



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE IBRUTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA POST-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS REFRACTARIA A CORTICOIDES

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
4. José Alfredo Zavala Loayza – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

REVISORES CLÍNICOS

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

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de ibrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de injerto contra huésped crónica post-trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos refractaria a corticoides. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation.
BCSH	British Committee for Standards in Haematology.
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas.
BSBMT	British Society of Blood and Marrow Transplantation.
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research.
cGVHD	Del inglés, chronic graft-versus-host disease.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation.
EC	Ensayo clínico.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
EMA	European Medicines Agency.
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias.
FDA	Food and Drug Administration.
GPC	Guía de práctica clínica.
IC95%	Intervalo de Confianza al 95%.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
LILACS	Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud.
MA	Meta-análisis.
MeSH	Del inglés, Medical Sub Heading.
mTOR	Del inglés, mammalian target of rapamycin.
NIH	National Institutes of Health.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence.
PICO	Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa <i>Outcome</i>
RC	Respuesta completa.
RP	Respuesta parcial.
RS	Revisión sistemática.

SFGM-TC Siglas en francés de Sociedad Francófona de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular.

TACPH Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

TRT Tasa de respuesta total.

SMC Scottish Medicines Consortium.

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	6
II. INTRODUCCIÓN	9
A. ANTECEDENTES	9
B. ASPECTOS GENERALES	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IBRUTINIB	12
III. METODOLOGÍA.....	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	15
IV. RESULTADOS	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	18
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	18
ii. ENSAYOS CLÍNICOS	19
V. DISCUSIÓN.....	24
VI. CONCLUSIONES	27
VII. RECOMENDACIONES.....	28
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	32

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés) es un desorden inflamatorio multisistémico, potencialmente mortal, que puede ocurrir tras el trasplante de un órgano o tejido. La GVHD ocurre porque las células T del donante fallan en reconocer los antígenos de histocompatibilidad principales del receptor y, por lo tanto, empiezan a atacarlo; produciendo una reacción inflamatoria exagerada. Durante el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) se transfiere una mayor cantidad de células T maduras e inmunocompetentes. Por este motivo, el GVHD es más frecuente en pacientes post-TACPH que en pacientes con trasplante de órganos sólidos o de médula ósea.
- La GVHD se clasifica en aguda o crónica (cGVHD) y la diferenciación se basa principalmente en las manifestaciones clínicas de la GVHD. Actualmente, los criterios diagnósticos para cGVHD son: tener al menos una “manifestación diagnóstica”, o tener una “manifestación distintiva” confirmada por biopsia o mediante una prueba en el mismo, u otro órgano afectado.
- La cGVHD es una condición frecuente y es la principal causa de morbi-mortalidad post-TACPH. La incidencia de cGVHD post-TACPH oscila entre el 20 % y 80 %. Más del 90 % de los casos de cGVHD ocurre dentro de los primeros 12 meses posteriores al trasplante. En pacientes con cGVHD, la supervivencia a los 5 años está en el rango de 40-70 % y solo a la mitad de ellos se les logra retirar el tratamiento inmunosupresor.
- El tratamiento de la cGVHD es difícil debido a la diversidad de órganos afectados, la cronicidad de la enfermedad y la disfunción hematológica e inmunológica propia de la enfermedad. La cGVHD moderada o severa es tratada con corticoides sistémicos. En los casos de cGVHD refractaria o dependiente de corticoides, no existe consenso sobre un esquema de segunda línea estándar; por lo tanto, el tratamiento dependerá de la evaluación de cada caso. Los esquemas de tratamiento de segunda línea utilizados en ESSALUD consisten en corticoides más inmunosupresores. Estos esquemas aumentan la tasa de respuesta en los pacientes con cGVHD refractaria a corticoides; a la vez que aumenta la probabilidad de reducir la dosis de corticoides en pacientes con cGVHD dependiente de corticoides o que presentaron toxicidad ante el uso prolongado de corticoides.
- Los inmunosupresores más utilizados en ESSALUD para el tratamiento de cGVHD son: micofenolato mofetilo, tacrolimus y ciclosporina. Sin embargo, especialistas locales proponen evaluar si ibrutinib ofrece mejores resultados de eficacia y seguridad que los medicamentos antes mencionados, en el tratamiento de pacientes con cGVHD post-TACPH refractaria a corticoides.

- Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib + corticoides, en comparación con tratamientos basados en corticoides + inmunosupresores en pacientes adultos con cGVHD post-TACPH refractaria a corticoides.
- La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada luego de una búsqueda sistemática, con respecto a la eficacia y seguridad del esquema ibrutinib + corticoides, en términos de: supervivencia global, tasa de respuesta total, calidad de vida, reducción/descontinuación de corticoides e incidencia de eventos adversos, en comparación con tratamientos basados en corticoides e inmunosupresores en pacientes adultos con cGVHD post-TACPH refractaria a corticoides. Al respecto, se identificó una guía de práctica clínica (GPC) sobre el manejo de cGVHD y un ensayo clínico (EC) fase Ib/II, sin grupo de comparación, que evalúa la eficacia y seguridad de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con cGVHD y falla al tratamiento con corticoides.
- La GPC publicada por la Sociedad Francófona de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular (SFGM-TC, por sus siglas en francés) señala que en pacientes con cGVHD no existe un tratamiento de segunda línea de referencia, pero presenta una lista de 20 alternativas de tratamiento, entre medicamentos y otros procedimientos. Aunque el grado de recomendación de estas alternativas es bajo (grado C), muchas de estas alternativas también han sido recomendadas por otras dos GPC publicadas antes de la aprobación de ibrutinib para el tratamiento de cGVHD. La GPC de la SFGM-TC no presenta una descripción detallada de la metodología utilizada para selección de la evidencia y la formulación de las recomendaciones; sin embargo, la consistencia con las recomendaciones de otras GPC internacionales les confiere cierto grado de confianza.
- La ausencia del grupo de comparación en el EC fase II impide estimar cuánto del efecto observado se debe a ibrutinib y no a otras causas como: cambios recientes en el tratamiento o el efecto placebo. Por lo tanto, la evidencia disponible es insuficiente para formular conclusiones sobre la superioridad del esquema ibrutinib + corticoides, con respecto a otros esquemas utilizados actualmente en ESSALUD. Adicionalmente, la evidencia sobre otros tratamientos de segunda línea; entre ellos, el micofenolato mofetilo (actualmente disponibles en ESSALUD) muestran tasas de respuesta total (TRT) similares a las observadas para el esquema ibrutinib + corticoides. Estas alternativas continúan siendo recomendadas por las GPC internacionales para la condición clínica de interés.
- En consecuencia, la ausencia de estudios comparativos no permite determinar si el esquema ibrutinib + corticoides es más eficaz o seguro que otros esquemas de tratamiento actualmente disponibles en ESSALUD. Por el contrario, la

evidencia disponible sugiere que el esquema ibrutinib + corticoides tendría similar eficacia a otros esquemas de tratamiento disponibles en ESSALUD. Finalmente, debido al alto costo de ibrutinib, su perfil de costo-oportunidad no puede asumirse como favorable para ESSALUD. Esto es importante porque financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de pacientes con cGVHD se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente. En este sentido, se necesitan estudios comparativos para poder determinar si los esquemas ibrutinib + corticoides son más eficaces y seguros que las alternativas actualmente disponibles en ESSALUD.

- Con lo mencionado, no se cuenta con argumentos técnicos para concluir que el esquema ibrutinib + corticoides es más eficaz o seguro que los esquemas con corticoides + inmunosupresores en el tratamiento de pacientes adultos con cGVHD, post-TACPH refractaria a corticoides. De este modo, dado que ibrutinib no ha probado ofrecer beneficios adicionales en términos de eficacia o seguridad, los esquemas de tratamiento actualmente disponibles en EsSalud persisten como la mejor alternativa disponible para el tratamiento de la población mencionada.
- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de ibrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con cGVHD post-TACPH, refractaria a corticoides.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del esquema ibrutinib + corticoides, comparado con los esquemas basados en corticoides + inmunosupresores, para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de injerto contra huésped crónica (cGVHD) post-trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TACPH) refractaria a corticoides. Así, el Dr. Alfredo Gabriel Wong Chang, médico especialista en hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, de acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso fuera del petitorio de ibrutinib según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Preguntas PICO formuladas por la Red Prestacional Rebagliati:

PICO 1

Población	Paciente adulto con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped crónica post trasplante de progenitores hematopoyéticos, refractaria a corticoides.
Intervención	Ibrutinib 420 mg al día
Comparador	Metilprednisolona 2 mg/Kg
Desenlace	Mejorar la calidad de vida. Mejorar sobrevida global. Respuesta completa o parcial a enfermedad de injerto contra huésped.

PICO 2

Población	Paciente con diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped post-trasplante de médula ósea, refractaria a corticoides.
Intervención	Ibrutinib 140 mg: 3 tab al día.
Comparador	No hay comparador (placebo o mejor terapia de soporte). Metilprednisolona 2mg/Kg
Desenlace	Lograr independencia de transfusiones. Mejorar calidad de vida. Mejorar sobrevida global.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizaron reuniones técnicas con la especialista en hematología, Dra. Celina Herrera

Cunti, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. La reunión ayudó en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con enfermedad de injerto contra huésped crónica post-trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, refractaria a corticoides.
Intervención	Ibrutinib 420 mg/día + corticoides.
Comparador	Corticoides + inmunosupresor*.
Desenlace	Sobrevida global. Tasa de respuesta total (parcial + completa). Reducción/discontinuación de corticoides. Eventos adversos. Calidad de vida.

* Micofenolato mofetilo, tacrolimus y ciclosporina

B. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés) es un desorden inflamatorio multisistémico, potencialmente mortal, que puede ocurrir tras el trasplante de un órgano o tejido (Justiz Vaillant et al. 2019; Ramachandran, Kolli, y Strowd 2019). La GVHD ocurre porque las células T del donante fallan en reconocer los antígenos de histocompatibilidad principales del receptor y por lo tanto, empiezan a atacarlo; produciendo una reacción inflamatoria exagerada (Ramachandran, Kolli, y Strowd 2019). La GVHD puede ocurrir, a pesar de existir una buena compatibilidad genética entre el donante y el receptor, debido a polimorfismos de las citoquinas o diferencias en otros antígenos de histocompatibilidad (Justiz Vaillant et al. 2019). Durante el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) se transfiere una mayor cantidad de células T maduras e inmunocompetentes. Por este motivo, el GVHD es más frecuente en pacientes post-TACPH que en pacientes con trasplante de órganos sólidos (Cutler et al. 2001). Más del 90 % de los casos de GVHD ocurre dentro de los primeros 12 meses posteriores al trasplante (Flowers y Martin 2015). Si la GVHD no es tratada, la mortalidad es del 100 % (Justiz Vaillant et al. 2019).

Inicialmente, la clasificación de la GVHD en aguda o crónica se basaba únicamente en el momento de aparición de los síntomas (antes o después de los 100 días, respectivamente); sin embargo, se necesita información adicional de los signos y síntomas del paciente para diferenciar una GVHD aguda de una crónica (Murray, Stringer, y Hutt 2018; Lee 2017). En el 2005, el National Institute of Health (NIH) eliminó el punto de corte de los 100 días y basó las definiciones de GVHD aguda y crónica en

las manifestaciones clínicas de la GVHD (Lee 2017). Actualmente, los criterios diagnósticos para la GVHD crónica (cGVHD) son: tener al menos una “manifestación diagnóstica” o tener una “manifestación distintiva” confirmada por biopsia o mediante una prueba en el mismo u otro órgano afectado. Las “manifestaciones diagnósticas” son aquellas, cuya sola presencia permite realizar el diagnóstico de cGVHD. Las “manifestaciones diagnósticas” pueden encontrarse en la piel, boca, tracto gastrointestinal, pulmón, fascia y genitales. Algunos ejemplos de “manifestaciones diagnósticas” son: liquen plano, poiquilodermia, esclerosis, membranas esofágicas, entre otras. Las “manifestaciones distintivas” son aquellas que generan alta sospecha de cGVHD pero requieren de pruebas de laboratorio para realizar el diagnóstico. Algunos ejemplos de “manifestaciones distintivas” son: lesiones pápulo-escamosas, úlceras orales, onicólisis u ojo seco. Las pruebas confirmatorias incluyen: biopsias de tejido, pruebas específicas según el órgano afectado, pruebas de imágenes o evaluación por un especialista (Lee 2017).

La cGVHD es una condición frecuente y es la principal causa de morbilidad y mortalidad post-TACPH. La prevalencia de cGVHD se ha incrementado junto con el aumento de la frecuencia del TACPH (Murray, Stringer, y Hutt 2018). Los reportes de incidencia de cGVHD post-TACPH son muy variables y oscilan entre el 20 % y 80 % (Lee y Flowers 2008; Ramachandran, Kolli, y Strowd 2019; Murray, Stringer, y Hutt 2018; Ratanatharathorn et al. 1998; Nash et al. 2000). En pacientes con cGVHD, la supervivencia a los 5 años está en el rango de 40-70 % y solo a la mitad de ellos se les logra retirar el tratamiento inmunosupresor (Murray, Stringer, y Hutt 2018).

El tratamiento de la cGVHD es particularmente difícil debido a: la diversidad de órganos que pueden ser afectados, la cronicidad de la enfermedad y la disfunción hematológica e inmunológica propia de la enfermedad (Ratanatharathorn et al. 2001). En los casos con compromiso leve o moderado de la piel se recomienda el uso de corticosteroides tópicos (Marks et al. 2011). Los tratamientos sistémicos se emplean en los casos de cGVHD moderada o severa. El tratamiento sistémico de primera línea es con corticoides. En los casos de cGVHD refractaria o dependiente de corticoides se continúa con los tratamientos de segunda línea; sin embargo, no existe consenso sobre un esquema de segunda línea estándar y la elección depende de cada caso. (Ruutu et al. 2014; Ramachandran, Kolli, y Strowd 2019). Así, el *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) y la *European LeukemiaNet* (ELN) no brindan recomendaciones propiamente dichas pero sí reportan que los tratamientos de segunda línea más utilizados, en adición a los corticoides, son: fotofóresis extracorpórea, micofenolato mofetilo, rituximab, inhibidores de la calcineurina e inhibidores de la proteína mTOR (del inglés *mammalian target of rapamycin*). Adicionalmente, refiere que el tratamiento debe ser acorde con las guías institucionales y los pacientes deben ser enrolados en ensayos clínicos, siempre que sea posible (Ruutu et al. 2014). Por otro lado, el *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) y la *British Society for Bone Marrow Transplantation* (BSBMT) brindan recomendaciones de tratamiento de segunda línea, según el órgano afectado: Fotofóresis extracorpórea en los casos de

cGVHD hepático, oral o dérmico, inhibidores de mTOR o pentostatina en los casos de cGVHD refractaria, rituximab para los casos de cGVHD cutánea músculoesquelética refractaria e imatinib para los casos de cGVHD pulmonar o esclerodermatosa refractaria. Adicionalmente, recomienda micofenolato mofetilo, metotrexato y pulsos de corticoides como tratamiento de tercera línea para cGVHD (Dignan et al. 2012).

De acuerdo con la asesora clínica, Dra. Celina Herrera Cunti, los esquemas de tratamiento de segunda línea utilizados actualmente en ESSALUD consisten en corticoides + inmunosupresores. Estos esquemas aumentan la tasa de respuesta en los pacientes con cGVHD refractaria a corticoides; a la vez que aumenta la probabilidad de reducir la dosis de corticoides. Los inmunosupresores más utilizados en ESSALUD, para el tratamiento de cGVHD, son: micofenolato mofetilo, tacrolimus y ciclosporina. Sin embargo, el especialista solicitante Dr. Alfredo Gabriel Wong Chang sugiere que ibrutinib ofrecería mejores resultados de eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con cGVHD post-TACPH refractaria a corticoides. Por ello, ha solicitado al IETSI la evaluación de ibrutinib para dicha población.

Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad del uso de ibrutinib + corticoides, en comparación con tratamientos basados en corticoides + inmunosupresores en pacientes adultos con cGVHD post-TACPH refractaria a corticoides.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IBRUTINIB

Ibrutinib es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa de Bruton y la quinasa inducible por interleucina 2, las cuales activan las vías de señalización de los receptores de células B y células T, respectivamente (Ramachandran, Kolli, y Strowd 2019). Al inhibir estas vías, la activación, diferenciación y proliferación de células B y células T no se producirá; y en consecuencia se podrá manejar la respuesta anti-inflamatoria, la vía pro-fibrótica y la producción de anticuerpos anti-receptor (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012; Jaglowski y Blazar 2018).

Los eventos adversos leves o moderados reportados con el uso de ibrutinib incluyen: mielosupresión, fatiga, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, constipación, edema periférico, disnea, artralgia, mialgia, erupción y fiebre. Los eventos adversos potencialmente serios incluyen: aplasia medular severa, infecciones, hemorragia, arritmia cardíaca, hipertensión, síndrome de lisis tumoral, y toxicidad embrio-fetal (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012).

Ibrutinib está indicado para el tratamiento de algunos tipos de linfoma; sin embargo, la indicación para el tratamiento de cGVHD no ha sido aprobada por todas las entidades reguladoras. En el año 2013, ibrutinib fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que hayan

recibido al menos una terapia previa. En los años siguientes, FDA añade otras indicaciones (leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de zona marginal); hasta el año 2017, en que se añade la indicación para el tratamiento de pacientes con cGVHD que presentaron falla a una o más líneas de tratamiento sistémico (U.S. Food and Drug Administration 2019). Por otro lado, en la Unión Europea, ibrutinib cuenta con la aprobación de la *European Medicines Agency* (EMA), desde el año 2012, para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica, en 2013 se agrega el tratamiento para el linfoma de células del manto y en 2014, el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenstrom. EMA no ha aprobado Ibrutinib para el tratamiento de GVHD (European Medicines Agency 2018). En Perú, ibrutinib cuenta con registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización dentro del país hasta el año 2024 (DIGEMID 2019).

De acuerdo con las indicaciones señaladas por FDA, el esquema de uso de ibrutinib consiste en administrar 420 mg vía oral una vez al día hasta la progresión de la cGVHD, la recurrencia de la enfermedad subyacente o toxicidad inaceptable. Si el paciente ya no requiere tratamiento para cGVHD, ibrutinib debe discontinuarse según la evaluación médica de cada paciente (U.S. Food and Drug Administration 2019).

Según los datos del Sistema Informático SAP de EsSalud, el precio de adquisición de ibrutinib es de S/ 20,467.8 por un frasco de 90 cápsulas. Por lo tanto, el costo anual de tratamiento por cada paciente es aproximadamente S/ 245,613.6.

Tabla 1. Registro sanitario de ibrutinib – DIGEMID

Registro sanitario	Denominación común internacional	Laboratorio	Presentación	Precio
EE00836	Ibrutinib 140mg (Imbruvica ®)	Johnson & Johnson del Perú S.A.	Cápsula	S/ 20,467.8* por un frasco de 90 cápsulas.
EE05880				
EE07537	Ibrutinib 140mg (Binap ®)	Varifarma Perú S.A.C.	Cápsula	No disponible**

Fuente: Registro sanitario DIGEMID.

*El sistema informático SAP R/3-EsSalud

**Sitio web <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/> Fecha de último acceso: 12 de noviembre de 2019.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del esquema ibrutinib + corticoides en el tratamiento de pacientes adultos con cGVHD post-TACPH refractaria a corticoides.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

- Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC)

Asimismo, se consultaron las páginas web de sociedades especializadas en el estudio de enfermedades hematológicas:

- American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)
- British Society of Blood and Marrow Transplantation (BSBMT)
- British Committee for Standards in Haematology (BCSH)
- Francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapies (SFGM-TC)
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
- Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)

Adicionalmente, se emplearon motores de búsqueda para las bases de datos: PubMed-Medline, the Cochrane Library y LILACS.

Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica, pero lo suficientemente sensible, que permita obtener información para responder a la pregunta PICO, se utilizaron términos de búsqueda relacionados con la población de interés y la intervención en

evaluación. Se emplearon términos controlados, términos generales de lenguaje libre y filtros específicos para cada motor de búsqueda.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 16 de octubre de 2019 (fecha de la primera búsqueda bibliográfica).

Las estrategias de búsqueda de evidencia científica utilizadas se encuentran en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

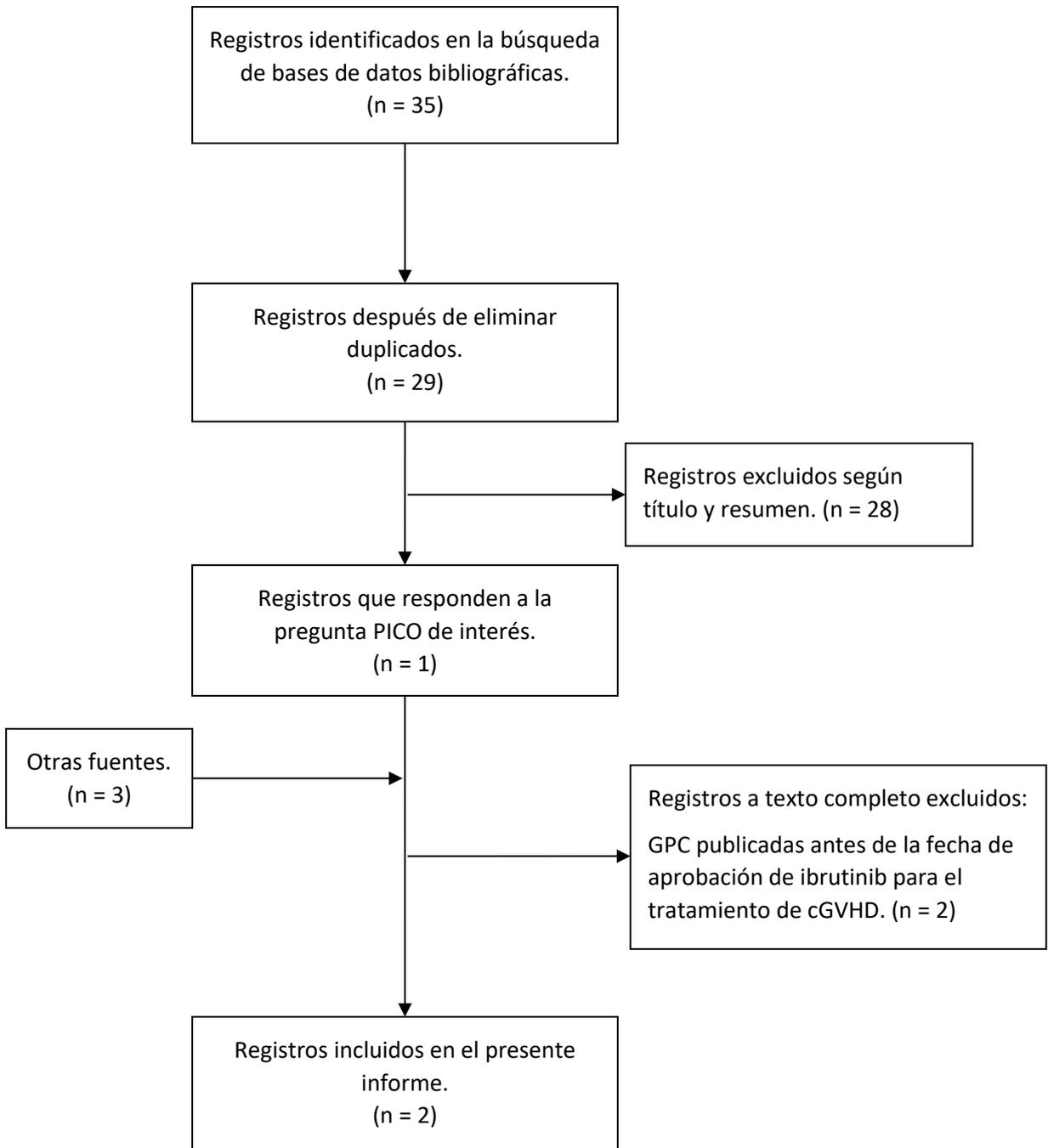
La búsqueda se enfocó, sobretodo, en GPC, ETS y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA). Para esta revisión se incluyeron GPC que brinden recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes adultos con cGVHD post-TACPH refractaria a corticoides; así como ETS sobre el uso de ibrutinib en estos pacientes y ECA o RS (con o sin MA) que compararon esquemas que consisten en ibrutinib + corticoides con esquemas que consisten en corticoides + inmunosupresores.

Se excluyeron aquellas GPC publicadas antes de 2017 (año que FDA aprobó el uso de ibrutinib para el tratamiento de cGVHD), EC publicados solo como resúmenes en conferencias o congresos, así como aquellos EC realizados en modelos no humanos u otros modelos in vitro.

La evidencia encontrada fue seleccionada manualmente tal y como se presenta en el diagrama de flujo en la sección IV.

IV. RESULTADOS

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



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapies 2017 – *“Management of the chronic graft versus host disease: Guidelines from the Francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapies (SFGM-TC)”* (Magro et al. 2017).

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- British Committee for Standards in Haematology, British Society for Bone Marrow Transplantation 2012 - *“Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease”* (Dignan et al. 2012).
- European Group for Blood and Marrow Transplantation, European LeukemiaNet 2014 - *“Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice”* (Ruutu et al. 2014).

Estas GPC no fueron incluidas en el presente dictamen porque fueron publicadas antes que ibrutinib fuese aprobado para el tratamiento de cGVHD.

Evaluación de tecnologías sanitarias:

No se encontraron ETS que puedan incluirse dentro del dictamen.

Revisiones sistemáticas:

No se encontraron RS que puedan incluirse dentro del dictamen.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Miklos et al., 2017 – *“Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy”* (Miklos et al. 2017).

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:

- Ensayo clínico en curso: NCT03689894, ibrutinib + rituximab, fase I/II, en pacientes con cGVHD post-TACPH. Patrocinador: Dartmouth-Hitchcock Medical Center. Fecha estimada de término de estudio: diciembre 2024 (Hill 2018).
- Ensayo clínico en curso: NCT03474679, ibrutinib, fase III, en pacientes con cGVHD refractaria o dependiente de corticoides. Patrocinador: Janssen Pharmaceutical K.K.. Fecha estimada de término de estudio: junio 2022 (Janssen Pharmaceutical K.K. 2018).

Estos EC no fueron incluidos en el presente dictamen porque hasta la fecha de presentación del presente dictamen, estos EC no contaban con resultados publicados.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapies, 2017 – “Management of the chronic graft versus host disease: Guidelines from the Francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapies (SFGM-TC)” (Magro et al. 2017)

Esta GPC fue desarrollada de acuerdo con los procedimientos de los talleres para la armonización de las prácticas de la SFGM-TC (Tipton y Yakoub-Agha 2016). Brevemente, estas GPC son elaboradas por grupos de trabajo compuestos por uno o dos responsables y un número variable de participantes, según el tema y la elección de los miembros. La GPC empieza por una búsqueda bibliográfica exhaustiva realizada por los participantes. Adicionalmente, se pueden incluir encuestas de los centros SFGM-TC para evaluar prácticas y adaptar las recomendaciones. Durante tres días de reuniones, los grupos escribirán el primer borrador y en el cuarto día se presentan las conclusiones. Luego, el documento es enviado a los revisores para su validación y crítica. No se describe la estrategia de búsqueda, la selección de la evidencia a utilizar ni del proceso de formulación de las recomendaciones.

Recomendaciones

Esta GPC señala que en pacientes con cGVHD no existe un tratamiento de segunda línea de referencia. Sin embargo, existen muchas alternativas terapéuticas entre las cuales se puede elegir según cada caso. Esta GPC recomienda 20 alternativas, entre medicamentos y otros procedimientos. De entre estas 20 alternativas, destacamos al tacrolimus, micofenolato mofetilo y ciclosporina; las cuales son alternativas actualmente

disponibles en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (Ministerio de Salud del Perú 2018) y en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD (EsSalud 2017) para su uso como medicamento inmunosupresor. Estas tres alternativas tienen grado de recomendación C-1. Las otras 17 alternativas listadas tienen grado de recomendación entre C-1 y C-4. Las recomendaciones se clasifican como grado C si la evidencia de su efectividad es insuficiente para estar a favor o en contra, o si la evidencia de efectividad se compensa con las consecuencias adversas o el costo del tratamiento. Las recomendaciones clasificadas como C-1 señalan que su uso como tratamiento de segunda línea está justificado.

Análisis crítico

Se consideró el rigor metodológico de esta GPC de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Esta GPC señala que su elaboración se desarrolló de acuerdo con los procedimientos de los talleres para la armonización de las prácticas de la SFGM-TC; sin embargo, no se brindan detalles sobre el proceso de búsqueda y selección de la evidencia; así como tampoco brinda información sobre la formulación de las recomendaciones. Sobre la recomendación de interés para el presente dictamen, la GPC no muestra la evidencia utilizada. Finalmente, de acuerdo con los procedimientos de los talleres para la armonización de las prácticas de la SFGM-TC, toda GPC de ESMO cuenta con revisores; aunque no se señala si estos son revisores externos o internos. La inclusión de revisores confiere otros puntos de vista para la formulación de las recomendaciones.

En conclusión, la recomendación brindada por esta GPC está dirigida a la población de interés del presente dictamen preliminar. Por otro lado, la falta de información sobre la metodología utilizada, la ausencia de la evidencia utilizada y el bajo grado de recomendación fortalecen el mensaje que no se dispone de un tratamiento de segunda línea estándar para el tratamiento de cGVHD.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS

Miklos et al., 2017 – “Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy” (Miklos et al. 2017)

Este estudio es un EC de fase Ib/II, de etiqueta abierta, multicéntrico, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de ibrutinib en pacientes con cGVHD que hayan fallado en responder a una o más terapias con corticoides sistémicos. La fase Ib estuvo dirigida a determinar la dosis recomendada para la fase II. Durante la fase II, los pacientes recibieron ibrutinib, junto con otros tratamientos inmunosupresores preexistentes, y fueron seguidos en busca de signos de progresión o mejora de la cGVHD. Este estudio está registrado en www.clinicaltrials.gov con el código NCT02195869. Este estudio no tuvo grupo de comparación.

Se reclutaron a pacientes adultos (18 años o más) que desarrollaron cGVHD refractaria o dependiente de corticoides, luego de un TACPH y que recibieron tres o menos regímenes para tratar la cGVHD. Se consideró que la cGVHD era dependiente de corticoides si requirió de prednisona a dosis igual o mayor a 0.25 mg/Kg/día por 12 semanas o más. Se consideró que la cGVHD era refractaria a corticoides si la enfermedad progresaba a pesar del tratamiento con prednisona a dosis de 0.5 mg/Kg/día o más durante 4 semanas o más. Adicionalmente, los pacientes debían tener cGVHD activa y una de las dos condiciones siguientes: erupción dérmica eritematosa en más del 25 % de la superficie corporal o un puntaje oral, según el NIH, mayor a 4 puntos. También fueron incluidos aquellos pacientes que recibieron ibrutinib antes del TACPH por motivos diferentes a la cGVHD.

Todos los pacientes recibieron terapia con corticoides sistémicos antes y durante el estudio. Adicionalmente, se permitieron otros tratamientos (terapia inmunosupresora o fotoforesis extracorpórea) de manera simultánea al tratamiento con ibrutinib. Sin embargo, las dosis de corticoides e inmunosupresores debían permanecer estables durante los 14 días previos al inicio del tratamiento con ibrutinib. Finalmente, las dosis de corticoides e inmunosupresores podían reducirse de acuerdo con el criterio clínico.

El desenlace primario de la fase II fue la mejor tasa de respuesta ante la cGVHD la cual fue definida como la proporción de pacientes que lograron una respuesta completa (RC) o parcial (RP). Los criterios de respuesta se basaron en el consenso sobre cGVHD del NIH en el año 2005 (Pavletic et al. 2006). A estos criterios se les realizaron las siguientes modificaciones: 1) el cambio de cero a uno en el puntaje acerca del daño en determinado órgano no se consideró progresión y 2) Si la respuesta de un órgano podía verse confundida debido a un factor no relacionado a la cGVHD, este órgano era considerado no evaluable. Estos cambios se realizaron de acuerdo con los criterios de respuesta del NIH, en el año 2014 (Lee et al. 2015). Aquellos pacientes con enfermedad estable, progresiva o no evaluable fueron calificados como no respondedores.

Los desenlaces secundarios incluyeron: respuesta sostenida durante 20 semanas o más, cambios en el requerimiento de corticoides y cambios (reportados por el paciente) en el "cGVHD *symptom scale*" de Lee. La disminución de siete puntos o más, en esta escala, fue considerada clínicamente relevante y relacionada a una mejora en la calidad de vida. Los médicos y pacientes también reportaron puntajes de severidad de cGVHD. Los eventos adversos fueron clasificados según el *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versión 4.03.

Resultados

Se enrolaron a seis pacientes para la fase Ib del estudio y luego se incluyeron otros 36 para la fase II; resultando en un total de 42 pacientes para la fase II. De los 42 pacientes enrolados, 28 (67 %) tenían cGVHD dependiente de corticoides, 6 (14 %) tenían cGVHD refractaria a corticoides y 8 (19 %) tenían ambos. Todos los pacientes habían utilizado previamente corticoides. Otras terapias utilizadas previamente fueron: tacrolimus en 21

pacientes (50 %), fotoforesis extracorpórea o foto quimioterapia en 11 (26 %), rituximab en 11 (26 %), micofenolato mofetilo en 10 (24 %), ciclosporina en 8 (19 %), sirolimus en 7 (17 %) y otros inmunosupresores en 2 pacientes (5 %). Durante el estudio, se utilizaron las siguientes terapias inmunosupresoras adicionales: cualquier inmunosupresor que no sea corticoide en 21 pacientes (50 %), tacrolimus en 14 (33 %), ciclosporina en 3 (7 %), micofenolato mofetilo en 4 (10 %) y sirolimus en 3 pacientes (7 %).

De los 42 pacientes enrolados, 9 (21 %) mostraron respuesta completa y 19 (45 %) respuesta parcial; resultando en una tasa de respuesta total (TRT) del 67 %. Durante el seguimiento, cinco pacientes discontinuaron el tratamiento antes de evaluar la respuesta al mismo. Al considerar solo a los 37 pacientes a quienes se evaluó la respuesta al tratamiento la TRT asciende a 76 %. Las TRT en los pacientes con cGVHD dependiente de corticoides, los pacientes con cGVHD refractaria a corticoides y los pacientes con ambos tipos de cGVHD fueron: 75 %, 50 % y 50 %, respectivamente. Las tasas de RC en estos tres grupos fueron: 25 %, 17 % y 13 %, respectivamente.

Con respecto a la calidad de vida, solo 10 (24 %) de los 42 pacientes enrolados, mostraron mejoría clínicamente relevante en al menos 2 visitas consecutivas. En los pacientes respondedores, la mediana de puntaje del cGVHD *symptom scale* se redujo de 32.8 (en 28 pacientes) a 25.7 (en 15 pacientes) en la semana 49. La mediana del puntaje de severidad de cGVHD reportada por los médicos pasó de siete puntos (en 41 pacientes) a tres puntos (en 15 pacientes) en la semana 49. La mediana de puntaje de severidad de cGVHD reportada por los pacientes pasó de siete puntos (en 42 pacientes) a cuatro puntos (en 14 pacientes) en la semana 49.

El EC reporta la frecuencia con que se presentaron los eventos adversos, pero no reporta la proporción de pacientes que presentaron dichos eventos adversos. Los eventos adversos más frecuentes fueron de grado 1-3. De ellos, los más frecuentes fueron: fatiga (evento adverso de grado 2), la cual afectó a 14 (33 %) pacientes; espasmos musculares y náuseas (ambos de grado 1), que afectaron a 8 (19 %) pacientes cada uno y diarrea (evento adverso de grado 1), la cual afectó a 7 (17 %) pacientes. El evento adverso serio más frecuente fue la neumonía, la cual afectó a 6 (14%) pacientes; seguida de la pirexia, el shock séptico, el dolor de cabeza y la celulitis, los cuales afectaron a 2 (5 %) pacientes cada uno; y otros 25 eventos adversos serios que afectaron a un paciente cada uno. Durante el estudio se reportaron siete muertes; dos ocurrieron durante el tratamiento con ibrutinib y cinco después de discontinuar el tratamiento con ibrutinib.

El material suplementario muestra que al final del estudio solo 12 pacientes (29 %) continuaron con el tratamiento. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 4.4 meses (0.2-24.9 meses) y la mediana de tiempo del estudio fue de 13.9 meses (0.5-24.9 meses). Durante ese tiempo, 14 pacientes (33 %) discontinuaron el tratamiento por eventos adversos y muerte, 6 (14 %) por decisión del paciente, 5 (12 %) por progresión de la cGVHD y 5 (12 %) por otras causas.

La dosis mediana de corticoides se redujo de 0.29 mg/Kg/día (rango: 0.06-1.30 mg/Kg/día) en la medición basal (n=42) a 0.12 mg/Kg/día (rango: 0.00-0.18 mg/Kg/día) en la semana 49 (n=12). Cinco pacientes descontinuaron completamente el uso de corticoides durante la respuesta al tratamiento con ibrutinib.

Análisis crítico

Este EC responde indirectamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar porque es un estudio de un solo brazo el cual no compara en el esquema ibrutinib + corticoides con otros esquemas de tratamiento para la cGVHD. Aún sí, este estudio fue incluido por ser la única evidencia disponible sobre la eficacia de ibrutinib en el tratamiento de cGVHD en la población de interés del presente dictamen. Además, este es el estudio *pivotal*¹ que utilizó la FDA para aprobar -mediante aprobación acelerada- la comercialización de ibrutinib como tratamiento para los pacientes con cGVHD con falla a una o más líneas de tratamiento sistémico.

Los resultados de este EC podrían no ser completamente aplicables a la población de interés de este dictamen preliminar debido a que está sub-representada en la muestra estudiada. La población de interés del presente dictamen preliminar son los pacientes con cGVHD refractaria a corticoides; sin embargo, estos solo representan el 33% de la muestra estudiada. El mayor porcentaje de pacientes tiene cGVHD dependiente de corticoides; condición que podría explicar una parte de los resultados favorables obtenidos con ibrutinib. Por ejemplo, los pacientes con cGVHD dependiente de corticoides no tienen progresión de la enfermedad, pero requieren de dosis altas de corticoides. En estos pacientes, es de esperarse que la adición de otro medicamento, produzca una mejor respuesta al tratamiento; comparado con los pacientes con cGVHD refractaria; el cuál no responde a altas dosis de corticoides.

El pequeño tamaño de muestra provoca que las estimaciones puntuales sean imprecisas restándole confiabilidad a los resultados. Este EC reportó que las TRT, RC y RP fueron 67 %, 21 % y 45 %, respectivamente. Al calcular los intervalos de confianza al 95 % (IC95 %), estos fueron: 50 % - 80 %, 10 % - 37 % y 30 % - 61 %, respectivamente. La amplitud de los IC95% muestran una baja precisión en las estimaciones poblacionales. Si tomamos en cuenta que la población de interés del dictamen solo representa el 33 % de la muestra, los IC95 % relevantes para la población de interés serían mucho más amplios y perderían toda utilidad práctica. Por otro lado, la mayor parte de la TRT se debe a la RP (en lugar de la RC) y dado que existe la posibilidad que la RP sea tan baja como 30 % y la RC sea tan baja como 10 %, el potencial de ibrutinib como tratamiento eficaz para la cGVHD se ve afectado negativamente.

El reporte de los eventos adversos no permite estimar la proporción de pacientes afectados. El EC reporta la incidencia de cada evento adverso, pero no reporta la

¹ Aquel ensayo clínico que ha conducido a la aprobación de un medicamento por parte de una agencia reguladora y es la base de la ficha técnica.

proporción de pacientes que presentaron algún evento adverso. En otras palabras, se desconoce la proporción de pacientes que presentaron al menos un evento adverso y a qué subgrupo (dependiente, refractarios o ambos) pertenecían. Si, además se toma en cuenta que el 33 % discontinuó el tratamiento debido a los eventos adversos y otro 12 % debido a la progresión de la cGVHD se observa que aproximadamente la mitad de los pacientes terminaron discontinuando el tratamiento con ibrutinib. Todo esto genera dudas sobre la seguridad y utilidad de ibrutinib.

Finalmente, al tratarse de un estudio no-comparativo y que ibrutinib fue administrado en conjunto con otros tratamientos para la cGVHD, no podemos asumir que la totalidad del efecto observado se debe a la inclusión de ibrutinib en el tratamiento.

Por todo lo mencionado, los resultados de este EC fase Ib/II son insuficientes para determinar si el uso de ibrutinib para el tratamiento de cGVHD en la población de interés del presente dictamen preliminar es realmente eficaz o seguro. Aunque asumamos que ibrutinib es eficaz y/o seguro, la falta de un análisis comparativo impide concluir si el esquema ibrutinib + corticoides es más eficaz o seguro que otros esquemas de tratamiento. En consecuencia, la evidencia disponible actualmente es insuficiente para determinar el balance riesgo beneficio del esquema ibrutinib + corticoides, en comparación con esquemas que incluyen corticoides e inmunosupresores para el tratamiento de cGVHD en la población de interés del presente dictamen preliminar. Finalmente, los resultados de este EC deben tomarse como resultados preliminares que deben ser confirmados mediante EC fase III.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del esquema ibrutinib + corticoides en términos de: sobrevida global, TRT, reducción o discontinuación de corticoides, calidad de vida e incidencia de eventos adversos, en comparación con corticoides + inmunosupresores para el tratamiento de pacientes con cGVHD, post TACPH refractaria a corticoides. La evidencia utilizada para el presente dictamen preliminar consiste en una GPC sobre el manejo de la cGVHD y un EC fase II que evaluó el esquema ibrutinib + corticoides en pacientes con cGVHD refractaria o dependiente de corticoides. Al ser un estudio sin grupo de comparación, este EC se utilizó como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar.

La evidencia disponible sobre el uso de ibrutinib en el tratamiento de pacientes adultos con cGVHD post-TACPH refractaria a corticoides es escasa. Durante la búsqueda de evidencia bibliográfica, solo se identificó una GPC y un EC fase Ib/II que estimó la TRT, la reducción de corticoides, la calidad de vida y la incidencia de eventos adversos del esquema ibrutinib + corticoides para el tratamiento de pacientes con cGVHD refractaria o dependiente de corticoides. Adicionalmente, se identificaron otras dos GPC y otros dos EC (sin grupo de comparación) registrados en clinicaltrials.gov y actualmente en curso. Sin embargo, las GPC fueron excluidas porque fueron publicadas antes de la aprobación de ibrutinib para el tratamiento de cGVHD y los EC fueron excluidos por no contar con resultados publicados.

La GPC de la SFGM-TC señala que en pacientes con cGVHD no existe un tratamiento de segunda línea de referencia, pero existen muchas alternativas que pueden utilizarse según cada paciente. Esta GPC lista 20 alternativas de tratamiento, entre medicamentos y otros procedimientos. Aunque el grado de recomendación de estas alternativas es bajo (grado C), debido a que i) la evidencia de su efectividad es insuficiente para estar a favor o en contra o ii) la evidencia de efectividad se compensa con las consecuencias adversas o el costo del tratamiento, muchas de estas alternativas también han sido recomendadas por otras GPC publicadas por la BCSH y la BSBMT (Dignan et al. 2012) y la EBMT y la European LeukemiaNet (Ruutu et al. 2014). Estas GPC no forman parte del presente dictamen preliminar porque fueron publicadas antes de la aprobación de ibrutinib para el tratamiento de cGVHD. La GPC de la SFGM-TC no presenta una descripción detalla de la metodología utilizada para selección de la evidencia y la formulación de las recomendaciones; sin embargo, la consistencia con las recomendaciones de otras GPC internacionales les confiere cierto grado de confianza.

Aunque los resultados del EC fase Ib/II sugieren que el esquema ibrutinib + corticoides podría tener un efecto como tratamiento de cGVHD; es importante resaltar que los EC fase II tienen como objetivo estimar el grado de respuesta de un medicamento para seleccionar aquellos con mayor potencial y continuar con EC fase III. En otras palabras, los EC fase II generan evidencia preliminar, la cual debe ser confirmada en EC fase III,

en donde se evalúa la eficacia y seguridad de manera comparativa con la mejor terapia disponible o el placebo.

Además, los resultados de este EC presentan limitaciones que impiden formular conclusiones sobre la eficacia y seguridad del esquema ibrutinib + corticoides en el tratamiento de pacientes con cGVHD post TACPH refractaria a corticoides. De este modo, la sub-representación de la población de interés (33 %) del dictamen (pacientes con cGVHD refractaria a corticoides) en la muestra estudiada limitaría la capacidad de aplicar los resultados del EC a la población de interés. Por otro lado, el pequeño tamaño de muestra del estudio genera IC95 % poco precisos, por lo tanto, la eficacia a nivel poblacional podría ser mucho menor a la estimación obtenida en el EC. Esta baja precisión se acentúa si consideramos únicamente a la población de interés del presente dictamen preliminar. Además, el EC reporta que el 45% de pacientes descontinuaron el tratamiento con ibrutinib debido a eventos adversos o progresión de la cGVHD. Esto quiere decir que, aun si ignorásemos la sub-representación de la población y la baja precisión de los resultados, los resultados sugieren que aproximadamente la mitad de los pacientes descontinuarían el tratamiento con ibrutinib, lo cual genera dudas sobre la verdadera utilidad de ibrutinib en el tratamiento de estos pacientes.

La ausencia de un grupo control en el EC incluido en el presente dictamen; así como en los EC en curso, impide formular conclusiones sobre la superioridad del esquema ibrutinib + corticoides con respecto a otros esquemas utilizados actualmente en ESSALUD. La falta de un grupo de comparación impide estimar cuánto del efecto observado se debe a ibrutinib y no a otras causas como: cambios recientes en el tratamiento o el efecto placebo. En este sentido, los resultados de los EC en curso pueden aportar mayor información sobre la eficacia del esquema ibrutinib + corticoides en el tratamiento de cGVHD; pero, al no tener grupo de comparación, esta información adicional será insuficiente para formular una conclusión sobre la superioridad del esquema ibrutinib + corticoides con respecto a otros esquemas.

Para los casos de cGVHD refractaria a corticoides las GPC internacionales, publicadas antes (Dignan et al. 2012; Ruutu et al. 2014) y después (Magro et al. 2017) de la aprobación de ibrutinib como tratamiento de la cGVHD, recomiendan el uso de inmunosupresores actualmente disponibles en ESSALUD. De ellos, ciclosporina, tacrolimus y micofenolato mofetilo se encuentran en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD para su uso como medicamento inmunosupresor (Ministerio de Salud del Perú 2018; EsSalud 2017). Es de notar que, la TRT reportada para micofenolato mofetilo está en el rango de 26 y 64 %; lo cual es similar al IC95 % reportado para ibrutinib (Flowers y Martin 2015).

En resumen, a la fecha, la evidencia disponible es insuficiente para determinar que el esquema ibrutinib + corticoides sea más eficaz o seguro que otras alternativas de tratamiento de cGVHD actualmente disponibles en ESSALUD. Las limitaciones del único EC identificado y la ausencia de estudios comparativos nos impide determinar si

este esquema es superior a otros esquemas de tratamiento actualmente disponibles en ESSALUD. Por el contrario, la evidencia disponible sugiere que la eficacia del esquema ibrutinib + corticoides es similar a la obtenida con micofenolato mofetilo (actualmente disponible en ESSALUD). Finalmente, debemos tomar en cuenta el costo de ibrutinib. El IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no se puede asumir como favorable para ESSALUD. Esto es importante porque financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de pacientes con cGVHD se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente; lo cual pone en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y/o seguras. Adicionalmente, a la fecha ESSALUD cuenta con ciclosporina, tacrolimus y micofenolato mofetilo para el tratamiento de segunda línea de cGVHD. En este sentido, se necesitan estudios comparativos para poder determinar si el esquema ibrutinib + corticoides es más eficaz y seguro que las alternativas actualmente disponibles en ESSALUD.

Por todo lo mencionado, no se cuenta con argumentos técnicos para concluir que el esquema ibrutinib + corticoides es más eficaz o seguro que los esquemas con corticoides + inmunosupresores en el tratamiento de pacientes adultos con cGVHD, post-TACPH refractaria a corticoides. De este modo, dado que ibrutinib no ha probado ofrecer beneficios adicionales en términos de eficacia o seguridad, los esquemas de tratamiento actualmente disponibles en EsSalud persisten como la mejor alternativa disponible para el tratamiento de la población mencionada.

VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia identificada sobre la eficacia y seguridad del esquema ibrutinib + corticoides en el tratamiento de pacientes adultos con cGVHD, post-TACPH refractaria a corticoides. Así se incluyó la evidencia de una GPC y un EC fase Ib/II.
- El equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) La cGVHD es una condición relativamente frecuente que puede ser mortal si no es tratada ii) La evidencia disponible es escasa e insuficiente para disipar la incertidumbre sobre la eficacia de ibrutinib en el tratamiento de pacientes con cGVHD refractaria a corticoides, iii) Aproximadamente, la mitad de pacientes del único EC disponible a la fecha discontinuó el tratamiento por eventos adversos, muerte o progresión de la enfermedad, iv) La ausencia de estudios que comparen el esquema ibrutinib + corticoides con otros esquemas de tratamiento impiden formular conclusiones sobre la superioridad de ibrutinib en eficacia y seguridad y v) Actualmente, existen otras alternativas disponibles en ESSALUD que también son recomendadas por las GPC internacionales.
- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI no aprueba el uso de ibrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con cGVHD, post-TACPH refractaria a corticoides.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda el tratamiento con micofenolato mofetilo, tacrolimus o ciclosporina como tratamiento para los pacientes adultos con cGVHD post-TACPH refractaria a corticoides. Estas alternativas de tratamiento están actualmente disponibles en EsSalud y están en línea con las recomendaciones de GPC internacionales. Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de procedimientos, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cutler, C., S. Giri, S. Jeyapalan, D. Paniagua, A. Viswanathan, y J. H. Antin. 2001. «Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Peripheral-Blood Stem-Cell and Bone Marrow Transplantation: A Meta-Analysis». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (16): 3685-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.16.3685>.

DIGEMID. 2019. «Registro de Productos Farmacéuticos». 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dignan, Fiona L., Persis Amrolia, Andrew Clark, Jacqueline Cornish, Graham Jackson, Prem Mahendra, Julia J. Scarisbrick, et al. 2012. «Diagnosis and Management of Chronic Graft-versus-Host Disease». *British Journal of Haematology* 158 (1): 46-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09128.x>.

EsSalud. 2017. «Petitorio farmacológico de EsSalud 2011».

European Medicines Agency. 2018. «Imbruvica». Text. European Medicines Agency. 17 de septiembre de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.

Flowers, Mary E. D., y Paul J. Martin. 2015. «How we treat chronic graft-versus-host disease». *Blood* 125 (4): 606-15. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-551994>.

Hill, JM. 2018. «Ibrutinib Plus Rituximab for CGVHD Following Allo-SCT». 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03689894>.

Jaglowski, Samantha M., y Bruce R. Blazar. 2018. «How ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD». *Blood Advances* 2 (15): 2012-19. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018013060>.

Janssen Pharmaceutical K.K. 2018. «A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Steroid Dependent/Refractory Chronic Graft Versus Host Disease (CGVHD) - Full Text View - ClinicalTrials.Gov». 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474679>.

Justiz Vaillant, Angel A., Oranus Mohammadi, Abdul Waheed, y Daniel Heller. 2019. «Graft Versus Host Disease». En *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235/>.

Lee, Stephanie J. 2017. «Classification systems for chronic graft-versus-host disease». *Blood* 129 (1): 30-37. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-686642>.

Lee, Stephanie J., y Mary E. D. Flowers. 2008. «Recognizing and Managing Chronic Graft-versus-Host Disease». *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 134-41. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.134>.

Lee, Stephanie J., Daniel Wolff, Carrie Kitko, John Koreth, Yoshihiro Inamoto, Madan Jagasia, Joseph Pidala, et al. 2015. «Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report». *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21 (6): 984-99. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.02.025>.

Magro, Leonardo, Edouard Forcade, Christine Giraud, Angela Granata, Nathalie Parquet, Pierre-Simon Rohrllich, Louis Terriou, Ibrahim Yakoub-Agha, y Yves Beguin. 2017. «Prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)». *Bulletin du Cancer* 104 (12): S145-68. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.023>.

Marks, C., M. Stadler, P. Häusermann, D. Wolff, S. Buchholz, G. Stary, S. Lee, A. Lawitschka, y H. Bertz. 2011. «German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic Graft-versus-Host Disease (GVHD): Guidance for Supportive Therapy of Chronic Cutaneous and Musculoskeletal GVHD». *The British Journal of Dermatology* 165 (1): 18-29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10360.x>.

Ministerio de Salud del Perú. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud».

Murray, John, Jacqui Stringer, y Daphna Hutt. 2018. «Graft-Versus-Host Disease (GvHD)». En *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT*, editado por Michelle Kenyon y Aleksandra Babic, 221-51. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_11.

Nash, R. A., J. H. Antin, C. Karanes, J. W. Fay, B. R. Avalos, A. M. Yeager, D. Przepioraka, et al. 2000. «Phase 3 Study Comparing Methotrexate and Tacrolimus with Methotrexate and Cyclosporine for Prophylaxis of Acute Graft-versus-Host Disease after Marrow Transplantation from Unrelated Donors». *Blood* 96 (6): 2062-68.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.

Pavletic, Steven Z., Paul Martin, Stephanie J. Lee, Sandra Mitchell, David Jacobsohn, Edward W. Cowen, Maria L. Turner, et al. 2006. «Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group Report». *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 12 (3): 252-66. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.01.008>.

Ramachandran, Vignesh, Sree S. Kolli, y Lindsay C. Strowd. 2019. «Review of Graft-Versus-Host Disease». *Dermatologic Clinics* 37 (4): 569-82. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.014>.

Ratanatharathorn, V., L. Ayash, H. M. Lazarus, J. Fu, y J. P. Uberti. 2001. «Chronic Graft-versus-Host Disease: Clinical Manifestation and Therapy». *Bone Marrow Transplantation* 28 (2): 121-29. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703111>.

Ratanatharathorn, V., R. A. Nash, D. Przepioraka, S. M. Devine, J. L. Klein, D. Weisdorf, J. W. Fay, et al. 1998. «Phase III Study Comparing Methotrexate and Tacrolimus (Prograf, FK506) with Methotrexate and Cyclosporine for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis after HLA-Identical Sibling Bone Marrow Transplantation». *Blood* 92 (7): 2303-14.

Ruutu, T, A Gratwohl, T de Witte, B Afanasyev, J Apperley, A Bacigalupo, F Dazzi, et al. 2014. «Prophylaxis and Treatment of GVHD: EBMT–ELN Working Group Recommendations for a Standardized Practice». *Bone Marrow Transplantation* 49 (2): 168-73. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.107>.

Tipton, Rachel, y Ibrahim Yakoub-Agha. 2016. «Ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC». *Bulletin du Cancer* 103 (11): S193-97.
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.09.006>.

U.S. Food and Drug Administration. 2019. «Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products». 2019.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppINo=210563>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed.

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	ibrutinib[Title/Abstract]	1693
#2	PCI32765[Title/Abstract]	2
#3	PCI-32765[Title/Abstract]	69
#4	"PCI 32765"[Title/Abstract]	69
#5	imbruvica[Title/Abstract]	31
#6	"PCI 32765" [Supplementary Concept]	896
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1814
#8	"Graft vs Host Disease"[Mesh]	22199
#9	graft[Title/Abstract]	215022
#10	host[Title/Abstract]	393781
#11	disease[Title/Abstract]	2972457
#12	#11 AND #9 AND #10	24616
#13	runt[Title/Abstract]	3056
#14	#11 AND #13	365
#15	"homologous wasting"[Title/Abstract]	0
#16	#8 OR #12 OR #14	32395
#17	#8 OR (#9 AND #10) OR #13 OR #15	42982
#18	#7 AND #17	23

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en the Cochrane Library.

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	Ibrutinib	458
#2	PCI32765	0
#3	PCI 32765	29
#4	PCI-32765	29
#5	Imbruvica	24
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	461
#7	Graft	24616
#8	Host	6630
#9	#7 AND #8	2364
#10	Runt	15
#11	Homologous wasting	5
#12	#9 OR #10 OR #11	2377
#13	#6 AND #12	12

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS.

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	ibrutinib	2
#2	PCI32765	0
#3	PCI 32765	0
#4	PCI-32765	0
#5	Imbruvica	0