvo por objetivo determinar la eficacia y seguridad de ibrutinib en comparación de ofatumumab en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) / linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), recaído/refractario (LLP-RR) a inmunoquimioterapia. Los participantes recibieron al menos un tratamiento previo, siendo catalogados como no elegibles de tratamiento con análogos de purina, tuvieron un ECOG menor a 2, entre otros criterios de elegibilidad que fueron previamente presentados en el dictamen original. Cabe resaltar que la comparación fue con ofatumumab, considerándose como cuerpo de evidencia tras una decisión del equipo técnico de IETSI al no encontrar evidencia directa.

Munir y cols. publicaron en 2019 el análisis final del ECA RESONATE con una mediana de seguimiento de 65.3 meses (rango: 0.3 a 71.6 meses) con el mismo objetivo que el estudio original⁴. Para ello, incluyeron en su análisis a 195 participantes en el grupo de ibrutinib 420 mg cada 24 horas vía oral hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (41 meses de duración de tratamiento, rango: 0.2 - 71.1) y 196 participantes en el grupo de ofatumumab con un esquema de tratamiento endovenoso (300 mg en la primera semana,

2000 mg las siguientes siete semanas, y luego cada cuatro semanas por 16 semanas) durante un total de 24 semanas (65.6 meses de seguimiento, rango: 0.1 - 73.9; 5.3 meses de tiempo de tratamiento, rango: 0 - 9.0). De los que iniciaron la terapia con ibrutinib, el 22 % llegaron al final del seguimiento. Las razones más comunes de discontinuación fue la progresión de la enfermedad (37 %) y la ocurrencia de eventos adversos (16 %). De los que recibieron ofatumumab, el 68 % pasaron a recibir ibrutinib.

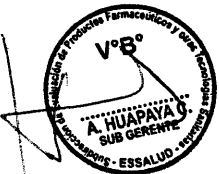
La sobrevida general fue mayor en el grupo de ibrutinib (mediana: 67.7 meses, rango: 61 – no estimable [NE] vs mediana: 65.1 meses, IC 95 %: 50.6-NE) sin censurar por el cruzamiento de participantes. Al censurar por el cruzamiento de participantes esta diferencia persistió a favor de ibrutinib (HR: 0.639; IC 95 %: 0.418 a 0.975), inclusive en el análisis de sensibilidad ajustando por el cruzamiento de participantes (HR: 0.240; IC 95 %: 0.105 a 0.550). La sobrevida libre de progresión de enfermedad en el grupo de ibrutinib fue de 44.1 meses (IC 95 %: 38.5 a 56.2) y 8.1 meses (IC 95 %: 7.8 a 8.3) en el grupo de ofatumumab (HR: 0.148; IC 95 %: 0.113 a 0.196; $p < 0.001$). Este resultado fue diferente según el número de líneas de tratamiento recibidas previamente: 67.3 (n = 57; IC 95 %: 36.0 a NE) luego de dos líneas de tratamiento, 44.1 (n = 32; IC 95 %: 25.4 a NE) luego de tres líneas de tratamiento, 33.0 (n = 27; IC 95 %: 13.6 a NE) luego de cuatro líneas de tratamiento, y 27.3 meses (n = 44; IC 95 %: 22.0 a 40.8) luego de cinco o más líneas de tratamiento. La tasa de respuesta con ibrutinib fue de 91 %. Por otra parte, los eventos adversos hematológicos más frecuentes fueron neutropenia (25 %), trombocitopenia (10 %), hemorragia mayor (10 %), y anemia (9%). Además, se observó la ocurrencia de neumonía (21 %), hipertensión (9 %), infección urinaria (7 %), diarrea (7 %), fibrilación auricular (6 %). La ocurrencia de eventos adversos mayores o iguales a grado tres fue mayor durante el primer año de tratamiento, disminuyendo y estabilizándose al quinto año de tratamiento (62 % hasta 32 %).

Los resultados evidenciados en el análisis final del ECA RESONATE son consistentes con lo presentado en el dictamen preliminar, ya que continuaría mejorando la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta, además de mostrar un perfil de seguridad similar al observado previamente. Este ECA fue considerado por el equipo evaluador del IETSI como la mejor evidencia disponible para responder a la PICO de interés a pesar de ser evidencia indirecta.

Revisión sistemática (RS) y metaanálisis (MA)

No se encontraron nuevas RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO planteada en el dictamen y que cumplan nuestros criterios de elegibilidad.

Posterior a la evaluación de los informes mencionados, no se identificaron nuevas evidencias de eficacia y seguridad que cambien la dirección de la recomendación contenida en el dictamen aprobatorio del uso de ibrutinib. El reporte de selección se encuentra disponible en el Anexo 03 del presente informe.



2.2 Evaluación de costo efectividad

- Para la identificación de evidencia de costo-efectividad del uso de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio, se construyó una estrategia de búsqueda en la base de datos de Medline (PubMed). La fecha de búsqueda fue el 09 de agosto de 2023. El reporte de la búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 2 del presente informe.
- No se identificaron estudios de costo-efectividad en el ámbito local ni regional del uso de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia linfática crónica / linfoma linfocítico de células pequeñas de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio.

3. CONCLUSIONES

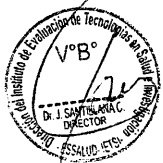
- Por lo expuesto, la recomendación emitida en el dictamen aprobatorio de ibrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfática crónica/ linfoma linfocítico de células pequeñas, recaído/refractario a inmunoterapia, se mantiene de la siguiente manera:

Se recomienda el uso de Ibrutinib en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfática crónica/ linfoma linfocítico de células pequeñas, recaído/refractario a inmunoterapia. (Recomendación a favor del uso)

Comentario:

Los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con ibrutinib. Además, también se recomienda reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente, según lo especificado en la normatividad vigente para tales fines.

Los médicos tratantes realizan la evaluación del paciente respecto a los eventos adversos relacionadas al uso del tratamiento propuesto.



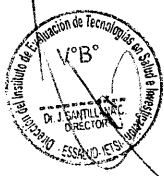
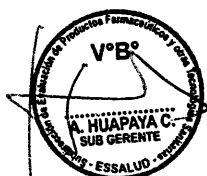
Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre riesgo/beneficio ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de riesgo/beneficio estaría a favor de ibrutinib comparado con la mejor terapia de soporte paliativo.
Tipo de desenlace evaluado	Corresponden a desenlaces finales e intermedios válidos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se identificó estudios de costo-efectividad de ibrutinib comparado con la mejor terapia de soporte

4. RECOMENDACIÓN

- Remitir el presente informe sobre recomendación de uso a la IAFAS correspondiente; así mismo publicar en el repositorio web de la RENETSA.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NCCN Guidelines Update: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(5.5):563-566.
- Guideline Resource Unit. Chronic Lymphocytic Leukemia. 2023. Disponible en: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. The New England Journal of Medicine. 2014;371(3):213-23.
- Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Kinps TJ, Moreno C, Montillo M, Burger JA, Byrd JC, Hillmen P, Dai S, Szoke A, Dean JP, Woyach JA. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 2019;94(12):1353-1363.



Anexo 1. Actualización de estrategias de búsqueda para Eficacia y seguridad

Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 09 de agosto de 2023		Resultado
Estrategia	#1	"leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms] OR "chronic lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "small cell lymphoma"[Title/Abstract]	26,074
	#2	"ibrutinib"[Supplementary Concept] OR "imbruvica"[Title/Abstract]	1,886
	#3	"systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract] OR ("MEDLINE"[Title/Abstract] AND "Cochrane"[Title/Abstract]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline*"[Title] OR "guide line*"[Title/Abstract] OR "Consensus"[Title/Abstract] OR "recommendation*"[Title] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "random*"[Title] OR "controlled trial*"[Title/Abstract] OR "control trial*"[Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "technology assessment"[Title/Abstract] OR "technology appraisal"[Title/Abstract] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "Overview"[Title] OR ("Review"[Title] AND "Literature"[Title])	1,748,450
	#4	#1 AND #2 AND #3 Filters: from 2017/12 - 2023/08/09	72

Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 09 de agosto de 2023		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Leukemia, B-Cell] explode all tree	670
	#2	(chronic lymphocytic leukemia):ti,ab,kw	1,950
	#3	(small cell lymphoma):ti,ab,kw	1,036
	#4	#1 OR #2 OR #3	2,772
	#5	(ibrutinib):ti,ab,kw	769
	#6	(PCI 32765):ti,ab,kw	29
	#7	(imbruvica):ti,ab,kw	31
	#8	#5 OR #6 OR #7	773
	#9	#4 AND #8 with Cochrane Library publication date from Dec 2017 to present	328

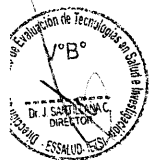
Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 09 de agosto de 2023		Resultado
Estrategia	#1	(ibrutinib*) OR (imbruvica)	8

Anexo 2. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

A. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad en bases de datos

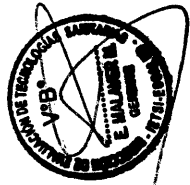
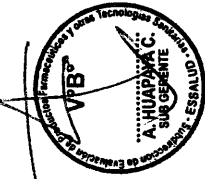
Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		09/08/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde el inicio de los tiempos - 09/08/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms] OR "chronic-lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "small-cell lymphoma"[Title/Abstract]	26,074
Intervención	2	"ibrutinib"[Supplementary Concept] OR "imbruvica"[Title/Abstract]	1,886
Tipo de estudio: costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	258,258
Final	4	#1 AND #2 AND #3	14



B. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad – agencias locales y regionales

Fecha de búsqueda		09/08/2023	
Institución	Link	Estrategia de búsqueda	Resultado
DIGEMID	https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full	Búsqueda manual considerando término DECS: • "ibrutinib"	0
BRISA	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Búsqueda manual considerando término: • "ibrutinib"	0
IETS, Colombia	http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "ibrutinib"	0
CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude	Búsqueda manual considerando término DECS: • "ibrutinibe"	0
IECS Argentina	https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "ibrutinib"	0
CONETEC Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	Búsqueda manual considerando término DECS: • "ibrutinib"	0
MINSAL, Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "ibrutinib"	0





Anexo 3. Flujoograma de selección de la evidencia para evaluar eficacia y seguridad

