



SISALRIL
**Superintendencia de Salud
y Riesgos Laborales**

Evaluación de Tecnologías Sanitarias:

**Acalabrutinib para el tratamiento de
Leucemia Linfocítica Crónica que ha
progresado a tratamiento previo**

Agosto 2023

Siglas y abreviaturas

ACHO	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Intervalo de Confianza
CNSS	Consejo Nacional de la Seguridad Social
DIGEMAPS	Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios
EA	Efectos adversos
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Data Base
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
IQWIG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
LLC	Leucemia Linfocítica Crónica
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Evidence
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PDSS	Plan De Servicios Salud
PERC	Expert Review Committee
SDSS	Sistema Dominicano de Seguridad Social
SFS	Seguro Familiar de Salud
SG	sobrevida global
SISALRIL	Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales
SLP	sobrevida libre de progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium

Resumen Ejecutivo

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un cáncer de crecimiento lento en el que se encuentran demasiados linfocitos inmaduros (glóbulos blancos) principalmente en la sangre y la médula ósea. Este tipo de leucemia, LLC, es uno de los tipos más comunes de leucemia en adultos. Se suele presentarse en personas de mediana edad o mayores. Este es un cáncer prevalente en la República Dominicana según los datos del observatorio de cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020, la incidencia de la Leucemia fue de 5.4 y la mortalidad fue de 4.4. En este orden, la estadística en la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL) registran un total de 101 afiliados en el año 2019 y 64 afiliados en 2020 con LLC.

Acalabrutinib es un inhibidor de la quinasa indicado para el tratamiento de LLC en adultos, que actúa bloqueando la acción de la proteína anormal que envía señales a las células de cáncer para que se multipliquen, ayudando a detener la propagación de las células del cáncer. En este sentido, el objetivo del presente informe es evaluar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia y seguridad de Acalabrutinib, con la finalidad de emitir una conclusión de esta tecnología respecto a su uso en el Sistema Dominicano de Seguridad Social (SDSS) en el tratamiento de la población adulta con Leucemia linfocítica crónica (LLC) que ha progresado a tratamiento previo.

Para ello se realizó una búsqueda de evidencia científica en las bases de datos de BRISA, PUBMED, LILACS Y COCHRANE, a fin de responder la pregunta de investigación (PICO). Adicional a esto se realizaron búsquedas en la FDA y EMA, páginas de agencias de ETS como, NICE, CADTH, SMC e IQWiG y Guías de Práctica Clínica (GPC).

En los resultados se obtuvo un ensayo clínico aleatorizado, en el que se evaluó la calidad de la evidencia, mediante cada desenlace, a través de la herramienta GRADE. En el tratamiento de LLC Acalabrutinib no mostró mejoras significativas en los desenlaces de Sobrevida Libre de Progresión y Sobrevida Global, con una calidad de la evidencia alta, frente a su evaluación con Ibrutinib. En relación a los eventos adversos, los EA de grado 3 o mayores fueron más frecuentes con Ibrutinib frente a Acalabrutinib. En cuanto a las recomendaciones de las agencias de ETS, respecto a Acalabrutinib, se recomienda financiar su uso, tomando en cuenta la costo-efectividad, realizando acuerdos de comercialización que favorezcan esto. Así mismo, todas las Guías de Práctica Clínica consultadas presentan una recomendación a favor del uso de esta tecnología como una opción terapéutica en segunda línea de tratamiento para LLC.

1. Información Preliminar

1. Título de la evaluación

Acalabrutinib para el tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica que ha progresado a tratamiento previo.

- Fecha de primera publicación: agosto de 2023
- Fecha de última actualización: agosto de 2023

1.1. Grupo desarrollador

Autores:

- Madeline Martínez
- Yasmiry Mejía
- Ángel Martínez

Supervisión:

- Elena Tapia, consultora de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

1.2. Fuentes de financiación

El presente documento fue desarrollado como parte de un proyecto de cooperación de la Organización Panamericana de la Salud con la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales.

1.3. Declaración de conflictos de interés

De acuerdo al manual de elaboración de ETS, declaramos la no presencia de conflictos de interés.

1.4. Declaración de independencia editorial

La ejecución y resultados de esta evaluación se elaboraron de forma independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

1.5. Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual de este documento son de propiedad de la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL). En vista de esto, cualquier modificación, copia, reproducción, transmisión, divulgación, publicación de similares, constituirá una violación a la normativa de los derechos de autor.

1.6. Descargo de responsabilidad

El informe final de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) deberá seguir el proceso interno establecido por la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL) en la verificación y análisis de resultados emitidos, a fin de evaluar la viabilidad y

pertinencia técnica para la construcción de las propuestas técnicas que podría ser remitida al Consejo Nacional de la Seguridad Social (CNSS).

El informe final de ETS no implica la obligatoriedad de construcción y remisión de propuesta técnica para ser remitida al CNSS.

1.7. Citación

Mejía, Y., Martinez, A. & Martinez, M. Acalabrutinib para el tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica que ha progresado a tratamiento previo. Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL). 2023.

1.8. Correspondencia

- Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL)
- Av. 27 de febrero #261, Ensanche Piantini, Edificio SISALRIL.
- Código postal 10561
- Santo Domingo, D. N. República Dominicana.
- www.sisalril.gob.do
- evaluacion.ts@sisalril.gob.do

Índice de Contenido

Siglas y abreviaturas	2
Resumen Ejecutivo	3
1. Información Preliminar	4
1. Título de la evaluación	4
1.1. Grupo desarrollador	4
1.2. Fuentes de financiación	4
1.3. Declaración de conflictos de interés	4
1.4. Declaración de independencia editorial	4
1.5. Derechos de autor	4
1.6. Descargo de responsabilidad	4
1.7. Citación	5
1.8. Correspondencia	5
Índice de Contenido	6
Índice de Tabla	7
2. Introducción	8
3. Objetivo y alcance de la evaluación	9
4. Descripción del problema de salud	9
5. Descripción de la tecnología	9
6. Metodología	11
6.1. Pregunta de Investigación	11
6.2. Pregunta de cobertura	11
6.3. Criterios de elegibilidad	11
6.4. Criterios de búsqueda	12
6.5. Calidad de la evidencia	12
7. Resultados	13
7.1.1. Estudio Clínicos	13
7.1.2. Efectividad	14
7.1.3. Seguridad	14
7.2. Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica	15
7.3. Conclusiones de agencias de ETS	15
7.4. Costos de la tecnología	17
8. Conclusiones	19
9. Referencias	20
10. Anexos	24

Índice de Tabla

Tabla 1. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, según principio activo de estudio.....	10
Tabla 2. Componentes de la pregunta PICO y criterios de elegibilidad	11
Tabla 3. Características de los estudios incluidos	13
Tabla 4. Resultados de los estudios	14
Tabla 5. Conclusiones y Recomendaciones de las agencias de ETS.....	17
Tabla 6. Disponibilidad de Imbruvica en el Territorio Nacional.....	18

2. Introducción

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es un cáncer de crecimiento lento en el que se encuentran demasiados linfocitos inmaduros (glóbulos blancos) principalmente en la sangre y la médula ósea. En esta afección, la médula ósea produce linfocitos anormales (un tipo de glóbulo blanco) (1). Cuando las células anormales desplazan a las células sanas, puede provocar una infección, anemia y sangrado fácil. Las células anormales también pueden diseminarse fuera de la sangre a otras partes del cuerpo (2). La LLC es uno de los tipos más comunes de leucemia en adultos. Se suele presentar en personas de mediana edad o mayores; no es frecuente en los niños (1).

Esta enfermedad ocurre cuando hay cambios en el material genético (ADN) de las células de la médula ósea. No se conoce la causa de estos cambios genéticos, por lo que es difícil predecir quién puede presentar leucemia linfocítica crónica (2). Los síntomas de esta enfermedad van desde ganglios linfáticos inflamados, debilidad o cansancio, dolor o sensación de saciedad debajo de las costillas, fiebre e infecciones, hasta petequias (pequeños puntos rojos debajo de la piel causados por el sangrado) y pérdida de peso sin causa aparente. El observatorio de cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS) registra una estimación 612 casos de Leucemia para el año 2020 en la República Dominicana, con una tasa de incidencia de 5.4 y una tasa de mortalidad de 4.4. En cuanto a LLC, la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL) registra un total de 103, 103, 192, 217 y 159 afiliados diagnosticados para los años 2019 a 2023 (junio), respectivamente.

El diagnóstico y estadificación, ante el indicio de LLC, requiere de varias pruebas y procedimientos diagnósticos (2). Luego de la detección de Leucemia, el manejo de esta enfermedad se realiza mediante la administración de quimioterapia, que varía de acuerdo al tipo de leucemia, con la finalidad de eliminar las células anormales; los trasplantes de médula ósea son otra herramienta terapéutica sobre todo en las leucemias agudas. También los medicamentos orales hoy en día es un tratamiento utilizado (3).

El Acalabrutinib es un inhibidor de la quinasa indicado para el tratamiento de adultos con LLC (4), se utiliza en segunda línea de tratamiento para LLC como una terapia recomendada en diversas Guías de Práctica Clínica; asimismo, Ibrutinib es una tecnología que responde a la enfermedad que es objeto de tratamiento en este informe, actualmente esta tecnología se encuentra en cobertura en el Plan de Servicios de Salud (PDSS) y se ha utilizado como comparador para el análisis, dada que es una alternativa terapéutica actualidad y en cobertura, a fin de contrastar los beneficios clínicos de Acalabrutinib frente a Ibrutinib.

Este informe se propone evaluar la utilización de Acalabrutinib en pacientes con LLC que ha progresado a tratamiento previo, en base a la evidencia científica disponible de seguridad y eficacia de la tecnología, con el objetivo de fortalecer el contenido del PDSS, en beneficio de la población afiliada al Seguro Familiar de Salud (SFS).

3. Objetivo y alcance de la evaluación

El objetivo de este documento es evaluar la evidencia disponible y emitir una conclusión u opinión técnica, respecto a la eficacia y seguridad de esta tecnología en Sistema Dominicano de Seguridad Social (SDSS) de Acalabrutinib en el tratamiento de la población adulta con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) que ha progresado a tratamiento previo.

4. Descripción del problema de salud

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es un cáncer de crecimiento lento en el que se encuentran demasiados linfocitos inmaduros (glóbulos blancos) principalmente en la sangre y la médula ósea. La LLC es uno de los tipos más comunes de leucemia en adultos (1). Se suele presentar en personas de mediana edad o mayores; no es frecuente en los niños. Esta enfermedad ocurre cuando hay cambios en el material genético (ADN) de las células de la médula ósea. No se conoce la causa de estos cambios genéticos, por lo que es difícil predecir quién puede presentar leucemia linfocítica crónica (2). Los síntomas de esta enfermedad van desde ganglios linfáticos inflamados, Debilidad o cansancio, dolor o sensación de saciedad debajo de las costillas, fiebre e infecciones, hasta petequias (pequeños puntos rojos debajo de la piel causados por el sangrado) y pérdida de peso sin causa aparente.

La LLC es una enfermedad poco prevalente en la República Dominicana. El promedio de personas diagnosticadas con LLC registrados en el Seguro Familiar de Salud en el periodo de 2019-2022 fueron 154 afiliados, según datos de la Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales. El porcentaje de casos registrados en la Liga Dominicana de Contra el Cáncer de esta enfermedad, para el 2019 y 2020 son 3.2% y 3.2% del total de casos de Leucemia para estos años, que son 31 y 19, respectivamente según datos del registro hospitalario de tumores del Instituto de Oncología “Dr. Heriberto Pieter”.

El diagnóstico y estadificación, ante el indicio de LLC, requiere de varias pruebas y procedimientos diagnósticos (2). Luego de la detección de Leucemia, el manejo de esta enfermedad en el país se realiza mediante la administración de quimioterapia, que varía de acuerdo al tipo de leucemia, con la finalidad de matar las células anormales; los trasplantes de médula ósea son otra herramienta terapéutica sobre todo en las leucemias agudas. También los medicamentos orales hoy en día es un tratamiento utilizado (3).

5. Descripción de la tecnología

El Acalabrutinib es un inhibidor de la quinasa indicado para el tratamiento de adultos con LLC y linfoma de células de manto (4). Este inhibidor de la quinasa bloquea la acción de la proteína anormal que envía señales a las células de cáncer para que se multipliquen; esto contribuye a detener la propagación de las células cancerígenas. La presentación disponible es de una cápsula de 100 mg para tomar por vía oral y la dosis recomendada es de 2 cápsulas cada 12 horas. Se debe discontinuar el tratamiento con esta tecnología cuando se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (5).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) aprobó el uso de esta tecnología el 2017, en pacientes adultos con LLC, teniendo actualmente aprobación para otras indicaciones médicas de manera adicional (4). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicine Agency) autorizó la comercialización de esta tecnología en noviembre de 2020, para tratar pacientes adultos con LLC no tratados previamente y para pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo (6).

Ibrutinib (IMBRUVICA) es un inhibidor de quinasa, bloqueador de la acción de proteína anormal, este medicamento debe usarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente. En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC en recaída o refractario (7).

El catálogo de prestaciones del Plan De Servicios Salud (PDSS), contempla en el grupo 9 (Atenciones de Alto Costo y Máximo Nivel de Complejidad) servicios cubiertos para el tratamiento de cáncer en adulto. En este sentido, la resolución No. 431, de 2017 (8), del Consejo Nacional de la Seguridad Social (CNSS) **introdujo al PDSS la tecnología Ibrutinib**, un inhibidor de la quinasa (9) que tiene aprobación por la FDA para el tratamiento de LLC (4). Dado esto, en la actualidad, el PDSS cuenta con una opción terapéutica disponible que responde al tratamiento de LLC. Dado esto, resulta adecuado utilizar de comparador esta tecnología que responde al padecimiento que se busca tratar (LLC refractaria) y evidenciar los beneficios clínicos que puede ofrecer Acalabrutinib frente a Ibrutinib en monoterapia.

La Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS) tiene aprobada la comercialización de Acalabrutinib e Ibrutinib en capsula, de acuerdo al siguiente detalle:

Tabla 1. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, según principio activo de estudio

RS	Producto	PA	FF	C	Fabricante
PRS-ME-2020-0281	CALQUENCE	ACALABRUTINIB	CÁPSULA	100mg	ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP ASUNTOS REGULATORIOS REGISTREK, SRL
PRS-ME-2017-0233	IMBRUVICA	IBRUTINIB	CÁPSULA	140mg	EUROFARMA JOHNSON & JOHNSON DOMINICANA SAS
2016-0412	IMBRUVICA	IBRUTINIB	CÁPSULA	140 mg	ETHNOR DEL ISTMO, S.A.; PANAMA JOHNSON & JOHNSON DOMINICANA SAS

Fuente: a partir de los datos publicados por el Ministerio de Salud Pública RD por Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéutico

Nota: Registro Sanitario (RS), Producto (P), Principio Activo (PA), Forma Farmacéutica (FF), Concentración (C), Fecha Vencimiento (FV), Fabricante (F), Representante (R)

6. Metodología

6.1. Pregunta de Investigación

¿El Acalabrutinib es más efectivo y seguro que Ibrutinib en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica cuya enfermedad ha progresado a una línea de tratamiento con anticuerpo monoclonal anti CD20 y/o quimioterapia?

Tabla 2. Componentes de la pregunta PICO y criterios de elegibilidad

Componentes	Descripción
Población	Población adulta con Leucemia Linfocítica Crónica cuya enfermedad ha progresado con tratamiento previo: anticuerpo monoclonal Anti-CD20 (Rituximab u Obinutuzumab) y/o quimioterapia.
Intervención	Acalabrutinib 100 mg (2 veces al día)
Comparador	Ibrutinib 420 mg (1 vez al día)
Desenlaces y/o Outcomes	Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre progresión, otros. Seguridad: efectos adversos, otros.
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs)
Criterios de exclusión	Ninguno

Fuente: elaboración propia.

6.2. Pregunta de cobertura

¿Se debería financiar el uso de Acalabrutinib en el Seguro Familiar de Salud (SFS) en pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica cuya enfermedad ha progresado a una línea de tratamiento con anticuerpo monoclonal anti CD20 y/o quimioterapia?

6.3. Criterios de elegibilidad

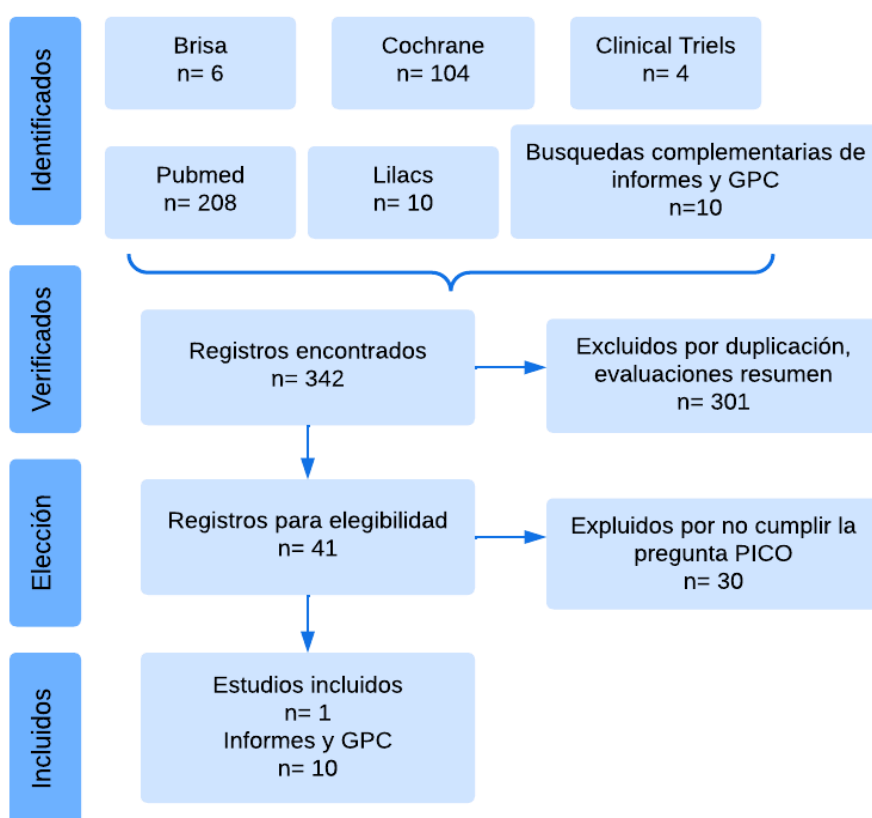
El criterio de elegibilidad considera la pregunta PICO planteada, sumado a describir las recomendaciones de guías de práctica clínica, así como la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) principalmente, y en caso de ausencia de ECAs, se buscará estudios observacionales como estudios de cohorte. Se priorizará, la selección por nivel

de calidad de la pirámide de evidencia. Asimismo, todas las evidencias deben contar con no más de 7 años de antigüedad para estos fines, debido a que la evidencia escogida no sobrepasaba la cantidad en años seleccionado.

6.4. Criterios de búsqueda

Las búsquedas de evidencia se realizaron las siguientes bases de datos: Medline, Embase, PubMed, LILACS, Library Sciene, Colaboración Cochrane, Clinical trials Gov y BRISA. Así mismo se realizaron búsquedas en sitios web de agencias comercializadoras como FDA y EMA, páginas de agencias de ETS como, NICE, CADTH, SMC y IQWiG.

Figura 1. Flujograma de resultados de búsqueda de literatura



Fuente: elaboración propia.

6.5. Calidad de la evidencia

La evaluación de calidad de la evidencia presentada en este informe se realizó con la metodología de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que permite valorar la evidencia, mediante un proceso transparente y

estructurado, para exponer los resúmenes de la evidencia seleccionada [1](#). La herramienta de GRADE está disponible en:

<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>

7. Resultados

En los resultados de la búsqueda se identificaron un ECA fase III, tres GPC y cinco informes de agencias de ETS, de los cuales se detalla sus resultados, recomendaciones y conclusiones.

7.1.1. Estudio Clínicos

Byrd, y otros. publicaron el 2021 un ECA de fase III (NCT02477696). Características y metodología: de etiqueta abierta que incluyó 533 pacientes de 18 años o más con Leucemia Linfocítica Crónica con presencia o alto riesgo de delección 17 (p13.1) y/o delección 11 (q22.3), distribuidos 268 pacientes en brazo el 1 para recibir Acalabrutinib de 100 mg dos veces al día y 265 pacientes en el brazo 2 para Ibrutinib de 420 mg una vez al día. El objetivo principal fue evaluar la no inferioridad de Acalabrutinib frente a Ibrutinib en pacientes con LLC recaídos o refractarios. Los desenlaces clínicos evaluados fueron, como desenlace primario sobrevida libre de progresión, definida en el estudio como el tiempo desde la asignación aleatoria de la intervención hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa; y como desenlaces secundarios las incidencias de fibrilación auricular (cualquier grado), infecciones (grado 3 o superior) y transformación de Richter y sobrevida global. El promedio de edad de los pacientes del ECA fue de 66 años (rango de 28-89 años) y las terapias previas más comunes que presentaban los pacientes Alquilantes y Anticuerpos monoclonales CD-20 (Rituximab/ Obinutuzumab) (10).

Tabla 3. Características de los estudios incluidos

Estudio	Características del estudio (Diseño, Población)	Intervención y Comparador	Desenlaces (Primario y Secundario)
Byrd, y otros. 2021	ECA fase III N=533 P. con LLC tratados previamente, con presencia de del(17)(p13.1) y/o del(11)(q22.3). Acalabrutinib = 268 Ibrutinib = 265	Acalabrutinib 100 mg dos veces al día Ibrutinib 420 mg una vez al día	Primario: no inferioridad de Acalabrutinib frente a Ibrutinib respecto a la Sobrevida Libre de Progresión. Secundario: infecciones grado ≥ 3 , Fibrilación auricular, sobrevida global y la transformación de Richter.

Fuente: elaboración propia.

[1](#) Evaluación disponible en el anexo 1.

7.1.2. Efectividad

Al finalizar el estudio (NCT02477696), en septiembre de 2020, los resultados obtenidos, en un seguimiento promedio de 40.9 meses (rango, 0.0-59.1), se cumplió el desenlace primario de no inferioridad y los resultados de los desenlaces secundarios evaluados fueron los siguientes: la media de *Sobrevida libre progresión* (SLP) calculada fue de 38.4 meses en los dos grupos de estudio (Acalabrutinib: 95% CI, 33.0 a 38.6; Ibrutinib: 95% CI, 33.0 a 41.6; HR 1.00; 95% CI, 0.79 a 1.27) y al ser analizada en diferentes subgrupos no hubo cambios significativos entre ambas alternativas. La media *sobrevida global* (SG) no fue alcanzada en ninguno de los dos grupos, con 63 (23.5%) muertes con Acalabrutinib y 73 (27.5%) muertes con Ibrutinib (HR, 0.82; 95% CI, 0.59 a 1.15). La *sobrevida libre de eventos* fue similar en los dos brazos analizados, con un promedio de 33.2 (95% CI, 32.8 a 38.4) para Acalabrutinib y de 33.0 (95% CI, 27.4 a 38.3) para Ibrutinib. La fibrilación auricular de cualquier grado fue de 24(9%) pacientes con Acalabrutinib y de 41(15.6%) pacientes con Ibrutinib; mientras que los casos de fibrilación auricular de grado ≥ 3 fue de 12(4.5%) pacientes con Acalabrutinib y de 9(3.4%) pacientes con Ibrutinib (10).

7.1.3. Seguridad

En el ECA (NCT02477696) la duración media de exposición fue de 38.3 meses con Acalabrutinib y de 35.5 meses con Ibrutinib. Los Efectos Adversos (EA) más comunes en al menos el 10% de los pacientes en cualquiera de los grupos incluyo, diarrea, dolor de cabeza, tos, artralgia, contusión, fibrilación auricular, hipertensión, infección del tracto urinario, dolor de espalda, músculo espasmos y dispepsia. Los EA mayor o igual al grado 3 fueron observados en un 68.8% de los pacientes tratados con Acalabrutinib y en un 74.9% en tratados con Ibrutinib. Los EA mayor o igual al grado 3 más comunes en al menos el 5% de los pacientes en cualquiera de los grupos fueron citopenias, neumonía e hipertensión. Los EA serios más comunes en al menos 5% de los pacientes de cualquier grupo fueron neumonía (n= 27 [10,2%] y n= 26 [9,9%]), anemia (n= 14 [5,3%] y n= 13 [4,9%]), y atrial fibrilación (n= 6 [2,3%] y n= 14 [5,3%]). Debido a los EA hubo interrupción del tratamiento en 14.7% de los pacientes con Acalabrutinib y 21.3% de los pacientes tratados con Ibrutinib (10).

Tabla 4. Resultados de los estudios

Estudio	Desenlace	Resultados
Eficacia		
Byrd, y otros. 2021	Sobrevida Libre de Progresión	Acalabrutinib, 95% CI, 33.0 a 38.6
		Ibrutinib, 95% CI, 33.0 a 41.6
		(HR, 1.00; 95% CI, 0.79 to 1.27)
	Sobrevida global	Acalabrutinib, 63 (23.5%)
		Ibrutinib, 73 (27.5%)
		(HR, 0.82; 95% CI, 0.59 a 1.15)

Seguridad		
Byrd, y otros. 2021	Fibrilación auricular	Acalabrutinib, n = 25 (9.4%) 95% CI, 33.0 a 38.6
		Ibrutinib, n = 42 (16.0%); 95% CI, 33.0 a 41.6
	Eventos Adversos grado ≥ 3	Acalabrutinib, 68.8%.
		Ibrutinib, 74.9%.

Fuente: elaboración propia.

7.2. Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica

Las guías de práctica clínica identificadas fueron:

1. La Guía de Práctica clínica para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) 2022, recomienda el uso de Acalabrutinib en pacientes con LLC aptos y no aptos para tratamiento intensivo, refractarios al tratamiento o en primera recaída con una recomendación fuerte a favor (11).
2. La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, National Comprehensive Cancer Network), en la Guía de práctica Clínica para tratamiento para Leucemia Linfocítica Crónica con presencia de delección (17p) y mutación TP53 recomienda el uso de Acalabrutinib para segunda y tercera línea de tratamiento, como una terapia preferida de categoría 1. Asimismo, para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica sin presencia de delección (17p) y mutación TP53 la entidad recomienda el uso de la tecnología en segunda línea de tratamiento y en terapias posteriores, como una terapia preferida de categoría 1 (12).
3. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, European Society for Medical Oncology) en su artículo titulado ESMO Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemia Linfocítica Crónica, recomiendan el uso de Acalabrutinib en LLC refractaria o recaída, con una recomendación I, A (13).

7.3. Conclusiones de agencias de ETS

Las agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias identificadas fueron:

1. El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) recomienda el uso de Acalabrutinib como opción para el tratamiento de LLC en adultos con las siguientes condiciones (14):
 - Paciente tiene una delección 17p o una mutación TP53.
 - Paciente no tiene delección 17p o mutación TP53, y no es candidato a recibir fludarabina más ciclofosfamida y rituximab (FCR), o bendamustina más rituximab (BR).

- La empresa proporciona el medicamento mediante un acuerdo comercial.
2. La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) recomienda el uso de Acalabrutinib como inmunoterapia de pacientes adultos con LLC que ha recaído o ha sido refractario a un tratamiento previo. El tratamiento debe continuar a menos que se presente progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Además, el Comité de Revisión de Expertos (Perd, Expert Review Committee) de la Pan-Canadian Oncology Drug Review recomienda a las jurisdicciones realizar acuerdos de precios para mejorar la costo-efectividad a niveles aceptables (15).
 3. El Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC, Scottish Medicines Consortium) recomienda el uso de acalabrutinib como tratamiento de inmunoterapia para pacientes adultos con LLC que han recibido al menos una terapia previa. La recomendación solo aplica en el contexto de un esquema de acceso de pacientes de NHS Scotland basado en los resultados de la costo-efectividad (16).
 4. El Instituto para la Calidad y la Eficiencia en los Cuidados de Salud (IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care) (17) (18) concluyó con respecto al uso de Acalabrutinib como tratamiento Leucemia Linfocítica Crónica con tratamiento previo lo siguiente:
 - En pacientes con una terapia previa y con delección del 17p o mutación TP53 o para los que la quimio-inmunoterapia no está indicada, se encontraron indicios beneficios adicionales.
 - Mientras que en pacientes con una terapia previa y sin presencia delección del 17p o mutación TP53 y para los que la quimio-inmunoterapia está indicada, no se encontraron beneficios adicionales.
 - Asimismo, tampoco se encontraron beneficios adicionales en los pacientes con dos o más tratamientos previos.
 5. La Alta Autoridad Sanitaria (HAS, Haute Autorité de Santé) valoriza el uso de Acalabrutinib, tomando en cuenta los nuevos datos disponibles del estudio ELEVATE R/R y los datos iniciales del estudio ASCEND, establece que CALQUENCE (acalabrutinib) es una opción adicional en pacientes con LLC, tras el fracaso de una primera línea de tratamiento. Así mismo recomienda, que dada la toxicidad cardíaca asociada con Acalabrutinib, pero también con Ibrutinib con un riesgo de fibrilación auricular identificado en los RCP, el Comité recomienda realizar un electrocardiograma siempre que se considere este tratamiento, así como una cuidadosa monitorización cardíaca clínica y electrocardiográfica durante el tratamiento. En relación a la mejora en el beneficio real, el comité de HAS considera que acalabrutinib no proporciona ninguna mejora en el beneficio real, en la estrategia terapéutica que incluye ibrutinib, en pacientes con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo (independientemente del estado de la mutación) (19).

Tabla 5. Conclusiones y Recomendaciones de las agencias de ETS

Institución	Conclusiones y recomendaciones de Cobertura	Año
NICE	Recomienda el uso de Acalabrutinib en paciente con y sin delección 17p o una mutación TP53, bajo la condición de realización de acuerdo comercial.	2021
CADTH	Recomienda el uso de Acalabrutinib, bajo la condición de realización de acuerdos de precios para mejorar la costo-efectividad.	2020
SMC	Recomienda el uso de Acalabrutinib, bajo la condición de acceso de pacientes que esté basado en los resultados de la costo-efectividad.	2021
Las conclusiones fueron:		
IQWiG	• En pacientes LLC con delección del 17p o mutación TP53: Existen beneficios encontrados.	2021
	• En pacientes LLC sin delección del 17p o mutación TP53: no se encontraron beneficios adicionales.	
HAS	Recomienda su uso, junto a un monitoreo, dada la toxicidad de la tecnología. Acalabrutinib no proporciona ninguna mejora en el beneficio real.	2021

Fuente: elaboración propia.

7.4. Costos de la tecnología

En la República Dominicana el precio de venta al consumidor final de **acalabrutinib** de 100 mg (caja de 56 capsulas) ronda RD\$ 544,143.21 pesos dominicanos (precio de marzo 2023), equivalentes a US\$9,682.26 dólares², mientras el precio de venta desde productor es de RD\$448,500.00 para 100 mg caja de 60 tabletas³. El costo anual de utilización asciende a RD\$7,073,861.73, considerando una utilización anual de 13 cajas de Calquence de 100 mg, estando este costo anual por encima de 2 PIB per cápita. El costo de la tecnología utilizada de comparador en este informe, **Ibrutinib** de 420 mg (caja de 30 comprimidos), el costo desde farmacia ubicada dentro del hospital, oscila los RD\$430,755.00 equivalentes a US\$7,664.67 dólares. El costo anual de utilización asciende a RD\$5,169,060.00, considerando una utilización anual de 12 cajas de Imbruvica de 420 mg, estando este costo igual por encima de 2 PIB per cápita el tratamiento anual. En este sentido, cabe destacar que el costo de acalabrutinib es superior al de Ibrutinib, ascendiendo esta diferencia a RD\$1,904,801.73 utilizando solo precio de farmacia. Estos costos son estimados considerando el precio de venta al consumidor final (precio de venta en farmacia).

² Tasa de cambio de RD\$56.20 pesos dominicanos a UD\$1 dólares (28 de julio 2023).

³ Datos AstraZeneca, 28 de julio 2023

Tabla 6. Disponibilidad de Imbruvica en el Territorio Nacional

Producto	Precio RD\$	Precio US\$
Imbruvica/Ibrutinib 560 mg x 120 Tab	574,650.00	10,225.09
Vilanor 140 mg 90 cap MEFASA	197,400.00	3,512.46
Imbruvica (IBRUTINIB) 420 mg Cja 30 Tab	430,755.00	7,664.68
Binap 140 mg Cja 90 Tabs	258,950.00	4,607.65
Binap 140 mg Cja 120 Tabs	225,170.00	4,006.58

Fuente: Farmacia Milagro de la Caridad, Liga Dominicana contra el Cáncer, Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter. Fecha de cotización 28/07/2023.

Nota: tasa utilizada 56.20 pesos a referencia de dólar.

8. Conclusiones

- La evidencia científica de alta calidad sobre Acalabrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) con tratamiento previo demuestra que no se exhiben beneficios clínicos no significativos a la eficacia de Ibrutinib, en relación a la sobrevida global y sobrevida libre de progresión, en pacientes con leucemia linfocítica crónica.
- Acalabrutinib disminuye el riesgo a eventos adversos relacionados con hipertensión y fibrilación auricular, que se relacionan a mortalidad cardiovascular. Sin embargo, otros efectos adversos (grado ≥ 3) como dolor de cabeza, náuseas y trombocitopenia son más frecuentes con Acalabrutinib.
- En cuanto al costo del tratamiento de LLC en adultos con Acalabrutinib se exhibe un costo significativamente superior al tratamiento con ibrutinib. Cabe resaltar, que Acalabrutinib una tecnología reciente por lo cual, limita diversificación de productores y presentaciones de uso, dado que la patente se encuentra protegida.
- Las Guías de Práctica Clínica mencionan a Acalabrutinib como una opción terapéutica favorable en el tratamiento de pacientes con LLC refractario y/o recaídos.
- Las agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias recomiendan el uso y la cobertura de Acalabrutinib como segunda línea de tratamiento, tomando en consideración un acuerdo de comercialización, ajustes de precios que mejoren la costo-efectividad del producto y una cuidadosa monitorización del producto.
- Se muestran diferencias en las presentaciones disponibles en el mercado con el Registro Sanitario de Productos Farmacéutico del Minsiterio de Salud Pública, en el principio activo de Imbruvica, pues solo se visualizan presentaciones de 140 mg, las presentaciones de la tabla no. 6, no se visualizaron desde el portal web.
- Analizada la evidencia científica se concluye que Acalabrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) con tratamiento previo, dadas las evidencias sobre eficacia demuestra que no se exhiben beneficios clínicos significativos que sean superiores a la eficacia de Ibrutinib, por lo cual sería necesario observar el avance de la tecnología para demostrar avances clínicos más eficientes. En cuanto a seguridad, Acalabrutinib posee menores efectos adversos y en cuánto a costos Ibrutinib posee costos inferiores al comparador. Si se realizan acuerdos de precios para Acalabrutinib se podría analizar su inclusión como segunda línea de tratamiento para LLC.

9. Referencias

1. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (PDQ) Versión para pacientes publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer. *Instituto Nacional del Cáncer (NIH)*. [En línea] 16 de Marzo de 2022. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-llc-pdq>.
2. Medline Plus. Biblioteca Nacional de Medicina. *Leucemia linfocítica crónica*. [En línea] 3 de Junio de 2021. <https://medlineplus.gov/spanish/chroniclymphocyticleukemia.html>.
3. Pimentel, Mayra. Instituto Nacional del Cancer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavaréz. *Leucemia, una patología maligna de la sangre*. [En línea] 22 de Septiembre de 2017. <https://www.incart.gob.do/blog/leucemia-una-patologia-maligna-la-sangre/>.
4. Food and Drug Administration. *FDA*. [En línea] Noviembre de 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210259s006s007lbl.pdf.
5. Medline Plus. *Biblioteca Nacional de Medicina*. [En línea] 2 de Febrero de 2020. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a618004-es.html#:~:text=La%20presentaci%C3%B3n%20del%20acalabrutinib%20es,misma%20hora%20todos%20los%20d%C3%ADas>.
6. European Medicines Agency. *EMA*. [En línea] Noviembre de 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence#authorisation-details-section>.
7. Biblioteca Nacional de Medicina. Medline Plus. *Ibrutinib*. [En línea] 15 de Mayo de 2019. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a614007-es.html>.
8. Consejo Nacional de la Seguridad Social (CNSS). RESOLUCIONES DE LA SESIÓN EXTRAORDINARIA No. 431. [En línea] 19 de Octubre de 2017. <https://www.cnss.gob.do/phocadownload/Documentos/resoluciones/Resoluciones%20sesin%20431%20vf.pdf>.
9. Medline Plus. Biblioteca Nacional de Medicina. *Ibrutinib*. *Biblioteca Nacional de Medicina. Ibrutinib*. [En línea] 15 de Mayo de 2019. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a614007-es.html>.
10. Byrd, John C., y otros. *Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial*. 2021.
11. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). *Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica*. Bogotá, Colombia : s.n., 2022.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2022.
13. Eichhorst, B., y otros. European Society for Medical Oncology (ESMO). *European Society for Medical Oncology (ESMO)*. [En línea] 19 de Octubre de 2020.

- <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942469-X>.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. [En línea] 21 de Abril de 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/resources/acalabrutinib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82609388451781>.
 15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (PERC) FINAL RECOMMENDATION ACALABRUTINIB. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*. [En línea] 17 de Noviembre de 2020. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL_fnRec_REDACT_EC_Post17Nov2020_final.pdf.
 16. Scottish Medicines Consortium (SMC). Scottish Medicines Consortium (SMC). *Scottish Medicines Consortium (SMC)*. [En línea] 12 de Abril de 2021. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5876/acalabrutinib-calquence-2348-abbreviated-final-march-2021-for-website.pdf>.
 17. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*. [En línea] 05 de Agosto de 2021. <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-87.html>.
 18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Acalabrutinib (Calquence) en monoterapia o en combinación con obinutuzumab en leucemia linfocítica crónica. [En línea] 26 de Enero de 2022. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/PT_02-2022-Calquence.pdf.
 19. Haute Autorité de Santé (HAS). CALCUENCIA 100mg (acalabrutinib). *Haute Autorité de Santé (HAS)*. [En línea] 15 de Diciembre de 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/calquence_15122021_synthese_ct19315.pdf.
 20. European Medicine Agency (EMA). Phesgo. *Pertuzumab / Trastuzumab*. [En línea] 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>.
 21. Food and Drug Administration (FDA). PHESGO. [En línea] 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761170s000lbl.pdf.
 22. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). *Trastuzumab en combinación con pertuzumab en cáncer de mama*. 2018. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1178025/iecs-irr-625-1.pdf>.
 23. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). *PERTUZUMABE ASSOCIADO AO TRASTUZUMABE E DOCETAXEL PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA HER-2 POSITIVO METASTÁTICO EM PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO*. 2017. <https://www.gov.br/conitec/pt->

- br/midias/relatorios/2018/sociedade/resoc47_pertuzumabe_cancer_mama_decisao_final.pdf/view.
24. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). *Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel*. 2017. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_pertuzumabetrastuzumabe_ca_mama.pdf/view.
 25. Instituto de Evaluacion de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). *Eficacia Y Seguridad De Pertuzumab En Combinación Con Trastuzumab Y Quimioterapia Basada En Taxanos En El Tratamiento Neoadyuvante Del Cáncer De Mama, HER2 Positivo, Localmente Avanzado Y Sin Tratamiento Previo (ACTUALIZACIÓN)*. Lima, Perú : DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 042-DETS-IETSI-2021, 2021.
 26. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). *Expert Review Committee. Final Recommendation*. 2018. <https://www.cadth.ca/perjeta-herceptin-combo-pack-early-breast-cancer-details>.
 27. Haute Autorité de Santé (HAS). *TRANSPARENCY COMMITTEE. Pertuzumab Trastuzumab*. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3259931/en/phesgo-pertuzumab-trastuzumab.
 28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2 positive early stage breast cancer*. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/resources/pertuzumab-for-adjuvant-treatment-of-her2positive-early-stage-breast-cancer-pdf-82607090737093>.
 29. National Institute for Health and Care Excellence. *Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer*. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta509/resources/pertuzumab-with-trastuzumab-and-docetaxel-for-treating-her2positive-breast-cancer-pdf-82606727940037>.
 30. Scottish Medicines Consortium (SMC). *pertuzumab and trastuzumab 600mg/600mg and 1,200mg/600mg solution for injection (Phesgo)*. 2021. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-abb-smc2364/>.
 31. —. *pertuzumab 420mg concentrate for solution for infusion (Perjeta)*. s.l. : SMC2119, 2018. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3960/pertuzumab-perjeta-resub-final-nov-2018-for-website.pdf>.
 32. —. *pertuzumab 420mg concentrate for solution for infusion (Perjeta)*. s.l. : SMC2120, 2018. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4008/pertuzumab-perjeta-resubmission-final-dec-2018-for-website.pdf>.
 33. Louis P. Garrison, Joseph Babigumira, , Clément Tournier, Hans-Peter Goertz, Solomon J. Lubinga, Edith A. Perez. *Cost-Effectiveness Analysis of Pertuzumab with Trastuzumab and Chemotherapy Compared to Trastuzumab and Chemotherapy Compared to Treatment of HER2-Positive Breast Cancer in the United States*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.11.014>.

34. Fondo Nacional de Recursos. *Tratamiento Sistemático del Cáncer de Mama. Normativa de Cobertura*. Uruguay : s.n., 2022. https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2022/12/n_trat_canmama.pdf.
35. SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS DE SALUD. *Resolución 46/2017*. Buenos Aires, Argentina : s.n., 2017. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-46-2017-271646/texto>.
36. Ministerio de Salud de Chile. *Resolución Exenta 1269. Actualización Listado de Drogas Oncologías de Alto Costo, Informa Funcionamiento y Princiio del Comité y Autoriza a FONASA Su Ejecución*. Chile : s.n., 2021. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/02/Res.-Exenta-1269-Actualiza-listado-drogas-DAC.pdf>.

10. Anexos

Anexo 1. Evaluación de calidad

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	[Acalabrutinib]	[Ibrutinib]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sobrevida Libre de Progresión

1 (10)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	143/268 (53.4%)	136/265 (51.3%)	HR 1.00 (0.79 a 1.27)	0 menos por 1,000 (de 85 menos a 77 más)	⊕⊕⊕ ⊕ Alta	CRÍTICO
--------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	------------------	---------

Sobrevida global

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	[Acalabrutinib]	[Ibrutinib]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 (10)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	63/268 (23.5%)	73/265 (27.5%)	HR 0.82 (0.59 a 1.15)	43 menos por 1,000 (de 102 menos a 34 más)	⊕⊕⊕⊕ ⊕ Alta	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **HR:** Razón de riesgos instantáneos;

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. Términos de búsquedas

Bases de búsqueda	Criterio de búsqueda	Resultados
Brisa	Leucemia Linfocítica Crónica, Leucemia, Cáncer en la Sangre	6
COCHRANE	Acalabrutinib and Leukemia, Chronic	104
Lilacs	(adult OR adults OR adultos OR adulto OR aging OR envejeciente) AND (chronic lymphocytic leukemia OR leucemia linfocítica crónica OR b-cells OR células b) AND (acalabrutinib) AND (ibrutinib OR placebo OR chemotherapy OR quimioterapia) AND (type_of_study:("clinical trials"))	10
Pubmed	"guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields] OR ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "practice guideline"[All Fields]) OR ("consensual"[All Fields] OR "consensually"[All Fields] OR "consensus"[MeSH Terms] OR "consensus"[All Fields]) OR "consensuses"[All Fields] OR ("guidance"[All Fields] OR "guidances"[All Fields]) OR ("guidance"[All Fields] OR "guidances"[All Fields]) AND ("statement"[All Fields] OR "statement s"[All Fields] OR "statements"[All Fields])) "hematologic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("hematologic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "hematologic neoplasms"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "blood cancer"[All Fields] OR ("leukaemia"[All Fields] OR "leukemia"[MeSH Terms] OR "leukemia"[All Fields] OR "leukaemias"[All Fields] OR "leukemias"[All Fields] OR "leukemia s"[All Fields]) OR ("leucemia"[All Fields] OR "leucemias"[All Fields]) "placeboes"[All Fields] OR "placebos"[MeSH Terms] OR "placebos"[All Fields] OR "placebo"[All Fields] OR ("placeboes"[All Fields] OR "placebos"[MeSH Terms] OR "placebos"[All Fields] OR "placebo"[All Fields]) OR ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields]) OR "quimioterapia"[All Fields] OR ("ibrutinib"[Supplementary Concept] OR "ibrutinib"[All Fields] OR "ibrutinib s"[All Fields]) OR ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields]) "acalabrutinib"[Supplementary Concept] OR "acalabrutinib"[All Fields]	208
Clinical Trials	4 Studies found for: acalabrutinib Completed, Terminated Studies Leukemia, Chronic	4

Fuente: elaboración propia.