RENETSA
Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

ETS-EMC N° 009-2025-RENETSA

MAYO 2025

Acalabrutinib para el tratamiento de adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a Ibrutinib

ETS EMC

PERÚ | Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo | Seguro Social de Salud EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO Nº 001-DETS-IETSI-2024

ACALABRUTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA RECIDIVANTE O RECURRENTE, NO APTOS PARA QUIMIOINMUNOTERAPIA DE RESCATE Y CON INTOLERANCIA A IBRUTINIB

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N.° 243-2022-J-OPE/INS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS – DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD

Mayo 2025
Lima – Perú

EsSalud

IETSI EsSalud | INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

Dra. Daysi Zulema Díaz Obregón
Directora
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

Dra. Silvana Yanire Sam Zavala
Gerente
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Dra. Lucy Jesús Gendrau Castillo
Subgerente
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Equipo metodológico

Darwin del Castillo Fernández – profesional que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.

Paola Andrea Rivera Ramírez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.

Stefany Sandra Fernández Ortiz – profesional que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud (estudio de costos).

Revisores

Victor Andrés Velásquez Rimachi – profesional que presta servicios especializados para el IETSI – EsSalud.

José Manuel Montes Alvis – profesional metodólogo que presta servicios especializados para la RENETSA.

Grupo de trabajo

Representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de EsSalud (IAFAS – EsSalud), y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (IPRESS solicitante).

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International*. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de Seguro Social de Salud – EsSalud, Perú.

Cita recomendada

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – Seguro Social de Salud – EsSalud (Perú). Acalabrutinib para el tratamiento de adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib. Elaborado por: Darwin del Castillo Fernández, Paola Andrea Rivera Ramírez y Stefany Sandra Fernández Ortiz. Lima: IETSI – EsSalud, mayo de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS–EMC) Nº 001-DETS-IETSI-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS 6
MENSAJES CLAVE 7
RESUMEN EJECUTIVO 9
I. INTRODUCCIÓN 15
1.1. Cuadro clínico 15
1.2. Tecnología sanitaria 15
1.3. Justificación de la evaluación 16
II. OBJETIVOS 16
III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS–EMC 16
3.1. Formulación de pregunta PICO 16
3.2. Graduación de los desenlaces 17
IV. METODOLOGÍA 18
4.1. Carga de enfermedad 18
4.2. Necesidad clínica 18
4.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad) 18
4.4. Certeza global de la evidencia 20
4.5. Balance de efectos 21
4.6. Nivel de innovación 21
4.7. Equidad 22
4.8. Recursos necesarios (costos) 22
4.9. Costoefectividad 23
4.10. Formulación de la recomendación 24
V. RESULTADOS 24
5.1. Carga de enfermedad 25
5.2. Necesidad clínica 25
5.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad) 25
5.4. Certeza global de la evidencia 32
5.5. Balance de efectos 32
5.6. Nivel de innovación 36
5.7. Equidad 37
5.8. Recursos necesarios (costos) 37
5.9. Costoefectividad 37
VI. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS 37
VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN 38
VIII. CONCLUSIONES 40
IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS–EMC 41
X. DECLARACIÓN DE INTERESES 42
XI. FINANCIAMIENTO 43
XII. REFERENCIAS 43
XIII. ANEXOS 46

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAD	Años de vida ajustado por discapacidad
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DM	Diferencia de medias
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	*European Medicines Agency*
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	*Evidence to decision* (Marco de la evidencia para la decisión/recomendación)
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio
FDA	*Food and Drug Administration*
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HR	Razón de hazards
IC	Intervalo de confianza
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
LLC	Leucemia linfocítica crónica
MINSA	Ministerio de Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RR	Razón de riesgos
RS	Revisión sistemática
RoB	*Risk of Bias*
TS	Tecnología Sanitaria
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de EsSalud.

- La leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria corresponde a una fase de la enfermedad en la que la actividad tumoral persiste o reaparece tras uno o más tratamientos. En este contexto, las opciones terapéuticas pueden verse limitadas por la condición clínica del paciente, la inelegibilidad para quimioterapia de rescate y la aparición de eventos adversos que, en algunos casos, obligan a interrumpir el tratamiento con ibrutinib. Esta situación plantea la necesidad de contar con alternativas eficaces y mejor toleradas para determinados subgrupos de pacientes.

- Acalabrutinib (Calquence®) es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), una enzima implicada en la vía de señalización del receptor de células B. Su inhibición afecta procesos relacionados con la activación y función de los linfocitos B. En el Perú, acalabrutinib cuenta con el registro sanitario N.º EE09559, otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P**: adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib; **I**: acalabrutinib; **C**: mejor terapia de soporte; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), discontinuación debido a eventos adversos (importante) y sobrevida libre de progresión (importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

- La evidencia para responder a la pregunta PICO proviene del ensayo clínico aleatorizado ELEVATE-RR. Si bien este estudio presenta diferencias en la población y el comparador respecto a esta evaluación, sus resultados se consideraron como evidencia indirecta, no solo por la ausencia de estudios directos, sino también por las características del escenario clínico que motivó esta evaluación. Los resultados se reportaron en dos publicaciones: la sobrevida global en Byrd et al. (2021), la calidad de vida y los eventos adversos serios en Seymour et al. (2023).

- El uso de acalabrutinib en comparación con la mejor terapia de soporte podría ser que no modifique la sobrevida global, la calidad de vida o los eventos adversos serios; aunque la evidencia es incierta (certeza muy baja). Esta calificación responde, en parte, a que los resultados provienen de evidencia indirecta. Por ello, los hallazgos deben interpretarse considerando este contexto.

- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fueron los siguientes: necesidad clínica: no existe alternativa; efectos deseables (beneficios): pequeños; efectos indeseables (daños): triviales; certeza global de la evidencia: muy baja; balance de efectos: probablemente favorece a la intervención; nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: desconocida (opción “no lo sé”); recursos necesarios: costos extensos; costoefectividad: ningún estudio incluido.

- Finalmente, luego del dialogo deliberativo, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación a favor del uso de acalabrutinib en adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

La leucemia linfocítica crónica es una enfermedad clonal de células B maduras que involucra tejido de la médula ósea, sangre periférica y tejido linfoide. El manejo de la LLC se da con tratamientos crónicos por ciclos y con alternancia de medicamentos, dada la naturaleza crónica de la condición. Estos medicamentos aseguran una respuesta parcial a la terapia inicial, pero inevitablemente ocurrirán recaídas y refractariedad, volviendo a esta enfermedad una enfermedad crónica e incurable.

Para pacientes con LLC con recidiva o recurrencia existen tratamientos de segunda línea que incluyen fludarabina, drogas alcalinas y rituximab; sin embargo, debido a la toxicidad de estos medicamentos algunos pacientes presentan reacciones adversas. En contextos donde los medicamentos de segunda línea han sido agotados, emergen nuevas opciones terapéuticas entre los que destacan los inhibidores de BTK.

Tecnología sanitaria

Acalabrutinib (Calquence®) es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), una enzima implicada en la vía de señalización del receptor de células B. Su inhibición afecta procesos relacionados con la activación y función de los linfocitos B. En el Perú, acalabrutinib cuenta con el registro sanitario N.º EE09559, otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realizó a solicitud del comité farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de EsSalud, en el marco de la Décimo Quinta disposición complementaria final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobada mediante Decreto Supremo N.º 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costoefectividad para la evaluación multicriterio de acalabrutinib para el tratamiento de adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS–EMC respecto al uso de acalabrutinib para el tratamiento adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre acalabrutinib considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costoefectividad. Para ello se siguió la metodología descrita en el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" aprobado por Resolución Jefatural N.º 243-2022-J-OPE/INS.

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales del grupo de trabajo y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC.

Carga de enfermedad

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las siguientes páginas web: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare; International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today* y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC Perú).

Necesidad clínica

Para la evaluación de necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) aprobado mediante Resolución Ministerial Nº 633-2023/MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica (GPC) internacionales más recientes especializadas en leucemia linfocítica crónica.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de acalabrutinib en adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante con intolerancia a ibrutinib, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline/PubMed, Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 18 septiembre de 2023. La selección de estudios en las diferentes bases de datos se realizó en la plataforma electrónica *Rayyan*. Se extrajeron los datos necesarios para reportar las características de la población incluida y realizar las tablas de resumen de la evidencia GRADE. La evaluación del riesgo de sesgo para cada desenlace de los ECA seleccionados se realizó empleando la herramienta *Risk of Bias* (RoB) 1 de la Colaboración Cochrane.

La certeza de la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad se llevó a cabo siguiendo la metodología propuesta por GRADE. Esta se calificó como alta, moderada, baja o muy baja. Se generó una tabla de perfil de evidencia para presentar información acerca del cuerpo de la evidencia, los juicios explícitos de cada dominio que determinan la certeza de la evidencia para cada desenlace de interés, los resultados estadísticos claves y la calificación de la evidencia para cada desenlace.

Determinación de umbrales y magnitud de los efectos

La determinación de los umbrales para evaluar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se realizó en base a las diferencias mínimas importantes (DMI) identificadas en la literatura para los desenlaces de interés. La DMI corresponde al primer umbral y clasifica el efecto como pequeño. Cuando se identificaron estudios que establecían las DMI, los umbrales se derivaron pragmáticamente multiplicando la DMI por 2 para el efecto moderado y por 3 para el efecto grande. En situaciones donde no se encontraron estudios que establecieran las DMI, las categorías de trivial, pequeño, moderado y grande se determinaron en consulta con el grupo de trabajo.

Certeza global de la evidencia

La certeza global de la evidencia para esta recomendación se basó en la certeza más baja de la evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Balance de efectos

Para la valoración del balance de los efectos se tomó en cuenta la magnitud los efectos absolutos de los potenciales beneficios y daño, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace, y los valores y preferencias de los pacientes.

Nivel de innovación

La TS fue clasificada como innovadora si necesariamente generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Equidad

Para informar el impacto en la equidad en salud de la TS en evaluación, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed. La fecha de búsqueda fue el 02 de octubre de 2023.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un análisis de costos incluyendo únicamente los costos del medicamento.

Costoefectividad

Para informar el criterio de costo-efectividad de acalabrutinib a nivel local, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID del Perú. Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS). Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed para identificar estudios de costo-efectividad de acalabrutinib para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 18 de septiembre de 2023.

Formulación de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) solicitante (HNERM), de la Red Oncológica Nacional a cargo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer

(DPCAN), de la DIGEMID, y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) correspondiente a la solicitud (EsSalud). El equipo metodológico del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) presentó la evidencia necesaria para apoyar la evaluación de los diez criterios considerados. Se empleó la metodología de diálogo deliberativo para que todos los miembros del grupo de trabajo pudieran expresar sus opiniones y contribuir al desarrollo de la recomendación. Los juicios sobre cada criterio fueron tomados mediante consenso; en su defecto, por mayoría simple, y, de persistir el desacuerdo, se seleccionaba la opción más conservadora, entendida como aquella que favorece el tratamiento descrito en el comparador de la pregunta PICO.

RESULTADOS

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P**: adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib; **I**: acalabrutinib; **C**: mejor terapia de soporte; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), discontinuación debido a eventos adversos (importante) y sobrevida libre de progresión (importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Carga de enfermedad

En Perú, el estudio de Carga Mundial de Enfermedad estimó una incidencia de 0.33 casos por cada 100 000 habitantes, lo que significa que en 2019 fueron diagnosticados alrededor de 111 personas. Ese mismo año, fallecieron 65 personas por leucemia linfocítica crónica, lo cual resultó en una tasa de mortalidad de 0.19 por cada 100 000 personas. Además, se calcula que la leucemia linfocítica crónica causo 1,622.25 Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por leucemia linfocítica crónica, lo cual representó una tasa de 4.77 AVAD por cada 100,000 personas.

Necesidad clínica

Las guías de práctica clínica más recientes sobre el manejo de la LLC recomiendan acalabrutinib, así como otros fármacos de la misma clase, para la población objetivo. Sin embargo, estos medicamentos no se encuentran actualmente disponibles en el PNUME. Los médicos especialistas que integran el grupo de trabajo señalaron que persiste una necesidad insatisfecha de tratamiento eficaz para el escenario clínico propuesto. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que el juicio sobre la necesidad clínica de acalabrutinib en la población de interés fue "**no existe alternativa**".

Efectos deseables e indeseables

La evidencia para responder a la pregunta PICO proviene del ensayo clínico aleatorizado ELEVATE-RR. Si bien este estudio presenta diferencias en la población y el comparador respecto a esta evaluación, sus resultados se consideraron como evidencia indirecta, no solo por la ausencia de estudios directos, sino también por las características del escenario clínico que motivó esta evaluación. ELEVATE-RR es un ensayo de fase 3, multicéntrico, de etiqueta abierta y de no inferioridad, que comparó acalabrutinib con ibrutinib en pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica previamente tratada y con características de alto riesgo (deleciones 17p y/o 11q). El estudio incluyó a 533 pacientes (acalabrutinib, n = 268; ibrutinib, n = 265) y se llevó a cabo en 124 centros de 15 países.

En relación con la sobrevida global, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre acalabrutinib e ibrutinib (HR: 0.85; IC 95 %: 0.59 a 1.15; diferencia absoluta: 4 menos por cada 100, IC 95 %: de 10 menos a 3 más), con certeza muy baja.

Respecto a los eventos adversos serios, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos (RR: 0.92; IC 95 %: 0.79 a 1.07; diferencia absoluta: 5 menos por cada 100, IC 95 %: de 12 menos a 4 más), con certeza muy baja.

En el desenlace de calidad de vida, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, ni en el estimado promedio a lo largo del seguimiento ni al final del mismo. Con el cuestionario EORTC QLQ-C30 GHS, la diferencia media fue de 1.12 puntos (IC 95 %: -1.26 a 3.51); y con la escala EQ-5D-3L VAS, de 1.66 puntos (IC 95 %: -0.58 a 3.9). La certeza de la evidencia fue muy baja.

En relación con los efectos deseables (beneficios) del uso de acalabrutinib en comparación con la mejor terapia de soporte, tras la votación no se alcanzó consenso, siendo los juicios más seleccionados **"pequeño"** y **"moderado"**. Finalmente, el equipo metodológico calificó el juicio como **"pequeño"** al considerarse esta la opción más conservadora. En cuanto a los efectos indeseables (daños), el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio fue **"trivial"**.

Determinación de umbrales y magnitud de los efectos

En función a los umbrales predefinidos, la magnitud de los efectos se consideró de la siguiente manera: mortalidad: beneficio adicional no demostrado; progresión o muerte: beneficio adicional no demostrado; calidad de vida: beneficio adicional no demostrado; eventos adversos serios: daño mayor/menor no demostrado; discontinuación debido a eventos adversos: daño menor pequeño.

Certeza global de la evidencia

Dado que la certeza fue muy baja para todos los desenlaces críticos, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que el juicio sobre la certeza global de la evidencia fue **"muy baja"**.

Balance de efectos

El juicio sobre los efectos deseables (beneficios) del uso de acalabrutinib en comparación con la mejor terapia de soporte para la población de interés se calificó como "pequeño"; el de los efectos indeseables (daños) como "trivial"; y la certeza global de la evidencia como "muy baja". Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre el balance de efectos fue **"probablemente favorece a la intervención"**.

Nivel de innovación

La evidencia disponible para los desenlaces evaluados en la población de interés no alcanzó un nivel de certeza al menos moderado, requisito necesario para que una tecnología cumpla con la definición operacional de tecnología sanitaria innovadora, según lo establecido en el "Documento Técnico: Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo". Tras la deliberación, el grupo de trabajo acordó por unanimidad que el juicio sobre el nivel de innovación de acalabrutinib en la población de interés corresponde a "**no innovadora**".

Equidad

No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de acalabrutinib sobre la equidad en la población objetivo de esta ETS-EMC. Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿el uso de esta tecnología sanitaria reduciría o aumentaría las inequidades en salud? Tras la votación, no se alcanzó consenso, siendo los juicios más seleccionados **"probablemente aumentada"** y **"no lo sé"**. Finalmente, el equipo metodológico calificó como **"no lo sé"** el juicio sobre el impacto de acalabrutinib en la equidad para la población de interés, al considerarse esta la opción más conservadora.

Recursos necesarios (costos)

El análisis de costos, basado únicamente en el precio del medicamento, indicó que la administración de acalabrutinib en la población de interés genera un incremento en los costos por paciente al año, en un rango de 245,564.70 a 295,628.11 soles. Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿qué tan grandes son los recursos necesarios asociados con el uso de la tecnología sanitaria? Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que el juicio fue **"costos extensos"** en relación con el uso de acalabrutinib.

Costoefectividad

No se identificaron estudios que evaluaran la costoefectividad del uso de acalabrutinib en la población de interés a nivel local o regional. El grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre la costoefectividad de acalabrutinib en la población de interés fue **"ningún estudio incluido"**.

Recomendación: En adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib, se recomienda el uso de acalabrutinib (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Comentarios: Dado que la evidencia disponible es de muy baja certeza, las IPRESS que utilicen acalabrutinib en la población definida en la pregunta PICO deberán generar evidencia sobre su eficacia clínica y seguridad, la cual será remitida anualmente a la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). Esta información se utilizará en la reevaluación de la recomendación dentro de un plazo de 2 años.

PALABRAS CLAVE: Leucemia Linfocítica Crónica, Acalabrutinib, Evaluación de la Tecnología Biomédica (DeCS).

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Cuadro clínico

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la forma más común de leucemia crónica en países desarrollados (1). En particular, en países europeos y en EE.UU. tiene una incidencia de 4.7 nuevos casos por 100 000 individuos, lo que la vuelve la forma de leucemia crónica más frecuente en estos países (2). En contraste, en países asiáticos, caribeños y africanos, se estima una incidencia de aproximadamente 1.4 casos por 100 000 habitantes, sugiriendo que existen factores genéticos asociados a altas incidencias de leucemia linfocítica crónica. En el caso de Perú, el estudio de Carga Mundial de Enfermedad estimó una incidencia de 0.33 casos por cada 100 000 habitantes (3).

La leucemia linfocítica crónica es una enfermedad clonal de células B maduras que involucra tejido de la médula ósea, sangre periférica y tejido linfoide (4). El curso de enfermedad de la LLC es variable al momento del diagnóstico, por lo que la mayoría de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico. Se sugiere que los tratamientos para LLC se inicien únicamente en pacientes con signos clínicos establecidos (5,6). El manejo de la LLC se da con tratamientos crónicos por ciclos y con alternancia de medicamentos, dada la naturaleza crónica de la condición. Estos medicamentos aseguran una respuesta parcial a la terapia inicial, pero inevitablemente ocurrirán recaídas y refractariedad, volviendo a esta enfermedad una enfermedad crónica e incurable. Las recaídas o refractariedad de la LLC se asocian frecuentemente a alteraciones genéticas frecuentes en este grupo de pacientes (7).

Para pacientes con LLC con recidiva o recurrencia existen tratamientos de segunda línea que incluyen fludarabina, drogas alcalinas y rituximab; sin embargo, debido a la toxicidad de estos medicamentos algunos pacientes presentan reacciones adversas, e incluso, continúan desarrollando refractariedad y recidivas ante la cronicidad de esta enfermedad. En contextos donde los medicamentos de segunda línea han sido agotados, emergen nuevas opciones terapéuticas entre los que destacan los inhibidores de BTK que pudieran emplearse en pacientes con LLC recurrente con intolerancia a ibrutinib, especialmente por la ocurrencia de eventos adversos cardiológicos en pacientes con ibrutinib (4,8–10).

1.2. Tecnología sanitaria

Acalabrutinib es un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTK). La BTK juega un rol crítico en la señalización oncogénica durante la proliferación de linfocitos B maduros en varias neoplasias de esta estirpe celular (11). En este sentido, acalabrutinib es un inhibidor selectivo irreversible de BTK que, a diferencia del inhibidor de BTK de primera generación, ibrutinib; tiene menor actividad en otras quinasas fuera del objetivo terapéutico (12). Este medicamento se encuentra aprobado para el uso en humanos en el contexto de pacientes con LLC desde el año 2019 (13), así como en pacientes con linfoma de células en manto y linfoma linfocitico de células pequeñas.

La dosis recomendada es de dos comprimidos de 100 mg tomados dos veces al día, lo que equivale a una dosis diaria total de 200 mg. Se debe continuar la administración de acalabrutinib.

En Perú, este fármaco está autorizado para la comercialización por la DIGEMID con número de registro: RS EE09559, nombre comercial Calquence® 100 mg y titular Astrazeneca Peru S.A (14). Según los datos del Observatorio de Precios de DIGEMID, en el mercado peruano, el precio de acalabrutinib 100 mg oscila entre S/ 336.39 y S/ 404.97 (15).

El costo anual por paciente de agregar acalabrutinib al tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante con intolerancia a ibrutinib (el actual tratamiento estándar para la población de la pregunta PICO en EsSalud) oscila entre S/ 245,564.70 y S/ 295,628.11, sin incluir gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 1**).

Tabla 1. Costo anual por paciente de acalabrutinib para la población solicitada

Nombre de la TS/ presentación	Costo unitario (S/)	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Acalabrutinib 100 mg	336.39 – 404.97 (*)	Dosis diaria total de 200 mg (2 cápsulas diarias)	730 cápsulas	245,564.70 – 295,628.10

(*) Obtenidos del Observatorio de Precios de DIGEMID

1.3. Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de EsSalud, en el marco de la Décimo Quinta disposición complementaria final del reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N.º 004-2022-SA (14).

II. OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costoefectividad para la evaluación multicriterio de acalabrutinib para el tratamiento de adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS–EMC respecto al uso de acalabrutinib para el tratamiento adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib.

III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS–EMC

3.1. Formulación de pregunta PICO

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO (**Tabla 2**) para identificar posibles dudas o controversias.

Tabla 2. Pregunta PICO enviada por el CFT del HNREM

Población	Pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides bien diferenciado metastásico refractario a yodo radioactivo ECOG 0-2
Intervención	Acalabrutinib tab 100 mg dos veces al día
Comparador	Placebo
Desenlaces	• Toxicidad • Tiempo libre de progresión (progression free survival) • Supervivencia total

Posteriormente, el equipo metodológico del IETSI de EsSalud, que forma parte de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA) llevó a cabo una reunión técnica para validar la pregunta PICO con la participación del grupo de trabajo, conformado por el médico especialista tratante de la IPRESS solicitante (HNERM), la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN, la DPCAN, y la DIGEMID. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3.**

Tabla 3. Pregunta PICO validada

Población	Adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente[*], no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib[**]
Intervención	Acalabrutinib
Comparador	Mejor terapia de soporte
Desenlaces	**Críticos:** • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios

[*] Refractariedad o recidiva a tratamiento quimioinmunoterapéutico.

[**] La población no presenta refractariedad a ibrutinib, pero sí toxicidad inaceptable asociada a su uso.

3.2. Graduación de los desenlaces

Una vez definida la pregunta PICO, se graduaron los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por por el grupo de trabajo *Grading of Recomendaciones, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE, por sus siglas en inglés) (15). Este proceso se realizó con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Así, cada desenlace fue calificado como crítico, importante o de importancia limitada (**Tabla 4**).

Para el caso de los potenciales desenlaces subrogados, se indicó que estos debían estar adecuadamente validados para ser considerados como tales, precisando además que los desenlaces intermedios no podían calificar como desenlaces críticos. La decisión sobre el desenlace de sobrevida libre de progresión se realizó a través de consenso de los participantes en la reunión de graduación de desenlaces. El equipo metodológico resalto que este desenlace debiera ser catalogado como de importancia limitada por su condición de subrogado, sin embargo,

el especialista solicitante y resalto la necesidad de evaluar este resultado catalogándolo como importante, a pesar de no contar con datos objetivos que sustenten su validez.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE

	Nombre	Importancia
Desenlaces	Sobrevida global	Crítico
	Eventos adversos serios	Crítico
	Calidad de vida	Crítico
	Discontinuación debido a eventos adversos	Importante
	Sobrevida libre de progresión	Importancia limitada

IV. METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS–EMC sobre acalabrutinib considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (beneficios), efectos indeseables (daños), balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costoefectividad. Para ello, se siguió la metodología descrita en el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" aprobado por RJ Nº243-2022-J-OPE/INS (16).

4.1. Carga de enfermedad

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las siguientes páginas web: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare* (17)*; International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today* (18)*;* y Centro Nacional de Epidemiología: Prevención y Control de Enfermedades – MINSA: Estudio de Carga de Enfermedad (19).

4.2. Necesidad clínica

Para la evaluación de necesidad clínica, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial Nº 633-2023/MINSA (20) y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por las GPC internacionales más recientes especializadas en leucemia linfocítica, tales como las realizadas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la European Society for Medical Oncology (ESMO), con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para la población objetivo de esta evaluación.

4.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de acalabrutinib en adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante con intolerancia a ibrutinib, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline/PubMed, Cochrane Library y LILACS, que incluyó términos de lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 18 de

septiembre de 2023. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ECA con o sin metaanálisis.
- ECA de fase III

Se incluyeron a aquellas publicaciones que respondieran a la pregunta PICO de la presente evaluación, de acuerdo con el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (16). Asimismo, se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación.

Criterios de exclusión

Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, revisiones narrativas, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por dos revisores en la plataforma electrónica *Rayyan* (https://www.rayyan.ai/), y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2** y **3**, respectivamente.

La selección del tipo de estudio incluido fue en base a la disponibilidad de la evidencia. Primero se buscaron RS con MA que respondan a la PICO. De no encontrarlas, se buscaron ECA. En el caso de RS sin MA, estos fueron consultados como fuente de estudios primarios.

Se extrajeron los datos necesarios para reportar las características de la población incluida y realizar las tablas de resumen de la evidencia GRADE.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

Se llevó a cabo una evaluación del riesgo de sesgo para cada desenlace de los ECA seleccionados mediante la herramienta *Risk of Bias* versión 1.0 (RoB 1.0) de la Colaboración Cochrane. La herramienta consta de siete dominios: generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección), ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización), cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de deserción), notificación selectiva de resultados (sesgo de informe) y otras posibles fuentes de sesgo. Cada dominio se evaluó en uno de los siguientes niveles: "bajo riesgo" de sesgo, "riesgo incierto" de sesgo y "alto riesgo" de sesgo (21). La evaluación de la calidad se realizó en paralelo con la extracción de datos. El gráfico "Resumen del riesgo de sesgo" se generó utilizando RevMan web.

E. Certeza de la evidencia

Evaluación de dominios para la calificación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad fue evaluada por dos evaluadores, siguiendo la metodología propuesta por GRADE (15). Los ECA inician con un nivel de certeza de evidencia alta, y pueden disminuir su nivel de certeza por riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación mientras que los factores que incrementan el nivel de certeza incluyen un gradiente de dosis-respuesta, una magnitud del efecto grande y evidencia de que todos los posibles factores de confusión o sesgos podrían haber reducido el efecto observado.

Elaboración de tablas de evidencia GRADE

Para resumir la evaluación de la certeza, se empleó la tabla de resumen de la evidencia (SOF, por sus siglas en ingles), como lo establece la metodología GRADE (22). Esta tabla presentó el cuerpo de evidencia, los resultados estadísticos claves y la calificación para cada desenlace. La tabla de evidencia se elaboró en la plataforma GRADEpro disponible en https://www.gradepro.org/.

Calificación de la certeza de la evidencia para cada desenlace

El significado de los niveles de certeza de evidencia según la metodología GRADE se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia según GRADE

Nivel	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.
Moderada (⊕⊕⊕◯)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.
Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente.
Muy baja (⊕◯◯◯)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios.

4.4. Certeza global de la evidencia

Es la calificación combinada de la certeza de la evidencia a lo largo de todos los desenlaces considerados para responder la pregunta clínica y que resultan relevantes para tomar una decisión o formular una recomendación. Para su determinación se consideran los siguientes criterios, de acuerdo con el enfoque GRADE.

- Si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces ésta se vuelve la certeza global de la evidencia para apoyar una recomendación.
- Si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia.

4.5. Balance de efectos

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados. Así, se desarrolló una búsqueda sistemática para identificar estudios sobre los valores y las preferencias de los pacientes con LLC recidivante en la base de datos Medline/PubMed hasta el 18 de septiembre de 2023 (**Anexo 1b**). En ausencia de evidencia, se consideró la experiencia del grupo de trabajo derivada de la interacción con los pacientes.

B. Determinación de los umbrales y magnitud de los efectos

La determinación de los umbrales para evaluar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se realizó en base a las DMI identificadas en la literatura para los desenlaces de interés. La DMI corresponde al primer umbral y clasifica el efecto como pequeño. La DMI se define como la diferencia más pequeña en la puntuación en cualquier dominio o desenlace de interés que los pacientes pueden percibir como beneficiosa o dañina (23).

Para identificar las DMI se realizó una búsqueda sistemática en Medline/PubMed de estudios realizados en la población de interés para la presente ETS o en poblaciones similares. Los estudios tenían que haber establecido las DMI utilizando métodos basados en anclajes. La estrategia se presenta en el **Anexo 1c**. Cuando se identificaron estudios que establecían las DMI, los umbrales se derivaron pragmáticamente multiplicando la DMI por 2 para el efecto moderado y por 3 para el efecto grande. En situaciones donde no se encontraron estudios que establecieran las DMI, las categorías de trivial, pequeño, moderado y grande se determinaron en consulta con el grupo de trabajo.

C. Valoración del balance de efectos

Se refiere al balance entre los efectos deseables e indeseables y refleja la magnitud y el impacto en la salud de una intervención, teniendo en cuenta la valoración que los afectados por la condición atribuyen a los principales desenlaces. Responde a la pregunta ¿el balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o el comparador?

Al momento de decidir se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

- La magnitud de los efectos deseables e indeseables, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace.
- Importancia de los desenlaces: valores y preferencias que los pacientes, sus familiares o cuidadores otorgan a estos desenlaces.

4.6. Nivel de innovación

La TS fue clasificada como innovadora si necesariamente generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Los desenlaces para valorar este criterio incluyen: curación de la enfermedad, alteración significativa de su historia natural, sobrevida global, calidad de vida, disminución del riesgo de complicaciones incapacitantes o potencialmente mortales o evitar recurrir a procedimientos clínicos altamente riesgosos.

4.7. Equidad

Valora cuál sería el potencial impacto sobre la equidad en salud, al considerar los posibles efectos diferenciales de las intervenciones en las poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas, las cuales pueden identificarse empleando el acrónimo en inglés PROGRESS-Plus (24):

P: Lugar de residencia
R: Raza/etnia/cultura/idioma
O: Ocupación
G: Género o sexo
R: Religión
E: Educación
S: Estatus socioeconómico,
S: Capital social

"Plus" representa otros factores como las características personales (ej. edad, la discapacidad), relaciones que limitan las oportunidades en materia de salud (p. ej. niños en un hogar con padres fumadores) o relaciones dependientes del tiempo (situaciones en las que una persona puede estar temporalmente en desventaja). Emite un juicio final respecto a ¿cuál sería el impacto en equidad en salud de recomendarse el uso de la TS?

Para informar el impacto en la equidad en salud de la TS en evaluación, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed (**Anexo 1d**). La fecha de búsqueda fue el 18 de septiembre de 2023.

4.8. Recursos necesarios (costos)

Se realizó un análisis de costos basado únicamente en el precio del medicamento, sin considerar otros costos asociados, como los costos directos de atención médica. El precio se obtuvo del Observatorio de Precios de DIGEMID (15). Para calcular el costo estimado anual por paciente, se multiplicó el precio del medicamento por la cantidad de unidades requeridas durante un periodo de un año.

La estimación de los recursos necesarios se realizó a través de un estudio de costo de enfermedad (COI) para acalabrutinib, en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente. El estudio se hizo desde la perspectiva del financiador e incluyó los costos de procedimientos médicos, los medicamentos y los insumos relacionados. Así mismo, se empleó un modelo estático con horizonte temporal por un año de tratamiento, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia. Debido a que el horizonte temporal no excedió el año no se aplicaron índices inflacionarios ni tasas de descuento, tampoco se realizó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1**: Para el informe se toma en cuenta los diferentes estados de la enfermedad; si fuera el caso, según la PICO, definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN y se complementa con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema.

- **Paso 2**: Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 3**: Se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para costear el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 4**: Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Se realizó una búsqueda de los costos en fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro). Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costeada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

- **Paso 5**: Se calculó los costos del procedimiento médico, insumo o medicamento si en caso no existiera el costo en las fuentes públicas oficiales, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019- MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.

- **Paso 6**: Por último, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica, se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos.

4.9. Costoefectividad

Con el propósito de suministrar información sobre el criterio de costo-efectividad de acalabrutinib en pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioterapia de rescate, con intolerancia a ibrutinib, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva.

Inicialmente, se procedió a realizar una búsqueda manual de evaluaciones económicas efectuadas por la DIGEMID del Perú. Posteriormente, se exploraron las páginas web de agencias regionales especializadas en evaluaciones de tecnologías en salud, tales como el Instituto de Evaluación

Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se desarrolló una estrategia de búsqueda específica en la base de datos Medline/PubMed para identificar estudios de costo-efectividad relacionados con acalabrutinib en la población objetivo (**Anexo 1e**). La fecha de la búsqueda se limitó al 18 de septiembre de 2023.

4.10. Formulación de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (HNERM), de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN, de la DPCAN, de la DIGEMID, y de la IAFAS correspondiente a la solicitud (EsSalud). El equipo metodológico de IETSI presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Se empleó la metodología de diálogo deliberativo para que todos los miembros del grupo de trabajo pudieran expresar sus opiniones y contribuir al desarrollo de la recomendación. Los juicios sobre cada criterio fueron tomados mediante consenso; en su defecto, por mayoría simple, y, de persistir el desacuerdo, se seleccionaba la opción más conservadora, entendida como aquella que favorece el tratamiento descrito en el comparador de la pregunta PICO.

En la valoración global se tuvo en cuenta los siguientes aspectos:

- En situaciones donde el balance de efectos está a favor de la TS, siendo que los efectos deseables superan ampliamente los efectos indeseables, pero la certeza global es baja, se deberá efectuar las valoraciones para los criterios restantes, siendo necesario que no existan alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME o sus listas complementarias y que la TS resulte costo-efectiva para justificar una recomendación a favor de su uso.

- En situaciones donde el balance de efectos indica que la TS es similar al comparador con certeza global al menos moderada, la valoración del criterio recursos necesarios (costos) debe tener una valoración mínima correspondiente a “costos o ahorros mínimos”, a fin de justificar una recomendación a favor de la TS.

- Para todas las situaciones, se considera la evidencia identificada para los desenlaces finales. En ausencia de esta o cuando la evidencia para desenlaces finales es de certeza baja o muy baja, se considera la evidencia disponible para los desenlaces intermedios que han mostrado ser subrogados validos de los desenlaces finales.

V. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de cada criterio para la evaluación de acalabrutinib en adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib.

5.1. Carga de enfermedad

En Perú, el estudio de Carga Mundial de Enfermedad estimó una incidencia de 0.33 casos por cada 100 000 habitantes, lo que significa que en 2019 fueron diagnosticados alrededor de 111 personas. Ese mismo año, fallecieron 65 personas por leucemia linfocítica crónica, lo cual resultó en una tasa de mortalidad de 0.19 por cada 100 000 personas. Además, se calcula que la leucemia linfocítica crónica causo 1,622.25 Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) por leucemia linfocítica crónica, lo cual representó una tasa de 4.77 AVAD por cada 100,000 personas (3).

5.2. Necesidad clínica

Las GPC más recientes enfocadas en el manejo de LLC, incluyendo las realizadas por la NCCN (25) y ESMO (26), recomiendan el uso de acalabrutinib para la población objetivo. En el contexto peruano, rituximaB se menciona como una opción viable disponible en PNUME (20).

Al respecto, los médicos especialistas que forman parte del grupo de trabajo señalaron que existe una necesidad insatisfecha de un tratamiento eficaz para la condición clínica bajo evaluación. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que el juicio sobre la necesidad clínica de acalabrutinib en la población de interés fue "**no existe alternativa**".

5.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios

La búsqueda de RS no identificó a ninguna que cumpliera los criterios de inclusión. La búsqueda de ECA identificó 445 registros, de los cuales se incluyó un ECA reportado en dos artículos que evaluaban la comparación acalabrutinib versus ibrutinib en adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante (27,28).

Los detalles de la selección de la evidencia se encuentran en el **Anexo 2**. Los motivos de exclusión se muestran en el **Anexo 3**.

B. Características de los estudios identificados

ECA de fase 3 ELEVATE-RR (22,23) ClinicalTrials.gov ID: NCT02477696

La evidencia que describe la eficacia y seguridad del uso de acalabrutinib provienen del ECA ELEVATE-RR, el cual fue un estudio de no inferioridad de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y de etiqueta abierta (27,28). El estudio reclutó a pacientes mayores de 18 años, que hayan sido tratados previamente de LLC, que hayan tenido un puntaje en la escala de rendimiento *Eastern Cooperative Oncology Group* de 2 o menos, y que hayan tenido la presencia del (17) (p13.1) y/o del(11)(q22.3) confirmado por prueba de laboratorio central. Se excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa; con consumo concomitante de warfarina o tratamiento antagonista de vitamina K equivalente; tratamiento con inhibidor BTK o BCL-2 previo; y pacientes que requieran tratamiento con inhibidores de bomba de protones. Los pacientes fueron aleatorizados utilizando un sistema interactivo de respuesta web basado en aprendizaje automático a razón de 1:1 para recibir acalabrutinib 100 mg vía oral dos veces al día o ibrutinib

420 mg una vez al día hasta que exista progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratifico según presencia de del (17)(p13.1) (si versus no), puntaje en escala de rendimiento *Eastern Cooperative Oncology Group* (2 versus 1 o menos), y número de terapias previas (1-3 versus 4 o más). No se permitió el cruce entre grupos de tratamiento.

El desenlace primario de eficacia fue la sobrevida libre de progresión, la cual se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por alguna causa, lo que ocurriera primero. El análisis de los desenlaces de eficacia se realizó por intención a tratar. Los desenlaces secundarios de eficacia incluyeron sobrevida global, incidencia de fibrilación auricular, incidencia de infecciones de grado 3 o mayores e incidencia de transformación de Richter. Los desenlaces de seguridad incluyeron incidencia de eventos adversos e incluyeron evaluaciones clínicas y exámenes de laboratorio a lo largo del periodo de tratamiento emergente, el cual se definió como el tiempo desde la administración de la primera droga de estudio hasta los 30 días después de la última dosis o hasta el día en el que el paciente inicia una nueva droga anticáncer, lo que ocurriese primero. Los desenlaces de seguridad se realizaron por protocolo sobre la subpoblación seleccionada para el análisis de seguridad.

Los pacientes se enrolaron entre octubre de 2015 y noviembre de 2017. 808 participantes fueron tamizados y, finalmente, 533 participantes fueron aleatorizados para recibir acalabrutinib (n = 268) e ibrutinib (n = 265). La mediana de edad fue 66 años (rango entre 28 y 89 años). Del total de participantes, 45.2 % (n = 241) presentaron del (17)(p13.1) y el 64.2 % (n = 342) presentaron del(11)(q22.3). La mediana de número de tratamientos en ambos grupos fue de 2. Las características fueron balanceadas en ambos grupos.

Para la presente evaluación se disponen de los datos procedentes del análisis final de los desenlaces preespecificados del ensayo ELEVATE-RR y sus materiales suplementarios (27). Adicionalmente, se realizó un análisis post-hoc sobre los desenlaces reportados por pacientes, en el que se incluyen datos sobre calidad de vida (28). El análisis final se planificó cuando se consiguieron 250 eventos de interés en el desenlace de sobrevida libre de progresión. El corte de datos para este análisis se realizó el 15 de septiembre de 2020. El estudio aún sigue en curso y se proyecta su culminación para octubre del 2026.

Tabla 6. Características del estudio incluido

Estudio	**ELEVATE-RR** (Byrd et al. 2021; Seymour et al. 2023)
ClinicalTrials.gov ID	NCT02477696
Diseño del estudio	ECA fase 3, etiqueta abierta
Población	Adultos de ≥18 años que han sido tratados previamente para LLC. Los pacientes debían tener un puntaje en la escala de rendimiento *Eastern Cooperative Oncology Group* de 2 o menor y que hayan tenido la presencia de mutación del(17)(p13.1) y/o del(11)(q22.3) confirmado por prueba de laboratorio central. • **Edad, años** • Mediana (rango): 66 (41-89) vs. 65 (28-88)

	• ≥ 75 años: 16.4% (44/268) vs. 16.2% (43/265) • **Sexo** • Masculino: 69.0% (185/268) vs. 73.2% (194/265) • **ECOG PS (Performance Status)** • 0-1: 92.2% (247/268) vs. 91.7% (243/265) • 2: 7.5% (20/268) vs. 8.3% (22/265) • **Enfermedad voluminosa (≥ 5 cm)** • 47.8% (128/268) vs. 51.3% (136/265) • **Estadio Rai 3 o 4** • 48.9% (131/268) vs. 50.6% (134/265) • **Subgrupo citogenético** • Deleción del cromosoma 17p13.1: 45.1% (121/268) vs. 45.3% (120/265) • Deleción del cromosoma 11q22.3: 62.3% (167/268) vs. 66.0% (175/265) • Cariotipo complejo: 46.3% (124/268) vs. 47.2% (125/265) • **Estado mutacional de TP53** • Mutado: 37.3% (100/268) vs. 42.3% (112/265) • No mutado: 62.3% (167/268) vs. 57.7% (153/265) • **Estado mutacional de IGHV** • Mutado: 16.4% (44/268) vs. 10.6% (28/265) • No mutado: 82.1% (220/268) vs. 89.4% (237/265) • **Citopenia al inicio** • Hemoglobina ≤ 11.0 g/dL: 37.3% (100/268) vs. 36.2% (96/265) • Recuento de plaquetas ≤ 100 × 10⁹/L: 35.8% (96/268) vs. 34.7% (92/265) • Recuento absoluto de neutrófilos ≤ 1.5 × 10⁹/L: 9.3% (25/268) vs. 6.8% (18/265) • **Número de terapias previas** • Mediana (rango): 2 (1-9) vs. 2 (1-12) • 1-3: 87.3% (234/268) vs. 89.4% (237/265) • 4 o más: 12.3% (33/268) vs. 10.6% (28/265)
Intervenciones (número de pacientes aleatorizados)	• Acalabrutinib a una dosis de 100 mg dos veces al día (n = 268). • Ibrutinib a una dosis de 420mg una vez al día (n = 265)
Patrocinador	Acerta Pharma BV
Desenlaces evaluados	Desenlace primario: sobrevida libre de progresión Desenlaces secundarios: sobrevida global, incidencia de fibrilación auricular, incidencia de infecciones de grado 3 o mayores, incidencia de transformación de Ritcher. Otros desenlaces: calidad de vida y eventos adversos.
Ubicación y período de estudio	131 centros de estudio en 15 países en todo el mundo [a]. Los pacientes se enrolaron entre octubre de 2015 y noviembre de 2017. No se planificó análisis interino. Se realizó el análisis primario cuando se lograron 250 casos de SLP.

*Australia, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Hungría, Israel, Italia, Países Bajos, Nueva Zelanda, Polonia, España, Turquía, Reino Unido, Estados Unidos.

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La secuencia de asignación del estudio se determinó a través de un sistema interactivo de respuesta basado en un algoritmo de inteligencia artificial, por lo que se considera que se respetó la asignación aleatoria de los participantes; sin embargo, no se reportó el método utilizado para ocultar la secuencia aleatoria. Al ser un estudio de etiqueta abierta, tantos los participantes como el personal tenían conocimiento de la intervención asignada. Esto puede introducir sesgo de realización ya que los participantes o profesionales de la salud pueden influir consciente o inconscientemente en la administración del tratamiento o en la medición de los resultados. No se reportaron desviaciones mayores en el estudio según el manuscrito o la ficha del estudio disponible en el portal ClinicalTrials.gov. Los autores reportaron que el estudio fue patrocinado por la empresa farmacéutica productora de acalabrutinib, la cual no tuvo participación alguna en la fase de diseño del estudio o en el análisis principal de los datos del estudio. A pesar de ello, la participación del patrocinador de cualquier forma en un ECA incrementa el riesgo de reporte de resultados favorables para la tecnología sanitaria bajo evaluación. El estudio cuenta con protocolo publicado como material suplementario en el manuscrito de Byrd et al 2021.

El resumen del riesgo de sesgo por dominio para cada desenlace del ECA ELEVATE RR se muestra en el **Anexo 4a**.

D. Principales resultados

- **Sobrevida global**

No se alcanzó la mediana de sobrevida global en ninguno de los brazos con 63 (23.5 %) muertes en el brazo de acalabrutinib y 73 (27.5 %) muertes en el brazo de tratamiento con ibrutinib (HR = 0.82, IC 95 %: 0.59 a 1.15).

Según el análisis realizado por el equipo metodológico de IETSI, no hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor de acalabrutinib en comparación con ibrutinib para el desenlace de sobrevida global. El RR fue de 0.85 (IC 95 % 0.64 a 1.14). La diferencia absoluta del riesgo fue de -4.0 % (IC 95 % -11.1 % a 3.4 %). En general, hubo una certeza muy baja de los resultados para este desenlace.

- **Calidad de vida**

El análisis de calidad de vida se realizó en la población de intención a tratar. Para la evaluación de calidad de vida se utilizaron en el estudio los cuestionarios *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires-Core 30 Global Health Status* (EORTC QLQ-C30 GHS) y el cuestionario de escala de visión análoga *EuroQoL Five-Dimension 3 Level* (EQ-5D-3L VAS). Ambos cuestionarios se completaron en la primera semana de tratamiento, en la semana 12 del estudio, cada 4 semana a partir de entonces hasta la semana 24, y luego cada 12 semanas hasta la interrupción del tratamiento.

No se observaron diferencias significativas luego de 12 semanas de seguimiento en el cuestionario EORTC QLQ-C30 GHS (DM = 1.79, IC 95 %: -0.77 a 4.36) ni luego del corte de datos a la

semana 180 (DM = -0.04, IC 95 %: -3.36 a 3.29). La diferencia media promedio fue de 1.12 (IC 95 %: -1.26 a 3.51). Así mismo, tampoco se observaron diferencias significativas en la semana 12 (DM = 1.79, IC 95 %: -0.56 a 4.14) ni al momento del punto de corte a la semana 180 (DM = 1.44, IC 95 %: -1.47 a 4.35) con la escala EQ-5D-3L VAS. La diferencia media promedio fue de 1.66 (IC 95 %: -0.58 a 3.9). No se reportó el porcentaje de pacientes con deterioro en la calidad de vida basado en ambas escalas. En general, hubo una certeza muy baja para el desenlace.

- **Eventos adversos serios**

  Se reportaron 143 eventos adversos serios en el brazo de acalabrutinib y 154 eventos adversos serios en el brazo de ibrutinib. Considerando los cálculos realizados por el equipo metodológico de IETSI, no se encontró diferencias significativas para el desenlace eventos adversos serios. El RR fue de 0.92 (IC 95 %: 0.79 a 1.07). La diferencia absoluta de riesgo fue de -4.8 % (IC 95 %: -13.2 % a 3.7 %). Ambos desenlaces se consideraron como de muy baja certeza de evidencia.

- **Discontinuación debido a eventos adversos**

  Se reportaron 39 participantes en el brazo de acalabrutinib y 56 en el brazo de ibrutinib como discontinuados por eventos adversos. Considerando los cálculos realizados por el equipo metodológico de IETSI, se encontró un menor riesgo de "discontinuación debido a EA" en el grupo de tratamiento con acalabrutinib comparado con ibrutinib. El RR fue de 0.69 (IC 95 %: 0.48 a 1.00). La diferencia absoluta de riesgo fue de -6.6 % (IC 95 %: -13.2 % a -0.1 %).

- **Progresión o muerte**

  Según lo reportado en el estudio, se encontró que la sobrevida libre de progresión (SLP) media en promedio fue de 38.9 meses en ambos brazos. Se reportó un HR = 1.00 (IC 95 %: 0.79 a 1.27, IC 95 % para acalabrutinib 33.0 a 38.6 e IC 95 % para ibrutinib de 33.0 a 41.6).

  Considerando los cálculos estadísticos realizados por el equipo metodológico de IETSI, no se encontró diferencia significativa entre ambos brazos de tratamiento para el desenlace de "progresión o muerte". El RR fue de 1.04 (IC 95 %: 0.88 a 1.22). La diferencia absoluta de riesgo fue de 2 % (IC 95 %: -6 % a 11 %). En general, hubo una certeza muy baja de los resultados para este desenlace.

E. Tabla de resumen de la evidencia (SoF) de GRADE

Población: Adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib
Intervención: Acalabrutinib
Comparador: Mejor terapia de soporte
Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:** ELEVATE RR **(**Byrd et al. 2021) (27)
- **Calidad de vida:** ELEVATE RR **(**Seymour et al. 2023) (28)
- **Eventos adversos serios:** ELEVATE RR **(**Byrd et al. 2021) (27)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	**Importancia**	**Número y tipo de estudios (muestra)**	**Intervención:** Acalabrutinib	**Comparación:** Mejor terapia de soporte	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia absoluta (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación***
Sobrevida global (seguimiento: mediana 40.9 meses; evento: muerte)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=533)	63/268 (23.5 %)	73/265 (27.5 %)	**HR: 0.82** (0.59 a 1.15)	-4.0 % (-11.4% a +3.4%) [**4 menos por cada 100** (de 10 menos a 3 más)]	⨁◯◯◯ Muy baja[a,b,C]	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar acalabrutinib en lugar de la mejor terapia de soporte a adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioterapia de rescate, con intolerancia a ibrutinib, con respecto a la sobrevida global.
Calidad de vida (seguimiento: rango 12 semanas a 180 semanas; evaluado con: EORTC QLQ-C30; Escala de: 0 a 100)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=533)	268	265	-	MD **1.12** (-1.26 a +3.51)	⨁◯◯◯ Muy baja[a,b,d]	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar acalabrutinib en lugar de la mejor terapia de soporte a adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioterapia de rescate, con intolerancia a ibrutinib, con respecto a la calidad de vida evaluada con el EORTC QLQ-C30.
Calidad de vida (seguimiento: rango 12 semanas a 180 semanas; evaluado con: EQ-5D-3L VAS)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=533)	268	265	-	MD **1.66** (-0.58 a +3.9)	⨁◯◯◯ Muy baja[a,b,d]	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar acalabrutinib en lugar de la mejor terapia de soporte a adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioterapia de rescate, con intolerancia a ibrutinib, con respecto a la calidad de vida evaluada con el EQ-5D-3L VAS.
Eventos adversos serios (seguimiento: hasta 30 días después de última dosis)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=529)	143/266 (53.8 %)	154/263 (58.6 %)	**RR: 0.92** (0.79 a 1.07) (**)	-4.8 % (-13.2 % a +3.7 %) [**5 menos por cada 100** (de 12 menos a 4 más)]	⨁◯◯◯ Muy baja[a,b,c]	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar acalabrutinib en lugar de la mejor terapia de soporte a adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioterapia de rescate, con intolerancia a ibrutinib, con respecto a los eventos adversos serios.

Abreviaturas utilizadas: **ECA**: Ensayo clínico aleatorizado; **HR**: Razón de riesgos instantáneos; **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%; **NE**: No estimable; **NR**: No reportado; **RR**: Riesgo relativo, **DM**: Diferencia de medias

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

**Calculado por el equipo metodológico del IETSI

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó un nivel de certeza por alto riesgo de sesgo (no se describen mecanismos claros ocultamiento de la asignación).

b. Se disminuyó dos niveles de certeza por evidencia indirecta (la evidencia incluida no incluye pacientes con intolerancia a ibrutinib y tampoco el comparador solicitados por la PICO).

c. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión (el intervalo de confianza cruzó un umbral de magnitud de efecto)

d. Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo (no se describen mecanismos claros ocultamiento de la asignación, fue un análisis *post-hoc* o no pre-especificado en el protocolo, la tasa de pérdida durante el seguimiento fue superior al 10%.).

5.4. Certeza global de la evidencia

Al evaluar la certeza de la evidencia en su conjunto, se considera la menor certeza entre los desenlaces críticos. Dado que la certeza fue muy baja para todos los desenlaces críticos, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que el juicio sobre la certeza global de la evidencia fue **"muy baja"**.

5.5. Balance de efectos

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

En la revisión de la literatura realizada por el equipo evaluador, se identificó 1 estudio sobre los valores y preferencias de los pacientes con LLC.

En 2010, Beusterien et al. (29) realizaron un estudio observacional transversal para evaluar las preferencias en resultados en salud asociados con el tratamiento de LLC. El estudio se realizó en Reino Unido, específicamente en Inglaterra y Escocia. Para dicho análisis se incluyeron 89 participantes. Los resultados mostraron que los participantes prefirieron lograr resultados de remisión completa, remisión parcial dado que obtuvieron los mayores puntajes de utilidad en las entrevistas realizadas. Por otro lado, progresión de la enfermedad se ubicó en el puesto 7 de 12 alternativas de desenlaces clínicos para pacientes con LLC. Finalmente, lograr ocurrencia de eventos adversos de grado 1 o 2 tuvo mayores preferencias que lograr eventos adversos serios, es decir, de grado 3 o 4.

Esta evidencia se tuvo en cuenta al establecer los desenlaces de la pregunta PICO, en su graduación y en la evaluación del balance riesgo-beneficio.

B. Determinación de los umbrales y magnitud de los efectos

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deseables e indeseables deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto y la importancia del desenlace. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones, el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico e importante. Estos umbrales permiten diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande. La determinación de los umbrales clínicos se llevó a cabo en una reunión técnica el 03 de octubre de 2023, con la participación de los miembros del grupo de trabajo, y precedió a la Reunión de Deliberación para evitar cualquier influencia en sus decisiones.

Para determinar el umbral del desenlace calidad de vida, se identificó un estudio que estableció la DMI para el cuestionario EORTC QLQ-C30 GHS de una mejora en el puntaje final de +8 y para el cuestionario EQ-5D-3L VAS de una mejora en el puntaje final de +7 bajo el método de criterio de expertos (28). Siguiendo la metodología previamente descrita, los umbrales se derivaron pragmáticamente multiplicando la DMI por 2 para el efecto moderado y por 3 para el efecto grande.

Para todos los demás desenlaces, no se encontraron estudios que establecieran los valores de DMI. En este contexto, las categorías de trivial, pequeño, moderado y grande se definieron en consulta con el grupo de trabajo. Para ello, se utilizó como referencia el riesgo absoluto observado en el grupo control del estudio clave para esta ETS-EMC (**Tabla 7**).

Tabla 7. Umbrales clínicos para cada desenlace

Desenlace	Riesgo absoluto con ibrutinib*	Efecto absoluto esperado con acalabrutinib (Diferencia absoluta de riesgo = Riesgo absoluto con acalabrutinib – Riesgo absoluto con ibrutinib)			
		Trivial	Pequeño (DMI)	Moderado	Grande
Mortalidad (seguimiento: mediana 40.9 meses)	27.5 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto > 0 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto < 0 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto < -1.375 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto < -4.125 %
Progresión o muerte (seguimiento: mediana 40.9 meses)	51.3 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto > 0 %	LS del IC del 95% del efecto absoluto < 0 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto < -5.13 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto < -12.825 %
Eventos adversos serios (hasta 30 días después de última dosis)	58.6 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto > 0 %	LS del IC 95% del efecto absoluto < 0 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto < -5.86 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto < -14.65 %
Discontinuación debido a eventos adversos (hasta 30 días después de última dosis)	21.3 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto > 0 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto < 0 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto < -2.13 %	LS del IC 95 % del efecto absoluto < -5.325 %
Calidad de vida† (seguimiento: rango 12 semanas a 180 semanas; evaluado con: EORTC QLQ-C30; Escala de: 0 a 100)	-	LI del IC 95 % del efecto absoluto < 8 puntos	LI del IC 95 % del efecto absoluto > 8 puntos	LI del IC 95 % del efecto absoluto > 16 puntos	LI del IC 95 % del efecto absoluto > 24 puntos
Calidad de vida† (seguimiento: rango 12 semanas a 180 semanas; evaluado con: EQ-5D-3L VAS;	-	LI del IC 95 % del efecto absoluto < 7 puntos	LI del IC 95 % del efecto absoluto > 7 puntos	LI del IC 95 % del efecto absoluto > 14 puntos	LI del IC 95 % del efecto absoluto > 21 puntos

Escala de: 0 a 100)					

Abreviaturas empleadas: DMI, diferencia mínima importante; LS, límite superior; LI, límite inferior; IC, intervalo de confianza; EA, eventos adversos
* Basado en los resultados del estudio ELEVATE - RR
† DMI basado en revisión de la literatura

En función a los umbrales previamente definidos (**Tabla 7**), la magnitud de los efectos se consideró de la siguiente manera:

Tabla 8. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC del 95%) y certeza de la evidencia	Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos
Mortalidad (seguimiento: mediana 40.9 meses) [CRÍTICO]	**-4.0 %** (-11.4 a +3.4) ⊕◯◯◯ Muy baja	Beneficio adicional **no demostrado (efecto trivial)** (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)
Progresión o muerte (seguimiento: mediana 40.9 meses) [NO IMPORTANTE]	**2.0 %** (-6.4 a +10.5) ⊕◯◯◯ Muy baja	Beneficio adicional **no demostrado (efecto trivial)** (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)
Eventos adversos serios (hasta 30 días después de última dosis) [CRÍTICO]	**-4.8 %** (-13.2 a +3.7) ⊕◯◯◯ Muy baja	Daño mayor/menor **no demostrado (efecto trivial)** (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)
Discontinuación debido a eventos adversos (hasta 30 días después de última dosis) [IMPORTANTE]	**-6.6 %** (-13.2 a -0.1) ⊕◯◯◯ Muy baja	Daño menor **pequeño** (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)
Calidad de vida (seguimiento: rango 12 semanas a 180 semanas; evaluado con: EORTC QLQ-C30; Escala de: 0 a 100) [CRÍTICO]	**MD 1.12** (-1.26 a +3.51) ⊕◯◯◯ Muy baja	Beneficio adicional **no demostrado (efecto trivial)** (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)
Calidad de vida (seguimiento: rango 12 semanas a 180 semanas; evaluado con: EQ-5D-3L VAS; Escala de: 0 a 100) [CRÍTICO]	**MD 1.66** (-0.58 a +3.9) ⊕◯◯◯ Muy baja	Beneficio adicional **no demostrado (efecto trivial)** (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)

C. Valoración del balance de efectos

Los resultados del estudio ELEVATE-RR como fuente de evidencia indirecta para la PICO formulada en esta evaluación sugieren un beneficio con el uso de acalabrutinib en adultos con LLC recidivante con intolerancia a ibrutinib. De acuerdo con los resultados reportados en el estudio, acalabrutinib no redujo de forma significativa el riesgo de muerte ni la sobrevida libre de progresión (SLP) en comparación con ibrutinib en pacientes con LLC previamente tratados. Adicionalmente, no se observó diferencias significativas en el riesgo absoluto de ocurrencia de eventos adversos serios ni en la calidad de vida medida con las escalas EORTC QLQ-C30 o EQ-5D-3L VAS. Lo antes descrito sugiere que acalabrutinib no sería inferior a ibrutinib y podría ser una alternativa válida en pacientes con intolerancia a ibrutinib, en particular, considerando la tendencia observada en una reducción en los EA serios y discontinuación debido a EA.

Sobre la certeza de la evidencia, esta fue muy baja para todos los desenlaces evaluados en la presente ETS-EMC. La certeza de la evidencia se vio afectada en todos los desenlaces debido a que no se encontraron estudios que puedan responder directamente a la pregunta de investigación formulada en la presente ETS-EMC, por lo que se intentó responder la pregunta clínica a través de la evidencia indirecta proveniente del estudio ELEVATE-RR. Adicionalmente, el riesgo de sesgo se vio incrementado debido al diseño de etiqueta abierta y al patrocinio por parte de la empresa farmacéutica productora del producto de estudio.

En cuanto a los valores y preferencias de los pacientes con LLC recidivante recurrente, la evidencia encontrada indica que reducir la ocurrencia de eventos adversos serios se encuentra entre las preferencias de los pacientes en cuanto a los resultados que se desea obtener en el tratamiento de LLC (24). Se destacan en el estudio encontrado como eventos adversos serios a anemia, pirexia y neumonía como eventos de interés en la población objetivo. Estos desenlaces tienen una repercusión sustancial en la calidad de vida de los pacientes.

De acuerdo con la literatura, la sobrevida libre de progresión se identifica como un desenlace que se encuentra dentro de las preferencias de los pacientes (24). Sin embargo, se destaca que su relevancia en comparación con otros desenlaces, como la ocurrencia de eventos adversos serios, la aparición de eventos adversos leves y la remisión completa o parcial de la enfermedad, es menor. En vista de ello, y ante la falta de estudios de estudios de validación pertinentes, el equipo evaluador de IETSI consideró que sobrevida libre de progresión no constituye un desenlace de importancia significativa en este contexto.

Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? Los médicos especialistas mencionan que en el contexto clínico que dio origen a la presente ETS, los pacientes no cuentan actualmente con más opciones terapéuticas luego de desarrollar eventos adversos. Adicionalmente, mencionan que tanto acalabrutinib como ibrutinib presentan perfiles de eventos adversos similares, especialmente en cuanto a eventos adversos cardiovasculares, por lo que el objetivo del tratamiento con acalabrutinib es cubrir el

escenario de vacío terapéutico, y, además, continuar de forma crónica con el tratamiento del grupo de pacientes con intolerancia a ibrutinib. Adicionalmente, el representante de EsSalud menciona que no se describen eventos adversos oculares, como edema macular, al uso de acalabrutinib, a diferencia de ibrutinib. Ante este contexto, al no haberse demostrado una mejoría en cuanto a los desenlaces de mortalidad, progresión a muerte, EA serios y calidad de vida, se puede concluir que se logró la no inferioridad de acalabrutinib respecto a ibrutinib.

Así, después de una votación, los representantes del grupo de trabajo, con excepción del representante de la IPRESS solicitante, valoraron que la magnitud de los efectos deseables (beneficios) se encontraba entre "**pequeño"** y "**moderado"**. Las votaciones se distribuyeron de la siguiente forma, los representantes de DIGEMID y DPCAN consideraron un efecto pequeño, los representantes de ESSALUD y Red Oncológica Nacional consideraron un efecto moderado y el representante de la IPRESS solicitante consideró un efecto grande. Finalmente, el equipo metodológico calificó el juicio como **"pequeño"** al considerarse esta la opción más conservadora

De manera similar, se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados? Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo, con excepción del representante de DIGEMID, valoraron que la magnitud de los efectos indeseables (daños) con el uso de acalabrutinib fue "**trivial"**. El representante de DIGEMID valoró la magnitud del efecto como pequeño.

Por lo tanto, tomando en cuenta que los beneficios se consideran entre pequeños y moderados, los daños se consideran triviales y la certeza global de la evidencia se considera muy baja, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿el balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo, con excepción del representante de la IPRESS solicitante y de DIGEMID, opinaron que el balance de los efectos **"probablemente favorece a la intervención"**. El representante de la IPRESS solicitante consideró que el balance de efectos favorece a la intervención y la representante de DIGEMID consideró que el balance de efectos no favorece ni a la intervención ni al comparador.

5.6. Nivel de innovación

La evidencia disponible para los desenlaces evaluados en la población de interés no alcanzó un nivel de certeza al menos moderado, requisito necesario para que una tecnología cumpla con la definición operacional de tecnología sanitaria innovadora, según lo establecido en el "Documento Técnico: Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo". Tras la deliberación, el grupo de trabajo acordó por unanimidad que el juicio sobre el nivel de innovación de acalabrutinib en la población de interés corresponde a "**no innovadora**".

5.7. Equidad

No se identificaron estudios sobre inequidades asociadas al uso de acalabrutinib en la población objetivo de esta ETS-EMC. Acalabrutinib es un tratamiento oral por lo que no se prevén barreras ni dificultades de acceso. Además, actualmente los pacientes carecen de alterativas terapéuticas, por lo que se prevé un probable beneficio.

Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿cuál sería el impacto de la TS en la equidad en salud? Así, después de una votación, no se llegó a un consenso respecto al impacto de la introducción de acalabrutinib en la equidad en salud. El representante de la IAFA y de la Red Oncológica Nacional consideraron que la TS "**probablemente aumente la equidad**" en salud. Además, el representante de la IPRESS solicitante consideró que acalabrutinib "**aumentaría la equidad"** en salud. Esto se sustenta en la reducción en la descontinuación por EA de acalabrutinib comparado con ibrutinib, además de la eficacia demostrada del producto. Por otro lado, los representantes de la DIGEMID y de DPCAN consideraron desconocer (opción "**no lo sé**" si la introducción de acalabrutinib tendría ningún impacto en la equidad en salud. El argumento fue la ausencia de evidencia sobre desigualdades en salud asociadas a acalabrutinib en poblaciones vulnerables. Finalmente, el equipo metodológico calificó como **"no lo sé"** el juicio sobre el impacto de acalabrutinib en la equidad para la población de interés, al considerarse esta la opción más conservadora.

5.8. Recursos necesarios (costos)

El análisis de costos basado únicamente en el precio del medicamento (**Tabla 1**) indicaron que la administración de acalabrutinib en pacientes con LLC recurrente recidivante con intolerancia a ibrutinib genera un incremento de los costos por pacientes al año entre 245,564.70 a 295,628.11 soles. Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿qué tan grandes son los recursos necesarios asociados con el uso de la tecnología sanitaria? Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que el juicio fue **"costos extensos"** en relación con el uso de acalabrutinib.

5.9. Costoefectividad

Luego de la búsqueda de información, identificaron estudios que evaluaran la costoefectividad del uso de acalabrutinib en la población de interés a nivel local o regional. El grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre la costoefectividad de acalabrutinib en la población de interés fue **"ningún estudio incluido"**.

VI. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo

CRITERIO	JUICIO						
Necesidad clínica		Existe alternativa				No existe alternativa	
Efectos deseables	No lo sé	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía
Efectos indeseables	No lo sé	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía
Certeza global de la evidencia	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	
Balance de efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación		TS no innovadora				TS innovadora	
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costoefectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación basada en los juicios emitidos por el grupo de trabajo de la ETS–EMC

De acuerdo con los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo, no existe alternativa para la necesidad clínica; los efectos deseables (beneficios) son pequeños, los efectos indeseables (daños) son triviales; la certeza global de la evidencia fue muy baja; el balance de efectos probablemente favorece a la intervención, y la TS fue calificada como no innovadora. Asimismo, se consideró que el impacto en la equidad se desconoce (opción "no lo sé"); que los recursos necesarios implican costos extensos; y que no se pudo determinar la costoefectividad debido a la ausencia de evidencia (opción "ningún estudio incluido").

> **Recomendación**: En adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib, se recomienda el uso de acalabrutinib. (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza de evidencia muy baja**).

Comentarios: Dado que la evidencia disponible es de muy baja certeza, las IPRESS que utilicen acalabrutinib en la población definida en la pregunta PICO deberán generar evidencia sobre su

eficacia clínica y seguridad, la cual será remitida anualmente a la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). Esta información se utilizará en la reevaluación de la recomendación dentro de un plazo de 2 años.

Consideraciones de los representantes del grupo de trabajo:

- El representante del DPCAN opinó que la TS debería ser recomendada debido a que el balance de riesgo-beneficio de acalabrutinib en comparación con ibrutinib en la población objetivo es favorable hacia acalabrutinib. Sobre la seguridad mencionó que los efectos indeseables son pequeños. Además, resaltó que, en la actualidad, no hay alternativas terapéuticas válidas para la población objetivo de esta ETS-EMC.
- El representante de la IAFA opinó que la TS debería ser recomendada con restricciones al grupo poblacional objeto de la presente ETS-EMC. Además, si bien los datos de seguridad respaldan el uso de la TS, recomienda realizar seguimientos de farmacovigilancia respecto al uso de acalabrutinib en la población objetivo.
- La representante de la Red Oncológica Nacional opinó que la TS debería ser recomendada debido a su perfil de eficacia aceptable dado que acalabrutinib demostró no ser inferior a ibrutinib, además de tener un mejor perfil de seguridad que ibrutinib. Finalmente, resaltó la ausencia de alternativas terapéuticas y como esto beneficiará potencialmente a la población objetivo.
- El representante de la IPRESS solicitante opinó que la TS debería ser recomendada por la ausencia de otras alternativas terapéuticas, por tener datos de eficacia no inferiores a ibrutinib y por tener un perfil de seguridad mejor que ibrutinib.
- La representante de DIGEMID opinó que la TS no debería ser recomendada porque comenta que existen reportes previos de edema macular en pacientes tratados con acalabrutinib. Además, considera que, si se implementa la intervención, se realice con una estricta vigilancia epidemiológica. Finalmente, recalca que la presente ETS-EMC se realizó con un estudio de fase III con varios sesgos metodológicos, por lo que ello le impide realizar una recomendación favorable acerca de la inclusión del producto.

Consideraciones del equipo metodológico del IETSI:

- El equipo metodológico del IETSI enfatizó que la recomendación se formuló a partir de evidencia de certeza muy baja, lo que implica una considerable incertidumbre en los resultados.
- Finalmente, el grupo de trabajo formuló una recomendación a favor del uso de la tecnología sanitaria, por mayoría simple, considerando que no existe una alternativa disponible para cubrir la necesidad clínica. A pesar de la certeza muy baja de la evidencia, el grupo estimó la magnitud de los efectos deseables e indeseables y valoró que el balance probablemente favorece a la intervención. No obstante, este balance es incierto, dado el nivel de confianza en los resultados. Asimismo, el grupo concluyó que su uso implicaría costos extensos.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib, el juicio sobre los efectos deseables (beneficios) del uso de acalabrutinib en comparación con la mejor terapia de soporte para la población de interés se calificó como "pequeño"; el de los efectos indeseables (daños), como "trivial"; y la certeza global de la evidencia, como "muy baja". El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que el balance entre efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	Se tomó en cuenta la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Todos fueron desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costoefectividad ¿La TS es costoefectiva?	Ningún estudio incluido.	No se pudo determinar la costoefectividad debido a la ausencia de estudios que evalúen la costoefectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja		

VIII. CONCLUSIONES

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) de EsSalud.

- La leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria corresponde a una fase de la enfermedad en la que la actividad tumoral persiste o reaparece tras uno o más tratamientos. En este contexto, las opciones terapéuticas pueden verse limitadas por la condición clínica del paciente, la inelegibilidad para quimioterapia de rescate y la aparición de eventos adversos que, en algunos casos, obligan a interrumpir el tratamiento con ibrutinib. Esta situación plantea la necesidad de contar con alternativas eficaces y mejor toleradas para determinados subgrupos de pacientes.

- Acalabrutinib (Calquence®) es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), una enzima implicada en la vía de señalización del receptor de células B. Su inhibición afecta procesos relacionados con la activación y función de los linfocitos B. En el Perú, acalabrutinib

cuenta con el registro sanitario N.º EE09559, otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P**: adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib; **I**: acalabrutinib; **C**: mejor terapia de soporte; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), discontinuación debido a eventos adversos (importante) y sobrevida libre de progresión (importancia limitada). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

- La evidencia para responder a la pregunta PICO proviene del ensayo clínico aleatorizado ELEVATE-RR. Si bien este estudio presenta diferencias en la población y el comparador respecto a esta evaluación, sus resultados se consideraron como evidencia indirecta, no solo por la ausencia de estudios directos, sino también por las características del escenario clínico que motivó esta evaluación. Los resultados se reportaron en dos publicaciones: la sobrevida global en Byrd et al. (2021), la calidad de vida y los eventos adversos serios en Seymour et al. (2023).

- El uso de acalabrutinib en comparación con la mejor terapia de soporte podría ser que no modifique la sobrevida global, la calidad de vida o los eventos adversos serios; aunque la evidencia es incierta (certeza muy baja). Esta calificación responde, en parte, a que los resultados provienen de evidencia indirecta. Por ello, los hallazgos deben interpretarse considerando este contexto.

- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fueron los siguientes: necesidad clínica: no existe alternativa; efectos deseables (beneficios): pequeños; efectos indeseables (daños): triviales; certeza global de la evidencia: muy baja; balance de efectos: probablemente favorece a la intervención; nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: desconocida (opción “no lo sé”); recursos necesarios: costos extensos; costoefectividad: ningún estudio incluido.

- Finalmente, luego del dialogo deliberativo, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación a favor del uso de acalabrutinib en adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS–EMC

N°	Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
1	Paola Andrea RIVERA RAMIREZ	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de la certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la ETS–EMC para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS–EMC.

2	Darwin DEL CASTILLO FERNÁNDEZ	Equipo metodológico	Participación en el diálogo deliberativo.
3	Lucy Jesús GENDRAU CASTILLO	Equipo metodológico	Participación en el diálogo deliberativo.
4	Brady Ernesto BELTRAN GARATE	Grupo de trabajo: Representante de la IPRESS solicitante (HNERM)	Participación en la validación de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, determinaciones de los umbrales clínicos y diálogo deliberativo.
5	Atilio ROMERO PINEDA	Grupo de trabajo: Representante del Comité Farmacoterapéutico de la IPRESS solicitante (HNERM)	Participación en la validación de la pregunta PICO, graduación de desenlaces.
6	Cristopher Emanuel DAVILA ESPINOZA	Grupo de trabajo: Representante de la DIGEMID	Participación en la validación de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, determinaciones de los umbrales clínicos.
7	Magaly Ruth HERNANDEZ PORTAL	Grupo de trabajo: Representante de la DIGEMID	Participación en el diálogo deliberativo.
8	Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Grupo de trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
9	Verónica Yvon ARNAO LABAJOS	Grupo de trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN	Participación en el diálogo deliberativo.
10	Risof Rolland SOLIS CONDOR	Grupo de trabajo: Representante de la IAFA (EsSalud)	Participación en el diálogo deliberativo.
11	David Kevin CALSINA QUISPE	Grupo de trabajo: Representante de la DPCAN	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
12	Arturo VEGA RENGIFO	Grupo de trabajo: Representante de la DPCAN	Participación en el diálogo deliberativo.

X. DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

XI. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Seguro Social de Salud - EsSalud.

XII. REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin [Internet]. 2023 Jan [cited 2025 May 6];73(1):17–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633525/
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood [Internet]. 2016 May 19 [cited 2025 May 6];127(20):2375–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/
3. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Reference Life Table | GHDx [Internet]. [cited 2025 May 6]. Available from: https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/global-burden-disease-study-2019-gbd-2019-reference-life-table
4. Iskierka-Jażdżewska E, Obracaj A, Urbaniak M, Robak T. New Treatment Options for Newly-Diagnosed and Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 May 6];23(6):775–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35357653/
5. Herling CD, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C, Bahlo J, Robrecht S, Langerbeins P, et al. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. Leukemia [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 May 6];34(8):2038–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071431/
6. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in Indolent Chronic Lymphocytic Leukemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 1998 May 21 [cited 2025 May 6];338(21):1506–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9593789/
7. The Leukemia & Lymphoma Society® (LLS). Relapsed and Refractory [Internet]. 2021 [cited 2025 May 6]. Available from: https://www.lls.org/leukemia/acute-myeloid-leukemia/treatment/relapsed-and-refractory
8. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. New England Journal of Medicine [Internet]. 2014 Jul 17 [cited 2025 May 6];371(3):213–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881631/
9. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 May 6];94(12):1353–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31512258/
10. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. Haematologica [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 May 6];107(9):2108–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35021599/

11. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. Mol Cancer [Internet]. 2018 Feb 19 [cited 2025 May 6];17(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455639/
12. Herman SEM, Montraveta A, Niemann CU, Mora-Jensen H, Gulrajani M, Krantz F, et al. The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrates Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical Cancer Research [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 May 6];23(11):2831–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903679/
13. Calquence (acalabrutinib) FDA Approval History - Drugs.com [Internet]. [cited 2025 May 6]. Available from: https://www.drugs.com/history/calquence.html
14. Ministerio de Salud del Peru (MINSA). Decreto Supremo N°004-2022-SA - Aprobación del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer [Internet]. 2022. Available from: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa
15. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol [Internet]. 2011 [cited 2024 Jul 29];64(4):401–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/
16. Instituto Nacional de Salud del Perú (INS). Documento Técnico: Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo [Internet]. 2022. Available from: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3930259/RJ Nº243-2022-Documento Tecnico Evalua.pdf.pdf.pdf?v=1670966916
17. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare [Internet]. 2024. Available from: https://www.healthdata.org/data-tools-practices/interactive-visuals/gbd-compare
18. Agency International for Research on Cancer - World Organization of Health. Global Cancer Observatory [Internet]. 2024. Available from: https://gco.iarc.fr/en
19. Ministerio de Salud del Peru (MINSA) - Centro Nacional de Epidemiología: Prevención y Control de Enfermedades. Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019. 2019.
20. Resolución Ministerial N.° 633-2023-MINSA - Normas y documentos legales - Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [cited 2024 May 21]. Available from: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa
21. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 2011 Oct 29 [cited 2024 Jul 29];343(7829). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008217/
22. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Jul 29];119:126–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711912/
23. Guyatt GH, Osoba D, Wu AW, Wyrwich KW, Norman GR, Aaronson N, et al. Methods to explain the clinical significance of health status measures. Mayo Clin Proc [Internet]. 2002 [cited 2024 Jul 29];77(4):371–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11936935/
24. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: Using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. J Clin Epidemiol. 2014 Jan;67(1):56–64.
25. Stephens DM. NCCN Guidelines Update: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2023 Jun 1 [cited

2025 May 6];21(5.5):563–6. Available from: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/21/5.5/article-p563.xml
26. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 May 6];32(1):23–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091559/
27. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 May 6];39(31):3441–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310172/
28. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. Blood [Internet]. 2023 Aug 24 [cited 2025 May 6];142(8):687–99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37390310/
29. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: A cross-sectional utility study. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2010 May 18 [cited 2025 May 6];8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20482804/
30. Hilal T, Hillegass WB, Gonzalez-Velez M, Leis JF, Rosenthal AC. Adverse Events in Clinical Trials of Ibrutinib and Acalabrutinib for B-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Blood [Internet]. 2020 Nov 5 [cited 2025 May 6];136(Supplement 1):23–23. Available from: https://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-137062
31. Rogers KA TPAJCMSJCB. Phase 2 study of acalabrutinib in ibrutinib (IBR)-intolerant patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):7530–7530.
32. Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. Blood Adv [Internet]. 2019 May 14 [cited 2025 May 6];3(9):1553–62. Available from: https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030007
33. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. Ascend: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2020 [cited 2025 May 6];38(25):2849–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459600/
34. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Šimkovič M, Kriachok I, et al. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. Hemasphere [Internet]. 2022 Dec 14 [cited 2025 May 6];6(12):E801. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36398134/
35. XIX International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2021. Leuk Lymphoma [Internet]. 2021 Dec 31 [cited 2025 May 6];62(sup1):S1–191. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2021.1995175

XIII. ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Tabla 1. Búsqueda de RS en PubMed

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		18 de septiembre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 18 de septiembre de 2023	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	(Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh] OR ((Chronic[tiab] OR B-Cell[tiab] OR Small-Cell[tiab]) AND (Lymphoblastic[tiab] OR Lymphocytic[tiab] OR Lymphatic[tiab] OR Lymphocyte[tiab] OR Lymphoid[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab] OR Lymphoma[tiab] OR Malignan*[tiab] OR Neoplasm*[tiab] OR Tumor[tiab])) OR CLL[tiab])	59 953
Intervención	2	acalabrutinib[Supplementary Concept] OR calquence[tiab] OR acalabrutinib maleate[tiab] OR acalabrutinib[tiab]	431
Tipo de estudio	3	"systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy*"[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy*"[tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review*"[tiab] OR "integrative overview*"[tiab] OR "research integration*"[tiab] OR "research overview*"[tiab] OR "collaborative review*"[tiab] OR "collaborative overview*"[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review*"[tiab] OR "technology assessment*"[tiab] OR "technology overview*"[tiab] OR "technology appraisal*"[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison*"[tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR (("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview*"[tiab] OR "methodological overview*"[tiab] OR "methodologic overview*"[tiab] OR "methodological review*"[tiab] OR "methodologic review*"[tiab] OR "quantitative review*"[tiab] OR "quantitative overview*"[tiab] OR "quantitative synthes*"[tiab] OR "pooled analy*"[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search*"[tiab] OR "meta-regression*"[tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data synthes*"[tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction*"[tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "der-simonian"[tiab] OR dersimonian[tiab] OR "fixed effect*"[tiab] OR "multiple treatment comparison"[tiab] OR "mixed treatment meta-analys*"[tiab] OR "umbrella review*"[tiab] OR (("multiple paramet*"[tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR (("multi-paramet*"[tiab])	654,227

		AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]	
Fórmula final		#1 AND #2 AND #3	27

Tabla 2. Búsqueda de RS en EMBASE

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		Elsevier	
Fecha de búsqueda		18 de septiembre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 18 de septiembre de 2023	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	(‘chronic lymphatic leukemia’/exp OR ((‘chronic’:ti,ab OR ‘B-cell chronic’:ti,ab OR ‘small-cell’:ti,ab) AND (‘lymphatic’:ti,ab OR ‘lymphocytic’:ti,ab OR ‘lymphocyte’:ti,ab OR ‘lymphoid’:ti,ab OR ‘lymphoblactic’:ti,ab) AND (‘leukemia’:ti,ab OR ‘leukaemia’:ti,ab OR ‘lymphoma’:ti,ab OR ‘malignan*’:ti,ab OR ‘neoplasm*’:ti,ab OR ‘tumor’:ti,ab)) OR ‘CLL’:ti,ab)	81 452
Intervención	2	('acalabrutinib maleate':ti,ab OR 'calquence':ti,ab OR 'acalabrutinib':ti,ab)	1009
Tipo de estudio	3	((‘meta analysis (topic)’/exp OR ‘meta analysis’/exp OR (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR ‘systematic review (topic)’/exp OR ‘systematic review’/exp OR (systematic NEXT/1 review*):ab,ti OR (systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR (cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR ‘science citation index’:ab,ti OR bids:ab,ti) OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti OR bibliograph*:ab,ti OR hand-search*:ab,ti OR (manual NEXT/1 search*):ab,ti OR ‘relevant journals’:ab,ti) OR ((‘data extraction’:ab,ti OR ‘selection criteria’:ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR (‘animal’/exp NOT (‘animal’/exp AND ‘human’/exp)))	779 202
Fórmula final		#1 AND #2 AND #3	50

Tabla 3. Búsqueda de ECA en PubMed

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		18 de septiembre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 18 de septiembre de 2023	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	(Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh] OR ((Chronic[tiab] OR B-Cell[tiab] OR Small-Cell[tiab]) AND (Lymphoblastic[tiab] OR Lymphocytic[tiab] OR	59 953

		Lymphatic[tiab] OR Lymphocyte[tiab] OR Lymphoid[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab] OR Lymphoma[tiab] OR Malignan*[tiab] OR Neoplasm*[tiab] OR Tumor[tiab])) OR CLL[tiab])	
Intervención	2	acalabrutinib[Supplementary Concept] OR calquence[tiab] OR acalabrutinib maleate[tiab] OR acalabrutinib[tiab]	431
Tipo de estudio	3	((“Clinical Trial”[PT] OR “Comparative Study”[PT] OR “Evaluation study”[PT] OR “Cross-Over Studies”[MeSH] OR “Clinical Trials as Topic”[MeSH] OR random*[TIAB] OR controll*[TIAB] OR “intervention study”[TIAB] OR “experimental study”[TIAB] OR trial[TIAB] OR trials[TIAB] OR evaluat*[TIAB] OR repeat*[TIAB] OR compar*[TIAB] OR versus[TIAB] OR “before and after”[TIAB] OR “interrupted time series”[TIAB]) NOT (“Animals”[MeSH] NOT (Animals[MeSH] AND “Humans”[MeSH]))	10 661 458
Fórmula final		#1 AND #2 AND #3	167

Tabla 4. Búsqueda de ECA en EMBASE

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		Elsevier	
Fecha de búsqueda		18 de septiembre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 18 de septiembre de 2023	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	(‘chronic lymphatic leukemia’/exp OR ((‘chronic’:ti,ab OR ‘B-cell chronic’:ti,ab OR ‘small-cell’:ti,ab) AND (‘lymphatic’:ti,ab OR ‘lymphocytic’:ti,ab OR ‘lymphocyte’:ti,ab OR ‘lymphoid’:ti,ab OR ‘lymphoblactic’:ti,ab) AND (‘leukemia’:ti,ab OR ‘leukaemia’:ti,ab OR ‘lymphoma’:ti,ab OR ‘malignan*’:ti,ab OR ‘neoplasm*’:ti,ab OR ‘tumor’:ti,ab)) OR ‘CLL’:ti,ab)	81 452
Intervención	2	('acalabrutinib maleate':ti,ab OR 'calquence':ti,ab OR 'acalabrutinib':ti,ab)	1009
Tipo de estudio	3	(‘randomized controlled trial’/exp OR ‘clinical trial’/exp OR ‘comparative study’/exp OR ‘controlled study’/de OR ‘evaluation study’/de OR ‘human experiment’/exp OR random*:ab,ti OR control*:ab,ti OR ‘intervention study’:ab,ti OR ‘experimental study’:ab,ti OR trial:ab,ti OR trials:ab,ti OR compar*:ab,ti OR repeat*:ab,ti OR crossover:ab,ti OR ‘double blind’:ab,ti OR evaluat*:ab,ti OR ‘before and after’:ab,ti OR ‘interrupted time series’:ab,ti) NOT (‘animal’/exp NOT ‘human’/exp)	17 506 964
Fórmula final		#1 AND #2 AND #3	536

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores y preferencias de los pacientes

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Concepto	**PubMed** **Fecha de búsqueda:** 18 de septiembre de 2023		**Resultado**
Población	#1	(Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh] OR ((Chronic[tiab] OR B-Cell[tiab] OR Small-Cell[tiab]) AND (Lymphoblastic[tiab]	60 340

		OR Lymphocytic[tiab] OR Lymphatic[tiab] OR Lymphocyte[tiab] OR Lymphoid[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab] OR Lymphoma[tiab] OR Malignan*[tiab] OR Neoplasm*[tiab] OR Tumor[tiab])) OR CLL[tiab])	
Valores y preferencias de los pacientes	#2	"Patient Preference"[Mesh] OR Patient*Preference*[title/abstract] OR Patient*Expectation*[title/abstract] OR Patient*Value*[title/abstract] OR Patient*View*[title/abstract] OR Patient*Perspective*[title/abstract] OR patient*perception*[title/abstract] OR Patient*Decision*[title/abstract]	24 240
Fórmula final		#1 AND #2	15

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para las diferencias mínimas importantes

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Concepto	**PubMed** **Fecha de búsqueda:** 02 de octubre de 2023		**Resultado**
Población	#1	(Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh] OR ((Chronic[tiab] OR B-Cell[tiab] OR Small-Cell[tiab]) AND (Lymphoblastic[tiab] OR Lymphocytic[tiab] OR Lymphatic[tiab] OR Lymphocyte[tiab] OR Lymphoid[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab] OR Lymphoma[tiab] OR Malignan*[tiab] OR Neoplasm*[tiab] OR Tumor[tiab])) OR CLL[tiab])	60 182
Diferencia mínima importante	#2	("Minimal Clinically Important Difference"[Mesh] OR "Clinical Relevance"[Mesh] OR MCID[Tiab] OR MID[Tiab] OR “minimal clinically important difference”[Tiab] OR “minimal important difference”[Tiab] OR “minimal clinically important change”[Tiab] OR “clinically important change”[Tiab] OR “minimal clinical important difference” [Tiab] OR “clinical important difference”[Tiab] OR “meaningful change*”[Tiab] OR minimally important difference[Tiab])	164,164
Fórmula final		#1 AND #2	106

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Concepto	**PubMed** **Fecha de búsqueda:** 02 de octubre de 2023		**Resultado**
Población	#1	(Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh] OR ((Chronic[tiab] OR B-Cell[tiab] OR Small-Cell[tiab]) AND (Lymphoblastic[tiab] OR Lymphocytic[tiab] OR Lymphatic[tiab] OR Lymphocyte[tiab] OR Lymphoid[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab] OR Lymphoma[tiab] OR Malignan*[tiab] OR Neoplasm*[tiab] OR Tumor[tiab])) OR CLL[tiab])	59 953
Intervención	#2	acalabrutinib[Supplementary Concept] OR calquence[tiab] OR acalabrutinib maleate[tiab] OR acalabrutinib[tiab]	431
Tipo de estudio	#3	((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR	2,284,581

		(neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[tiab])) OR ("residential environment*"[tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab]))) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab]))) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR (("mortgage debt*"[tiab]) AND ("mortgage debt*"[tiab]))) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab]))) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*"[tiab] OR "live alone"[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*"[tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh]))) OR ((((("Occupations"[Mesh:NoExp]) OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab]))) OR ((((((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*"[tiab] OR "sex difference*"[tiab]))) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*"[tiab] OR "women role*"[tiab])) OR ("man role*"[tiab] OR "men role*"[tiab])) OR ("gender role*"[tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp]))) OR (((((((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0]))) OR	

		(("Religion"[Mesh:NoExp]) OR (religi*[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp]) OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social class*"[tiab])) OR ("social determinants"[tiab])) OR ("social status"[tiab])) OR ("social position"[tiab])) OR ("social background"[tiab])) OR ("social circumstance*"[tiab])) OR (socio-economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR (sociodemographic[tiab])) OR (socio-demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab])) OR (poverty[tiab])) OR ("economic level"[tiab])) OR ("assets index"[tiab])) OR (income*[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp]) OR ("social capital"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR ((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab])))) OR (((((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab])) OR ("health status disparit*"[tiab])) OR ("health disparit*"[tiab])) OR ("health inequalit*"[tiab])) OR ("health inequit*"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))))	

Fórmula final		#1 AND #2 AND #3	2

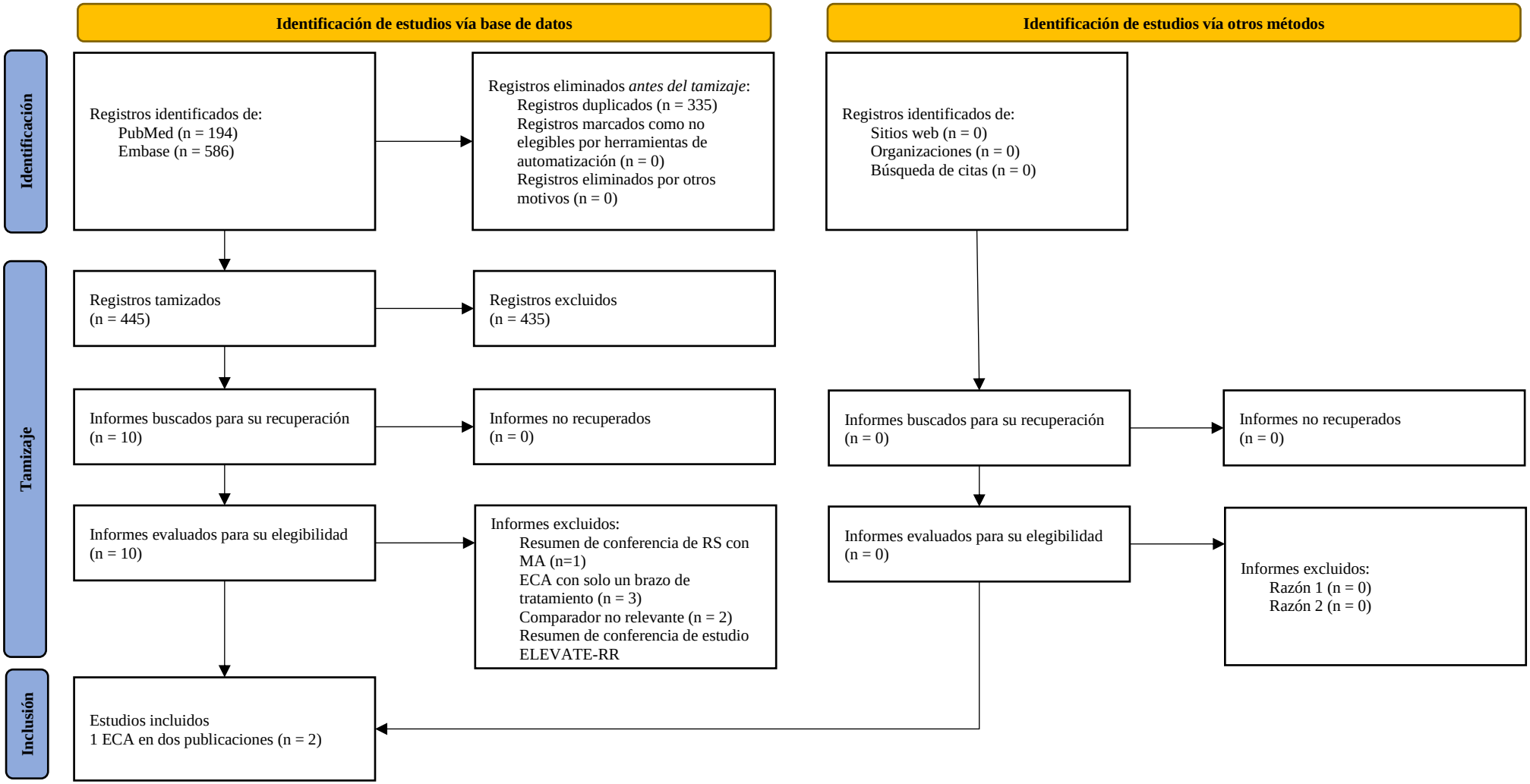
Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		18 de septiembre de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 18 de septiembre de 2023	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	(Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh] OR ((Chronic[tiab] OR B-Cell[tiab] OR Small-Cell[tiab]) AND (Lymphoblastic[tiab] OR Lymphocytic[tiab] OR Lymphatic[tiab] OR Lymphocyte[tiab] OR Lymphoid[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab] OR Lymphoma[tiab] OR Malignan*[tiab] OR Neoplasm*[tiab] OR Tumor[tiab])) OR CLL[tiab])	59 953
Intervención	2	acalabrutinib[Supplementary Concept] OR calquence[tiab] OR acalabrutinib maleate[tiab] OR acalabrutinib[tiab]	431
Tipo de estudio	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 pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[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])))	259 066
Fórmula final		#1 AND #2 AND #3	6

ANEXO 2. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
Revisiones sistemáticas evaluadas a texto completo y excluidas		
1	Hilal et al., 2020 (30)	Resumen de RS con MA presentado en congreso. No se encontró el manuscrito final.
Publicaciones de ECA evaluados a texto completo y excluidos		
2	Rogers et al., 2021 (31)	ECA fase 3 de acalabrutinib en pacientes con LLC remitente-recurrente intolerantes a ibrutinib. El ECA solo tiene un solo brazo de tratamiento.
3	Awan et al., 2016 (32)	ECA de fase 1/2a de acalabrutinib en pacientes con LLC remitente-recurrente intolerantes a ibrutinib. El ECA solo tiene un solo brazo de tratamiento.
4	Awan et al., 2019 (32)	ECA de fase 2b de acalabrutinib en pacientes con LLC remitente-recurrente intolerantes a ibrutinib. El ECA solo tiene un solo brazo de tratamiento.
5	Ghia et al., 2020 (33)	Análisis final del estudio ASCEND. ECA de fase III que compara acalabrutinib con idelalisib más rituximab, bendamustina más rutiximab en pacientes con LLC remitente-recurrente
6	Ghia et al., 2022 (34)	Análisis preliminar del estudio ASCEND.
7	Hillmen et al., 2021 (35)	Resumen de conferencia del ECA fase 3 ELEVATE - RR

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1 de Cochrane

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global	Byrd et al. 2021	+	? [a]	- [b]	+	+	+	- [c]
Eventos adversos serios	Seymour et al. 2023	+	? [a]	- [b]	+	+	+	- [c]
Calidad de vida	Byrd et al. 2021	+	? [a]	- [b]	- [d]	- [e]	- [f]	- [c]

*Los cirulos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los rojos alto riesgo de sesgo y los amarillos sesgos poco claro.

a. No se informó el método de ocultamiento.
b. Los análisis se realizaron bajo un diseño de etiqueta abierta.
c. Patrocinio por parte de la industria farmacéutica.
d. Los participantes tenían conocimiento del tratamiento asignado.
e. La tasa de pérdida durante el seguimiento fue superior al 10%.
f. No se informa de un plan de análisis preespecificado en el protocolo publicado. Se trata de un análisis post hoc.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Costos Totales

ESQUEMA: TRATAMIENTO CON ACALABRUTINIB

Código	Denominación	N°	Porcentaje	Costo unitario	Costo total ponderado
99003	CONSULTA AMBULATORIA	6	100%	20.00	120.00
84342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE	1	100%	236.00	236.00
85014	HEMATOCRITO	6	100%	6.00	36.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	6	100%	11.00	66.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	6	100%	17.00	102.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	6	100%	6.00	36.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	6	100%	12.00	72.00
85690	RECUENTO DE PLAQUETAS	6	100%	6.00	36.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	6	100%	11.00	66.00
84520	UREA	6	100%	12.00	72.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	6	100%	12.00	72.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA: TOTAL	6	100%	12.00	72.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA: DIRECTA	6	100%	14.00	84.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	6	100%	12.00	72.00
84155	PROTEÍNAS LÍQUIDOS	6	100%	12.00	72.00
84460	TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRUVICA (TGP)	6	100%	11.00	66.00
84450	TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA (TGO)	6	100%	12.00	72.00
11260	TEM DE TÓRAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
76706	ECOGRAFÍA ABDOMINAL SUPERIOR	1	100%	49.00	49.00
71010	EXAMEN RADIOLÓGICO, TÓRAX PORTATIL (1)	1	100%	40.00	40.00
99003	CONSULTA AMBULATORIA	3	100%	20.00	60.00
93307	ECOCARDIOGRAFÍA	3	100%	280.00	840.00
82330	DOSAJE DE CALCIO IÓNICO	1	20%	13.00	2.60
84100	DOSAJE DE FÓSFORO	4	100%	12.00	48.00
84132	POTASIO	4	100%	12.00	48.00
84550	ÁCIDO ÚRICO	4	100%	12.00	48.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	4	95%	12.00	45.60
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LÁCTICA (DHL)	4	95%	300.00	1140.00
				Subtotal	4,062.20

Código	Principio activo	Dosificación	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje	Precio	Precio total ponderado
	Acalabrutinib	100 mg	CAP	-	720	100%	370.68	266,889.60
5335	Paracetamol	500 mg	TAB	-	30	100%	0.07	2.10

6239	Tramadol Clorhidrato	50 mg	TAB	-	90	100%	0.05	4.50
1205	Betametasona (como dipropionato)	0.05 mg	CRM TOP	-	1	30%	2.1	0.63
2149	Clorfenamina	4mg	TAB	-	21	15%	0.05	0.16
2891	Dimenhidrinato	50 mg	TAB	-	21	15%	0.08	0.25
4478	Loperamida	2 mg	TAB	-	30	15%	0.09	0.41
Subtotal								266,897.64

Total	270,959.84

ESQUEMA: TRATAMIENTO SIN ACALABRUTINIB

Código	Denominación	N°	Porcentaje	Costo unitario	Costo total ponderado
99003	CONSULTA AMBULATORIA	6	100%	20.00	120.00
84342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE	1	100%	236.00	236.00
85014	HEMATOCRITO	6	100%	6.00	36.00
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	6	100%	11.00	66.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	6	100%	17.00	102.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	6	100%	6.00	36.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	6	100%	12.00	72.00
85690	RECUENTO DE PLAQUETAS	6	100%	6.00	36.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	6	100%	11.00	66.00
84520	UREA	6	100%	12.00	72.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	6	100%	12.00	72.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA: TOTAL	6	100%	12.00	72.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA: DIRECTA	6	100%	14.00	84.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	6	100%	12.00	72.00
84155	PROTEÍNAS LÍQUIDOS	6	100%	12.00	72.00
84460	TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRUVICA (TGP)	6	100%	11.00	66.00
84450	TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA (TGO)	6	100%	12.00	72.00
11260	TEM DE TÓRAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
76706	ECOGRAFÍA ABDOMINAL SUPERIOR	1	100%	49.00	49.00
71010	EXAMEN RADIOLÓGICO, TÓRAX PORTATIL (1)	1	100%	40.00	40.00
99003	CONSULTA AMBULATORIA	3	100%	20.00	60.00
93307	ECOCARDIOGRAFÍA	3	100%	280.00	840.00
82330	DOSAJE DE CALCIO IÓNICO	1	20%	13.00	2.60
84100	DOSAJE DE FÓSFORO	4	100%	12.00	48.00
84132	POTASIO	4	100%	12.00	48.00
84550	ÁCIDO ÚRICO	4	100%	12.00	48.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	4	95%	12.00	45.60
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LÁCTICA (DHL)	4	95%	300.00	1140.00

Subtotal	4,062.20

Código	Principio activo	Dosificación	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje	Precio	Precio total ponderado
5335	Paracetamol	500 mg	TAB	-	30	100%	0.07	2.10
6239	Tramadol Clorhidrato	50 mg	TAB	-	90	100%	0.05	4.50
1205	Betametasona (como dipropionato)	0.05 mg	CRM TOP	-	1	30%	2.1	0.63
2149	Clorfenamina	4mg	TAB	-	21	15%	0.05	0.16
2891	Dimenhidrinato	50 mg	TAB	-	21	15%	0.08	0.25
4478	Loperamida	2 mg	TAB	-	30	15%	0.09	0.41
Subtotal								8.64

Total	4,070.24

ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS–EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

N°	Nombres y Apellidos	Profesión / Experticia	Institución de procedencia	Rol
1	Paola Andrea RIVERA RAMIREZ	Bióloga, Doctor en Investigación Clínica.	IETSI	Equipo metodológico
2	Darwin DEL CASTILLO FERNÁNDEZ	Médico, Maestrando en salud pública.	IETSI	Equipo metodológico
3	Lucy Jesús GENDRAU CASTILLO	Médico especialista en gestión en salud.	IETSI	Equipo metodológico
4	Brady Ernesto BELTRAN GARATE	Médico especialista en oncología.	HNERM	Grupo de Trabajo: Representante de la IPRESS solicitante
5	Magaly Ruth HERNANDEZ PORTAL	Químico farmacéutico	DIGEMID	Grupo de trabajo: Representante de la DIGEMID
6	Verónica Yvon ARNAO LABAJOS	Médico especialista en oncología	INEN	Grupo de trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN
7	Risof Rolland SOLIS CONDOR	Médico especialista en neumología.	IAFA – EsSalud	Grupo de trabajo: Representante de la IAFA (EsSalud)
8	Arturo VEGA RENGIFO	Médica especialista en oncología	DPCAN	Grupo de trabajo: Representante de la DPCAN

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

N°	Nombres y Apellidos	Rol	Tipo de interés declarado	Limitación para la participación
1	Paola Andrea RIVERA RAMIREZ	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
2	Darwin DEL CASTILLO FERNÁNDEZ	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
3	Lucy Jesús GENDRAU CASTILLO	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
4	Brady Ernesto BELTRAN GARATE	Grupo de trabajo: Representante de la IPRESS solicitante	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
5	Atilio ROMERO PINEDA	Grupo de trabajo: Representante de la IPRESS solicitante	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
6	Magaly Ruth HERNANDEZ PORTAL	Grupo de trabajo: Representante de la DIGEMID	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
7	Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Grupo de trabajo: Representante de la DIGEMID	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
8	Verónica Yvon ARNAO LABAJOS	Grupo de trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
9	Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Grupo de trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
10	Risof Rolland SOLIS CONDOR	Grupo de trabajo: Representante de la IAFA (EsSalud)	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
11	Arturo VEGA RENGIFO	Grupo de trabajo: Representante de la DPCAN	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
12	David Kevin CALSINA QUISPE	Grupo de trabajo: Representante de la DPCAN	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna

ANEXO 8. MARCO DE LA EVIDENCIA PARA LA DECISIÓN (EtD)

PREGUNTA CLÍNICA

Población	Adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente*, no aptos para quimioterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib**
Intervención	Acalabrutinib
Comparador	Mejor terapia de soporte
Desenlaces	**Críticos:** • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios

* Refractariedad o recidiva a tratamiento quimioinmunoterapéutico.

** La población no presenta refractariedad a ibrutinib, pero sí toxicidad inaceptable asociada a su uso.

EVALUACIÓN

La evidencia clave para responder a la pregunta PICO establecida fue el ECA ELEVATE-RR, el cual fue un estudio de no inferioridad de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, multicéntrico y de etiqueta abierta que evaluó la eficacia y seguridad de acalabrutinib versus ibrutinib en pacientes mayores de 18 años, que hayan sido tratados previamente de LLC. El objetivo principal fue determinar si acalabrutinib podía prolongar el tiempo de SLP en comparación con ibrutinib en este grupo de pacientes.

El resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo se detalla a continuación:

Necesidad clínica ¿Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ Existe alternativa ● No existe alternativa	Las GPC más recientes enfocadas en el manejo de LLC, incluyendo las realizadas por la NCCN (20), ESMO (21), recomiendan el uso de acalabrutinib para la población objetivo. Se recomiendan adicionalmente otras alternativas como venetoclax, zanubrutinib. Todas estas alternativas terapéuticas no se encuentran en el PNUME.	Los médicos especialistas que forman parte del grupo de trabajo señalaron que existe una necesidad insatisfecha de un tratamiento eficaz para la condición clínica bajo evaluación. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que el juicio sobre la necesidad clínica de acalabrutinib en la población de interés fue "**no existe alternativa**".
Efectos deseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?		

<table>
<tr><th>Juicio</th><th>Evidencia de investigación</th><th>Consideraciones adicionales</th></tr>
<tr>
<td>○ Trivial
● Pequeño
○ Moderado
○ Grande
○ Varía
○ No lo sé</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlace (seguimiento) [importancia]</th><th>Efecto absoluto (IC del 95%) y certeza de la evidencia</th><th>Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos</th></tr>
<tr><td>Sobrevida global
(mediana de seguimiento: 40.9 meses)
[CRÍTICO]</td><td>-4.0 %
(-11.4% a +3.4%)
[4 menos por cada 100
(de 10 menos a 3 más)]
HR: 0.82
(0.59 a 1.15)
⊕◯◯◯
Muy baja</td><td>Efecto incierto
(Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</td></tr>
<tr><td>Progresión o muerte
(mediana de seguimiento: 40.9 meses)
[CRÍTICO]</td><td>2.0 %
(-6.4 a +10.5)
[2 más por cada 100
(de 6 menos a 11 más)]
RR: 1.04
(0.88 a 1.22)
⊕◯◯◯
Muy baja</td><td>Efecto incierto
(Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</td></tr>
<tr><td>Calidad de vida – EORTC QLQ-C30
(rango de seguimiento: 12 a 180 semanas)
[CRÍTICO]</td><td>DM: 1.12
(-1.26 a +3.51)
⊕◯◯◯
Muy baja</td><td>Efecto incierto
(Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</td></tr>
<tr><td>Calidad de vida – 5Q-5D-3L VAS
(rango de seguimiento: 12 a 180 semanas)
[CRÍTICO]</td><td>DM: 1.66
(-0.58 a +3.90)
⊕◯◯◯
Muy baja</td><td>Efecto incierto
(Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</td></tr>
</table>
</td>
<td>Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?

Los médicos especialistas mencionan que en el contexto clínico que dio origen a la presente ETS, los pacientes no cuentan actualmente con más opciones terapéuticas luego de desarrollar eventos adversos.

Adicionalmente, mencionan que tanto acalabrutinib como ibrutinib presentan perfiles de eventos adversos similares, especialmente en cuanto a eventos adversos cardiovasculares, por lo que el objetivo del tratamiento con acalabrutinib es cubrir el escenario de vacío terapéutico, y, además, continuar de forma crónica con el tratamiento del grupo de pacientes con intolerancia a ibrutinib.
Adicionalmente, el representante de ESSALUD menciona que no se describen eventos adversos oculares, como edema macular, al uso de acalabrutinib, a diferencia de ibrutinib.

Esta información se sustenta con dos estudios de un solo brazo en el que se evaluó la eficacia y perfil de seguridad de acalabrutinib en pacientes con LLC recidivante recurrente con reacción adversa descrita a ibrutinib (28,29). Ante este contexto, al no haberse</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>demostrado una mejoría en cuanto a los desenlaces de mortalidad, progresión a muerte, EA serios y calidad de vida, se puede concluir que se logró la no inferioridad de acalabrutinib respecto a ibrutinib.

Finalmente, el equipo metodológico calificó como “pequeño” el juicio sobre los efectos deseables (beneficios) del uso de acalabrutinib en comparación con la mejor terapia de soporte para la población de interés, al considerarse esta la opción más conservadora.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Efectos indeseables
¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia de investigación</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>● Trivial
○ Pequeño
○ Moderado
○ Grande
○ Varía
○ No lo sé</td><td>
<table>
<tr><th>Desenlace (seguimiento) [importancia]</th><th>Efecto absoluto (IC del 95%) y certeza de la evidencia</th><th>Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos</th></tr>
<tr><td>Eventos adversos serios (hasta 30 días después de la última dosis) [CRITICO]</td><td>-4.8 %
(-13.2 % a +3.7 %)
[5 menos por cada 100 (de 12 menos a 4 más)]
RR: 0.92
(0.79 a 1.07)
⨁◯◯◯
Muy baja</td><td>Efecto incierto
(Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</td></tr>
<tr><td>Discontinuación debido a eventos adversos (hasta 30 días después de la última dosis) [IMPORTANTE]</td><td>-6.6%
(-13.2 a -0.10)
[7 menos por cada 100 (de 11 menos a 0 menos)]
RR: 0.69
(0.48 a 1.00)
⨁◯◯◯
Muy baja</td><td>Efecto incierto
(Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)</td></tr>
</table>
</td><td>De manera similar, se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?

Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo, con excepción del representante de DIGEMID, valoraron que la magnitud de los efectos indeseables (daños) con el uso de acalabrutinib fue trivial. El representante de DIGEMID valoró la magnitud del efecto como pequeño.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Certeza de la evidencia
¿Cuál es la certeza global de la evidencia de los efectos?</td></tr>
</table>

Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	**ECA de fase 3 ELEVATE-RR** La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces evaluados. La certeza de la evidencia se vio afectada en todos los desenlaces debido a que no se encontraron estudios que puedan responder directamente a la pregunta de investigación formulada en la presente ETS-EMC, por lo que se intentó responder la pregunta clínica a través de la evidencia indirecta proveniente del estudio ELEVATE-RR. Adicionalmente, el riesgo de sesgo se vio incrementado debido al diseño de etiqueta abierta y al patrocinio por parte de la empresa farmacéutica productora del producto de estudio.	Dado que la certeza fue muy baja para todos los desenlaces críticos, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que el juicio sobre la certeza global de la evidencia fue **"muy baja"**.
Balance de efectos ¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ● Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé		Se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿el balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Así, después de una votación, todos los miembros del grupo de trabajo, con excepción del representante de la IPRESS solicitante y de DIGEMID, opinaron que el balance de los efectos **"probablemente favorece a la intervención"**. El representante de la IPRESS solicitante consideró que el balance de efectos favorece a la intervención y la representante de DIGEMID consideró que el balance de efectos no favorece ni a la intervención ni al comparador. Por lo tanto, por mayoría simple que el juicio sobre el balance de efectos fue **"probablemente favorece a la intervención"**.

Nivel de innovación ¿Cuál es el estado de innovación de la TS?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ TS innovadora ● TS no innovadora	-	La evidencia disponible para los desenlaces evaluados en la población de interés no alcanzó un nivel de certeza al menos moderado, requisito necesario para que una tecnología cumpla con la definición operacional de tecnología sanitaria innovadora, según lo establecido en el "Documento Técnico: Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo". Tras la deliberación, el grupo de trabajo acordó por unanimidad que el juicio sobre el nivel de innovación de acalabrutinib en la población de interés corresponde a "**no innovadora**".
Equidad ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ Reducida ○ Probablemente reducida ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente aumentada ○ Aumentada ○ Varía ● No lo sé	No se identificó ninguna evidencia de investigación.	Se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿cuál sería el impacto de la TS en la equidad en salud? Así, después de una votación, no se llegó a un consenso respecto al impacto de la introducción de acalabrutinib en la equidad en salud. El representante de la IAFA y de la Red Oncológica Nacional consideraron que la TS **probablemente aumente la equidad** en salud. Además, el

		representante de la IPRESS solicitante consideró que acalabrutinib aumentaría la equidad en salud. Esto se sustenta en la reducción en la descontinuación por EA de acalabrutinib comparado con ibrutinib, además de la eficacia demostrada del producto. Por otro lado, los representantes de la DIGEMID y de DPCAN consideraron **desconocer** si la introducción de acalabrutinib tendría ningún impacto en la equidad en salud. El argumento fue la ausencia de evidencia sobre desigualdades en salud asociadas a acalabrutinib en poblaciones vulnerables. Finalmente, el equipo metodológico calificó como **"no lo sé"** el juicio sobre el impacto de acalabrutinib en la equidad para la población de interés, al considerarse esta la opción más conservadora.
Recursos requeridos ¿Qué tan grandes son las necesidades de recursos (costos)?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
● Costos extensos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros mínimos ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No lo sé		El análisis de costos basado únicamente en el precio del medicamento indicó que la administración de acalabrutinib en pacientes con LLC recurrente recidivante con intolerancia a ibrutinib genera un incremento en los costos por pacientes al año de 245,564.70 a 295,628.11 soles. Tras la votación, el grupo de trabajo consideró por

		unanimidad que el juicio fue **"costos extensos"** en relación con el uso de acalabrutinib.
Costoefectividad ¿La costoefectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	**Evidencia de investigación**	**Consideraciones adicionales**
○ Favorece a la comparación ○ Probablemente favorece a la comparación ○ No favorece ni a la intervención ni a la comparación ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ● No hay estudios incluidos	No se identificó ninguna evidencia de investigación.	No se identificaron estudios que evaluaran la costoefectividad del uso de acalabrutinib en la población de interés a nivel local o regional. El grupo de trabajo consideró por mayoría simple que el juicio sobre la costoefectividad de acalabrutinib en la población de interés fue **"ningún estudio incluido"**.

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Recomendación en contra de la intervención	**Recomendación a favor de la intervención**
○	●

CONCLUSIÓN

Recomendación

En adultos con leucemia linfocítica crónica recidivante o recurrente, no aptos para quimioinmunoterapia de rescate y con intolerancia a ibrutinib, se recomienda el uso de acalabrutinib (**recomendación a favor de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Comentarios: Dado que la evidencia disponible es de muy baja certeza, las IPRESS que utilicen acalabrutinib en la población definida en la pregunta PICO deberán generar evidencia sobre su eficacia clínica y seguridad, la cual será remitida anualmente a la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). Esta información se utilizará en la reevaluación de la recomendación dentro de un plazo de 2 años.