

Guía de Práctica Clínica

para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

Guía para Profesionales de la Salud.

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - **ACHO**
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - **FUCS**



Fundación Universitaria
de Ciencias de la Salud
FUCS

[VIGILADA MINEDUCACIÓN]



SOCIEDAD DE CIRUGÍA DE BOGOTÁ
HOSPITAL DE SAN JOSÉ

Colombia

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.
Guía de práctica clínica para el tratamiento de la
leucemia linfocítica crónica. Versión profesionales.

ISBN: 978-958-53591-1-6
Bogotá, Colombia
Enero 2022

¹Para conocer detalles metodológicos exhaustivos, y todos los anexos se debe consultar la versión completa.

GRUPO DESARROLLADOR



Expertos temáticos

Carmen Rosales Oliveros

- Especialista en Hematología
- Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar
- Investigador Principal - Líder Temático de la Guía.

Virginia Abello

- Especialista en Hematología
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS. Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José. ACHO Clínica del Country
- Co-Investigador.

Diana Otero

- Especialista en Hematología
- Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar
- Co-Investigador.

Guillermo Quintero

- Especialista en Hematología
- Fundación Santa Fe De Bogotá. Universidad de los Andes
- Co-Investigador

Carlos Bermúdez

- Médico
- Especialista en Medicina Interna y Hematología
- Centro de Investigaciones Oncológicas. Clínica San Diego.
- Co-Investigador

Expertos metodológicos

Guillermo Sánchez Vanegas

- Médico
- Magíster en Epidemiología Clínica
- Doctor en Salud Pública.
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS.
- Investigador Principal
- Líder metodológico de la Guía y Director del Proyecto.
- Epidemiólogo Senior

Magda Cepeda

- Médica
- Magister en Salud Pública
- Doctor en Epidemiología
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS.
- Epidemiólogo 1

Merideidi Plazas Vargas

- Bacterióloga
- Magíster en Epidemiología Clínica
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
- Epidemiólogo 2

Laura del Mar González

- Médica
- Especialista en Epidemiología Clínica
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
- Epidemiólogo 3

Diana Buitrago-García

- Enfermera
- Especialista y Magister en Epidemiología Clínica
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
- Epidemiólogo 4

Angélica Monterrosa-Blanco

- Médica
- Candidata a Magister en Epidemiología Clínica
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
- Epidemiólogo 5

Carlos Alberto Castro

- Médico
- Especialista en Epidemiología.
- Magister en Investigación y docencia.
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
- Coordinador logístico y consensos.

Expertos participantes en el consenso

Experto clínico

Carmen Rosales	Hematóloga	ACHO
Virginia Abello	Hematóloga	ACHO
Carlos Bermúdez	Hematólogo	ACHO
Guillermo Quintero	Hematólogo	ACHO
Diana Otero	Hematóloga	ACHO
Isabel Matilde Chinchia	Hematóloga	ACHO
Juan Manuel Herrera	Hematólogo	ACHO
Isabel Munevar López	Hematóloga	ACHO
Juan Carlos Serrano	Hematólogo	ACHO
Kenny Gálvez	Hematólogo	ACHO
Viviana Olaya	Hematóloga	ACHO
Jair Figueroa	Hematólogo	ACHO
Sergio Cancelado	Hematólogo	ACHO
Henry Idrobo	Hemato - oncólogo	ACHO
Paola Omaña	Hematóloga	ACHO
William Castellanos	Hematólogo	ACHO
Juan Alejandro Ospina	Hematólogo	ACHO
Claudia Agudelo	Hematóloga	ACHO
Claudia Sossa	Hematóloga	ACHO

Representantes de pacientes

María Cristina Taborda

Jose Miguel Gómez (Q.E.P.D)

Gordon Powers

Pilar Ospina

Jose Antonio Joar

Paciente 6 (no autorizó publicación de su identificación)

AGRADECIMIENTOS

El grupo desarrollador agradece la participación de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología – ACHO.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Cada miembro del grupo desarrollador de esta guía de práctica clínica declaró sus intereses antes de dar inicio al trabajo operativo. Esta declaración incluyó exhaustivamente a los equipos de expertos temáticos, y expertos metodológicos. Adicionalmente, los grupos ampliados de expertos invitados a las sesiones de consenso, así como los pacientes invitados, declararon sus intereses. Las declaraciones fueron evaluadas por un comité ad-hoc.

FINANCIACIÓN

La presente guía recibió financiación de tres fuentes:

1. Aportes propios de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS.
2. Aportes propios de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología-ACHO.
3. Donación académica para cofinanciar el desarrollo de la guía, otorgado por la empresa AbbVie.

INDEPENDENCIA EDITORIAL

La presente guía de práctica clínica fue desarrollada a través de un trabajo independiente ejecutado por el grupo desarrollador. Las instituciones que aportaron recursos para su realización no tuvieron injerencia en ninguna de las fases de su elaboración. Las instituciones involucradas, velaron por el cumplimiento de los cronogramas y los compromisos académicos preestablecidos.

REVISIÓN EXTERNA

El producto final contó con la revisión del equipo de expertos del Instituto de Evaluación Tecnología en Salud (IETS).

Estrada-Orozco Kelly, Médica cirujana, MSc Neurociencias y biología del comportamiento, MSc Epidemiología Clínica, Experta en mejoramiento continuo de la calidad, PhD(c) Salud Pública, PhD(c) en Epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

León-Guzmán Erika. Odontóloga. Especialista en Epidemiología. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

Miguel A. Pavlovsky. Director Médico y Científico FUNDALEU, Fundación de la leucemia - centro de internación e investigación. Buenos Aires, Argentina

Francesc Bosch, Head, Department of Hematology. Director, Experimental Hematology, VHIO, University Hospital Vall d'Hebron

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

De acuerdo con la evolución de la oferta de nuevas alternativas terapéuticas, según los expertos, sería relevante contar con una actualización en un lapso de tres años, o antes en caso de que se susciten nuevos avances tecnológicos que, respaldados en evidencia científica, modifiquen la práctica clínica.

NOTA SOBRE LA VERSIÓN PARA PROFESIONALES

El presente documento, corresponde a la versión para profesionales, en la que se han sintetizado algunos aspectos metodológicos y se han omitido los anexos correspondientes a las búsquedas, selección de estudios, evaluación de desenlaces, proceso participativo, evaluaciones de riesgo de sesgo, tablas de síntesis de evidencia-GRADE, y los aspectos de la implementación. Para los interesados en conocer estos detalles, se recomienda acceder a la versión completa de la guía.

TABLA DE CONTENIDO Y ANEXOS

GRUPO DESARROLLADOR.....	3
Expertos temáticos	3
Expertos metodológicos	4
Expertos participantes en el consenso	4
Representantes de pacientes	5
AGRADECIMIENTOS	5
DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	5
FINANCIACIÓN.....	5
INDEPENDENCIA EDITORIAL	5
REVISIÓN EXTERNA	5
ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA.....	6
NOTA SOBRE LA VERSIÓN PARA PROFESIONALES	6
TABLA DE CONTENIDO.....	7
LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS.....	10
GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	12
1. INTRODUCCIÓN Y MARCO CONCEPTUAL	15
1.1. Definición de leucemia linfocítica crónica.....	17
1.2. Diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica	18
1.3. Sistemas de estadificación disponibles para la LLC	20
1.4. Consideraciones para indicar manejo expectante o tratamiento farmacológico de la LLC.....	21
1.5. Factores pronósticos y clasificaciones del pronóstico de la LLC	22
1.6. Definición de la capacidad funcional en pacientes con LLC.....	25
1.7. Factores que se deben tener en cuenta para el inicio del tratamiento.....	26
1.8. Clasificación de la respuesta después del tratamiento	27
1.9. Indicaciones de trasplante en LLC	30
2. ALCANCE Y OBJETIVOS	33
2.1. Objetivos	34
2.1.1. Objetivo general	34

2.1.2. Objetivos específicos	34
2.2. Alcance.....	34
2.2.1. Población diana	35
2.2.2. Ámbito asistencial	35
2.3. Aspectos clínicos centrales.....	35
2.3.1. Aspectos clínicos abordados en la guía.....	35
2.3.2. Aspectos clínicos no cubiertos en la guía	36

3. METODOLOGÍA.....37

3.1. Definición del alcance y objetivos	38
3.2. Formulación y refinamiento de las preguntas de investigación.....	38
3.3. Calificación de la criticidad de los desenlaces para la toma de decisiones	39
3.4. Revisión sistemática de guías de práctica clínica	39
3.5. Tamización de referencias y selección de guías	39
3.6. Evaluación de la calidad de las GPC.....	40
3.7. Revisión sistemática de literatura.....	40
3.7.1. Búsqueda de evidencia.....	40
3.7.2. Tamización de referencias y selección de estudios	40
3.7.3. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	41
3.8. Síntesis de la evidencia y evaluación de su calidad global	41
3.9. Diferencia clínica mínimamente importante y umbral terapéutico.....	41
3.10. Diferencias entre el protocolo de búsqueda y la revisión.....	42
3.11. Construcción del conjunto de la evidencia.....	42
3.12. Formulación de las recomendaciones.....	42
3.13. Participación de pacientes en el desarrollo de la GPC	43
3.13.1. Proceso para la participación de los pacientes en la GPC.....	43
3.14. Revisión por pares externos	43
3.14.1. Identificación y selección de revisores externos	44
3.15. Proceso de revisión	44
3.16. Procesos de socialización	44

4. RECOMENDACIONES..... 45

4.1. Pregunta clínica 1:.....	46
4.1.1. Antecedentes	46
4.1.2. Resumen de la evidencia.....	47
4.1.3. Razones para las recomendaciones.....	51
4.2. Pregunta clínica 2:	60
4.2.1. Antecedentes.....	60
4.2.2. Resumen de la evidencia	61

4.2.3. Razones para las recomendaciones	64
4.3. Pregunta clínica 3:	72
4.3.1. Antecedentes.....	72
4.3.2. Resumen de la evidencia	73
4.3.3. Razones para las recomendaciones	77
4.4. Pregunta clínica 4:	84
4.4.1. Antecedentes	84
4.4.2. Resumen de la evidencia	84
4.4.3. Razones para las recomendaciones	92
4.5. Pregunta clínica 5:	103
4.5.1. Antecedentes.....	103
4.5.2. Resumen de la evidencia	103
4.5.3. Razones para las recomendaciones	109
4.6. Pregunta clínica 6:	118
4.6.1. Antecedentes.....	118
4.6.2. Resumen de la evidencia	119
4.6.3. Razones para las recomendaciones	126
4.7. Pregunta clínica 7:	134
4.7.1. Antecedentes.....	134
4.7.2. Resumen de la evidencia	134
4.7.3. Razones para las recomendaciones	143
5. REFERENCIAS	155

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACHO: Asociación Colombiana de Hematología y Oncología	EBMT: Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (Sigla original en inglés: <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>)
ADN: Ácido desoxirribonucleico	ECA: Ensayo clínico aleatorizado
AGREE: Sigla original en inglés: <i>The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) Instrument</i>	ECOG: Grupo de Oncología Cooperativa del Este (Sigla original en inglés: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
Allo-HSCT: Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (Sigla original en inglés: <i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)	EMR: Enfermedad mínima residual
AO: Acalabrutinib más obinutuzumab	EORTC: Escala de la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer (Sigla original en inglés: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
ATM: Ataxia telangiectasia mutado	ERIC: Iniciativa europea de investigación en LLC (Sigla original en inglés: <i>European Research Initiative on CLL</i>)
AVAC: Años de vida ajustado por calidad	ERM: Enfermedad residual medible
BACAF: Biopsia por aspiración con aguja fina	FACT-G: Evaluación funcional de terapia antineoplásica general (Sigla original en inglés: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i>)
BCL2i: Inhibidores de células B2	FC: Fludarabina más ciclofosfamida
BCRi: Inhibidores del receptor de células B (Sigla original en inglés: <i>B-Cell Receptor Inhibitors</i>)	FCR: Fludarabina más ciclofosfamida más rituximab
BR: Bendamustina más rituximab	FISH: Hibridación fluorescente in situ (Sigla original en inglés: <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
BRP: Bendamustina más rituximab más placebo	FUCS: Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
BTKi: Inhibidores de la Tirosina quinasa de Bruton (Sigla original en inglés: <i>Bruton's tyrosine kinase inhibitors</i>)	GDG: Grupo desarrollador de la guía
CC: Cladribine más ciclofosfamida	GPC: Guía de práctica clínica
CIRS: Escala de valoración acumulativa de enfermedades (Sigla original en inglés: <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>)	GRADE: Sigla original en inglés: <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
CIRS-G: Escala Escala de valoración acumulativa de enfermedades en población geriátrica (Sigla original en inglés: <i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics</i>)	HR: Razón de peligro (Sigla original en inglés: <i>Hazard ratio</i>)
CLL-IPI: Índice pronóstico internacional para la leucemia linfocítica crónica (Sigla original en inglés: <i>chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index</i>)	IBR: Ibrutinib más bendamustina más rituximab
CO: Clorambucilo más obinutuzumab	IdBR: Idelalisib más bendamustina más rituximab
CR: Clorambucilo más rituximab	IADL: Instrumento de actividades de la vida diaria (Sigla original en inglés: <i>Instrumental activities of daily living</i>)
DR: Diferencia de riesgo	IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Del(17p): Deleción del brazo corto del cromosoma 17	IGHV: Región variable del gen de la cadena pesada
Del(13q): Deleción del brazo largo del cromosoma 13	
Del(11q): Deleción del brazo largo del cromosoma 11	
EA: Eventos adversos	

de las inmunoglobulinas (Sigla original en inglés: *Immunoglobulin heavy chain variable region*)
IC: Intervalo de confianza
IO: Idelalisib más ofatumumab
IQWiG: Sigla original en inglés: *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*
IR: Ibrutinib más rituximab
IdR: Idelalisib más rituximab
IRI: Idelalisib más rituximab más idelalisib
IV: Intravenoso
iwCLL: Grupo de trabajo internacional sobre leucemia linfocítica crónica (Sigla original en inglés: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*)
LLA: Leucemia Linfoide Aguda
LLC: Leucemia Linfocítica Crónica
LLCP: Linfoma Linfocítico de Célula pequeña
LPL: Leucemia prolinfocítica
MA: Metaanálisis
MER: Medición de enfermedad residual
OR: Razón de Odds (Sigla original en inglés: *Odds Ratio*)
OC: Ofatumumab más clorambucilo
OI: Obinutuzumab más ibrutinib
PICOT Estrategia de pregunta que incluye población, intervención, comparadores, desenlaces (outcomes) y tipo de estudio
PET-CT: Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía computarizada (Sigla original en inglés: *Positron emission tomography-computed tomography*)
RC: Remisión completa
RCi: Remisión completa con recuperación de la médula ósea incompleta
RICE: Razón Incremental de Costo-Efectividad
RIQ: Rango intercuartílico
RoB: Sigla original en inglés: *Risk of Bias Tool*
ROBIS: Sigla original en inglés: *Risk of bias in systematic reviews*
RPI: Rituximab más placebo más idelalisib
R/R: Recaída/refractarios
RR: Riesgo Relativo
RSL: Revisión Sistemática de la Literatura
RSL-NMA: Revisiones sistemáticas con metanálisis en red
RQ-PCR: Sigla original en inglés: *Real-time quantitative polymerase chain reaction*
SG: Supervivencia global
SGSSS: Sistema general de seguridad social en salud
SLP: Supervivencia libre de progresión
SSP: Supervivencia libre de progresión prolongada
SUCRA: Sigla original en inglés: *Surface under the cumulative ranking curve*
TAC: Tomografía axial computarizada
TPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
TRG: Tasas de respuesta global
VO: Venetoclax más obinutuzumab
VR: Venetoclax más rituximab

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Declaración de conflicto de intereses: Manifestación explícita realizada por las personas que participan en un informe o una revisión de la evidencia, sobre los intereses personales, económicos o de otra índole que podrían haber influido en los resultados del informe o en su interpretación (1).

EMBASE: Base de datos de investigación biomédica altamente versátil, multipropósito y actualizada. Cubre la literatura biomédica internacional más importante desde 1947 hasta la actualidad y todos los artículos están indexados en profundidad utilizando el tesoro de Ciencias de la Vida de Elsevier (2).

Ensayo clínico controlado: Experimento clínico que incluye por lo menos un tratamiento de prueba y un tratamiento control, inicio y seguimiento simultáneos de los grupos de prueba y control y en el que los tratamientos que han de administrarse son seleccionados por un proceso aleatorio, como puede ser una tabla de números aleatorios (3).

Evaluación de calidad: Grado de confianza que se tiene sobre la estimación de un efecto, para efectuar una recomendación (4).

Hazard ratio (en español “razón de peligro”): Medida de efecto, basada en la frecuencia en que se presenta una situación particular en un grupo comparada con la frecuencia en que esta situación se presenta en otro grupo, con el transcurso del tiempo. En el campo de la investigación del cáncer, los cocientes de riesgos instantáneos (HR) se usan a menudo en los ensayos clínicos para medir la supervivencia de un grupo de pacientes que ha recibido un tratamiento específico en un momento determinado en comparación con

un grupo testigo al que se le administró otro tratamiento o un placebo. Un cociente de riesgos instantáneos de 1 significa que no hay ninguna diferencia en cuanto a la supervivencia de los dos grupos. Un cociente de riesgos instantáneos más alto o más bajo que 1 significa que la supervivencia fue mejor en uno de los grupos (5).

Intervalo de confianza: Representa el rango de incertidumbre sobre una estimación del efecto de un tratamiento. Se calcula a partir de las diferencias observadas en los resultados de los grupos de tratamiento y control, y del tamaño de la muestra de un estudio. El intervalo de confianza (IC) es el rango de valores por encima y por debajo de la estimación puntual que, con determinada probabilidad, incluye el verdadero valor del efecto del tratamiento. El uso de los IC presupone que un estudio proporciona una entre las numerosas muestras posibles que se podrían extraer si el estudio se repitiera muchas veces. Los investigadores normalmente utilizan un IC del 90%, 95% o 99%. Por ejemplo, un IC del 95% indica que existe una probabilidad del 95% de que el IC calculado a partir de un estudio dado incluya el verdadero valor del efecto de un tratamiento. Si el intervalo incluye un efecto de tratamiento nulo no se puede rechazar la hipótesis nula de que el tratamiento no tiene efecto (1).

MEDLINE: La principal base de datos bibliográfica de la NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (U.S.). MEDLINE® (MEDLARS Online) es el subconjunto más importante de PUBMED y se puede buscar en el sitio Web de la NLM en PubMed o en el NLM Gateway. Las referencias en MEDLINE se indexan con el Medical Subject Headings (MeSH) (3).

MESH: Tesoro de vocabulario controlado producido por la NATIONAL LIBRARY OF

MEDICINE. Consiste en un conjunto de términos llamados descriptores estructurados jerárquicamente que permite buscar en diferentes niveles de especificidad (3).

Niveles de calidad de la evidencia: Los estudios frecuentemente se agrupan en niveles según su validez o el grado en que están libres de sesgos. La jerarquía indica cuáles de los estudios deberían considerarse como los más importantes en una evaluación. En evaluación de tecnología sanitaria se utilizan diversas jerarquías (1).

Odds ratio (en español “razón de odds o razón de probabilidades”): Es una medida del efecto basada en el cociente de un odds de exposición en el grupo con el desenlace y el odds de exposición en el grupo sin el desenlace. En el campo de la investigación del cáncer, los odds ratio se utilizan con mayor frecuencia en estudios de casos y controles para determinar si la exposición a una determinada sustancia u otro factor aumenta el riesgo de cáncer. Una razón de odds de uno significa que ambos grupos tenían las mismas probabilidades de exposición y, por lo tanto, la exposición probablemente no aumenta el riesgo de cáncer. Una razón de probabilidades de más de uno significa que la exposición puede aumentar el riesgo de cáncer, y una razón de probabilidades de menos de uno significa que la exposición puede reducir el riesgo de cáncer (5).

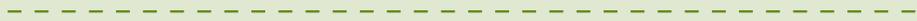
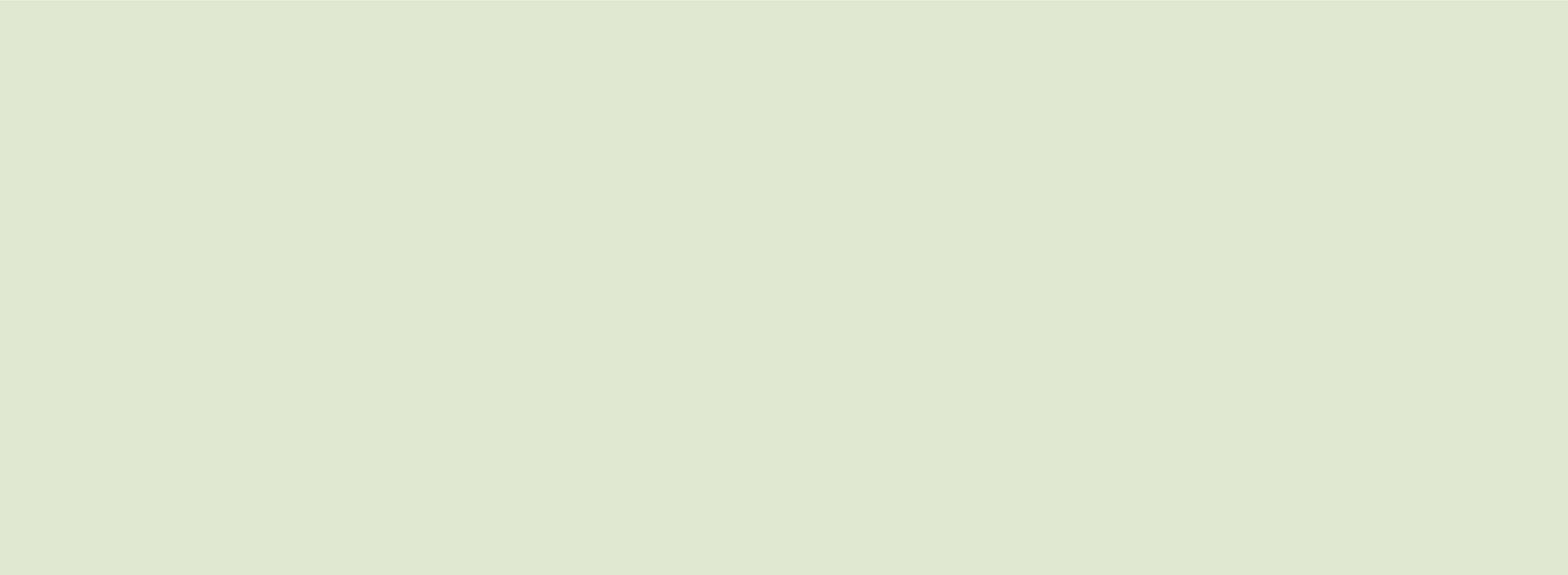
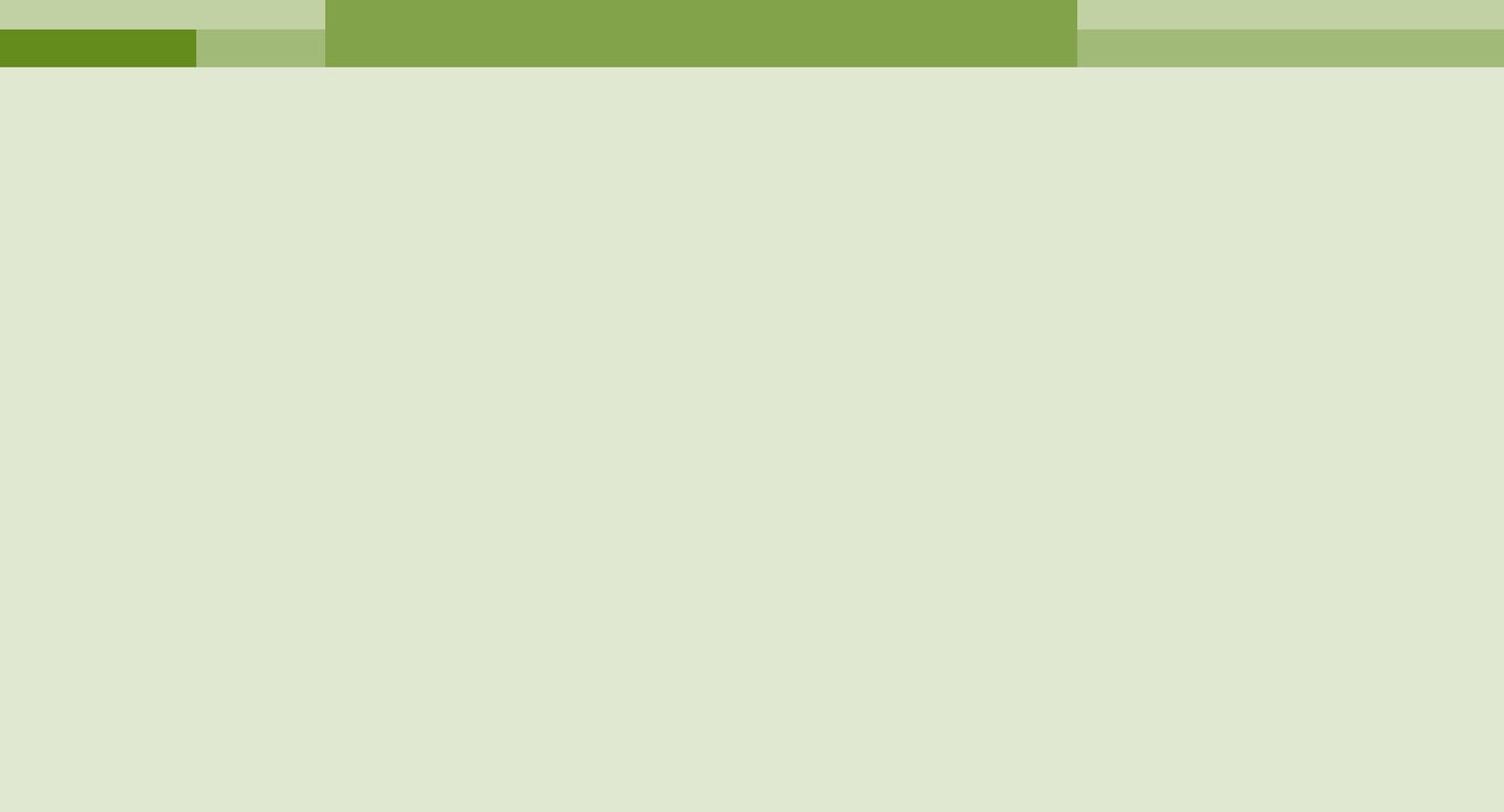
Pacientes aptos para tratamiento intensivo: Pacientes con una expectativa de vida mayor a dos años y con un estado funcional adecuado evaluado en forma objetiva, buena calidad de vida y sin comorbilidades o con comorbilidades bien controladas.

Pacientes no aptos para tratamiento intensivo: Paciente con una expectativa de vida mayor a dos años y/o con un estado funcional pobre evaluado en forma objetiva, mala calidad de vida y con comorbilidades significativas y/o mal controladas.

Revisión sistemática de la literatura: Es un tipo de investigación secundaria en la que se reúne toda la evidencia empírica que cumple con un conjunto de criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el fin de responder una pregunta específica de investigación. Utiliza métodos sistemáticos y explícitos, que se eligen con el fin de minimizar sesgos, aportando así resultados válidos y confiables sobre los que se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones (6).

Riesgo relativo o razón de riesgos: Es una medida de efecto, que compara el riesgo de que ocurra un evento determinado en un grupo expuesto, contra el riesgo de que ocurra el mismo evento en un grupo control. En el campo de la investigación del cáncer, el riesgo relativo se utiliza en estudios prospectivos, como estudios de cohortes y ensayos clínicos. Una razón de riesgo de uno significa que no hay diferencia entre dos grupos en términos de su riesgo de cáncer, en función de si estuvieron expuestos o no a una determinada sustancia o factor, o cómo respondieron a los dos tratamientos que se comparan. Una razón de riesgo mayor que uno o menor que uno generalmente significa que estar expuesto a una determinada sustancia o factor aumenta (RR mayor que uno) o disminuye (RR menor que uno) el riesgo del desenlace que se estudia, o que los tratamientos comparados no tienen los mismos efectos (5).

Risk of Bias Tool (en español “herramienta de riesgo de sesgo”): Es la herramienta propuesta por Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorios. El sesgo se evalúa como un juicio (alto, bajo o poco claro) para elementos individuales de cinco dominios (selección, desempeño, desgaste, reporte y otros) (7).



1. Introducción y marco conceptual

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia caracterizada por la proliferación y acumulación clonal de células B maduras, que típicamente co-expresan los antígenos de superficie CD5 – CD23, dentro de la sangre, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos (8). Esta patología es considerada el tipo de leucemia más común en personas adultas en países occidentales, y se considera una enfermedad de adultos mayores, con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años (9).

La tasa de incidencia en los Estados Unidos es de 6,75 casos por 100.000 personas año en los hombres y de 3,65 casos por 100.000 personas año en las mujeres (10). Para ese país, la LLC representa del 25 al 30% del total de casos de leucemia (11). A nivel mundial, empleando la información recopilada de 32 países entre los años 1990 y 2015, se ha estimado que del total de casos de cáncer, 61.000 muertes y 191.000 casos pueden ser atribuidos a la LLC (12).

Las fuentes de información disponibles para Colombia, no aportan datos concretos acerca de la frecuencia de esta patología en nuestra población. La estadística de GLOBOCAN, ofrece datos generales sobre la leucemia en Colombia, pero no aporta datos específicos para LLC (13). En cuanto a fuentes locales agregadas, se identificó el libro de la Cuenta de Alto Costo: “Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2018”, en el cual, para el período del 2 de enero del 2017 al 1º de enero de 2018, se presenta con detalle la información para leucemia linfocítica aguda (LLA), y en un capítulo final se presenta un dato de otras leucemias linfocíticas (que podrían corresponder a LLC), el cual para el período reportado tiene un registro de 1.408 casos prevalentes. Para este mismo periodo se reportan 2376 leucemias en la categoría de “Otras leucemias Mieloides”, de las cuales el 94.4% (n=2244) corresponden a Leucemia Mieloide Crónica. Lo cual sugiere que a diferencia de otras latitudes, en Colombia la LLC no es la leucemia crónica más frecuente (14).

El pronóstico de la enfermedad es heterogéneo. Cerca del 30% de los pacientes pueden tener un curso indolente, asociado a una supervivencia prolongada entre 10 a 20 años; mientras que, un grupo importante de pacientes presenta un curso clínico agresivo que los puede llevar a la muerte en los primeros 2 años. Generalmente, la fase final de la enfermedad puede ser altamente mórbida, por los efectos directos de la patología y por sus complicaciones. La mediana de supervivencia global (SG) de los pacientes con LLC ronda los 10 años (15).

En cuanto al tratamiento, se sabe que el grupo de pacientes con cuadros indolentes, se benefician de un tratamiento expectante, mientras que el otro grupo de pacientes, que cursa con cuadros agresivos con un alto riesgo de producir la muerte en los siguientes 24 meses posteriores al diagnóstico, requieren un manejo oportuno y adecuado que modifique el pronóstico, llevándolos a periodos de supervivencia libre de progresión entre 5 a 15 años (8, 16). En los últimos años se han aprobado, en el mundo y en el país, nuevos esquemas terapéuticos que han cambiado el panorama del tratamiento de la LLC. Teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad

predominantemente de adultos mayores, la selección de la terapia adecuada, debe tener en cuenta las condiciones particulares de cada paciente y su enfermedad, para encontrar un balance entre el riesgo y los beneficios del tratamiento.

Ante la problemática planteada, el grupo de expertos hematólogos de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), ha priorizado el desarrollo de una guía de práctica clínica (GPC) para esta patología, dado que se trata de una enfermedad de curso y pronóstico variable, con un alto potencial de heterogeneidad en el tratamiento, situación por la cual es deseable contar con un conjunto de recomendaciones basadas en evidencia, que ofrezcan una pauta para el manejo de esta patología en el contexto colombiano.

A continuación, a juicio del panel de expertos desarrollador de la guía se incluyeron una serie de aspectos de orden conceptual que son fundamentales para comprender y aplicar las recomendaciones que se formularon en esta guía.

1.1 Definición de leucemia linfocítica crónica

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un desorden de proliferación clonal de linfocitos B maduros, monomórficos pequeños, que co-expresan CD5 y CD23. Según la clasificación de la OMS de neoplasias hematológicas se diferencia del Linfoma Linfocítico de Célula pequeña (LLCP) únicamente por su manifestación leucémica. Por su naturaleza la LLC/LLCP es una enfermedad multicompartimental, con compromiso en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado, bazo y el anillo de Waldeyer (16-18). Es el tipo de leucemia más frecuente en adultos en los países occidentales; con una incidencia anual de 5 casos por 100.000 habitantes en Estados Unidos, que aumenta significativamente con la edad. En Colombia no tenemos información local detallada sobre la epidemiología de la enfermedad, sin embargo, la información de la Cuenta de Alto Costo en Colombia, consistentemente muestra una mayor prevalencia de Leucemia Mieloide Crónica que de LLC; para el 2019 se reportaron 1191 casos de Leucemia Linfocítica Aguda, 1047 casos de Leucemia Mieloide Aguda, 2376 casos de Leucemia Mieloide Crónica y 1483 de LLC (19). La enfermedad afecta predominantemente a los adultos mayores, hombres y de raza blanca (20). En su presentación clínica clásica, los pacientes cursan con linfocitosis persistente asintomática, adenopatías, hepatoesplenomegalia, falla medular e infecciones a repetición (21); sin embargo, esta es una enfermedad con heterogeneidad biológica y clínica, debido a la existencia de diferentes cambios genéticos en las células B, tales como mutaciones, deleciones y expresión de diferentes antígenos. Por esta razón, el curso clínico de la enfermedad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento varía considerablemente entre los sujetos (17, 22).

1.2 Diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica

La mayoría de los pacientes con LLC son asintomáticos y se diagnostican por el hallazgo incidental de linfocitosis en un hemograma rutinario, que puede estar acompañado por grados variables de anemia y trombocitopenia. En algunos casos los pacientes pueden presentar linfadenopatías, hepatoesplenomegalia sintomática, síntomas inespecíficos de anemia o infecciones recurrentes (16). Una baja proporción de casos cursará con síntomas constitucionales (pérdida de peso no explicada, sudoración o fiebre, conocidos como síntomas B), o serán diagnosticados por sus complicaciones más que por la manifestaciones directas de la enfermedad (infecciones, anemia hemolítica o cáncer secundario) (23).

Las guías del grupo de trabajo internacional sobre leucemia linfocítica crónica (iwCLL, por sus siglas en inglés) estipulan que el diagnóstico de LLC requiere:

- Linfocitosis persistente (al menos 3 meses), mayor a $5 \times 10^9/L$ en sangre periférica.
- La presencia de una citopenia causada por un infiltrado típico en médula ósea establece el diagnóstico de LLC, independiente del número de linfocitos circulantes o de la afectación ganglionar existente.
- Confirmación de la clonalidad de los linfocitos B demostrada mediante citometría de flujo. Las células de la LLC co-expresan el antígeno de superficie CD5 con los antígenos propios de linfocitos B como CD19, CD20 y CD23. Los niveles de las inmunoglobulinas de superficie, CD20 y CD79b son característicamente bajos comparados con los encontrados en las células B normales u otros síndromes linfoproliferativos. Un estudio reciente, ha confirmado que un panel de CD19, CD5, CD20, CD23, κ y λ son suficientes para establecer el diagnóstico. En casos dudosos, marcadores como CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10, o ROR1 pueden ayudar a definir el diagnóstico (16).

Las células neoplásicas son característicamente linfocitos maduros de pequeño tamaño, con baja relación núcleo/citoplasma, núcleo denso de cromatina condensada, sin nucleolo prominente (24). Las sombras de Gümprrecht o células manchadas, con detritos celulares formados, observados en el extendido de sangre periférica, son una manifestación de la fragilidad de los linfocitos y son características de la LLC. Estas células típicas pueden estar mezcladas con células más grandes y atípicas hendidas, o prolinfocitos, que no deben superar el 55%; un porcentaje mayor hace el diagnóstico de **Leucemia Prolinfocítica (LPL)**. En conclusión, para el diagnóstico de LLC se requiere de: historia clínica, examen físico, hemograma completo con recuento diferencial, inmunofenotipo de linfocitos en sangre periférica mediante citometría de flujo y frotis de sangre periférica (16).

Algunos pacientes pueden presentar una linfocitosis absoluta menor de $5 \times 10^9/L$ en sangre periférica; en ausencia de adenopatías u organomegalias, citopenias o síntomas constitucionales, estos hallazgos definen una **Linfocitosis B Monoclonal**; 1 a 2% de ellas por año pueden progresar a LLC (25).

El Linfoma **Linfocítico de Célula Pequeña (LLCP)** se caracteriza por la presencia de linfadenopatías y/o esplenomegalia, con menos de $5 \times 10^9/L$ en sangre periférica. Para el diagnóstico se requiere la biopsia de una adenopatía (26).

Al momento del diagnóstico los siguientes estudios son esenciales (27):

- Hemograma completo con revisión del frotis de sangre periférica o láminas de patología de ganglio o médula ósea.
- Citometría de flujo en sangre periférica (no se requiere estudio de médula ósea) con los siguientes marcadores: CD19, CD5, CD20, CD23, k y λ (16).
- Estudios para distinguir LLC de Linfoma del Manto: Ciclina D1, *FISH* para t (11;14), CD200.
- No es necesario realizar biopsia de ganglio si se hace diagnóstico en sangre periférica.
- Para LLCP se requiere de una biopsia excisional con inmunohistoquímica para CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, ciclina D1. No se recomienda el uso rutinario de biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF) o trucut para diagnóstico de linfomas. En el caso de ganglios que no están fácilmente disponibles, debe ser combinada con citometría de flujo o inmunohistoquímica. El inmunofenotipo típico es: CD5+, CD23+, C43+/-, CD10-, CD19+, CD20dim, ciclina D1- (18).

Existen otras pruebas útiles para establecer el **pronóstico de la enfermedad y guiar la toma de decisiones terapéuticas**. En general se recomienda realizar estos estudios cuando el paciente tiene indicación de tratamiento, ya que es el momento en que estos resultados inciden en la conducta; si un paciente es candidato a permanecer en observación, esta conducta no cambiará por los hallazgos en estos estudios, ya que en general, estos predicen la respuesta a la terapia y no el tiempo de progresión de la enfermedad. Esto es especialmente cierto en los pacientes completamente asintomáticos. El médico tratante debe sostener una conversación con el paciente sobre la utilidad de los marcadores y el momento de tomarlos, haciendo énfasis en que serán tomados tan pronto la condición clínica cambie y se considerará la necesidad de iniciar tratamiento. Además, se deben considerar las preferencias de los pacientes al respecto. Los estudios son:

- Hibridación fluorescente in situ (*FISH*) para deleciones del brazo largo del cromosoma 13 [del(13q)] y del cromosoma 11 [del(11q), trisomías del cromosoma 12 (+12) y deleciones en el brazo corto del cromosoma 17 [del(17p)].
- Secuenciación TP53.
- Análisis molecular para determinar el estatus mutacional de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (28, 29).
- Cariotipo convencional con bandeó.

En el caso específico de la del(17p), es inusual encontrarla al momento del diagnóstico (3-6 %), su presencia aumenta en la medida en que la enfermedad progresa; al momento del tratamiento está presente entre el 10 y el 15 % de pacientes y en la recaída o pacientes refractarios alcanza entre un 20 y un 40 %. Por lo tanto este estudio se debe solicitar en cada línea de tratamiento, ya que su presencia cambia

en forma definitiva las opciones terapéuticas (30). Por su parte, la mutación de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas IGHV no presenta modificaciones a lo largo del curso de la enfermedad y se determina una única vez.

De acuerdo con las circunstancias clínicas, se pueden requerir algunos estudios complementarios:

- Determinación de inmunoglobulinas (en pacientes con infecciones a repetición) (31, 32).
- Recuento de reticulocitos, LDH, bilirrubinas, coombs directo (en sospecha de anemia hemolítica autoinmune).
- B2 microglobulina.
- Ácido úrico.
- Biopsia de médula ósea para pacientes con cuadro compatible con LLC.
- Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cuello, tórax y abdomen.
- Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía computarizada (PET-CT) si se sospecha transformación para guiar la biopsia (33).

Las siguientes son pruebas necesarias **antes de iniciar tratamiento:**

- Hepatitis B y C
- HIV
- PCR para SARS-CoV2
- Ecocardiograma
- Función renal
- Prueba de embarazo para mujeres en edad reproductiva

1.3 Sistemas de estadificación disponibles para la LLC

Para definir el estadio clínico de la enfermedad, desde el año 1975 en Norte América se desarrolló el sistema de estadificación Rai y seis años después, en 1981 en Europa se describió el sistema de estadificación Binet (21). Ambos continúan siendo ampliamente utilizados en la práctica clínica, gracias a la facilidad en la aplicación e interpretación, por ser económicos y por requerir únicamente de pruebas sencillas y asequibles como lo son el examen físico y las pruebas de laboratorio (34). Aunque no son sistemas desarrollados para establecer el pronóstico, siguen siendo útiles para identificar qué pacientes requieren tratamiento.

Originalmente el sistema Rai estadificaba la enfermedad en cinco grupos desde el estadio 0 al IV. En el año 1985 se propuso una modificación que cambió los cinco grupos de riesgo por tres. En la tabla a continuación, se muestra la clasificación original con su respectiva modificación. Para la estadificación de Binet, se tiene en cuenta el número de áreas linfoides con linfadenopatías, las visceromegalias y las citopenias, también identifica tres subgrupos, identificados con las letras A, B y C.

Cabe resaltar que la identificación de linfadenopatías bilateral en axilas y región inguinal se considera como una sola área (16).

Sistema de estadificación Rai

ESTADIFICACIÓN ORIGINAL	ESTADIFICACIÓN MODIFICADA
Estadío 0: Linfocitosis de células leucémicas mayor al 30 % en sangre y/o en médula ósea	Bajo riesgo
Estadío I: linfocitosis en sangre periférica más linfadenopatías	Riesgo intermedio
Estadío II: visceromegalia hepática y/o esplénica con o sin linfadenopatías palpables.	
Estadío III: anemia relacionada con la LLC definida como hemoglobina menor a 11 g/dL	Alto riesgo
Estadío IV: trombocitopenia establecida por recuento plaquetario menor a 100.000/ μ l	

Sistema de estadificación Binet

- Estadío A: hemoglobina mayor o igual a 10 g/dL, recuento plaquetario mayor o igual a 100.000/ μ l y hasta dos áreas linfoides comprometidas [Cuello, axilas, ingles, esplenomegalia, hepatomegalia].
- Estadío B: hemoglobina mayor o igual a 10 g/dL, recuento plaquetario mayor o igual a 100.000/ μ l y tres o más áreas linfoides comprometidas [Cuello, axilas, ingles, esplenomegalia, hepatomegalia].
- Estadío C: hemoglobina menor a 10 g/dL y/o recuento plaquetario menor a 100.000/ μ l

1.4 Consideraciones para indicar manejo expectante o tratamiento farmacológico de la LLC

La decisión sobre adoptar una conducta expectante o iniciar tratamiento está basada en los hallazgos clínicos dados por la sintomatología, los recuentos celulares en sangre periférica y el examen físico, que permiten clasificar al paciente según las clasificaciones Binet y Rai. Los pacientes con Rai o y/o Binet A tienen una supervivencia media cercana a 10 años, sin ninguna afectación de su calidad de vida, por lo cual el riesgo de cualquier tratamiento supera el beneficio (35). Múltiples ensayos clínicos y un metanálisis han demostrado que el uso temprano de tratamiento en estos pacientes no prolonga la supervivencia. Aún más, un estudio demostró un aumento en segundas neoplasias en los pacientes tratados tempranamente (36-39).

Los pacientes en manejo expectante deben ser evaluados tres o cuatro veces al año para vigilar la progresión de la enfermedad. Al momento del diagnóstico se debe establecer una conversación franca con el paciente sobre la importancia del seguimiento aún si no se requiere manejo farmacológico, la expectativa de progresión y las perspectivas del tratamiento. Los médicos deben explicarle al paciente que mantenerlo en observación y control (“watch and wait”) también es una forma de tratamiento y debe estar atento a la ansiedad que esta decisión puede generar en cada individuo particular. Los pacientes con estadíos B o C y riesgo intermedio o alto deben iniciar tratamiento (27).

Estadíos tempranos con indicación de tratamiento:

Los pacientes en estadíos tempranos, tienen indicación de tratamiento si presentan alguna de las siguientes:

- Desarrollo de falla medular definida como la aparición o empeoramiento de anemia (hemoglobina menor a 10 g/dL) y/o trombocitopenia (plaquetas menores a 100.000/ μ l).
- Esplenomegalia masiva mayor de 6 cm por debajo del margen costal izquierdo, o que esta sea progresiva o sintomática.
- Adenomegalias de más de 10 cm en su diámetro mayor, o que estos sean progresivos o sintomáticos.
- Linfocitosis progresiva definida por un aumento del 50 % del recuento de linfocitos en dos meses o un tiempo de duplicación del recuento de linfocitos menor a seis meses. En los pacientes con menos de 30x10⁹/L linfocitos al diagnóstico, el tiempo de duplicación no se debería usar como parámetro único para iniciar tratamiento.
- Complicaciones autoinmunes como anemia o trombocitopenia con mala respuesta a los corticoides
- Síntomas constitucionales definidos por la presencia de al menos uno de los siguientes:
 - Pérdida de peso involuntaria \geq 10 % en los seis meses previos.
 - Fatiga significativa definida como la incapacidad de trabajar o realizar actividades diarias o puntuación de dos o más puntos en la escala que mide el estado funcional en pacientes con cáncer desarrollada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
 - Fiebre \geq 38°C por dos o más semanas sin evidencia de infección.
 - Sudoración nocturna por un mes o más sin evidencia de infección.

1.5 Factores pronósticos y clasificaciones del pronóstico de la LLC

Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad en el curso clínico de los pacientes con LLC es muy importante identificar marcadores tumorales y alteraciones genéticas que permitan definir el pronóstico de un paciente particular para poder ofrecer una consejería en el momento del diagnóstico y tomar decisiones individualizadas de tratamiento. Se han descrito diferentes marcadores que se relacionan con el tiempo

de supervivencia, la agresividad de la neoplasia, la menor respuesta al tratamiento y mayor riesgo de complicaciones (40).

Con una muestra sérica se puede medir la cantidad de la proteína β 2-microglobulina (B2M), la cual al elevarse por encima de 3.5 mg/L es un predictor de mal pronóstico por carga tumoral elevada y estadio clínico avanzado, sin embargo, se debe tener en cuenta que su elevación no es exclusiva de la LLC, también puede elevarse por otros procesos neoplásicos, o en trastornos inflamatorios o infecciosos.

Cuando los marcadores de la membrana de los linfocitos leucémicos CD38 y CD49d se encuentran expresados en el 30% o más, se asocian a mal pronóstico por disminuir la supervivencia. De igual forma, al determinar la expresión del 20% o más de ZAP70, también se relaciona con mal pronóstico, ya que usualmente se asocia con IGHV no mutado. Sin embargo, la asociación no es absoluta y se han reportado casos discordantes. Al estar presente la ZAP70, incrementa la transducción de señales que contribuyen a una evolución más agresiva de la LLC. De forma similar, CD23 se asocia con infiltración difusa de la médula ósea, alta carga tumoral y cortos tiempos de duplicación de linfocitos B neoplásicos (22). El CD49d ha sido descrito recientemente como un marcador de mal pronóstico más robusto que ZAP-70 y el CD38 (41).

El estado mutacional de los genes de la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV) es otro de los predictores pronósticos de LLC. Los pacientes con linfocitos B neoplásicos con mutaciones en las IGHV tienen una mayor variabilidad en el sitio de unión de los antígenos, como en condiciones fisiológicas y suelen tener un mejor pronóstico, con una supervivencia prolongada de más de 20 años. Por el contrario, los pacientes cuyos linfocitos B neoplásicos no presentan mutaciones en la IGHV tendrán un peor pronóstico, con supervivencia de aproximadamente ocho años y caracterizados por su pobre respuesta al tratamiento con análogos de las purinas (28, 42).

La técnica de *FISH*, permite detectar alteraciones citogenéticas que se repiten con frecuencia en pacientes con LLC. Las más frecuentes son del(13q): 55%, del(11q): 18%, trisomía 12: 16%, del(17p): 7% y del(6q): 7% (43). De especial interés son las del(17p). En este sitio se localiza el gen supresor de tumores (TP53) por lo cual la presencia de ambos se encuentra íntimamente ligada, sin embargo, hasta el 50% de los pacientes con mutación TP53 pueden no tener del(17p) (44). Las células con del(17p) y/o mutación TP53 responden mal a quimio-inmunoterapia. La supervivencia libre de enfermedad (SLP) y global (SG) en pacientes con del(17p) y con mutaciones TP53 sin del(17p) detectadas por secuenciación son similares, por lo tanto, al momento de tomar decisiones se deben practicar las dos determinaciones. Teniendo en cuenta que durante el curso de la enfermedad se puede adquirir esa anomalía citogenética, se recomienda realizar este análisis antes de cada línea de tratamiento (30).

En un 15 % de los pacientes con LLC se identifican mutaciones en el brazo largo del cromosoma 11 (11q), donde también se ubica el gen de la ataxia telangiectasia mutado

(ATM); este también se asocia con disminución en la supervivencia, a un curso clínico de la enfermedad más agresivo y por la imposibilidad del TP53 y ATM de desarrollar sus funciones fisiológicas antitumorales, de control de la división celular y de reparación del ADN (45).

La trisomía en el cromosoma 12 se relaciona con mayor frecuencia de transformación (Síndrome de Richter) y segundas neoplasias. La del(13q), es la alteración más frecuente, y, al contrario, se asocia a buen pronóstico debido a que se encuentran frecuentemente en linfocitos B con mutaciones en la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV).

Por la baja tasa mitótica de las células de LLC, el rendimiento del cariotipo no es el ideal y por lo tanto, ha sido reemplazado en parte por el *FISH*; sin embargo, se debe seguir practicando de forma rutinaria, ya que la demostración de un cariotipo complejo (>3 a 5 alteraciones) se asocia con un peor pronóstico (46).

Más recientemente, nuevas mutaciones genómicas se han puesto de manifiesto con la secuenciación de nueva generación; sin embargo, su disponibilidad en la práctica clínica en el país es limitada. Las mutaciones en el gen NOTCH1 implicados en la vía del Notch, que además se acompañan de trisomía 12, y mutaciones del gen SF3B1 involucrado en la maquinaria del espliceosoma, se asocian con menor tiempo desde el diagnóstico hasta la necesidad de tratamiento, menor SLP y mayor riesgo de transformación a linfoma difuso de células grandes (22, 42).

A continuación, se presenta una tabla que resume los diferentes factores que se han asociado con el pronóstico de LLC.

BUEN PRONÓSTICO	MAL PRONÓSTICO
Cariotipo normal	β2-microglobulina
	Timidina quinasa
	del(11q)
	del(17p)
del(13q)	Trisomía en el cromosoma 12
	Mutación TP53
	Mutación ATM
	CD38
	CD49d
	ZAP-70
	CD23
Mutación de los genes de la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas	Ausencia de mutación de los genes de la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas
	Mutación NOTCH1
	Mutación SF3B1
	Anemia hemolítica autoinmune
	Trombocitopenia autoinmune

A lo largo de los años se han desarrollado múltiples escalas pronósticas (16, 17, 18); por su fácil aplicación y la inclusión de marcadores genéticos de relevancia actual, el panel considera que el CLL-IPI es una buena alternativa para los pacientes colombianos:

Índice pronóstico internacional para la leucemia linfocítica crónica (CLL-IPI)

Se desarrolló en el año 2016 para clasificar el pronóstico de la LLC, a partir del estudio de aproximadamente 28 variables en 3500 pacientes en varios ensayos clínicos. Se escogieron cinco factores pronósticos que intergran variables clínicas como la edad y estadios de Rai/BINET con hallazgos de laboratorio (B2M, Hb y Plaquetas) con alteraciones genéticas (IGHV, p53/17p), a los que se les asigna una puntuación para clasificar a los pacientes en cuatro categorías, de bajo riesgo hasta muy alto riesgo. Este índice permite estimar la supervivencia global a 5 años (42, 47). La siguiente tabla muestra los 5 criterios y su puntuación.

Índice pronóstico CLL-IPI	
CRITERIO	PUNTUACIÓN
Edad	
≤65 años	0
>65 años	1
Estadio	
Rai 0/Binet A	0
Rai I-IV/Binet B-C	1
β2-microglobulina	
≤3.5 mg/L	0
>3.5 mg/L	2
Genes de la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV)	
Mutados	0
No mutados	2
TP53	
Sin anormalidades	0
Deleción y/o mutación	4

- 0 – 1 puntos: bajo riesgo – 93.2 % supervivencia a 5 años
- 2 – 3 puntos: riesgo intermedio – 79.3 % supervivencia a 5 años
- 4 – 6 puntos: alto riesgo – 63.3 % supervivencia a 5 años
- 7 – 10 puntos: muy alto riesgo – 23.3 % supervivencia a 5 años

1.6 Definición de la capacidad funcional en pacientes con LLC

Determinar si un paciente es apto o no para un tratamiento intensivo es clave en LLC, que es una enfermedad principalmente de adultos mayores (edad media al diagnóstico: 70 años) (48). La decisión en la primera línea puede ser un tratamiento altamente intensivo, pero de duración limitada o un tratamiento menos tóxico de

duración indefinida. Más allá de la edad es importante definir la expectativa de vida, ya que un paciente con menos de dos años de expectativa de vida debería ser tratado con una intención puramente paliativa, mientras que en un paciente con una mayor expectativa los tratamientos deben estar destinados a prolongar la supervivencia libre de enfermedad (49).

De acuerdo con lo anterior, la edad no puede ser el único criterio para definir el estado funcional de un paciente y predecir la mortalidad asociada. Los expertos coinciden en evaluar el paciente en tres esferas:

1. Evaluación geriátrica y del estado funcional:

En instituciones donde está disponible, la evaluación por un geriatra podría ser de mucha utilidad. En casos en que no sea posible, se pueden utilizar las siguientes escalas fácilmente disponibles:

- Actividades de la vida diaria (50).
- Instrumento de actividades de la vida diaria (IADL) (51).
- Estado funcional ECOG (52).

2. Comorbilidades:

- Escala de valoración acumulativa de enfermedades en población geriátrica (CIRS-G) (53).
- Índice de Comorbilidad de Charlson (54).
- Evaluación de comorbilidades para adultos (55).

3. Calidad de vida:

- Escala de la Organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC) (56).
- Evaluación funcional de terapia antineoplásica general (FACT-G) (57):

Con base en estos criterios, los diferentes grupos proponen clasificar los pacientes en dos grupos:

1. **Paciente apto para tratamiento intensivo:** Paciente con una expectativa de vida mayor a dos años y con un estado funcional adecuado evaluado en forma objetiva, buena calidad de vida y sin comorbilidades o con comorbilidades bien controladas.
2. **Paciente NO apto para tratamiento intensivo:** Paciente con una expectativa de vida menor a dos años y/o con un estado funcional pobre evaluado en forma objetiva, mala calidad de vida y con comorbilidades significativas y/o mal controladas.

1.7 Factores que se deben tener en cuenta para el inicio del tratamiento

Factores dependientes del paciente:

- Edad
- Estado funcional

- Comorbilidades
- Expectativas, metas y estilo de vida del paciente.

Dependientes de la enfermedad

- Estado mutacional IGHV
- Citogenética y *FISH*
- Mutaciones somáticas

Factores de mal pronóstico

- Edad avanzada al diagnóstico
- Tiempo de duplicación corto
- Infiltración difusa de la médula ósea
- LDH elevada
- ZAP-70 >20 %, CD38 >30 % y/o CD49d >30 %
- IGHV no mutadas
- Mutaciones en NOTCH1 o SF3B1
- Expresión de Micro-RNAs (bajo miR-150 o miR155 alto)

Factores predictores de mala respuesta a quimioinmunoterapia

- Edad avanzada al diagnóstico y comorbilidades
- Sexo masculino
- Del(17p) por *FISH*/Mutación P53
- IGHV no mutadas
- Mutaciones en NOTCH1 o SF3B1
- Cariotipo complejo

1.8 Clasificación de la respuesta después del tratamiento

El seguimiento para valorar la respuesta al tratamiento se realiza por medio de la historia clínica, el examen físico y la evaluación de recuento sanguíneo (16). El estudio de médula ósea para evaluar la respuesta en LLC no se utiliza de rutina por fuera de los estudios clínicos; la respuesta en sangre periférica refleja en casi todos los casos la respuesta en la médula ósea.

El Grupo de Trabajo Internacional en Leucemia Linfocítica Crónica (iwCLL por sus siglas en inglés) propone evaluar dos grupos de parámetros, uno que mide la carga tumoral y los síntomas constitucionales, y otro que evalúa el sistema hematopoyético. Para las terapias finitas se sugiere realizar la evaluación de la respuesta al menos dos meses después de terminar la terapia. Para las terapias con intención de ser indefinidas, se sugiere evaluar dos meses después de la mejor respuesta clínica (16).

Parámetro	Remisión Completa	Remisión Parcial*	Enfermedad en Progresión	Enfermedad Estable
Ganglios	Ninguno ≥ 1.5 cms	Disminución $\geq 50\%$ del tamaño inicial	Aumento $\geq 50\%$ del tamaño inicial o la respuesta anterior.	Sin cambios que cumplan criterios de RC, RP o EP
Tamaño del bazo y/o hígado	Bazo < 13 cms; hígado normal	Disminución $\geq 50\%$ del tamaño inicial	Aumento $\geq 50\%$ del tamaño inicial o la respuesta anterior.	Sin cambios que cumplan criterios de RC, RP o EP
Síntomas Constitucionales	No	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Recuento de linfocitos circulantes	Normales	Disminución $\geq 50\%$ del basal	Aumento $\geq 50\%$ del basal	Sin cambios que cumplan criterios de RC, RP o EP
Recuento plaquetario	$\geq 100 \times 10^9/L$	$\geq 100 \times 10^9/L$ o aumento $\geq 50\%$ del basal	Disminución $\geq 50\%$ del recuento basal (sin otra causa)	Sin cambios que cumplan criterios de RC, RP o EP
Hemoglobina	≥ 11 g/dL (Sin transfusión ni uso de eritropoyetina)	≥ 11 g/dL o aumento $\geq 50\%$ del basal	Disminución > 2 gr/dL del recuento basal (sin otra causa)	Aumento < 11 g/dL o $< 50\%$ del basal. < 2 gr/dL
Médula Ósea	Normocelular, sin células de LLC, sin nódulos linfoides.	Células de LLC, nódulos linfoides, o no realizada.	Aumento $\geq 50\%$ de las células de LLC con respecto a la biopsia anterior.	Sin cambio

*** Remisión parcial (RP):**

Debe cumplir al menos dos de los criterios del grupo A y un criterio del grupo B para considerarse en remisión parcial.

Grupo A: Criterios que estiman la carga tumoral

- Disminución del 50% o más de los linfocitos en sangre con respecto a los existentes antes del tratamiento
- Disminución del 50% o más del tamaño de los nódulos linfáticos
- Disminución del 50% o más del crecimiento del bazo
- Disminución del 50% o más del crecimiento del hígado
- Ningún síntoma constitucional

Grupo B: Criterios que reflejan la función de la médula ósea

- Conteo de plaquetas mayor a $100.000/\mu L$ o aumento del 50% con respecto a los niveles basales
- Hemoglobina mayor a 11g/dL o aumento del 50% con respecto a los niveles basales sin transfusión de glóbulos rojos o eritropoyetina.

Enfermedad Residual Medible (ERM):

Lograr remisión completa (RC) se ha relacionado con desenlaces superiores y por lo tanto hasta ahora ha sido la meta terapéutica; sin embargo, la RC no es la erradicación de la enfermedad. La medición de la enfermedad residual después de la RC (llamada usualmente Enfermedad Mínima Residual: ERM) es posible hoy en día con la disponibilidad de métodos que permiten detectar niveles muy bajos de enfermedad en sangre periférica y en médula ósea. Múltiples estudios, en diferentes escenarios terapéuticos han mostrado una relación entre la profundidad de la respuesta y los desenlaces más importantes como SLP y SG (58-69).

Sin embargo, la ERM no hace parte de la práctica clínica actual, ya que por el momento no permite tomar decisiones sobre la suspensión o ajuste de la terapia, pero con valor pronóstico en cuanto a SLP y SG. En el futuro esta será de vital importancia, en especial en las terapias de duración fija, en que se espera que se alcancen respuestas más profundas en un mayor porcentaje de pacientes (70). El país debe prepararse para esta etapa en que la ERM tomará mayor relevancia clínica dado que hay varios ensayos que están adaptando o guiando tratamientos a la obtención de ERM negativa. En los centros donde sea posible, se deben usar técnicas bien estandarizadas; actualmente la citometría de flujo y la RQ-PCR (“*real-time quantitative polymerase chain reaction*”) son las técnicas validadas para este fin. La citometría de flujo tiene la ventaja de su amplia disponibilidad, mientras que la RQ-PCR requiere una muestra previa al tratamiento para determinar la secuencia específica que se debe evaluar para el paciente. La sensibilidad mínima recomendada es 10^{-4} , ya que es la que ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en pacientes tratados en primera línea (61, 64, 65, 68, 69, 71).

La LLC es una enfermedad multicompartimental, por lo tanto, la medición puede ser discordante en diferentes localizaciones (sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos). La concordancia entre médula ósea y sangre periférica puede ser hasta del 85%, siendo mayor en pacientes en tratamiento con nuevas terapias dirigidas como inhibidores del BCL2 (BCL2i) o combinación de inhibidores tirosina quinasa de Bruton (BTKi) con BCL2i; la concordancia puede variar según el momento de la medición, se requieren más estudios específicos en este campo para definir una recomendación con las terapias actuales; sin embargo, una recomendación práctica, si se va a hacer ERM sería realizar la primera determinación en SP y si esta es negativa realizar entonces en médula ósea. En una publicación muy reciente, un grupo de expertos recomienda usar el término Enfermedad Residual Medible (ERM) y propone una nomenclatura para cada tipo de respuesta (72). Las principales recomendaciones del consenso, que esta guía acoge, son:

- Solo se deben usar ensayos validados.
- El reporte debe realizarse de forma armonizada. Los centros que realicen las pruebas deben estar certificados interna y externamente para cumplimiento de calidad.
- La ERM debe ser evaluada tanto en médula ósea como en sangre periférica. Si el estudio de SP no muestra enfermedad residual, esto se debe confirmar en médula

ósea. En especial, si con la determinación se pretende orientar una decisión terapéutica.

- Para terapias de duración definida, al menos se debe realizar una medición dos meses después de terminar el tratamiento. Para terapias indefinidas, se debe medir cuando se haya alcanzado la mejor respuesta.
- En la práctica clínica la evaluación óptima de la respuesta depende del estatus de cada paciente, el tipo y objetivo del tratamiento. La medición de ERM se recomienda para informar el pronóstico y la calidad de la respuesta. Posiblemente pueda ser utilizada en el futuro para identificar candidatos para estrategias terapéuticas orientadas por ERM.
- La medición “seriada” de la ERM no está recomendada en la práctica clínica rutinaria. Su medición no tiene impacto actualmente en las decisiones terapéuticas (72).

1.9 Indicaciones de trasplante en LLC

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (allo-HSCT) es la única alternativa terapéutica con potencial curativo que además, ofrece remisión clínica a largo plazo y disminuye la incidencia de recaídas con el tiempo en comparación con el trasplante autólogo de células madre y otras opciones de tratamiento (30, 73, 74). Por lo tanto, desde el año 2007, la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT, por sus siglas en inglés) (73) determinó que el allo-HSCT se debía considerar en pacientes jóvenes, con capacidad funcional adecuada y con LLC de alto riesgo, definido por (75-77):

- Deleción 17p y/o mutación TP53
- Cariotipo complejo
- Refractarios al tratamiento con análogos de purina
- Recaída dentro de los 12 meses después de haber recibido tratamiento con análogos de purina
- Recaída dentro de los 24 meses después de haber logrado respuesta con terapia combinada con análogos de purina o después de un trasplante autólogo.

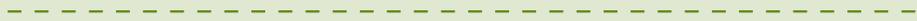
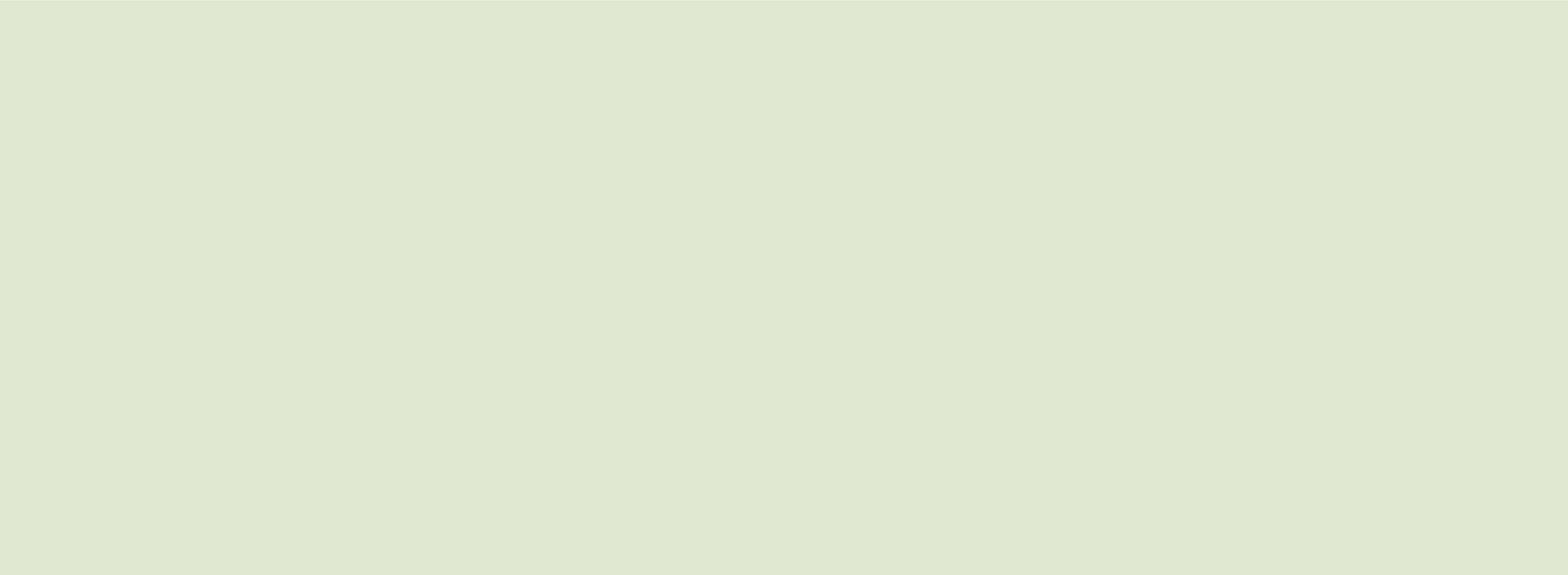
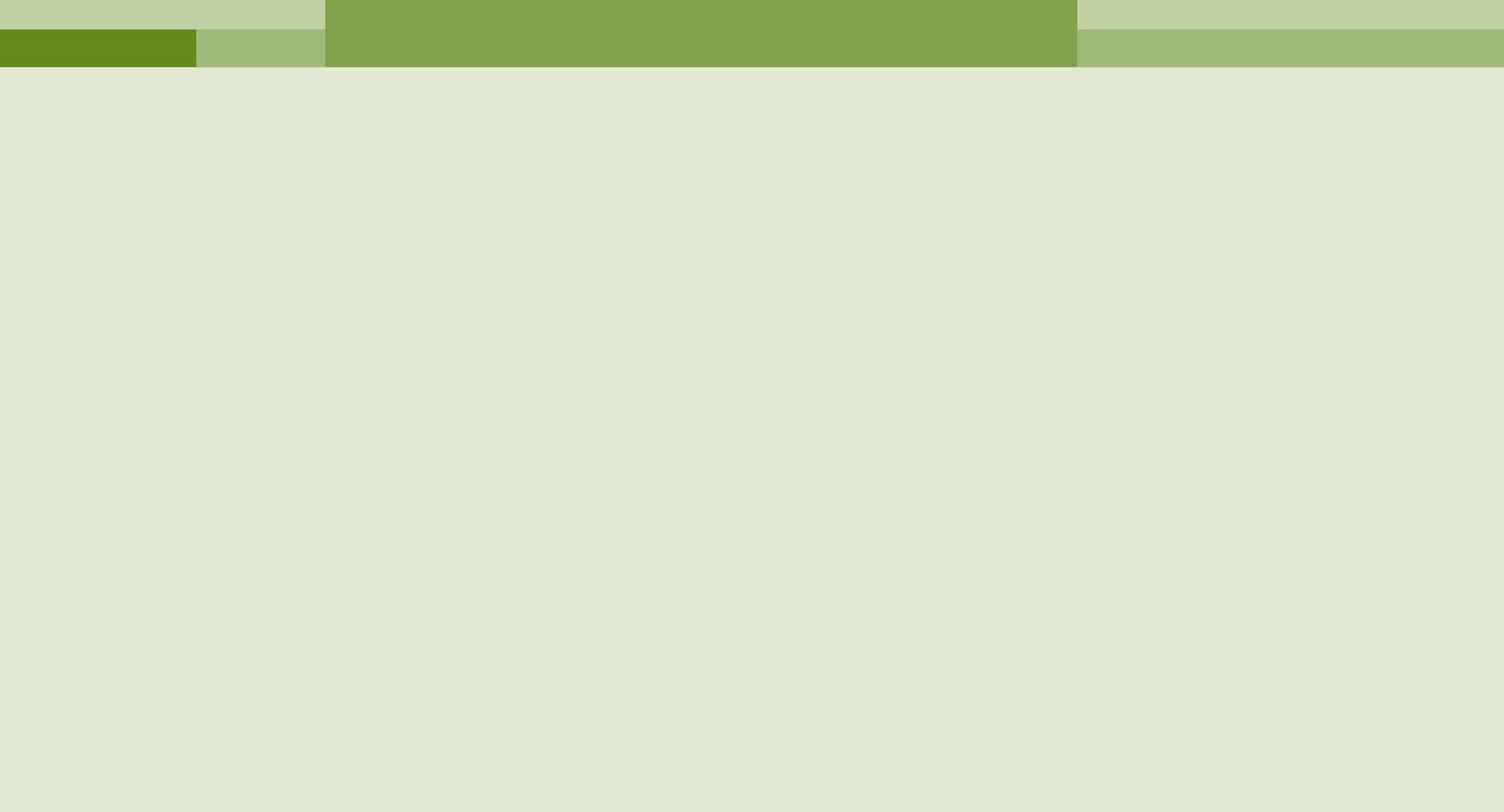
Sin embargo, existen algunas limitaciones para la indicación de trasplante como la edad, la presencia de comorbilidades y la disponibilidad de donante (74). Adicionalmente, el número de pacientes con indicación para allo-HSCT en la actualidad ha disminuido, desde la aparición de opciones terapéuticas como los nuevos inhibidores del receptor de células B (BCRi) como ibrutinib e idelalisib y el BCL2i (venetoclax), debido a su alta efectividad, buena respuesta al tratamiento, mejor tolerabilidad y menor mortalidad (76).

Por lo tanto, la EBMT y la iniciativa europea de investigación en LLC (ERIC, por sus siglas en inglés), proponen que los pacientes con LLC de alto riesgo con progresión de la enfermedad o con enfermedad refractaria o en recaída, deben ser manejados con

las nuevas terapias farmacológicas (BCRi/anti-BCL2) para controlar la enfermedad y considerar el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) de acuerdo a la respuesta a estos y a condiciones y características propias de cada individuo de la siguiente manera (30, 74, 75, 77):

- **Respuesta al tratamiento (BCRi/anti-BCL2):**
 - a. Continuar con igual tratamiento y diferir el trasplante si el paciente tiene marcadores pronósticos de bajo riesgo, inadecuada capacidad funcional, ≥ 70 años, comorbilidades severas, donante haploidéntico o con disparidades HLA y si el paciente prefiere este tratamiento.
 - b. Realizar allo-HSCT si hay presencia de citogenética de alto riesgo dada por mutación TP53, del(17p) o del(11q), adecuada capacidad funcional (“Fit”), < 70 años, sin comorbilidades o leves, donante compatible disponible y si el paciente prefiere este tratamiento.

- **Sin respuesta al tratamiento (BCRi/BCL2):**
 - a. Realizar allo-HSCT si hay presencia de citogenética de alto riesgo dada por mutación TP53, del(17p) o del(11q), adecuada capacidad funcional (“Fit”), < 70 años, sin comorbilidades o leves, donante compatible disponible y si el paciente prefiere este tratamiento.
 - b. Indicar un BCRi alternativo.



2. Alcance y objetivos

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo general

Desarrollar una guía de práctica clínica que incluya un conjunto de recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en pacientes con edad mayor o igual a 18 años, ya sean casos nuevos o pacientes en recaída de la enfermedad.

2.1.2 Objetivos específicos

- Desarrollar recomendaciones para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC considerados de muy alto riesgo biológico, por del(17p) y/o mutación TP53, aptos para tratamiento intensivo.
- Desarrollar recomendaciones para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC considerados de muy alto riesgo biológico, por del(17p) y/o mutación TP53, no aptos para tratamiento intensivo.
- Desarrollar recomendaciones para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, con mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) y sin del(11q).
- Desarrollar recomendaciones para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, con mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) y sin del(11q).
- Desarrollar recomendaciones para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53 y sin mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV), o con del(11q).
- Desarrollar recomendaciones para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53 y sin mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV), o con del(11q).
- Desarrollar recomendaciones para el tratamiento de pacientes con LLC aptos y no aptos para tratamiento intensivo, refractarios al tratamiento o en primera recaída.
- Generar indicadores de implementación de la guía y su impacto en la salud pública.

2.2 Alcance

La guía está dirigida al personal clínico asistencial especializado que brinda tratamiento a los pacientes con diagnóstico de LLC, en el contexto del SGSSS colombiano. Incluye a los siguientes profesionales potenciales: Hematólogos y Hematólogos-oncólogos. También está dirigida a los centros asistenciales que brindan cuidado a los pacientes con diagnóstico de LLC y a quienes toman decisiones administrativas, tanto en el medio hospitalario como en las aseguradoras, pagadores del gasto en la salud y en la generación de políticas de salud. Finalmente, las recomendaciones pueden ser de interés para pacientes con LLC, sus familiares y cuidadores.

Se considera pertinente aclarar que la guía ofrecerá recomendaciones específicas frente a las preguntas definidas, y excede el alcance de esta, definir las competencias profesionales del equipo involucrado en el manejo de esta patología.

2.2.1 Población diana

La guía está dirigida a la población de pacientes con edad mayor o igual a 18 años, con diagnóstico de LLC, ya sean casos nuevos o pacientes en recaída de la enfermedad.

2.2.2 Ámbito asistencial

Esta guía establece recomendaciones que pueden ser utilizadas en los centros especializados con capacidad técnica y humana para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LLC, en el contexto del SGSSS colombiano.

La factibilidad de la puesta en práctica de la recomendación guarda relación con los recursos disponibles, el grado de complejidad en que se realiza la atención y las competencias que el equipo de salud que realiza la atención deberá poseer. Estas recomendaciones se refieren a acciones para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de LLC, ya sea nuevo o en recaída.

2.3 Aspectos clínicos centrales

2.3.1 Aspectos clínicos abordados en la guía

La guía hace referencia al tratamiento de pacientes con diagnóstico de LLC (casos nuevos o en recaída). El capítulo de tratamiento presenta recomendaciones basadas en evidencia, siguiendo la metodología propuesta por el grupo de trabajo GRADE (78) y el manual metodológico vigente para Colombia (79). Las recomendaciones preliminares fueron llevadas a un consenso de expertos, para obtener la recomendación definitiva. Las recomendaciones están divididas en los siguientes capítulos:

- Tratamiento de primera línea para pacientes con LLC considerados de muy alto riesgo biológico, por del(17p) y/o mutación TP53, aptos para tratamiento intensivo.
- Tratamiento de primera línea para pacientes con LLC considerados de muy alto riesgo biológico, por del(17p) y/o mutación TP53, no aptos para tratamiento intensivo.
- Tratamiento de primera línea para pacientes con LLC aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, con mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) y sin del(11q).
- Tratamiento de primera línea para pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, con mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) y sin del(11q).
- Tratamiento de primera línea para pacientes con LLC aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53 y sin mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV), o con del(11q).

- Tratamiento de primera línea para pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53 y sin mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV), o con del(11q).
- Tratamiento de pacientes con LLC, aptos y no aptos para tratamiento intensivo, refractarios al tratamiento o en primera recaída.

2.3.2 Aspectos clínicos no cubiertos en la guía

La presente guía no incluye recomendaciones para los siguientes temas sobre LLC: definición, criterios diagnósticos, sistemas de estadificación, indicaciones de tratamiento, factores pronósticos, definición de la capacidad funcional, clasificación de la respuesta al tratamiento e indicaciones de trasplante. Estos fueron cubiertos de forma teórica en el capítulo de Introducción y marco conceptual.

3. Metodología

La presente guía fue desarrollada según los lineamientos vigentes para Colombia, propuestos en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (77), además de las recomendaciones emitidas por el GRADE Working group para el desarrollo de guías de práctica clínica. En los siguientes apartados se presenta una síntesis de los métodos, para una revisión detallada de los mismos, incluyendo sus anexos, debe dirigirse a la versión completa de esta guía.

Antes de iniciar las actividades de la GPC, cada uno de los integrantes del grupo desarrollador y del grupo ampliado de expertos clínicos, realizaron la declaración de conflictos de interés de los aspectos relacionados con la presente guía, con el objetivo de cumplir con la rigurosidad del proceso para la realización de la GPC y asegurar que este fuese claro, legítimo y transparente a lo largo de toda su elaboración. Para este proceso se diligenció el formato propuesto por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el cual incluye: declaración de intereses económicos personales, personales de un familiar y económicos no personales.

3.1 Definición del alcance y objetivos

Expertos de la ACHO en LLC, junto con el equipo de expertos en el desarrollo de GPC de la FUCS, conformaron el GDG y en conjunto determinaron el alcance, las preguntas y los objetivos de esta guía. Con la participación de un grupo de pacientes, se refinaron las preguntas. El detalle del alcance y los objetivos de la guía fueron descritos previamente en los apartados correspondientes.

3.2 Formulación y refinamiento de las preguntas de investigación

El grupo gestor del proyecto¹ propuso una aproximación inicial de los aspectos centrales que deberían ser abordados por la GPC. Dichos componentes se presentaron y se discutieron de forma independiente con los integrantes del grupo desarrollador y con el grupo de pacientes incluidos, quienes aprobaron algunos de los puntos propuestos y modificaron otros. A partir de este ejercicio se definieron varias preguntas preliminares, las cuales fueron llevadas a un consenso informal. Esta actividad permitió refinar y obtener el conjunto final de preguntas desarrolladas en esta guía.

¹ El grupo gestor hace referencia a una parte de los miembros del grupo desarrollador pertenecientes a la ACHO y a la FUCS que en reuniones iniciales plantearon la necesidad de desarrollar este proyecto y trabajaron preliminarmente para darle viabilidad. Posteriormente se unieron al grupo desarrollador.

3.3 Calificación de la criticidad de los desenlaces para la toma de decisiones

Teniendo en cuenta el conocimiento previo del grupo de expertos del GDG y con base en la literatura disponible preliminarmente, se definieron los desenlaces más relevantes para las preguntas establecidas. Los desenlaces fueron discutidos con un grupo de expertos en LLC de la ACHO, lo cual le permitió al GDG refinar y ajustar todas las preguntas en formato PICOT.

Cuando se obtuvo el listado definitivo de los posibles desenlaces de interés, a cinco expertos clínicos, se les solicitó calificar la importancia de los desenlaces, empleando la metodología propuesta por el grupo de trabajo GRADE (4). La clasificación se realizó a partir de la siguiente escala:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Importancia limitada para la toma de decisiones			Importante pero no crítico para la toma de decisiones			Crítico para la toma de decisiones		

Adicionalmente, durante las sesiones participativas realizadas con un grupo focal de pacientes con LLC, se indagó cualitativamente por la prioridad de los desenlaces. En una estrategia de triangulación de la información, se combinó la perspectiva clínica y la perspectiva del paciente.

3.4 Revisión sistemática de guías de práctica clínica

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de identificar las GPC para el tratamiento de la LLC. Varios expertos en síntesis de evidencia se encargaron de las fases de la revisión, adhiriéndose a los estándares internacionales de calidad para el desarrollo de revisiones sistemáticas de acuerdo al Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de intervenciones (6) y a los principios para el reporte de revisiones sistemáticas propuestos por la declaración PRISMA (78).

Se establecieron como criterios de inclusión GPC sobre tratamiento de LLC, GPC con al menos una recomendación priorizada, GPC con uso de metodología propuesta por GRADE y como criterio de exclusión, guías desarrolladas hace más de 5 años.

3.5 Tamización de referencias y selección de guías

Dos revisores, de forma independiente evaluaron las referencias bibliográficas identificadas y las clasificaron a partir de la lectura de los títulos y resúmenes, según los criterios de elegibilidad de la GPC. Como resultado de esta fase, cada referencia se

clasificó como incluida, excluida o pendiente por clasificar. En el caso de estas últimas, los dos revisores identificaron y resolvieron en consenso los desacuerdos y cuando fue necesario, se consultó a un tercer revisor para tomar la decisión final sobre la inclusión o la exclusión de la GPC.

3.6 Evaluación de la calidad de las GPC

Las GPC que cumplieron con los criterios de inclusión, después de la primera selección a partir de la lectura de títulos y resumen, fueron revisadas en texto completo por dos evaluadores independientes empleando la herramienta AGREE II (80). Siguiendo las recomendaciones del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), se estableció que una GPC sería candidata al proceso de adaptación de la evidencia, si tenía un puntaje superior al 60 % en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial (81). Con base a los resultados de la evaluación de GPC con el instrumento AGREE II, se determinó la no inclusión de ninguna GPC en esta guía.

3.7 Revisión sistemática de literatura

Dado que no se incluyó ninguna RSL identificada a partir de GPC, para cada pregunta se realizó una revisión sistemática de revisiones² (en inglés overview), incluyendo revisiones sistemáticas de intervenciones y en la mayoría de las preguntas, estudios primarios.

3.7.1 Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos electrónicas Medline, Embase, LILCAS y librería Cochrane. Adicionalmente, para la búsqueda de literatura gris se consultó Google Scholar y OpenGrey.

Para el diseño de la estrategia de búsqueda, se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. La búsqueda incluyó términos controlados como MeSH (Medical Subject Headings) para las búsquedas realizadas en MEDLINE y en la librería Cochrane, y los DeCS (Descriptor de Ciencias de la Salud) para las búsquedas en LILCAS. También de incluyeron términos de lenguaje libre, identificadores de campo, truncadores y operadores booleanos.

3.7.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Al descartar las referencias duplicadas en el gestor bibliográfico EndNote®, dos evaluadores de forma independiente, tamizaron todos los registros por título y resumen. Aquellos que cumplían con los criterios de selección, fueron revisados posteriormente en texto completo, también por dos evaluadores. En ambas

² El Manual Cochrane en su versión en inglés define este tipo de revisiones como Overview, y en la traducción al español la presenta como resúmenes de revisiones. En otros documentos el término ha sido traducido como revisión panorámica.

fases, las discrepancias entre los revisores, fueron resueltas por consenso, o con la intervención de un tercer revisor en caso de persistencia de las diferencias. La tamización de referencias y la selección final de los estudios se llevó a cabo en el programa Rayyan®(84).

3.7.3 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Con base en el diseño de los estudios incluidos se realizó la evaluación del riesgo de sesgo de cada uno. Para las RSL se utilizó la herramienta ROBIS (85), para las revisiones sistemáticas con metanálisis en red (RSL-NMA) se empleó la herramienta adaptada al español a partir de IQWiG (Versión propuesta por el IETS) (1). El riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados se evaluó con la segunda versión de la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane (RoB2)(7).

3.8 Síntesis de la evidencia y evaluación de su calidad global

La extracción y síntesis de la evidencia de cada uno de los estudios incluidos, se llevó a cabo por dos revisores de forma independiente, el primer revisor se encargó de la extracción de la información mientras que el segundo, validó la concordancia de la información extraída con el estudio. Para facilitar y estandarizar la extracción de los datos se utilizó un formato previamente diseñado. A partir de los datos extraídos, se llevó a cabo la evaluación de riesgo de sesgo de los diferentes estudios, la descripción narrativa de los hallazgos incluyendo las estimaciones del efecto reportadas y los perfiles de evidencia GRADE. Para este último propósito, se tuvo en cuenta la metodología propuesta por GRADE (86), con la que se construyeron perfiles de evidencia, reportando en cada comparación de interés los desenlaces críticos e importantes y evaluando la evidencia en conjunto, a lo largo de todos los estudios para ese desenlace. Los revisores contrastaron los resultados y estos fueron ajustados por consenso, para obtener la versión final. En el caso de las RS con NMA, se empleó la tabla de resumen de hallazgos propuesta por Yepes y colaboradores, para metanálisis en red (87).

3.9 Diferencia clínica mínimamente importante y umbral terapéutico

Para cada una de las preguntas de la presente guía se realizaron búsquedas para establecer la existencia de umbrales definidos o diferencias mínimas determinadas. Ante la ausencia de evidencia en este sentido, el grupo desarrollador realizó una serie de sesiones en las que discutió para los desenlaces críticos cuál sería el valor umbral en el que una diferencia sería considerada clínicamente relevante o importante. Para facilitar la tarea se planteó con el grupo desarrollador un conjunto de casos tipo con LLC, en los diferentes estadios, y se plantearon escenarios posibles mostrando el número de eventos posibles para una determinada comparación de tratamientos.

Estos números fueron puestos en valores absolutos y relativos. A los expertos se les presentó la diferencia de riesgos con los diferentes escenarios. Cada experto planteó su valor umbral y su punto de vista, en una primera ronda de trabajo. En una segunda ronda, con base en las propuestas y argumentos expuestos por cada experto, se buscó el consenso frente a dicho umbral. El valor umbral definido, fue tomado como un referente posterior para la evaluación de la importancia y relevancia clínica de los resultados cuando las diferencias reportadas fueron significativas desde el punto de vista estadístico.

3.10 Diferencias entre el protocolo de búsqueda y la revisión

En la presente guía no se presentaron diferencias entre el protocolo de búsqueda y la revisión. El protocolo de búsqueda no estuvo disponible en un repositorio público. Fue difundido entre los miembros del GDG y entre el grupo de hematólogos de la ACHO que participaron más adelante en los consensos de expertos.

3.11 Construcción del conjunto de la evidencia

Por los resultados obtenidos con el AGREE II que indicaron baja calidad en la evaluación de guías de práctica existentes sobre tratamiento de LLC, estas no pudieron ser incluidas, por lo tanto, para la construcción del conjunto de la evidencia, se realizaron revisiones sistemáticas para responder cada pregunta. Las búsquedas se concentraron en la identificación de revisiones sistemáticas que hubieran abordado la pregunta de investigación y cuando no se documentaron, se procedió a identificar estudios primarios.

Con base en la evidencia identificada y siguiendo el método GRADE, con la participación de un grupo amplio de expertos, además de la representación de pacientes, se generaron recomendaciones aplicables al contexto nacional.

3.12 Formulación de las recomendaciones

Con el objetivo de trasladar la evidencia encontrada hacia una decisión o recomendación, se utilizó el marco desarrollado por el grupo GRADE (marco EtD) para formular las recomendaciones. Como esta metodología utiliza la evidencia de una forma estructurada y transparente, el trabajo del panel de expertos fue favorecido, facilitando el uso de la evidencia para la generación de las recomendaciones clínicas (86, 87). Basados en la propuesta del marco EtD, se incluyó la formulación de la pregunta, la evaluación de la evidencia y las conclusiones basadas en dicha evidencia.

El GDG analizó el marco EtD y discutió los elementos clave para la formulación de las recomendaciones, lo cual también incluyó la definición de la fuerza (fuerte o condicional)

y la dirección (a favor o en contra). Los siguientes criterios fueron concretados para el análisis de la formulación: análisis de los valores y las preferencias de los pacientes, balance entre beneficios y riesgos, recursos necesarios, aceptabilidad por parte de los actores involucrados y factibilidad de la recomendación. Las recomendaciones preliminares se redactaron de acuerdo a su dirección: a favor o en contra. Cada una se acompañó de la calidad global del conjunto de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja).

Después del análisis de la evidencia para cada recomendación, el grupo desarrollador propuso un primer borrador de las recomendaciones, con base en un ejercicio de pre-consenso en el que asistió el equipo de expertos y el equipo metodológico. Las recomendaciones propuestas, se presentaron, validaron y ajustaron teniendo en cuenta los resultados de un ejercicio de panel llevado a cabo de forma virtual y en modalidad sincrónica, con la presencia de un grupo ampliado de expertos, delegados por la ACHO.

A partir de la discusión construida con el panel de expertos, se planteó la recomendación final, aplicando la metodología GRADE, considerando las opciones de:

- Recomendación fuerte a favor o fuerte en contra: Se recomienda...
- Recomendación condicional a favor o condicional en contra: Se sugiere...

3.13 Participación de pacientes en el desarrollo de la GPC

Teniendo en cuenta la importancia de incluir las preferencias y opiniones de los pacientes, estos participaron en dos momentos específicos de la elaboración de la GPC:

- Refinamiento del documento de alcance, preguntas y objetivos de la GPC
- Formulación y refinamiento de las recomendaciones.

3.13.1 Proceso para la participación de los pacientes en la GPC

La profesional a cargo del proceso de vinculación de las preferencias de los pacientes con LLC realizó dos reuniones virtuales, empleando la metodología de grupo focal. Durante la primera sesión se abordó la definición de alcance, objetivos y preguntas. En la segunda reunión virtuales, se dialogaron y discutieron los valores y preferencias alrededor de las recomendaciones preliminares. El desarrollo de cada encuentro fue guiado por una serie de preguntas orientadores que permitieron mantener un hilo conductor e incluir todas las temáticas previstas.

3.14 Revisión por pares externos

Con el objetivo de contar con la validación externa de la GPC en los componentes temáticos y metodológicos, se realizó el siguiente proceso:

3.14.1 Identificación y selección de revisores externos

El IETS delegó a dos de sus expertos en el desarrollo de guías de práctica clínica para la evaluación externa del presente trabajo. De forma simultánea, el GDG con el apoyo de la ACHO solicitó a dos expertos temáticos. En síntesis, la GPC contó con la evaluación de cuatro expertos independientes, dos en el campo temático y dos en los aspectos metodológicos.

3.15 Proceso de revisión

El documento final con los respectivos anexos técnicos fue enviado por el GDG al grupo designado por parte del IETS y al grupo de pares temáticos expertos recomendados por la ACHO. Cada par evaluador reportó sus observaciones y sugerencias mediante la herramienta de control de cambios. Las observaciones fueron revisadas y realizadas por el GDG, fueron incorporadas en el documento. El IETS como experto metodológico en el desarrollo de GPC realizó la evaluación con la aplicación del instrumento AGREE II, definido internacionalmente para determinar la calidad de las GPC.

3.16 Procesos de socialización

Con el fin de conocer y valorar las observaciones y opiniones de un grupo amplio de profesionales de la salud propuesto por la ACHO, se realizó difusión a través de correo electrónico de los documentos de alcance, objetivos, preguntas y recomendaciones. En eventos cerrados de la ACHO ya se han adelantado procesos de socialización de las recomendaciones generadas como resultado del desarrollo de la GPC. Para el año 2021-2022 la ACHO ya ha definido con el grupo de expertos temáticos del GDG un calendario de socialización de las recomendaciones finales.

4. Recomendaciones

A partir del proceso de revisión sistemática de la literatura descrito en el apartado de métodos, se generaron un conjunto de recomendaciones basadas en evidencia. A continuación, se encuentra la pregunta clínica, los antecedentes, el resumen de la evidencia, las razones para las recomendaciones que a su vez abarca el balance riesgo beneficio, el uso de recursos y los valores y preferencias de los pacientes, y finalmente un formato que incluye la o las recomendaciones por pregunta, y el marco de referencia EtD de GRADE.

4.1 Pregunta clínica 1:

En pacientes adultos con LLC considerados de muy alto riesgo biológico, por del(17p) y/o mutación TP53 y aptos para tratamiento intensivo, ¿cuál es el esquema terapéutico de primera línea que debería recomendarse?

4.1.1 Antecedentes

El tratamiento para los pacientes con LLC con del(17p) y/o mutación en TP53 sigue siendo un desafío (93), porque la combinación fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) que ha sido la terapia ideal para el tratamiento de LLC (94-98), ha mostrado recaídas tempranas (mediana de SLP menor a 2 años) en este grupo de pacientes y toxicidad importante, principalmente neutropenia de grado 3-4 (34%) (21, 95), y riesgo de padecer otros tipos de cáncer (RR 2.38; IC95 % 1.55-3.50), particularmente incidencia (5.1%) de leucemia mieloide aguda, e incidencia del síndrome mielodisplásico (21, 94, 99). Así las cosas, hallar una terapia eficaz y con menor toxicidad es conveniente para este grupo de pacientes.

Dentro de las nuevas terapias que pueden ser una alternativa al tratamiento convencional, se encuentran ibrutinib y venetoclax-obinutuzumab (93, 100, 101) para pacientes de alto riesgo. Las publicaciones de estos regímenes proyectan tasas de respuesta general más altas y supervivencia más prolongada en comparación con el grupo control y un perfil de seguridad tolerable a largo plazo (102, 103).

El ibrutinib se ha utilizado como tratamiento de primera línea para pacientes con alto riesgo (mutación TP53, del(11q) y/o IGHV no mutado) desde 2016, cuando fue aprobado por la Food and Drug Administration y por la Agencia Europea de Medicamentos, sobre la base de su superioridad frente al clorambucilo (102, 104).

Por su parte, el tratamiento con venetoclax-obinutuzumab se encuentra aprobado desde el 2019 por la FDA para el tratamiento inicial de LLC y ha mostrado ser eficaz en pacientes con enfermedades coexistentes no tratados previamente. Para el contexto de nuestro país es necesario un análisis detallado para los pacientes de alto riesgo, sobre todo para evaluar la durabilidad de las respuestas, perfil de toxicidad, aceptabilidad y costos (102).

El reto actual radica en la elección del régimen terapéutico ideal para cada paciente, teniendo en cuenta la edad, las comorbilidad y factores genómicos de alto riesgo, así como la toxicidad, prescripción y costo. En este sentido, esta pregunta aborda la evidencia que permite recomendar la mejor estrategia de manejo para pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico aptos para tratamiento intensivo.

4.1.2 Resumen de la evidencia

Después de realizar la búsqueda sistemática de la evidencia disponible, se identificaron tres ensayos clínicos aleatorizados que respondieron la pregunta de investigación. El primer estudio, publicado en el año 2010 por Hallek y colaboradores (105), comparó la eficacia y la seguridad de FCR contra fludarabina y ciclofosfamida (FC) en el tratamiento de primera línea. Este estudio incluyó 817 pacientes en donde 408 fueron asignados al grupo de intervención (FCR) y 409 pacientes al grupo de comparación (FC). Los datos del perfil genómico, mediante el uso de hibridación in situ fluorescente (FISH), estaban disponibles solo para 621 (76 %) pacientes. Entre estos, solo 51 pacientes presentaban del(17p), 22 estaban asignados al grupo de intervención y 29 al grupo de comparación.

Después de tres años de seguimiento, el 65 % de los pacientes del grupo FCR estaban libres de progresión en comparación con el 45 % del grupo de FC (HR=0.56; IC95 % 0.46 - 0.69; $p < 0.0001$). La combinación de FCR también demostró mayor SG, pues más pacientes en FCR estaban vivos comparado con el grupo de FC (87 % vs 83 %) con un HR=0.67; IC95 % 0.48 - 0.92. El mismo comportamiento se hizo evidente en la remisión completa en el grupo FCR (44 %) comparado con FC (22 %). Respecto a la respuesta general, la proporción de pacientes que no respondieron al tratamiento fue menor en los que recibieron FCR (10 %) comparado con los que recibieron FC (20 %) ($p < 0.0001$).

En el grupo de pacientes con del(17p) se reportó que con la administración de FCR la mediana de SLP para el grupo fue de 11.3 meses (RIQ 10.3 - 12.2) vs FC 6.5 meses (RIQ 0.8 - 12.2) con un HR=0.47; IC95 % 0.24 - 0.90; $p = 0.019$. Para la SG y para la remisión completa no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre FCR y FC para el grupo con la del(17p) (HR=0.66; IC95 % 0.32 - 1.36; valor $p = 0.25$). Este hallazgo puede estar explicado por una baja potencia estadística, asociada al bajo número de muestra disponible para este grupo de sujetos.

Específicamente, para los pacientes con del(17p) no se hace el reporte de seguridad, sin embargo, los investigadores describen los datos globales de seguridad y se evidencia que en el grupo de FCR el 76 % presentaron por lo menos un evento adverso grado 3 o 4 en comparación con el grupo de FC (63 %). Neutropenia y leucocitopenia, fueron los eventos más frecuentes que ocurrieron en el grupo de FCR, 34 % vs 21 % y 24 % vs 12 %, respectivamente. La frecuencia de efectos secundarios como anemia, infecciones, síndrome de lisis tumoral y síndrome de liberación de citocinas, no fueron significativamente diferente en los dos grupos.

Este estudio concluyó que la terapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab muestra una mejor supervivencia libre de enfermedad, en comparación con FC. Los eventos adversos fueron más frecuentes con la administración de esta misma terapia farmacológica. La certeza de la evidencia de este estudio fue considerada de moderada a baja, basados en la propuesta del *GRADE Working Group*, en donde se calificó la evidencia para cada uno de los desenlaces de manera independiente teniendo en cuenta los diferentes factores que determinan la calidad de la evidencia. En este estudio los factores como el riesgo de sesgo y la imprecisión fueron los factores que disminuyeron la calidad de la evidencia.

El segundo estudio, publicado por Woyach en el 2018 (106), evaluó la eficacia de la combinación bendamustina más rituximab (BR), ibrutinib más rituximab (IR), e ibrutinib. Se reclutaron 547 pacientes y se asignaron 183 a BR, 182 a IR, y 182 a ibrutinib. Mediante el análisis *FISH* se documentó la presencia de del(17p) en el 6 % de los pacientes y mutación TP53 en el 10 %.

El porcentaje estimado de pacientes con SLP a los 2 años fue en BR del 74 % (IC95 % 66 - 80), con ibrutinib del 87 % (IC95 % 81 - 92) y con IR del 88 % (IC95 % 81 - 92). Se reportó mayor SLP en pacientes con ibrutinib (HR=0.39; IC95 % 0.26 – 0.58; P<0.001) comparado con BR. No hubo diferencias en la SLP entre los grupos IR versus ibrutinib (HR=1.00; IC95 % 0.62 - 1.62; P=0.49).

En los pacientes con del(17p), la SLP a los dos años fue más prolongada con el esquema de ibrutinib (HR=0.26; IC95 % 0.12 – 0.56), de igual forma que con el tratamiento IR (HR=0.24; IC95 % 0.11 – 0.53), al compararse cada uno con BR.

La seguridad fue reportada de forma general. La tasa de eventos adversos hematológicos de grado 3, 4 o 5 fue mayor con BR con 61 %, para ibrutinib fue 41 % y para IR fue de 39 %. La frecuencia de eventos adversos no hematológicos grado 3, 4 o 5 fue menor con BR (63 %) al comparar con ibrutinib y con IR (74 % para cada grupo). En todos los grupos de tratamiento ocurrieron infecciones, siendo las más comunes las infecciones respiratorias 43 (24 %).

Este estudio concluyó que, para los pacientes con diagnóstico de LLC, con alto riesgo biológico y sin tratamiento previo, el tratamiento con ibrutinib o IR, fueron superiores al tratamiento con BR para SLP a dos años. No se presentaron diferencias significativas al comparar ibrutinib frente a IR. La certeza de la evidencia de este estudio fue considerada como baja porque se observaron algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo, y en algunos desenlaces, como seguridad, los investigadores no reportaron los datos específicos de los subgrupos de muy alto riesgo biológico, por del(17p) y/o mutación TP53, lo que conlleva a una evidencia indirecta.

Teniendo en cuenta que a la fecha no existen estudios con Venetoclax en primera línea que incluyan pacientes aptos para tratamiento intensivo considerados de muy

alto riesgo biológico, por del(17p) y/o mutación TP53, el panel de expertos recomendó incluir el estudio de Fischer 2019 (102) que permite inferir de forma indirecta los resultados para los pacientes aptos para tratamiento intensivo considerados de muy alto riesgo biológico, por del(17p) y/o mutación TP53.

Este estudio incluyó 432 pacientes, de los cuales 216 fueron asignados al grupo venetoclax más obinutuzumab (VO) y 216 pacientes al grupo de clorambucilo más obinutuzumab (CO). La mediana de edad de los pacientes fue de 72 años (41 a 89), la mediana de la escala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale, Escala de valoración acumulativa de enfermedades) fue de 8 (0 a 28) y la mediana del aclaramiento de creatinina fue de 66.4 ml por minuto (0,1 a 3670,0). Mediante el análisis central de aberraciones genómicas con hibridación fluorescente in situ y secuenciación de ADN realizado en la mayoría de los pacientes, se evidenció que la del(17p) estaba presente en 17 de 200 pacientes en el grupo VO y en 14 de 193 pacientes en CO. La mutación TP53 se presentó en 19 de 171 pacientes en VO y en 13 de 157 pacientes en CO.

El análisis reportó mayor SLP tras la administración de VO comparado con CO (HR=0.34; IC95 % 0.23 - 0.53) en la población total, en los pacientes con presencia de del(17p) (HR=0.33; IC95 % 0.12 - 0.89) y en pacientes con mutación TP53 (HR=0.31; IC95 % 0.13 - 0.76). Aunque, la SG no difirió significativamente entre ambos grupos. Respecto a la seguridad, se identificó neutropenia de grado 3 o 4 en el 52.8 % de los pacientes tratados con VO y en el 48.1 % de los pacientes con CO, se presentaron infecciones de grado 3 o 4 en el 17.5 % y 15.0 %, respectivamente.

La conclusión reportada por los investigadores fue que, en pacientes con LLC sin tratamiento previo y afecciones coexistentes, VO se asoció con una SLP a 30 meses más prolongada que el CO. La certeza de la evidencia de este estudio fue considerada como baja no solo por ser evidencia indirecta, sino también por algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo por la falta de cegamiento.

RESUMEN DE EVIDENCIA

Desenlace	Hallek 2010 (a)	Woyach 2018 (b)		Fischer 2019 (b)
<i>Del(17p)</i>	FCR vs FC HR=0.47 (0.24 - 0.90)	I vs BR HR=0.26 (0.12 - 0.56)	IR vs BR HR=0.24 (0.11 - 0.53)	VO vs CO HR=0.33 (0.12 - 0.89)
SLP	FCR vs FC RR=1.98 (1.11 - 3.52)			
Respuesta general				
<i>Mutación TP53</i>				VO vs CO HR=0.31 (0.13 - 0.76)
SLP				
<i>Todos los pacientes</i>				
SLP	FCR vs FC HR=0.56 (0.46 - 0.69)	I vs BR HR=0.39 (0.26 - 0.58)	IR vs BR HR=0.40 (0.27 - 0.60)	VO vs CO HR=0.34 (0.23 - 0.53)
SG	FCR vs FC HR=0.67 (0.48 - 0.92)			
Remisión completa	FCR vs FC RR=2.05 (1.65 - 2.54)			
Respuesta general	FCR vs FC RR=1.13 (1.06 - 1.19)			
Evento adverso grado 3 o 4	FCR vs FC RR=1.22 (1.11 - 1.33)			
Eventos adversos no hematológicos de grado 3, 4 o 5		I vs BR RR=1.42 (1.14 - 1.77)	IR vs BR RR=1.42 (1.14 - 1.77)	
Neutropenia	FCR vs FC RR=1.61 (1.27 - 2.03)			VO vs CO RR=1.10 (0.91 - 1.33)
Infecciones	FCR vs FC RR=1.19 (0.92 - 1.53)	I vs BR RR=3.15 (1.54 - 6.46)	IR vs BR RR=2.92 (1.41 - 6.02)	VO vs CO RR=1.17 (0.77 - 1.80)

(a) 3 años de seguimiento (b) 2 años de seguimiento

FC: Fludarabina más ciclofosfamida; FCR: Fludarabina más ciclofosfamida más rituximab; IR: Ibrutinib más rituximab; BR: Bendamustina más rituximab; VO: Venetoclax más obinutuzumab; CO: Clorambucilo más obinutuzumab; I: Ibrutinib, SLP: Supervivencia libre de progresión, SG: Supervivencia global

Nota: En la tabla se muestran las comparaciones y desenlaces evaluados en cada estudio. El régimen en negrilla indica que fue superior para el desenlace evaluado frente al régimen en comparación. En los desenlaces adversos, se considera superior al que tuvo menos eventos adversos.

6.1.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: Considerando la perspectiva del balance clínico y teniendo presente el mejor estimativo de la magnitud, tanto para desenlaces favorables como desfavorables, así como la importancia del desenlace, el panel reconoce que a pesar de que el tratamiento con FCR es una quimioinmunoterapia que produce alta tasa de respuesta completa, duraciones más largas de remisión y mejores tasas de supervivencia, es mayor su riesgo por su alta toxicidad, como lo exponen algunos reportes. En el estudio de Hallek (105), los investigadores no reportan resultados de seguridad específicamente para los pacientes con del(17p). Se infieren los datos de seguridad con resultados globales de la población, donde el 76 % del grupo FCR presentaron por lo menos un evento adverso grado 3 o 4 en comparación con el grupo de FC (63 %). Neutropenia y leucocitopenia, fueron los eventos más frecuentes en el grupo de FCR, 34 % vs 21 % y 24 % vs 12 % respectivamente.

Al revisar literatura complementaria, estudios observacionales denotan que la principal desventaja del FCR se relaciona con la toxicidad que cuestionan su uso actual (94-98). Datos como los de Fischer en el 2015 (95), muestran una tasa más alta de neutropenia prolongada durante el primer año después del tratamiento con FCR (16.6 % frente al 8.8 %; $p = 0,007$) comparado con los pacientes que recibieron FC. Benjamini 2015 (99), publicó que los pacientes tratados con FCR presentan un riesgo de 2.38 (IC95 % 1.55 - 3.50) de padecer otros tipos de cáncer relacionada con el tratamiento por FCR, particularmente, informa sobre el incremento de 5.1% de incidencia de leucemia mieloide aguda y de síndrome mielodisplásico durante un seguimiento de 4,4 años (95, 99, 107, 108). Keating MJ (109) publica que la toxicidad más importante del tratamiento con FCR es mielosupresión causando grave neutropenia en más del 50% de los tratamientos en curso, y la citopenia prolongada (43 meses) que puede ocurrir entre el 19 y el 43% de los pacientes al final del tratamiento (108, 109). De igual forma, Zhou demostró que el riesgo de neoplasias mieloides relacionadas con la terapia FCR se encuentra aproximadamente entre 1.9 y 8.3%, dependiendo de la edad del paciente, el grado de mielosupresión y uso concurrente de factores de crecimiento (108).

Tomando en consideración el cuerpo de la evidencia y la experticia clínica de los clínicos, el panel concluye que las consecuencias indeseables relacionados con la toxicidad para los pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo con la terapia FCR son mayores que los desenlaces favorables (tasa de respuesta completa, remisión y tasas de supervivencia). El panel, enfatiza en tratamientos efectivos y con bajas de toxicidad, además de que la elección del régimen terapéutico para pacientes de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, debe tener en cuenta la edad, comorbilidades, baja toxicidad y una prescripción que permita a los pacientes tener mejor calidad de vida.

El tratamiento con ibrutinib indujo a SLP mayores al 87 % (IC95 % 81 - 92) a los 2 años, con un HR=0.39 (IC95 % 0.26 - 0.58; $P < 0.001$) comparado con BR. En los pacientes con del(17p), la SLP a los dos años fue más prolongada con el esquema de ibrutinib

(HR=0.26; IC95 % 0.12 - 0.56) al compararse con BR. Los autores no reportan resultados de seguridad para los pacientes con del(17p). El panel deduce los datos de seguridad con resultados globales de la población, donde la tasa de eventos adversos hematológicos de grado 3, 4 o 5 fue mayor con BR con 61 % que para ibrutinib (41 %) y para IR (39 %). La frecuencia de eventos adversos no hematológicos grado 3, 4 o 5 fue menor con BR (63 %) al comparar con ibrutinib (74 %). En todos los grupos de tratamiento ocurrieron infecciones, siendo las más comunes las infecciones respiratorias 43 (24 %).

A diferencia con FCR, el tratamiento con ibrutinib tiene un perfil de seguridad favorable. En búsqueda complementaria se encuentran reportes con resultados generales de la población y no se enfatiza en pacientes en el grupo con del(17p). Aun así, el panel considera que estos datos de seguridad se pueden extrapolar al grupo de muy alto riesgo biológico. Los estudios informan una incidencia general de 6 a 16% de fibrilación auricular en pacientes tratados con ibrutinib, e infecciones, en particular infecciones respiratorias, pero esta frecuencia tiende a disminuir con el tratamiento continuo de ibrutinib. De igual forma se ha documentado aumento en la IgA sérica con ibrutinib asociándose con menor riesgo de infecciones. Otros estudios informan un aumento aparente de algunas infecciones oportunistas durante el tratamiento con ibrutinib, incluyendo neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infecciones fúngicas invasivas (110-114).

Frente al tratamiento con ibrutinib, el panel concluye que los pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo se verían muy beneficiados por este régimen, dado que el ibrutinib ha mostrado una relación beneficio-riesgo muy favorable. En desenlaces críticos como SLP a los dos años, el esquema de ibrutinib muestra mejores resultados (HR=0.26; IC95 % 0.12 - 0.56) al compararse con BR. Frente a los efectos adversos, el panel considera que son manejables y los beneficios superan los riesgos dado que la monoterapia con ibrutinib proporciona un control duradero de la enfermedad en todos los subgrupos relacionados con el factor citogenético, así como entre los pacientes con mutación de IGHV y sin mutación de IGHV. Además, la presencia de un cariotipo complejo, que anteriormente se había demostrado que era un indicador de mal pronóstico, no pareció influir en la SLP para pacientes tratados con ibrutinib.

A la fecha no se conocen más terapias para pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo, la evidencia sugiere que el venetoclax más obinutuzumab puede ser un tratamiento alternativo en primera línea. Con base en la evidencia y en la experticia del panel, se consideró examinar el estudio de Fischer 2019 (102) que aunque se realizó en pacientes no aptos, la importancia de su resultados en términos de magnitud y desenlaces críticos permite corregir los resultados a los pacientes objeto de esta pregunta.

Los expertos recomiendan que los pacientes de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo se podría beneficiar

de la superioridad de VO para desenlaces como SLP tanto para los pacientes con presencia de del(17p) (HR=0.33; IC95 % 0.12 - 0.89), como en pacientes con mutación TP53 (HR=0.31; IC95 % 0.13 - 0.76).

El panel expone que este es el primer esquema terapéutico de duración fija, bien tolerado visto que, al examinar la toxicidad de VO, los expertos consideran que estos son comparables al grupo de CO, concluyendo que VO no presenta una toxicidad más allá de la observada y esperada con este tipo de regímenes. Se destaca que uno de los resultados favorables más importantes al tratar a los pacientes con muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo con VO es la muy alta tasa de remisión completa con enfermedad mínima residual negativa. El panel concluye que los tratamientos con mejor balance hacia el beneficio para el este grupo de pacientes son ibrutinib y VO. De igual forma, los expertos sugieren individualizar a los pacientes según los factores de riesgo y vigilar de forma constante esta población en la práctica clínica, en particular para los pacientes de edad avanzada con comorbilidades.

Costo-efectividad: Todos los estudios de costo-efectividad revisados (Chen (115), Lachaine (116), Barnes (117), Patel (118), Shanafelt (119)), evaluaron ibrutinib como primera línea de tratamiento, y coincidieron que como terapia de primera línea no es costo-efectiva. A continuación, se citan algunos estudios.

Barnes (117) menciona que ibrutinib es una nueva terapia oral que ha demostrado una eficacia significativa como tratamiento inicial de LLC, es una terapia continua de alto costo. Los investigadores realizaron un estudio para evaluar la costo-eficacia de ibrutinib para el tratamiento de primera línea de la LLC en pacientes mayores de 65 años sin una del(17p). Desarrollaron un modelo semi-Markov para analizar la rentabilidad de ibrutinib frente a una terapia de comparación desde la perspectiva de Medicare en Estados Unidos. Se comparó ibrutinib con una alternativa teórica de tratamiento, contra clorambucilo. La costo-efectividad incremental de ibrutinib frente al comparador modelado fue de \$189 000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Para alcanzar una disposición a pagar el umbral fue de \$150 000 por AVAC. Bajo estos supuestos, ibrutinib cuesta más de \$262 000 por AVAC ganado, y el costo mensual de ibrutinib debería reducirse a menos de \$5000 por mes para ser rentable. El estudio concluye que ibrutinib no es rentable como terapia inicial teniendo disposición a pagar de \$150 000 por AVAC ganado.

Chen (115) publica que el costo de por vida por pacientes para el tratamiento de la LLC en Estados Unidos aumentará de \$147,000 a \$604,000 (aumento del 310 %) tratados con terapias orales de primera línea. En comparación con la quimioterapia, el tratamiento oral se encuentra que la costo-efectividad incremental es de \$189,000 por año de vida ajustado por calidad. Se prevé que el mayor beneficio y costo de las terapias orales mejore la supervivencia de la LLC, pero puede imponer una carga financiera sustancial tanto a los pacientes como a los pagadores.

En conclusión, los estudios revisados (Chen (115), Lachaine (116), Barnes (117), Patel (118), Shanafelt (119)), indican que ibrutinib cuesta más por AVAC ganado y, por lo tanto, es menos rentable comparado con tratamientos como CO. Las razones incrementales de costo-efectividad (RICE) calculadas superan los diferentes umbrales de disponibilidad a pagar. Es de resaltar que al haber sido realizadas estas evaluaciones en otros países como Estados Unidos y Canadá, sus resultados no pueden ser extrapolados al contexto colombiano. Actualmente en Colombia no hay estudios que evalúen la costo-efectividad de ibrutinib, no obstante, el grupo desarrollador consideró este tratamiento dentro de las recomendaciones dada su efectividad y la relevancia de sus desenlaces clínicos ya demostrados para los pacientes. A pesar de la limitada disponibilidad en el país, se considera que su uso se encuentra justificado en caso de encontrarse indicado.

Uso de recursos: Aun cuando probablemente los recursos requeridos no son pequeños, la conclusión del panel es que el uso de recursos para que los regímenes recomendados se encuentra justificado, y se deben contemplar como una opción disponible para el tratamiento de pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo desde la perspectiva de los sistemas de salud dado que el Ibrutinib y VO han mostrado una relación beneficio-riesgo muy favorable frente a otras terapias.

Factibilidad: El panel ha considerado que los esquemas recomendados son factibles de implementar en el país porque cuentan con disponibilidad y aprobación de las entidades reguladoras para la población de la pregunta.

Valores y preferencias: El grupo de pacientes manifestó preferencias por el esquema de tratamiento con ibrutinib, que, aunque debe ser recibido indefinidamente, o por lo menos hasta que la enfermedad progrese o hasta que no sea tolerado, les permite auto-administrarlo en el hogar, hacerlo parte de la rutina diaria y evitar la movilidad hacia un centro hospitalario.

Así mismo, favorecen este tratamiento teniendo en cuenta su administración por vía oral en comparación con los tratamientos intravenosos. Reconocen que los beneficios en términos de SLP y evolución satisfactoria, sobrepasan el riesgo de los eventos adversos. Estos últimos son reconocidos por los pacientes como infrecuentes, tolerables en la mayoría de los casos y con los que se puede aprender a vivir. Consideran que otro esquema como VO tiene como beneficio su administración por tiempo limitado pero la mayor frecuencia de eventos adversos y el requerimiento de otros medicamentos durante su suministro pueden generar mayor incomodidad.

Aceptabilidad: Teniendo presente las observaciones de los pacientes y la experticia de los clínicos, los esquemas recomendados son aceptables para los grupos interesados. Se destaca la vía de administración. La tendencia de aceptabilidad es hacia el tratamiento con ibrutinib, que, aunque debe ser recibido indefinidamente, les permite auto-administrarlo en el hogar, hacerlo parte de la rutina diaria y evitar

la movilidad hacia un centro hospitalario. Tanto los pacientes como los clínicos reconocen que los beneficios en términos de SLP y evolución satisfactoria de los tratamientos recomendados sobrepasan el riesgo de los eventos adversos.

Recomendación No: 1		Pregunta No: 1	
En pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo, como tratamiento de primera línea se recomienda ibrutinib.			
Fuerza de la recomendación		Fuerte a favor	
Calidad de la evidencia		Baja	
Consideraciones adicionales: Ibrutinib (120-122)			
Medicamento	Dosis	Vía de administración	
Ibrutinib	420 mg día	Oral	
Debe ser continuado hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.			
Ajustes de la dosis:			
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores moderados y potentes del CYP3A4: aumentan la exposición a ibrutinib. Se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales. <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores moderados del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día. Por ejemplo: fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarone. - Inhibidores potentes del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día o interrumpir su administración hasta 7 días. Por ejemplo: ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol. • Se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4. • Inductores moderados y potentes del CYP3A4: Evitar su uso concomitante, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib, por ejemplo: carbamazepina, rifampicina, fenitoína y los preparados que contienen Hierba de San Juan. • No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). 			
Interrupción del tratamiento:			
<ul style="list-style-type: none"> • En caso que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3, neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. 			

- Modificación de la dosis después de recuperación del episodio de toxicidad:
 - Primer episodio reanudar con 420 mg/día
 - Segundo episodio reanudar con 280 mg/día
 - Tercer episodio reanudar con 140 mg/día
 - Cuarto episodio: suspender el tratamiento

Riesgo de sangrado

- El tratamiento con Ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

Criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.
Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, los esquemas recomendados son factibles de implementar.

Justificación para la recomendación:

Con base en la evidencia actual específica para este grupo de pacientes, el panel consideró que el esquema de preferencia es ibrutinib administrado en monoterapia, ya que los beneficios superan los riesgos dado que la monoterapia con ibrutinib proporciona un control duradero de la enfermedad en los pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo. Además, la presencia de un cariotipo complejo, que anteriormente se había demostrado que era un indicador de mal pronóstico, no pareció influir en la SLP para pacientes tratados con ibrutinib.

Para el contexto colombiano no se hallaron estudios de costo-efectividad, pero con base en la evidencia encontrada sobre costo-efectividad en otros escenarios, se infiere que la magnitud de los recursos requeridos puede ir de grande a moderada, aun así, el panel enfatiza que el uso de recursos es justificado toda vez que el efecto deseable sobrepasa los efectos indeseables. Los regímenes recomendados son factibles de ser implementados en el país, ya que se encuentran disponibles y aprobados para el uso en esta población.

Teniendo en cuenta las preferencias y valores de los pacientes, ellos preferirían un esquema suministrado por vía oral, consideran que es aceptable un esquema indefinido o suministrado por otra vía si este es efectivo y seguro. Por tanto, con base en su balance de riesgo-beneficio y su perfil de seguridad, tanto los pacientes como el panel considera que estos regímenes son aceptables en el manejo de esta población.

La certeza de la evidencia fue considerada como baja porque se observaron algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo, y en algunos desenlaces, como seguridad, los investigadores no reportaron los datos específicos de los subgrupos de muy alto riesgo

biológico, por del(17p) y/o mutación TP53. Las conclusiones sobre seguridad se infirieron de la población general del estudio, lo que conlleva a una evidencia indirecta.

El panel ha considerado una recomendación fuerte, aun con certeza baja porque las consecuencias deseables justifican una recomendación fuerte, en consecuencia, de que la mayoría o casi todos los individuos con muy alto riesgo biológico, por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo se beneficiarían de esta terapia.

Frente a las consecuencias indeseables, el tratamiento con ibrutinib tiene un perfil de seguridad favorable. El cuerpo de la evidencia reporta resultados generales de la población, no se especifican datos en pacientes con muy alto riesgo biológico. Aun así, el panel considera que estos datos de seguridad de ibrutinib son aceptables y se pueden extrapolar al grupo de muy alto riesgo biológico. Siendo ibrutinib más seguro a diferencia del tratamiento con FCR.

El panel concluye que los pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo se verían muy beneficiados por este régimen, dado que el ibrutinib ha mostrado una relación beneficio-riesgo muy favorable y con esta intervención se disminuyen las probabilidades de amenaza a la vida de los pacientes.

Recomendación No: 2		Pregunta No: 1		
En pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo, como tratamiento alternativo, teniendo en cuenta las comorbilidades y preferencias de los pacientes, se recomienda venetoclax más obinutuzumab.				
Fuerza de la recomendación		Fuerte a favor		
Calidad de la evidencia		Baja		
Consideraciones adicionales: Venetoclax más obinutuzumab (102, 123-125)				
Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo
Venetoclax	Oral	Semana 1	20 mg	Días 22 a 28
		Semana 2	50 mg	Días 29 a 35
		Semana 3	100 mg	Días 36 a 42
		Semana 4	200 mg	Días 43 a 49
		Semanas 5 a ciclo 12	400 mg	Días 50 al final del ciclo 12
Obinutuzumab	IV	Ciclo 1	100 mg	Día 1
			900 mg	Día 2
			1000 mg	Días 8 y 15
		Ciclos 2 – 6	1000 mg	Día 1
<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento total consiste en 12 ciclos de 28 días. 6 ciclos incluyen obinutuzumab (8 dosis). • Todos los pacientes deben recibir profilaxis para herpes zóster con aciclovir a dosis de 400 mg a 800mg VO cada 12 horas. 				
Venetoclax				
<ul style="list-style-type: none"> • Antes del inicio del venetoclax al día 22, se debe realizar una estadificación con TAC de tórax y abdominopélvico para definir el riesgo de lisis tumoral ya que el obinutuzumab puede reducir la linfocitosis y no el compromiso nodal. 				

- Antes de la primera toma de cada dosis escalonada de venetoclax se debe evaluar el riesgo de lisis tumoral, según la siguiente clasificación:
 - **Bajo:** Recuento de linfocitos <25000 y todas las adenopatías evaluables con diámetro <5 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
 - **Medio:** Recuento de linfocitos >25000 o diámetro mayor de adenopatías evaluables >5 cm y <10 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
 - **Alto:** Recuento de linfocitos >25000 y diámetro mayor de las adenopatías >5 cm, o diámetro mayor de cualquier adenopatía evaluable >10 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)

Riesgo	Dosis día 1	Tratamiento	Hospitalización	Hidratación	Laboratorios
Bajo	20, 50, 100, 200, 400 mg	Alopurinol 300mg/día (72 horas antes hasta una semana después de completar el escalonamiento de la dosis de venetoclax)	No	Oral 1.5-2 L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
Medio	20 y 50 mg	(72 horas antes hasta una semana después de la primera dosis R. Rasburicasa para los pacientes con ácido úrico elevado antes de iniciar el venetoclax)	No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente el día de la primera toma de cada dosis*	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
	100, 200, 400 mg			Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	
Alto	20, 50 mg	(72 horas antes hasta una semana después de la primera dosis R. Rasburicasa para los pacientes con ácido úrico elevado antes de iniciar el venetoclax)	Sí	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 8, 12 y 24 horas después de la primera toma de cada dosis. - Considerar valoración por Nefrología para definir disposición inmediata de diálisis de ser necesario.
	100, 200, 400 mg		No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después el día de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente*	

* Considerar hospitalización para los pacientes con alto riesgo de sobrecarga de volumen.

Ajustes de la dosis:

- Alteración de la función hepática
 - Leve a moderada: No se recomienda ajuste de la dosis
 - Severa: Se recomienda ajuste hasta del 50 % de la dosis.

- Disfunción renal
 - Los pacientes con depuración de creatinina <80mL/min tienen mayor riesgo, podrían ser manejados de forma intrahospitalaria según el criterio del médico tratante.
 - No se requiere ajuste de dosis para pacientes con disfunción renal moderada (90 a 30mL/min).
 - No se recomienda el uso en pacientes con una depuración inferior a 30mL/min o en diálisis ya que no hay experiencia de uso en esta población.

Ajustes de dosis durante la fase de escalonamiento:

- Si un paciente presenta anomalías de electrolitos significativos, la siguiente dosis de venetoclax se debe posponer hasta que haya resolución completa de los cambios.
- Cualquier cambio sugestivo de SLT debe ser tratado en forma agresiva según las guías institucionales de manejo de esta complicación.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MENOS de 7 días se reinicia a la misma dosis.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MÁS de 7 días se reinicia a la dosis inferior (400mg; 200mg, 200mg; 100mg, 100mg; 50mg, 50mg; 20mg).
- Se recomienda el uso de filgastrim o pegfilgrastim para pacientes con recuento absoluto de neutrófilos de 500mm³ durante cualquier fase de escalonamiento de dosis para evitar ajustes de dosis de venetoclax.

Obinutuzumab

- Pre medicar el uso con un corticoide endovenoso (hidrocortisona 100mg IV) una hora antes, un antihistamínico (loratadina 20mg) y acetaminofén (1 gramo) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
- Iniciar la infusión del día 1 a 25mg/hora, no hacer aumentos progresivos de la dosis.
- Iniciar infusión del día 2 a 50mg/hora, hacer aumentos de la tasa de infusión 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si no hubo reacción adversa en la primera infusión, las siguientes infusiones pueden iniciarse a 100mg/hora, incrementarse a 100mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si hubo reacciones adversas grado 2 o más en la infusión anterior, iniciar a 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.
Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, los esquemas recomendados son factibles de implementar.

Justificación para la recomendación:

A la fecha no se conocen más terapias para pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo, la evidencia sugiere que el VO puede ser un tratamiento alternativo en primera línea dado que VO se asoció a SLP significativamente mayor que CO en población no apta para manejo intensivo y con perfil citogenético similar a la población de esta pregunta. La importancia de estos resultados en términos de magnitud y desenlaces críticos permite al panel extrapolar los resultados a los pacientes objeto de esta pregunta.

Los expertos recomiendan que los pacientes de muy alto riesgo biológico y aptos para tratamiento intensivo se podría beneficiar de la superioridad de VO para desenlaces como SLP tanto para los pacientes con presencia de del(17p), como en pacientes con mutación TP53. El panel expone que este es el primer esquema terapéutico de duración fija, bien tolerado porque la toxicidad de VO es la observada y esperada con este tipo de regímenes. Los expertos destacan que uno de los resultados favorables más importantes al tratar a los pacientes muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo con VO es la muy alta tasa de remisión completa con enfermedad mínima residual negativa.

El panel enfatiza que el uso de recursos es justificado toda vez que el efecto deseable sobrepasa los efectos indeseables. Las terapias recomendadas son factibles de ser implementados en el país, porque se encuentran disponibles y aprobados para el uso en esta población. Para el contexto colombiano no se hallaron estudios de costo-efectividad y por la experticia del panel se infiere que la magnitud de los recursos requeridos puede ir de grande a moderada.

Teniendo en cuenta las preferencias y valores de los pacientes, ellos consideran que otro esquema como VO tiene como beneficio su administración por tiempo limitado. Con base en el balance de riesgo-beneficio y su perfil de seguridad, tanto los pacientes como el panel consideran que estas terapias son aceptables en el manejo de esta población.

La certeza de la evidencia fue considerada como baja porque se observaron algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo, y las conclusiones sobre la efectividad de VO y seguridad se infirieron de la población no apta para manejo intensivo y con perfil citogenético similar a la población de esta pregunta, lo que conlleva a una evidencia indirecta. Incluso con esta certeza, el grupo desarrollador ha considerado una recomendación fuerte, visto que las consecuencias deseables justifican una recomendación fuerte, en efecto que la mayoría o casi todos los individuos con muy alto riesgo biológico, por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo se beneficiarían de esta terapia.

Los expertos deducen que la seguridad de VO es aceptable y es una terapia más segura que FCR, y las consecuencias indeseables no superan los beneficios para los pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo.

A la espera de nueva evidencia que aborde la efectividad y seguridad de nuevas investigaciones para este grupo poblacional, el grupo desarrollador asiente que, con la evidencia actual, este esquema beneficiará a pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y aptos para tratamiento intensivo, disminuyendo así las probabilidades de amenaza a la vida de los pacientes.

4.2 Pregunta clínica 2:

En pacientes adultos con LLC considerados de muy alto riesgo biológico, por del(17p) y/o mutación TP53 y no aptos para tratamiento intensivo, ¿cuál es el esquema terapéutico de primera línea que debería recomendarse?

4.2.1 Antecedentes

La mayoría de los pacientes con leucemia linfocítica crónica son mayores de 70 años y

muchos presentan enfermedades coexistentes y otras características de pronóstico tradicionalmente desfavorables, como la del(17p) y mutación de TP53 (126). Este contexto, plantea un desafío frente al manejo adecuado de estos pacientes con un adecuado balance riesgo – beneficio, entre efectividad y eventos adversos e interacciones medicamentosas.

El clorambucilo es un alquilante que solo o en combinación con esteroides, administrado en dosis diaria o intermitente, fue por muchos años el medicamento más utilizado en LLC, en especial en pacientes más frágiles por su buena tolerancia (36). La combinación de este con Obinutuzumab demostró en el año 2014 ser superior a la terapia como monoagente en términos de SLP y una SG, con buena tolerancia en pacientes no aptos para terapia intensiva, por lo tanto se convirtió en una buena alternativa y el estándar de tratamiento para este grupo de pacientes (127). En los últimos años se han llevado a cabo varias investigaciones, donde se plantean nuevos esquemas con resultados satisfactorios.

Para el contexto colombiano, se consideró evaluar la efectividad y la seguridad de los tratamientos de primera línea para pacientes con LLC con alto riesgo biológico no aptos para tratamiento intensivo.

4.2.2 Resumen de la evidencia

Después de realizar la búsqueda de evidencia se identificó un ensayo clínico y su actualización que abordaron la pregunta de interés.

El estudio CLL14 publicado por Fischer en el 2019 (102), denominado CLL14, comparó VO y CO. Este estudio incluyó 432 pacientes, de los cuales 216 fueron asignados a cada grupo. La mediana de edad de los pacientes fue de 72 años (41 a 89), la mediana de la escala CIRS fue de 8 (0 a 28) y la mediana del aclaramiento de creatinina fue de 66,4 ml por minuto (0,1 a 3670,0). En cada grupo, cerca del 79 % de los pacientes tenían Estadio Binet B o Binet C. Ambos grupos de tratamiento, estaban bien equilibrados en cuanto a las características demográficas y de la enfermedad. Los participantes por presentar varias condiciones coexistentes y un pobre estado funcional no eran aptos para tratamiento intensivo. Mediante el análisis central de aberraciones genómicas con *FISH* y secuenciación de ADN realizado en la mayoría de los pacientes, se evidenció que la del(17p) estaba presente en 17 de 200 pacientes en el grupo VO y en 14 de 193 pacientes en CO. La mutación TP53 se presentó en 19 de 171 pacientes en VO y en 13 de 157 pacientes en CO.

En el análisis se reportó mayor SLP tras la administración de VO comparado con CO (HR=0.34; IC95 % 0.23 – 0.53) en la población total, en los pacientes con presencia de del(17p) (HR=0.33; IC95 % 0.12 – 0.89) y en pacientes con mutación TP53 (HR=0.31; IC95 % 0.13 – 0.76).

Se identificó para toda la población neutropenia de grado 3 o 4 en el 52.8 % de los pacientes del grupo de VO y en el 48.1 % de los pacientes con CO, (RR=1.10; IC95 % 0.91

- 1.33), y se presentaron infecciones de grado 3 o 4 en el 17.5 % y 15.0 %, (RR=1.17; IC95 % 0.76 - 1.80) respectivamente (102). Los investigadores no reportan datos detallados de los grupos del(17p) y con mutación TP53, los datos de seguridad se infieren de los datos de la población general del estudio. La certeza de la evidencia es moderada para los desenlaces SLP, considerando algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo por la falta de cegamiento. Para desenlaces de seguridad la certeza es muy baja por algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.

En el 2020 Al-Sawaf y colaboradores (128), publicaron la actualización del estudio CLL14 para determinar la eficacia de VO versus CO a los 36 meses de seguimiento. En la actualización los investigadores confirman mejores resultados de supervivencia sin progresión para toda la población con VO (HR=0.31; IC95 % 0.22 - 0.44; $p < 0.0001$) comparado con CO y para los pacientes con presencia de del(17p) (HR=0.36; IC95 % 0.14 - 0.94). A los 36 meses no se encontró diferencia en SLP para los pacientes con mutación TP53 (HR=0.48; IC95 % 0.22 - 1.08). En la valoración de enfermedad mínima residual (EMR) tres meses después del tratamiento, se observó una tasa más alta de EMR indetectable en sangre periférica, en pacientes que recibieron VO que en pacientes con CO (163/216; 76 % frente a 76/216; 35 %, con un valor de $p < 0.0001$), de igual forma que para los pacientes con del(17p) (RR=9.88; IC95 % 1.46 - 66.90) y para los pacientes con mutación TP53 (RR=4.08; IC95 % 1.6 - 10.38). Dieciocho meses después de la finalización del tratamiento, 102 (47 %) pacientes todavía tenían niveles indetectables de EMR en el grupo de VO vs 16 (7 %) en el grupo de CO.

El tiempo de positividad de la EMR ($\geq 10^{-4}$) no fue alcanzada en el brazo VO y 6 meses para CO. Los pacientes con enfermedad residual detectable baja o alta, tuvieron una mediana de SLP de 17.7 meses en comparación que no se había alcanzado al final de la observación para los pacientes con EMR indetectable. Un análisis adicional mostró que los pacientes con EMR no detectada tuvieron una SLP más prolongada que aquellos con EMR detectable. La conclusión de los investigadores fue que la EMR predice el tiempo de SLP, y después de dos años de seguimiento de la combinación, VO continúa siendo significativamente superior a CO en términos de SLP. El estudio reportó que el evento adverso grado 4 más frecuente fue neutropenia, 60 (28 %) pacientes en el grupo de VO comparado con 47 (22 %) pacientes en CO, (RR=1.29; IC95 % 0.93 - 1.79). Además, se identificaron más eventos de diarrea grado 1-2 en pacientes con VO 50 (24 %) comparado con 31 (15%) pacientes en CO (RR=1.63; IC95 % 1.09 - 2.44). Los investigadores no reportan datos detallados de los grupos del(17p) y con mutación TP53, los datos de seguridad se infieren de los datos de la población general del estudio. Teniendo en cuenta la mayor efectividad y su perfil de seguridad aceptable, la combinación VO se convierte en una buena opción de tratamiento para pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo que no han recibido terapia previa. La certeza de la evidencia de este estudio es moderada considerando algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo por la falta de cegamiento. En desenlaces de seguridad la certeza es muy baja dada no se presentan datos directos para los grupos de esta pregunta e imprecisión.

Hasta el momento no se conocen más terapias para pacientes de muy alto riesgo

biológico, por del(17p) y/o mutación TP53 y no aptos para tratamiento intensivo, pero reportes iniciales sugieren como alternativa ibrutinib, que ha demostrado altas tasas de respuesta y SLP prolongada (SSP) en pacientes de muy alto riesgo biológico y no aptos. Las respuestas observadas con ibrutinib se relacionan con un perfil de toxicidad que permite que la mayoría o casi todos los pacientes reciban terapia continua durante un período prolongado. Considerando esta evidencia y basados en la práctica habitual en Colombia, el panel de expertos consideró incluir en el análisis de evidencia el estudio fase II publicado por Byrd y colaboradores (129) en el año 2015, en el cual se describe el seguimiento a tres años en pacientes con LLC mayores de 65 años tratados con ibrutinib como agente único. Se incluyeron 132 pacientes con LLC, 31 pacientes sin tratamiento previo y 101 pacientes con recaída o LLC refractaria (R/R) a otros tratamientos previos, que consistían principalmente en quimioterapia y/o anticuerpos anti-CD20. La frecuencia de del(17p) fue baja (6 %) en los pacientes sin tratamiento previo y en pacientes con R/R, el 34 % tenía del(17p). En el grupo de pacientes sin tratamiento previo se reportó una respuesta general del 84 % y para el grupo de R/R se observó una respuesta general del 90 %. La tasa de respuesta completa fue del 23 % en pacientes sin tratamiento y del 7 % en pacientes R/R, con una mediana de tiempo hasta de 21 meses.

La tasa de SG estimada a 30 meses fue del 97% (IC95 % 78 – 99.5 %) para los pacientes sin tratamiento previo y del 79 % (IC95 % 69 - 86) para los pacientes con LLC tratada anteriormente. Los pacientes con del(17p) reportaron una tasa de SLP estimada a 30 meses del 48 % (IC95 % 29 - 65), que es menor a la reportada en los pacientes con del(11q) y la observada cuando no se presenta ninguna anomalía genética en el paciente.

El evento adverso más común observado en pacientes sin tratamiento previo fue hipertensión (23 % vs. 20 %). La neumonía, la neutropenia y la trombocitopenia fueron más frecuentes en pacientes con LLC refractaria o recaídas. Así mismo, la frecuencia de infecciones de grado 3 o superior, fue menor en pacientes sin tratamiento previo (13 %) que en pacientes en recaídas (51 %), en particular, neumonía (6 % vs 25 %), sepsis (0 % vs 7 %), celulitis (0 % vs 5 %), sinusitis (0 % vs 5 %) y bacteremia (0 % vs 4 %). Las interrupciones debidas a los eventos adversos ocurrieron principalmente durante el primer año de tratamiento (8 %) y disminuyeron durante el segundo (4 %) y el tercero (2 %) año de seguimiento.

Este estudio concluyó que ibrutinib se asoció con una mejora en la calidad de la respuesta con el tiempo, logrando remisiones duraderas en todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica y las toxicidades que se presentan con la administración de ibrutinib permite que los pacientes puedan recibirlo durante un período prolongado con una buena respuesta, controlando las manifestaciones de la enfermedad y disminuyendo el riesgo de recaída a largo plazo.

Con la evidencia actual para este grupo de pacientes, el grupo de expertos infiere que este esquema beneficiará a la mayoría de pacientes de muy alto riesgo biológico no aptos y recomienda estar atentos a nueva evidencia que aborde la efectividad

y seguridad de otras investigaciones para este grupo poblacional. La certeza de la evidencia es muy baja teniendo presente que proviene de un estudio fase II, al ser observacional y no tener grupo comparador, los factores que pueden aumentar la calidad de la evidencia no fueron considerados.

RESUMEN DE EVIDENCIA

Desenlace	Fischer 2019 (b)	Al Sawaf 2020 (b)
<i>Del(17p)</i>		
SLP	VO vs CO HR=0.33 (0.12 - 0.89)	VO vs CO HR=0.36 (0.14 - 0.94)
Enfermedad Residual Mínima		VO vs CO RR=9.88 (1.46 - 66.9)
<i>Mutación TP53</i>		
SLP	VO vs CO HR=0.31 (0.13 - 0.76)	
<i>Todos los pacientes</i>		
SLP	VO vs CO HR=0.34 (0.23 - 0.53)	VO vs CO HR=0.31 (0.22 - 0.44)
Enfermedad Residual Mínima		VO vs CO RR=2.14 (1.76 - 2.61)
Neutropenia	VO vs CO RR=1.10 (0.91 - 1.33)	VO vs CO RR=1.29 (0.93 - 1.79)
Infecciones	VO vs CO RR=1.17 (0.77 - 1.80)	

(a) 24 meses (b) 36 meses

VO: Venetoclax más obinutuzumab; CO: Clorambucilo más obinutuzumab; I: Ibrutinib; SLP: Supervivencia libre de progresión

Nota: En la tabla se muestran las comparaciones y desenlaces evaluados en cada estudio. El régimen en negrilla indica que fue superior para el desenlace evaluado frente al régimen en comparación. En los desenlaces adversos, se considera superior al que tuvo menos eventos adversos.

6.2.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: Para este punto, el grupo desarrollador integró el balance clínico, el mejor estimativo de la magnitud para desenlaces favorables como desfavorables, y la importancia del desenlace. En consideración a lo anterior, la terapia con VO genera un resultado consistentemente superior al CO en desenlaces favorables para SLP [del(17p): HR=0.33; IC95 % 0.12 – 0.89 y en pacientes con mutación TP53: HR=0.31; IC95 % 0.13 – 0.76] y para EMR en los pacientes con presencia de del(17p) (RR=9.88; IC95 % 1.46 - 66.90) y en pacientes con mutación TP53 (RR=4.08; IC95 % 1.6 – 10.38).

El panel expone que este es el primer esquema terapéutico de duración fija, bien tolerado dado que la toxicidad de VO es comparable al grupo de CO, concluyendo que VO no presenta una toxicidad más allá de la observada y esperada con este tipo de regímenes. Los expertos consideran que uno de los resultados favorables más importantes al tratar a los pacientes de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, no aptos para tratamiento intensivo con VO es la muy alta tasa de remisión completa con EMR negativa.

La conclusión del panel es que dados los beneficios del tratamiento VO para este grupo específico de pacientes, frente a los desenlaces más relevantes como SLP y ERM, el esquema de preferencia es VO. Con base en los resultados generales de la población, se infiere que el perfil de seguridad de VO es favorable para pacientes de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, no aptos para tratamiento intensivo. Igualmente, los expertos clínicos indican que en la práctica clínica se deben individualizar a los pacientes según los factores de riesgo y monitorear de forma constante esta población, dadas sus condiciones de edad con comorbilidades.

Los pacientes con mutaciones del(11q), del(17p) y TP53 con frecuencia progresan rápidamente a una enfermedad sintomática que hace necesario pronto tratamiento y por lo general, se tiene una respuesta más corta con las terapias tradicionales como quimioinmunoterapia (44, 129, 130). Esta terapia (que puede incluir rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, FC o clorambucilo) generalmente prolonga la supervivencia en pacientes sin tratamiento previo con LLC, pero se asocia altas tasas de toxicidad relacionadas con inmunosupresión y neoplasias asociadas con el tratamiento. Además de la seguridad, también se ha documentado que la mayoría de los pacientes de alto riesgo recaen y experimentan mal pronóstico (129, 131, 132). Ante este panorama, los expertos plantean la necesidad de tener un tratamiento alternativo para este grupo de pacientes aun cuando la evidencia provenga de un estudio fase II.

Con la evidencia actual de un estudio observacional, el grupo destaca que el tratamiento con ibrutinib como agente único favorece los pacientes con del(17p) porque ha mostrado una tasa de SLP estimada a 30 meses del 48 % (IC95 % 29 - 65), que es menor a la reportada en los pacientes con del(11q). Los beneficios de ibrutinib tienden a una alta tasa de respuesta que mejora en calidad con el tiempo, lo que lleva a remisiones en todos los subgrupos de pacientes con CLL. Las toxicidades observadas con la dosificación continua de ibrutinib es modesta, lo que permite a la mayoría de los pacientes seguir tomando ibrutinib durante un tiempo extendido para maximizar la respuesta. La valoración de la toxicidad a largo plazo disminuyó con respecto a la aparición de citopenias de grado 3 o mayores, fatiga e infecciones. Basados en la práctica habitual en Colombia, el panel considera que son mayores los beneficios de ibrutinib que los riesgos para los pacientes de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, no aptos para tratamiento intensivo frente a las terapias tradicionales que presentan altas tasas de toxicidad relacionadas con inmunosupresión y neoplasias asociadas con el tratamiento. El tratamiento de primera línea con ibrutinib representa un avance significativo en las opciones de

tratamiento disponibles para estos pacientes, dado por el bajo perfil de toxicidad. Esta información puede ayudar a orientar las posibles opciones de tratamiento para diferentes subgrupos para disminuir el riesgo de recaída a largo plazo.

La importancia de estos resultados sobre todo en desenlaces críticos permite al panel extrapolar los hallazgos a los pacientes objeto de esta pregunta. Este esquema beneficiará a pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, no aptos para tratamiento intensivo, disminuyendo así las probabilidades de amenaza a la vida de los pacientes, por lo menos hasta que nueva evidencia muestre efectividad y seguridad de nuevas investigaciones para este grupo poblacional.

Costo-efectividad: En Estados Unidos se realizó una evaluación económica por Davids y colaboradores (133), basada en el ensayo clínico CLL14 determinó la costo-efectividad de VO como primera línea de tratamiento para leucemia linfocítica crónica comparado con CO, BR, ibrutinib, ibrutinib más obinutuzumab e IR. Las efectividades fueron medidas en AVAC y los costos estimados para cada terapia incluyeron costos derivados del tratamiento, controles rutinarios, eventos adversos, progresión de la enfermedad y atención al final de la vida. El tratamiento con VO evidenció mayor beneficio en términos de AVAC (6.47) con respecto a todos los comparadores, el más cercano fue ibrutinib más obinutuzumab con 6.41 AVAC y el más bajo fue BR con 5.98 AVAC. De todas las terapias evaluadas, VO fue la de menor costo (\$322,613), dos de estas estuvieron por encima de los \$800,000 y las tres restantes sobre los \$1,000,000. Por lo que los autores concluyen que el tratamiento con venetoclax más obinutuzumab por una duración fija de 12 meses, como primera línea, es una intervención costo-efectiva.

Uso de recursos: El panel estima que el efecto deseable de los tratamientos recomendados sobrepasa los efectos indeseables, por lo cual se justifica el uso de recursos para la implementación de los regímenes recomendados desde la perspectiva de los sistemas de salud y se deben contemplar como una opción disponible para el tratamiento de pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, no aptos para tratamiento intensivo aun cuando probablemente los recursos requeridos no son pequeños.

Factibilidad: El panel ha considerado que los esquemas recomendados son factibles de implementar en el país porque cuentan con disponibilidad y aprobación de las entidades reguladoras para la población de la pregunta.

Valores y preferencias: El grupo de pacientes incluidos manifestó preferencias por el esquema de tratamiento con ibrutinib, que, aunque debe ser recibido indefinidamente, o por lo menos hasta que la enfermedad progrese o hasta que no sea tolerado, les permite auto-administrarlo en el hogar, hacerlo parte de la rutina diaria y evitar la movilidad hacia un centro hospitalario.

Así mismo, favorecen este tratamiento teniendo en cuenta su administración por vía oral en comparación con los tratamientos intravenosos. Reconocen que los beneficios en términos de SLP y evolución satisfactoria, sobrepasan el riesgo

de los eventos adversos. Estos últimos son reconocidos por los pacientes como infrecuentes, tolerables en la mayoría de los casos y con los que se puede aprender a vivir. Consideran que otros esquemas como venetoclax + obinutuzumab tiene como beneficio su administración por tiempo limitado pero la mayor frecuencia de eventos adversos y el requerimiento de otros medicamentos durante su suministro pueden generar mayor incomodidad.

Aceptabilidad: La tendencia de aceptabilidad de los pacientes es hacia el tratamiento con ibrutinib, que, aunque debe ser recibido indefinidamente, les permite auto-administrarlo en el hogar, hacerlo parte de la rutina diaria y evitar la movilidad hacia un centro hospitalario. Tanto los pacientes como los clínicos reconocen que los beneficios en términos de SLP y evolución satisfactoria de los tratamientos recomendados sobrepasan el riesgo de los eventos adversos. Los esquemas recomendados son aceptables para los grupos interesados.

Recomendación No: 3		Pregunta No: 2		
En pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y no aptos para tratamiento intensivo, como tratamiento de primera línea se recomienda venetoclax más obinutuzumab.				
Fuerza de la recomendación		Fuerte a favor		
Calidad de la evidencia		Moderada		
Consideraciones adicionales: Venetoclax más obinutuzumab (102, 123-125)				
Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo
Venetoclax	Oral	Semana 1	20 mg	Días 22 a 28
		Semana 2	50 mg	Días 29 a 35
		Semana 3	100 mg	Días 36 a 42
		Semana 4	200 mg	Días 43 a 49
		Semanas 5 a ciclo 12	400 mg	Días 50 al final del ciclo 12
Obinutuzumab	IV	Ciclo 1	100 mg	Día 1
			900 mg	Día 2
			1000 mg	Días 8 y 15
		Ciclos 2 – 6	1000 mg	Día 1
<ul style="list-style-type: none"> • El tratamiento total consiste en 12 ciclos de 28 días. 6 ciclos incluyen obinutuzumab (8 dosis). • Todos los pacientes deben recibir profilaxis para herpes zóster con aciclovir a dosis de 400 mg a 800mg VO cada 12 horas. 				
Venetoclax				
<ul style="list-style-type: none"> • Antes del inicio del venetoclax al día 22, se debe realizar una estadificación con TAC de tórax y abdominopélvico para definir el riesgo de lisis tumoral ya que el obinutuzumab puede reducir la linfocitosis y no el compromiso nodal. • Antes de la primera toma de cada dosis escalonada de venetoclax se debe evaluar el riesgo de lisis tumoral, según la siguiente clasificación: 				

- **Bajo:** Recuento de linfocitos <25000 y todas las adenopatías evaluables con diámetro <5 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
- **Medio:** Recuento de linfocitos >25000 o diámetro mayor de adenopatías evaluables >5 cm y <10 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
- **Alto:** Recuento de linfocitos >25000 y diámetro mayor de las adenopatías >5 cm, o diámetro mayor de cualquier adenopatía evaluable >10 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)

Riesgo	Dosis día 1	Tratamiento	Hospitalización	Hidratación	Laboratorios
Bajo	20, 50, 100, 200, 400 mg	Alopurinol 300mg/día (72 horas antes hasta una semana después de completar el escalonamiento de la dosis de venetoclax)	No	Oral 1.5-2 L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
Medio	20 y 50 mg		No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente el día de la primera toma de cada dosis*	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
	100, 200, 400 mg			Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	
Alto	20, 50 mg	(72 horas antes hasta una semana después de la primera dosis R. Rasburicasa para los pacientes con ácido úrico elevado antes de iniciar el venetoclax)	Sí	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 8, 12 y 24 horas después de la primera toma de cada dosis. - Considerar valoración por Nefrología para definir disposición inmediata de diálisis de ser necesario.
	100, 200, 400 mg		No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después el día de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente*	

* Considerar hospitalización para los pacientes con alto riesgo de sobrecarga de volumen.

Ajustes de la dosis:

- Los pacientes con depuración de creatinina <80mL/min tienen mayor riesgo, podrían ser manejados de forma intrahospitalaria según el criterio del médico tratante. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con disfunción renal moderada (90 a 30mL/min). No se recomienda el uso en pacientes con una depuración inferior a 30mL/min o en diálisis ya que no hay experiencia de uso en esta población.

- No se recomienda ajuste de la dosis para disfunción hepática leve a moderada, para los pacientes con disfunción severa se recomienda ajuste hasta del 50 % de la dosis.

Ajustes de dosis durante la fase de escalonamiento:

- Si un paciente presenta anomalías de electrolitos significativos, la siguiente dosis de venetoclax se debe posponer hasta que haya resolución completa de los cambios.
- Cualquier cambio sugestivo de SLT debe ser tratado en forma agresiva según las guías institucionales de manejo de esta complicación.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MENOS de 7 días se reinicia a la misma dosis.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MÁS de 7 días se reinicia a la dosis inferior (400mg; 200mg, 200mg; 100mg, 100mg; 50mg, 50mg; 20mg).
- Se recomienda el uso de filgastrim o pegfilgrastim para pacientes con recuento absoluto de neutrófilos de 500mm³ durante cualquier fase de escalonamiento de dosis para evitar ajustes de dosis de venetoclax.

Obinutuzumab

- Todos los pacientes deben recibir alopurinol desde el inicio del obinutuzumab.
- Todos los pacientes deben ser debidamente estudiados para descartar una posible reactivación de hepatitis B.
- Pre medicar el uso con un corticoide endovenoso (hidrocortisona 100mg IV) una hora antes, un antihistamínico (loratadina 20mg) y acetaminofén (1 gramo) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
- Iniciar la infusión del día 1 a 25mg/hora, no hacer aumentos progresivos de la dosis.
- Iniciar infusión del día 2 a 50mg/hora, hacer aumentos de la tasa de infusión 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si no hubo reacción adversa en la primera infusión, las siguientes infusiones pueden iniciarse a 100mg/hora, incrementarse a 100mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si hubo reacciones adversas grado 2 o más en la infusión anterior, iniciar a 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

Criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.
Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, la implementación de los esquemas recomendados podría ser variable.

Justificación para la recomendación:

El panel reafirma la superioridad de VO en términos de efectividad y seguridad para tratamiento de pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y no aptos para tratamiento intensivo, como medicamento de primera línea. La confianza en la evidencia se calificó como moderada, principalmente por algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo para algunos desenlaces. El panel considera que la evidencia representa el impacto esperado para los pacientes de esta pregunta.

No se encontró evidencia en población colombiana sobre costo-efectividad, pese a esto, al examinar la evidencia en otros escenarios, el panel estima que el uso de recursos es justificado toda vez que el efecto deseable sobrepasa los efectos indeseables sopesado por la magnitud de los recursos requeridos que puede ir de grande a moderada, más aún cuando el VO se encuentran disponible y aprobado para el uso en esta población, siendo factible de ser implementado en el país.

Con base en su balance de riesgo-beneficio y su perfil de seguridad, tanto los pacientes como el panel considera que estos regímenes son aceptables en el manejo de esta población. Ellos consideran que VO tiene como beneficio su administración por tiempo limitado, y es el primer esquema terapéutico de duración fija, bien tolerado porque la toxicidad de VO es la observada y esperada con este tipo de regímenes.

Recomendación No: 4		Pregunta No: 2	
En pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y no aptos para tratamiento intensivo, como tratamiento alternativo, teniendo en cuenta las comorbilidades y preferencias de los pacientes, se sugiere ibrutinib.			
Fuerza de la recomendación		Condicional a favor	
Calidad de la evidencia		Muy baja	
Consideraciones adicionales: Ibrutinib (120-122)			
Medicamento	Dosis	Vía de administración	
Ibrutinib	420 mg día	Oral	
Debe ser continuado hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.			
Ajustes de la dosis:			
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores moderados y potentes del CYP3A4: aumentan la exposición a ibrutinib. Se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales. <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores moderados del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día. Por ejemplo: fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarone. - Inhibidores potentes del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día o interrumpir su administración hasta 7 días. Por ejemplo: ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol. 			

- Se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4.
- Inductores moderados y potentes del CYP3A4: Evitar su uso concomitante, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib, por ejemplo: carbamazepina, rifampicina, fenitoína y los preparados que contienen Hierba de San Juan.
- No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min).

Interrupción del tratamiento:

- En caso que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.
- Modificación de la dosis después de recuperación del episodio de toxicidad:
 - Primero episodio reanudar con 420 mg/día
 - Segundo episodio reanudar con 280 mg/día
 - Tercer episodio reanudar con 140 mg/día
 - Cuarto episodio: suspender el tratamiento

Riesgo de sangrado

- El tratamiento con Ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

Criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, probablemente favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.
Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados probablemente son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, los esquemas recomendados son factibles de implementar.

Justificación para la recomendación:

Aparte de las terapias tradicionales que presentan altas tasas de toxicidad relacionadas con inmunosupresión y neoplasias asociadas con el tratamiento, en la actualidad no se conocen una terapia alternativa para pacientes con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, y no aptos para tratamiento intensivo. La evidencia sugiere que ibrutinib como agente único favorece a los pacientes de esta pregunta como tratamiento intensivo. Los beneficios de ibrutinib tienden a una alta tasa de respuesta que mejora en calidad con el tiempo, lo que lleva a remisiones en todos los subgrupos de pacientes con CLL.

La toxicidad observada con la dosificación continua de ibrutinib es modesta, lo que permite a la mayoría de los pacientes seguir tomando ibrutinib durante un tiempo extendido para maximizar la respuesta. Examinando la importancia de estos resultados sobre todo en desenlaces críticos, y con base en la práctica habitual en Colombia, el panel colige que este esquema beneficiaría a la mayoría o a casi todos los individuos con LLC de muy alto riesgo biológico por del(17p) y/o mutación TP53, no aptos para tratamiento intensivo, disminuyendo así las probabilidades de amenaza a la vida de los pacientes, por lo menos hasta que reciente evidencia muestre efectividad y seguridad de otras investigaciones para este grupo poblacional.

El cuerpo de la evidencia reporta resultados generales de la población y no se especifican datos en pacientes con muy alto riesgo biológico. De todas formas, el panel contempla que las consecuencias indeseables de ibrutinib son aceptables y se pueden extrapolar al grupo de muy alto riesgo biológico no aptos, siendo ibrutinib más seguro a diferencia de terapias tradicionales como quimioinmunoterapia.

El uso de recursos es justificado toda vez que el efecto deseable sobrepasa los efectos indeseables, según el panel, y se recalca que ibrutinib es factible de ser implementado en el país, porque se encuentran disponible y aprobado para el uso en esta población. Los esquemas recomendados son aceptables para tanto los pacientes como para los clínicos. La tendencia de aceptabilidad de los pacientes es hacia el tratamiento con ibrutinib, que, aunque debe ser recibido indefinidamente, les permite auto-administrarlo en el hogar, hacerlo parte de la rutina diaria y evitar la movilidad hacia un centro hospitalario, además de los beneficios en términos de SLP y evolución satisfactoria que sobrepasa el riesgo de los eventos adversos.

La evidencia proviene de un estudio fase II y al no tener grupo comparador, los factores que pueden aumentar la calidad de la evidencia no fueron considerados, de ahí que la certeza de la evidencia es muy baja. Si bien este criterio genera una recomendación condicional, el panel atiende los valores los valores y preferencias de los pacientes, al igual que la importancia de los resultados, más la utilización de los recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad de las alternativas de manejo. Todos estos factores confluyen en la recomendación, pues no depende solo de la calidad de la evidencia.

Los panelistas sugieren una recomendación a favor del ibrutinib basados en un estudio observacional calificado como muy baja calidad, porque los beneficios de la terapia claramente superan las desventajas en la mayoría de los pacientes, independientemente de la evaluación de la calidad, hasta que se tenga evidencia adicional.

4.3 Pregunta clínica 3:

En pacientes con LLC aptos para tratamiento intensivo, SIN del(17p) y/o mutación TP53, CON mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) y SIN del(11q), ¿cuál es el esquema terapéutico de primera línea que debería recomendarse?

4.3.1 Antecedentes

El tratamiento de la LLC ha cambiado de manera importante en los últimos años, a medida que ha incrementado la evidencia sobre la biología y los marcadores pronósticos de la enfermedad. Con relación a estos últimos se reconoce el estatus de salud general del paciente, la edad y la presencia de comorbilidades. Por otra parte, el uso de *FISH* ha contribuido a identificar alteraciones cromosómicas que confieren un pronóstico diferente en relación con la respuesta al tratamiento y la frecuencia de recaída (134).

En pacientes aptos para tratamiento intensivo, R-FC se convirtió en la terapia estándar

al publicarse los resultados del CLL-8; en el cual en comparación con FC a una mediana de seguimiento de 5.8 años la mediana de SLP fue 56.8 meses versus 32.9 meses (HR 0.59; IC95 % 0.5–0.69 P < 0.001) y la SG no alcanzada versus 86 meses (HR 0.68; IC95 % 0.54–0.89 P = 0.001). Los pacientes con del(17p), IGHV no mutadas, y del(11q) tuvieron una SLP significativamente inferior que los otros subgrupos citogenéticos/moleculares. Por el contrario los pacientes sin del(17p) e IGHV mutada tuvieron un pronóstico muy superior con una SLP no alcanzada y muy pocas recaídas después de 7 años de seguimiento (95, 105). Un estudio observacional del MD Anderson Cancer Center (Estudio R-FC 300), confirmó que la SLP a largo plazo en pacientes de buen pronóstico molecular tratados con R-FC es excelente, 53.9 % de ellos siguen vivos y libres de recaída a 12.8 años de seguimiento (65, 135). Sin embargo, esta combinación se asocia con una alta frecuencia de eventos adversos, por lo cual se han llevado a cabo experimentos clínicos recientes evaluando el perfil de seguridad de otros medicamentos, que podrían ofrecer un mejor balance riesgo-beneficio. En este sentido el ibrutinib, que recientemente recibió aprobación por la FDA para su uso en pacientes con LLC no tratada previamente, pero sin capacidad funcional adecuada, ha sido también evaluado en esta población apta para tratamientos intensivos. Esta pregunta aborda la evidencia que permite recomendar la mejor estrategia de manejo para pacientes con LLC, aptos para manejo con tratamiento intensivo, sin presencia de marcadores genéticos de alto riesgo (136).

4.3.2 Resumen de la evidencia

En la búsqueda sistemática de la literatura se identificaron siete experimentos clínicos aleatorizados con evidencia sobre tratamiento para pacientes con LLC sin tratamiento previo (*naive*) y estatus mutacional mutado y/o ausencia de del(11q).

Se describe a continuación la evidencia encontrada:

El estudio de Hallek et al (105) corresponde a un experimento clínico aleatorizado, no enmascarado, fase 3, para comparar FC (n=408) vs FCR (n=409), en tres años de seguimiento. La proporción de población masculina en ambos grupos fue del 74 %, un 30 % tenían edad igual o mayor a 65 años y alrededor del 10 % tenían edad igual o mayor a 75 años. El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue de cero en aproximadamente 57 % de los pacientes. El 10 % de los pacientes asignados al grupo de FC y el 7 % de los asignados a FCR tenían del(17p). En pacientes con estatus mutacional de IGHV mutado, se observó superioridad de manejo con FCR para remisión completa (RR=0.42; IC95 % 0.28 – 0.62) y SLP a 3 años (HR=0.43; IC5 % 0.27 – 0.69). No se observó superioridad para la tasa de respuesta global (TRG) (RR=0.91; IC95 % 0.83 – 1.0) ni SG a 3 años de seguimiento (HR=0.70; IC95 % 0.33 – 1.49). En pacientes sin mutaciones del(17p), del(11q), trisomía 12 o del(13q), no se observaron diferencias en la efectividad del manejo con FCR respecto a FC para remisión completa (RR=0.79; IC95 % 0.47 - 1.32), TRG (RR 0.97; IC95 % 0.87 - 1.09), SLP a 3 años (HR=0.78; IC95 % 0.48 - 1.30), ni SG a 3 años de seguimiento (HR=0.78; IC95 % 0.48 - 1.30). El perfil de seguridad estuvo, principalmente, a favor del manejo con fludarabina y ciclofosfamida. Con el manejo con FC se observó una frecuencia menor de eventos adversos grado 3 a 4 (RR=0.83; IC95 % 0.75 – 0.90), toxicidad hematológica (RR=0.71; IC95 % 0.61 - 0.83), y

neutropenia (RR=0.62; IC95 % 0.49 - 0.79), aunque no hubo diferencias en la incidencia de infecciones (RR=0.84; IC95 % 0.65 - 1.08).

Un reporte posterior de este experimento fue publicado por Fischer et al (95). En pacientes con estatus mutacional mutado, la SLP a 5 años fue superior en el grupo FCR (HR=0.47; IC95 % 0.33 - 0.68)). Esta evidencia se consideró indirecta por incluir pacientes con del(17p). En pacientes sin alteraciones en el *FISH* no se observan diferencias entre los esquemas para SLP a 5 años (HR=0.83; IC95 % 0.54 - 1.26) ni en SG a 5 años (HR=1.31; IC95 % 0.73 - 2.35). En el perfil de seguridad, se observó una mayor frecuencia de neutropenia mayor a 2 meses después del tratamiento (RR=2.01; IC95 % 1.36 - 2.97) así como mayor frecuencia de transformación Richter (RR=1.96; IC95 % 1.02 - 3.78) en pacientes recibiendo FC; mientras que no se encontraron diferencias en la frecuencia global de eventos adversos (RR=1.33; IC95 % 0.95 - 1.85), ni segunda malignidad por tumor sólido (RR=0.87 IC95 % 0.52 - 1.48). En términos generales, la confianza en la evidencia es baja a muy baja por riesgo de sesgo, debido a que no hubo enmascaramiento de la asignación ni del seguimiento y se observó pérdida diferencial de pacientes, y debido a que la evidencia fue indirecta, ya que un porcentaje de pacientes tenía del(17p) y del(11q) y los desenlaces de seguridad fueron estimados en todos los participantes sin estratificar por riesgo.

En el estudio de Shanafelt et al (136), un experimento clínico aleatorizado fase 3, no enmascarado, en el que se compara FCR (n=175) vs IR (n=354) para el manejo de pacientes con LLC *naive*, menores a 70 años. Se excluyeron pacientes con del(17p13). La población fue principalmente masculina (alrededor de 67 %), con promedio de edad 56.7 años, Rai (Sistema de clasificación Rai) = 0 en alrededor de 63 % de los pacientes. No se observaron diferencias entre los esquemas para SLP a 3 años en pacientes con estatus mutacional mutado (HR=0.44; IC95 % 0.14 - 1.36)) ni en pacientes sin anomalías en *FISH* (HR=0.78; IC95 % 0.29 - 2.04). En el perfil de seguridad, se observó una mayor frecuencia de neutropenia grado 3 a 5 (RR=1.76; IC95 % 1.37 - 2.25) y neutropenia febril grado 3 a 5 (RR=6.96; IC95 % 3.21 - 15.09) en pacientes recibiendo FCR, pero mayor frecuencia de aumento del conteo de linfocitos (RR=0.35; IC95 % 0.19 - 0.62) en pacientes recibiendo IR. No se observaron diferencias entre los grupos en comparación en el conjunto de eventos adversos de acuerdo al peor grado observado (RR=1; IC95 % 0.91 - 1.1), ni en infecciones (RR=1.01; IC95 % 0.57 - 1.81). En este estudio, la calidad de la evidencia fue moderada a baja, debido a que los desenlaces de seguridad fueron estimados para toda la población del estudio sin estratificar por riesgo y por falta de precisión en algunas estimaciones.

En el estudio de Eichhorst et al (137) se reporta un experimento clínico aleatorizado fase 3, de no inferioridad, para comparar bendamustina y rituximab (BR) (n=279) versus FCR (n=282) para primera línea de manejo en pacientes con edad entre 33 a 81 años con LLC avanzada *naive*, con ECOG de 0 a 2. Se excluyeron pacientes con del(17p). La mediana de edad fue de aproximadamente 62 años y la mayoría de la población fue masculina (alrededor de 73 %). Después de una mediana de seguimiento de 37.1 meses (RIC 31-45.5), la mediana de SLP fue 41.7 meses (IC95 % 34.9 - 45.3) con BR en

comparación con 55.2 meses (IC95 % no evaluable) con FCR (HR 1.643, IC95 % 1.308 – 2.064). No hubo diferencia significativa en las tasas de respuesta según el grupo de riesgo citogenético/molecular. En pacientes con mutación de cadena pesada, no se observaron diferencias en SLP (HR=1.644; IC95 % 0.926–2.917), en respuesta completa (RR=1.41; IC95 % 0.94 - 2.12), ni en respuesta global (RR=0.99; IC95 % 0.93 - 1.04). En pacientes sin anormalidades en *FISH*, no se observaron diferencias en SLP (HR=1.480; IC95 % 0.856–2.561), en respuesta completa (RR=1.24; IC95 % 0.83 - 1.86), ni en respuesta global (RR=0.97; IC95 % 0.9 - 1.04). Sin embargo, significativamente más pacientes tratados con la combinación triple lograron EMR negativa (137 [49 %, 74 % si se toman en cuenta solo las muestras disponibles]) en comparación con el grupo de pacientes tratados con BR (107 [38 %, 63 % si se toman en cuenta solo las muestras disponibles]; p=0.041, and p=0.029 para las muestras disponibles). La duración de la respuesta fue significativamente más larga para FCR que para BR (52.7 meses [IC95 % no evaluable] vs 38.9 meses [34.2–43.6]; HR 1.657 [IC95 % 1.256–2.185]; p=0.001). Se observó mayor frecuencia de eventos adversos grado 4-5 en pacientes recibiendo FCR comparado con BR (RR=0.64; IC95 % 0.55 - 0.74), eventos adversos hematológicos (RR=0.57; IC95 % 0.48 - 0.67), neutropenia (RR=0.58; IC95 % 0.48 - 0.69). No se observaron diferencias en la ocurrencia de infecciones (RR=0.94; IC95 % 0.45 - 1.96). En un reporte posterior (Kutsch et al) (138), con seguimiento a cinco años, la mediana de SLP fue 42.3 meses para los pacientes tratados con BR en comparación con 57.6 meses para FCR (Hazard Ratio [HR] 1.593; IC95 % 1.271–1.996; p <0.0001). Para mayores de 65 años la mediana de SLP fue 48.5 meses con BR versus 57.9 meses con FCR sin lograr significancia estadística (HR 1.352; 95 % CI 0.912–2.006; p = 0.134). No hubo diferencia en la SG (HR 1.108; IC95 % 0.755–1.627; p=0.599). En los pacientes con estatus mutacional mutado (HR=1.365; IC95 % 0.872 - 2.137) no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de SLP. En pacientes sin anormalidades en *FISH*, tampoco se observaron diferencias en SLP (HR=1.267; IC95 % 0.695 – 2.313). Comparado con la población general, la población de este estudio reportó menor calidad de vida en relación con la función física, el dolor y eventos adversos como náusea o vómito, pérdida de apetito, constipación y diarrea. La confianza en la evidencia fue moderada a baja, debido a imprecisión en algunas estimaciones y a que los desenlaces de seguridad fueron reportados para toda la población del estudio, independientemente de la presencia de deleciones y/o mutaciones.

El estudio de Robak et al (139) reporta un experimento clínico aleatorizado multicéntrico fase 3 para comparar la eficacia y la seguridad de cladribine y ciclofosfamida (n=192) vs fludarabina y ciclofosfamida (n=203) en pacientes mayores de 18 años, con LLC progresivo, *naive*. La mayoría de la población fue masculina (aproximadamente 65 %), con mediana de edad de 58 años. La mayoría de la población tenía Rai II (aproximadamente 43 %) y aproximadamente 14 % tenían del(17p13). En pacientes sin anormalidades en *FISH*, no se observó diferencia en tasa de respuesta completa (RR=1.25; IC95 % 0.84 - 1.86) ni en SLP a 5 años (CC: 32.2 meses vs FC: 28.8 meses, valor de p=0.46). En términos del perfil de seguridad, no se observaron diferencias en la incidencia de neutropenia (RR=0.96; IC95 % 0.65 - 1.41), trombocitopenia (RR=1.15; IC95 % 0.67 - 1.99), anemia (RR=1.23; IC95 % 0.68 - 2.24), ni infecciones (RR=1.04; IC95 %

0.75 - 1.43). La confianza en esta evidencia es baja a muy baja, debido a incertidumbre en el riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento y pérdida diferencial de los participantes entre los grupos en comparación, así como imprecisión en algunas estimaciones. Además, los desenlaces de eficacia incluyeron pacientes con del(17p), mientras los desenlaces de seguridad fueron reportados para toda la población, independientemente de la presencia de del(11q) o estatus mutacional.

RESUMEN DE EVIDENCIA

Desenlace	Hallek 2010 (a)	Fischer 2016 (b)	Shanafelt 2019	Eichhorst 2016 (c)	Kutsch 2020 (d)	Robak 2010	Eichhorst 2009
<i>Estatus mutacional mutado</i>							
Remisión completa	FC vs FCR RR=0.42 (0.28 - 0.62)						
TRG	FC vs FCR RR=0.91 (0.83 - 1)						
SLP	FC vs FCR HR=0.43 (0.27 - 0.69)	FC vs FCR HR = 0.47 (0.33 - 0.68)	FCR vs IR HR=0.44 (0.14 - 1.36)	FCR vs BR HR 1.644 (0.926 - 2.917)	FCR vs BR HR=1.365 (0.872 - 2.137)		
SG	FC vs FCR HR=0.70 (0.33 - 1.49)				FCR vs BR HR=0.573 (0.236 - 1.393)		
Respuesta completa				FCR vs BR RR=1.41 (0.94 - 2.12)			
Respuesta global				FCR vs BR RR=0.99 (0.93 - 1.04)			
<i>Sin alteraciones en FISH</i>							
Remisión completa	FC vs FCR RR=0.79 (0.47 - 1.32)			FCR vs BR HR 1.480 (0.856 - 2.561)			
TRG	FC vs FCR RR=0.97 (0.87 - 1.09)						
SLP	FC vs FCR HR=0.78 (0.48 - 1.30)	FC vs FCR HR = 0.83 (0.54 - 1.26)	FCR vs IR HR=0.78 (0.29 - 2.04)	FCR vs BR RR=1.24 (0.83 - 1.86)	FCR vs BR HR=1.267 (0.695 - 2.313)	CC vs FC RR=1.25 (0.84 - 1.86)	
SG	FC vs FCR HR=1.56 (0.67 - 3.64)	FC vs FCR HR = 1.31 (0.73 - 2.35)		FCR vs BR RR=0.97 (0.9 - 1.04)	FCR vs BR HR=1.068 (0.349 - 3.266)		
Respuesta completa						CC vs FC 32.2 vs 28.8 meses(p=0.46)	
<i>Todos los pacientes</i>							
Eventos adversos (grado 3 - 4 o peor grado)	FC vs FCR RR = 0.82 (0.75 - 0.9)	FC vs FCR RR=1.33 (0.95 - 1.85)	FCR vs IR RR=1 (0.91 - 1.1)	FCR vs BR RR=0.64 (0.55 - 0.74)			
Toxicidad hematológica	FC vs FCR RR = 0.71 (0.61 - 0.83)			FCR vs BR RR=0.57 (0.48 - 0.67)			

Aumento en conteo de linfocitos			FCR vs IR RR = 0.35 (0.19 - 0.62)				
Neutropenia	FC vs FCR RR = 0.62 (0.49 - 0.79)	FC vs FCR RR=2.01 (1.36 - 2.97)	FCR vs IR RR = 1.76 (1.37 - 2.25)	FCR vs BR RR=0.58 (0.48 - 0.69)		CC vs FC RR=0.96 (0.65 - 1.41)	C vs F RR=0.91 (0.43 - 1.91)
Neutropenia febril			FCR vs IR RR = 6.96 (3.21 - 15.09)				
Trombocitopenia						CC vs FC RR=1.15 (0.67 - 1.99)	
Anemia						CC vs FC RR=1.23 (0.68 - 2.24)	C vs F RR=1.63 (0.93 - 2.86)
Mielotoxicidad							C vs F RR=0.5 (0.33 - 0.75)
Infecciones	FC vs FCR RR = 0.84 (0.65 - 1.08)		FCR vs IR RR = 1.01 (0.57 - 1.81)	FCR vs BR RR=0.94 (0.45 - 1.96)		CC vs FC RR=1.04 (0.75 - 1.43)	C vs F RR=0.45 (0.14 - 1.45)
Eventos adversos – Pacientes con al menos una segunda malignidad primaria							
Segunda malignidad – tumor sólido		FC vs FCR RR=0.87 (0.52 - 1.48)					
Transformación Richter		FC vs FCR RR=1.96 (1.02 - 3.78)					

FC: Fludarabina más ciclofosfamida; FCR: Fludarabina más ciclofosfamida más rituximab; IR: Ibrutinib más rituximab; BR: Bendamustina más rituximab; CC: Cladribine más ciclofosfamida; C: Clorambucilo; F: Fludarabina; SLP: Supervivencia libre de progresión, SG: Supervivencia global; TRG: Tasa de respuesta global

Nota: En la tabla se muestran las comparaciones y desenlaces evaluados en cada estudio. El régimen en negrilla indica que fue superior para el desenlace evaluado frente al régimen en comparación. En los desenlaces adversos, se considera superior al que tuvo menos eventos adversos.

4.3.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficioso: La evidencia revisada mostró que, en pacientes sin del(11q) o con estatus mutacional de IGHV mutado, el esquema de FCR fue superior a FC en términos de SLP y SG en pacientes con LLC *naive*. Aunque algunos estudios incluyeron población con del(17p) y mutación en TP53, la proporción de esta población fue baja y es acorde con la población a manejar en la práctica clínica. Aunque el perfil de seguridad favoreció a FC, el panel considera que los beneficios del manejo con FCR superan los riesgos observados.

Por otra parte, se encontró superioridad estadística y clínicamente significativa del esquema de ibrutinib y rituximab comparado con FCR. Sin embargo, como fue mencionado previamente, otro estudio demostró que la adición de rituximab a ibrutinib no mejora significativamente la eficacia ni la seguridad del ibrutinib (106, 140), por lo que el grupo desarrollador considera que el régimen alternativo a recomendar en esta población es ibrutinib como monoagente. En pacientes con LLC previamente tratado, Burger et al (140) mostraron que no hubo diferencias en supervivencia libre de progresión ni en tasa de respuesta entre un esquema de ibrutinib vs ibrutinib y rituximab. En la evidencia evaluada, FCR fue superior que BR en términos de eventos adversos, pero inferior comparado con FC y con IR para toxicidad hematológica y neutropenia. Por otra parte, el estudio de Woyach et al (106) comparó ibrutinib y rituximab (n=182), ibrutinib (n=182) y bendamustina y rituximab (n=183) en pacientes con LLC *naïve*, mayores a 65 años. No se encontraron diferencias entre IR vs I para SLP tanto en pacientes sin del(11q22.3) (RR=0.96; IC95 % 0.59 - 1.57) como con del(11q22.3) (RR=1.66; IC95 % 0.53 - 5.17). Con base en esta evidencia indirecta, el grupo desarrollador considera que los pacientes se benefician de manejo con ibrutinib en monoterapia.

El panel considera que el perfil de efectividad de FCR e IR es aceptable, al ser igual o superior a otros esquemas que hacen parte del manejo de los pacientes de interés para esta pregunta, para desenlaces críticos como SLP, SG y TRG. Además, estos regímenes tuvieron un perfil de seguridad aceptable para el panel y los eventos adversos observados pueden ser monitoreados y manejados. Por lo tanto, se considera que el balance de riesgo-beneficio favorece a estos regímenes para el manejo de pacientes con LLC aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, con mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada y sin del(11q).

Costo-efectividad: Un estudio de costo-efectividad basado en el experimento clínico ALLIANCE A041202 (118) comparó tratar pacientes adultos mayores con LLC utilizando ibrutinib de forma continua en primera línea vs en tercera línea, luego de falla al tratamiento con BR (bendamustina y rituximab) y venetoclax. Se observó un RICE de \$3,350,041 por AVAC, por lo que se requeriría una reducción en su costo mensual de alrededor de 72 % para alcanzar el umbral de disposición a pagar (*willingness-to-pay*) de \$150,000 por AVAC. El RICE del manejo con ibrutinib también excedió el umbral de disposición a pagar (*willingness-to-pay*) al emplearlo como segunda línea de tratamiento. Por otra parte, una revisión sistemática de la literatura evaluó la carga económica del manejo de LLC (141). Estudios llevados a cabo en Estados Unidos mostraron que el manejo con ibrutinib, comparado con quimioinmunoterapia (FCR) o BR, fue superior para reducir costos asociados a la atención en salud (por ejemplo, por hospitalizaciones y consultas a urgencias). Adicionalmente, se ha observado que una fuente importante de costos asociados a los regímenes implementados en manejo de primera línea en pacientes con LLC *naïve* son el manejo de eventos adversos, como reacciones a la infusión (40 %), anemia (35 %), infección (26 %), disnea (9 %), y hematológicos. Esta evidencia está a favor del manejo con ibrutinib dentro de las intervenciones disponibles para LLC. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios en Colombia que evalúen la costo-efectividad de estas intervenciones, por lo que esta

evidencia debe considerarse en el contexto de las demás razones para generar una recomendación. Aunque, individualmente, estas intervenciones son de alto costo, su efectividad y el desarrollo de regímenes que mejoran su seguridad permitiría balancear el costo potencial.

A partir de los datos de pacientes e intervenciones involucradas en el ensayo clínico CLL8 (NCT00281918), desde la perspectiva del sistema de salud público alemán, una evaluación económica determinó la costo-efectividad de la quimio-inmunoterapia con FCR comparado con la quimioterapia con FC (142). Las utilidades fueron estimadas a partir de las respuestas de un cuestionario sobre calidad de vida (QLQ-C30), el 90 % de los costos incluidos fueron los relacionados con el costo del tratamiento y el 10 % restante, fueron los costos del manejo de eventos adversos grado 3-4 y por la administración de medicamentos. Con el uso de FCR se identificaron 7.54 AVAC al asumir un efecto por 5.9 años y 7.87 AVAC al asumir un efecto por 10 años, en contraparte, 6,41 AVAC fueron obtenidos con FC. Adicionalmente, con una tasa de descuento aplicada del 3%, el costo incremental de FCR con respecto a FC fue €20,266. Con base en esto, se encontró un RICE para FCR con respecto a FC de €17,979/AVAC al asumir un efecto por 5.9 años y de €13,884/AVAC por un efecto de 10 años. Los autores indican que, aunque no existe un umbral de disponibilidad a pagar oficial en Alemania, la disposición a pagar por mejoras de la salud podría ser por lo menos €88,000/AVAC. Por lo tanto, el tratamiento con FCR para LLC es costo-efectivo, su uso ofrece desenlaces en salud significativos por un costo adicional moderado.

Casado et al. (143) también evaluaron la costo-efectividad de RFC comparado con FC en pacientes no tratados previamente o en recidiva al tratamiento pero desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud de España. Los datos clínicos se obtuvieron de los ensayos clínicos CLL8 (NCT00281918) y REACH (NCT00090051). Los autores identificaron mayores costos de RFC comparado con FC, tanto en su uso de primera línea como en segunda línea para los pacientes en el estado de SLP. Para aquellos en progresión de la enfermedad, el tratamiento con FC fue más costoso que FCR debido a menor efectividad de FC y, en consecuencia, mayor consumo de recursos asociados a la progresión. El beneficio de ambos tratamientos fue evaluado en términos de AVAC, se identificaron más AVAC con el uso de FCR en primera línea de tratamiento (4.86) con respecto a FC (4.27) y también comparado con estos mismos tratamientos, pero en segunda línea (3.52 y 3.04). La RICE de FCR como primera línea fue de €19,343/AVAC y de €24,781/AVAC como segunda línea, el umbral de disponibilidad a pagar del país se estableció en €30,000. Los resultados del estudio alemán y español, coinciden en la costo-efectividad de FCR como tratamiento para pacientes con LLC. En Colombia no hay evaluaciones económicas similares y los resultados de otros países no pueden ser extrapolados, sin embargo, existen beneficios clínicos y económicos demostrados con FCR lo cual justifica su uso.

Uso de recursos: El panel considera que el uso de recursos para la implementación de los regímenes recomendados es aceptable, pese a que es grande a moderado, toda vez que estos son regímenes que se administran en el país y a que el perfil

de costo-efectividad observado en otros escenarios está a favor de su uso en esta población.

Factibilidad: Tanto FCR como IR son regímenes disponibles en el país con uso aprobado para la población de la pregunta, por lo cual su uso en esta población es factible.

Valores y preferencias: Los pacientes incluidos en el grupo focal expresaron su inclinación por alternativas de tratamiento recibidas de forma indefinida, o por lo menos hasta la progresión de la enfermedad o hasta la intolerancia, expresando su preferencia por ibrutinib comparado con FCR, el cual es administrado por un periodo de tiempo definido. Esta preferencia también se relaciona con que el FCR debe recibirse intravenoso y en compañía de otros medicamentos adicionales como premedicación y como prevención de náuseas, infecciones virales y gastritis. También sus eventos adversos son más frecuentes, lo cual hace que el tratamiento no sea discreto, generando la consecuente caída del cabello, cambios a nivel físico, indisposición debido a náuseas, diarrea, constipación y fatiga, lo cual se resume en disminución de su calidad de vida. Los participantes dan importancia a recibir un tratamiento diferente a la “quimioterapia”, por la percepción negativa asociada con esta.

En la decisión del tratamiento de elección para los pacientes, debe tenerse en consideración que el FCR es suministrado en un esquema fijo mientras IR es suministrado indefinido. Por lo tanto, las preferencias del paciente deben tenerse en cuenta para decidir el manejo que el paciente prefiere recibir. Se sugiere que la calidad de vida de los pacientes se afectó en relación con la ocurrencia de eventos adversos como náusea, diarrea, constipación y fatiga (138); por lo cual, en la decisión del manejo debe considerarse la frecuencia de los eventos adversos y eventualmente, tener en cuenta estrategias para darles manejo.

Aceptabilidad: Tanto el panel como los pacientes consideran que los regímenes son aceptables, ya que la implementación de los regímenes recomendados es usual y, aunque su administración puede resultar inconveniente en los hábitos de los pacientes e implica riesgo de eventos adversos, el balance de riesgo-beneficio favorece de manera importante a los pacientes.

Recomendación No: 5	Pregunta No: 3
<p>En pacientes con LLC aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, con mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) y sin del(11q), se recomiendan los siguientes esquemas de tratamiento (los regímenes aparecen en orden alfabético y no representan una preferencia particular):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab · Ibrutinib 	
Fuerza de la recomendación	Fuerte a favor
Calidad de la evidencia	Baja

Consideraciones adicionales:

Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (63, 144)

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Días de protocolo
Fludarabina	25mg/m ²	IV, en 100cc SSN en 30 minutos	1 a 3
Ciclofosfamida	250mg/m ²	IV en 250 cc SSN en 30 minutos	1 a 3
Rituximab	375mg/m ² IV día 0 o 100mg IV día 0 y 325mg/m ² IV día 1 si el recuento linfocitos >25.000/ul en el primer ciclo; en ciclos subsecuentes 500mg/m ²	IV, 100mg en 50cc SSN pasar en 120 minutos; Dosis mayores en 500CC SSN comenzar infusión a 50mg/hora y si tolerado, incrementar en 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.	1

- El paciente debe recibir 6 ciclos cada 28 días

Terapia antiemética	Ondansetrón 8mg cada 12h días 1 a 5 Agregar metoclopramida 10mg cada 8h o alizaprida 50mg cada 8h de persistir náuseas o vómito. Días 1 a 5
Profilaxis antiinfecciosa	Los pacientes deben recibir profilaxis para herpes zóster con aciclovir 400mg VO cada 12h y para Pneumocystis jirovecii con trimetoprim sulfametoxazol 160/800mg VO lunes, miércoles y viernes.
Prevención de síndrome de lisis tumoral	Hidratación previa, alopurinol 300mg vía oral día por 14 días en el primer ciclo.
Prevención de Cistitis hemorrágica	Los pacientes debe recibir adecuada hidratación antes de cada dosis de ciclofosfamida para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica
Premedicación de Rituximab	Con acetaminofén 1gr VO, difenhidramina 50mg vía oral, hidrocortisona 100mg IV 30 min antes de rituximab
Protección gástrica	Con inhibidor de bomba de protones (omeprazol o esomeprazol 20mg día) o anti H ₂ (famotidina) en pacientes con alto riesgo de úlcera o sangrado gástrico.
Uso de hemoderivados leucorreducidos e irradiados indefinidamente	Según necesidad, por riesgo de enfermedad injerto contra huésped transfusional.

Ajustes de la dosis:

• **Toxicidad hematológica**

Solo como guía y debe ajustarse según criterio del médico tratante, dado que las citopenias podrían ser por infiltración medular o por toxicidad medicamentosa. En general aplican solo para fludarabina y ciclofosfamida.

Si el recuento absoluto de neutrófilos es mayor a 1000/ul dar el 100 % de la dosis; de lo contrario aplazar 7 días y si hay recuperación reiniciar el protocolo con el 100 % de la dosis. Si se requieren 14 días para la recuperación se debe disminuir la dosis en un 50 %. Se podría hacer uso de factor estimulante de colonias pegfilgrastim 6mg SC día 4.

Si el recuento de plaquetas es mayor o igual a 75.000/ul, continuar el ciclo al 100 % de la dosis; de lo contrario esperar 7 días y si hay recuperación reiniciar el protocolo con el 100 % de la dosis. Si se requieren 14 días para la recuperación se debe disminuir la dosis en un 50 %.

• **Alteración de la función hepática**

- Leve a moderada: en general no se requiere ajuste de dosis
- Severa: evaluar reducción de dosis de ciclofosfamida.

• **Disfunción renal**

- Ciclofosfamida: Se recomienda ajuste de dosis solo si la depuración de creatinina (TFG) cae por debajo de 20mL/min. Si la TFG está entre 10-20 se recomienda dar un 75 % de la dosis, si es menor de 10 se recomienda omitir.
- Fludarabina: Se recomienda ajuste de dosis solo si la TFG cae por debajo de 70mL/min. Si la TFG está entre 30-70mL/min disminuir dosis en un 50 %, si es menor a 30mL/min se recomienda omitir.
- Rituximab: No se requieren ajustes.

• **Toxicidad no hematológica**

En general no se recomienda ajuste de dosis para las toxicidades no hematológicas no serias o amenazantes de la vida, como alopecia, alteración del gusto, cambios en las uñas, entre otras. Para las otras toxicidades no hematológicas grado mayor o igual a 3 se recomienda retrasar el inicio del siguiente ciclo hasta que reduzca a grado 2 o menor, y se recomienda reducción al 75 % de la dosis inicial. Si recurre disminuir al 50 % o discontinuar según criterio médico.

Ibrutinib (120-122)

Medicamento	Dosis	Vía de administración
Ibrutinib	420 mg día	Oral

Debe ser continuado hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.

Ajustes de la dosis:

- **Inhibidores moderados y potentes del CYP3A4:** aumentan la exposición a ibrutinib. Se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales.
- Inhibidores moderados del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día. Por ejemplo: fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarone.
- Inhibidores potentes del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día o interrumpir su administración hasta 7 días. Por ejemplo: ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol.
- Se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4.
- **Inductores moderados y potentes del CYP3A4:** Evitar su uso concomitante, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib, por ejemplo: carbamazepina, rifampicina, fenitoína y los preparados que contienen Hierba de San Juan.
- No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad ≥65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min).

Interrupción del tratamiento:

- En caso que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥3, neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

- Modificación de la dosis después de recuperación del episodio de toxicidad:

- Primero episodio reanudar con 420 mg/día
- Segundo episodio reanudar con 280 mg/día
- Tercer episodio reanudar con 140 mg/día
- Cuarto episodio: suspender el tratamiento

Riesgo de sangrado

- El tratamiento con Ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.
Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, los esquemas recomendados son factibles de implementar.

Justificación para la recomendación:

La evidencia mostró superioridad de FCR en términos de efectividad y seguridad en el manejo de los pacientes aptos para manejo intensivo con estatus mutacional mutado y sin del(11q). Aunque mostró un perfil de seguridad inferior comparado con FC, el panel de expertos considera que el balance de riesgo-beneficio favorece a FCR. Por otra parte, la evidencia mostró superioridad de IR en términos de efectividad y seguridad, pero con base en evidencia indirecta aplicable a la población de este estudio, se consideró que un esquema basado en ibrutinib es recomendado en esta población. La confianza en la evidencia se calificó como baja, principalmente debido a que algunos desenlaces no fueron evaluados en las categorías de riesgo indicadas para la población de la pregunta, de acuerdo a sus características citogenéticas. Sin embargo, el panel considera que la evidencia es relevante para la población de interés de la pregunta y representa el impacto esperado de estos regímenes en la población específica de la pregunta, con el riesgo basal dado por sus características citogenéticas. Por lo tanto, el panel considera que la incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de los regímenes recomendados en la población de interés de esta pregunta es baja. Aunque no se encontró evidencia directamente aplicable a Colombia sobre la costo-efectividad, en función de su efectividad y seguridad, los regímenes recomendados han sido encontrados costo-efectivos en otros escenarios, por lo que el panel considera que el uso de recursos que implica el uso de estos regímenes es aceptable con respecto a su perfil de efectividad y seguridad. Los regímenes recomendados son factibles de ser implementados en el país, ya que se encuentran disponibles y aprobados para el uso en esta población. Finalmente, con base en las preferencias y valores de los pacientes, estos prefieren un esquema que no afecte su calidad de vida en términos de eventos adversos, y que pueden aceptar un régimen indefinido de tratamiento, si este es más efectivo y seguro. Además, los pacientes encuentran aceptable el manejo con estos regímenes, con base en su perfil de seguridad y efectividad.

4.4 Pregunta clínica 4:

En pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, con inmunoglobulinas de cadena pesada mutadas (IGHV) y sin del(11q), ¿cuál es el esquema terapéutico de primera línea que debería recomendarse?

4.4.1 Antecedentes

El pronóstico de los pacientes con LLC está relacionado con marcadores genéticos, entre ellos la del(17p) y/o la mutación de TP53. En ausencia de estas alteraciones, el estatus mutacional del gen de la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV), es un poderoso predictor de la duración de la respuesta y la SG en pacientes con LLC tratados con quimioinmunoterapia. Los pacientes no mutados en este gen tienen peores desenlaces en términos de SLP y en la SG (28). Así mismo, la del(11q) se había asociado en el pasado con un peor pronóstico; sin embargo, con la introducción de la quimioinmunoterapia, el pronóstico de estos pacientes mejoró significativamente, en particular con R-FC. Esto fue confirmado por el CLL-IPI donde no se identificó la del(11q) como factor pronóstico adverso. Sin embargo, las combinaciones con Clorambucilo o Bendamustina si parecen menos efectivas en estos pacientes (127, 145). Los BTKi por su parte, también han demostrado ser muy efectivos en esta población (146).

Por otra parte, la LLC es una condición primordialmente de adultos mayores, con una mediana de edad al diagnóstico de alrededor de los 70 años, quienes con mucha frecuencia presentan comorbilidades que limitan las intervenciones que pueden implementarse, por aumento del riesgo de eventos adversos. De hecho se ha descrito que las comorbilidades y las infecciones están entre las causas más frecuentes de muerte en pacientes con LLC con edad avanzada (147), por lo tanto es indispensable buscar alternativas de tratamiento a regímenes intensivos con R-FC, en función de buscar una mejor tolerancia en un número mayor de pacientes.

En los últimos años se han introducido a la práctica clínica un número importante de moléculas que buscan estos objetivos en adultos mayores con comorbilidades, considerados con un estado funcional comprometido, ellas incluyen ibrutinib, venetoclax, clorambucilo y obinutuzumab, en diferentes combinaciones (134). Esta pregunta busca abordar la incertidumbre sobre los regímenes de elección en pacientes que no son aptos para tratamiento intensivo, con base en la evidencia disponible.

6.4.2 Resumen de la evidencia

En la búsqueda de literatura se encontraron diez experimentos clínicos aleatorizados con evidencia sobre tratamiento para pacientes con LLC, sin tratamiento previo (*naive*) y estatus mutacional mutado y/o ausencia de del(11q).

Se describe a continuación la evidencia encontrada:

Burger publicó en el 2015 (104) los resultados de un experimento clínico aleatorizado, multicéntrico, no enmascarado, fase 3 (RESONATE-2), en el cual se evaluó la eficacia y la seguridad de ibrutinib (n=136) vs clorambucilo (n=133) en pacientes de 65 años de edad o mayores con LLC *naïve* y ECOG 2 o menor. La mayoría de los pacientes fueron población masculina (aproximadamente 63 %), con una mediana de edad de 73 años. Se excluyeron pacientes con del(17p13.1). En este reporte, la mediana de seguimiento global fue de 18.4 meses. Se observó superioridad de ibrutinib en términos de SLP en pacientes sin del(11q22.3) (HR=0.205; IC95 % 0.132–0.318) y en pacientes con estatus mutacional mutado (HR=0.153; IC95 % 0.067–0.349). En relación con el perfil de seguridad (eventos adversos grado 3 o mayor), no se observaron diferencias entre los grupos para ocurrencia de neutropenia (RR=0.57; IC95 % 0.31 - 1.05), anemia (RR=0.71; IC95 % 0.3 - 1.71), hipertensión (I: 4 % vs C: 0 %), diarrea (RR=2.44; IC95 % 0.48 - 12.38), o neutropenia febril (RR=0.9; IC95 % 0.2 - 4.76). En un reporte posterior basado en el mismo estudio, con una mediana de seguimiento de 29 meses (148), se observó superioridad de ibrutinib en términos de SLP a 24 meses en pacientes con estatus mutacional mutado (RR=2.1; IC95 % 1.46 - 3.02) y sin del(11q) (RR=2.16; IC95 % 1.69 - 2.76). En relación con el perfil de seguridad, se reportó la frecuencia de eventos adversos en el grupo de pacientes recibiendo ibrutinib, siendo de 45 % para diarrea, 22 % para alteraciones visuales, 20 % para hipertensión, y 23 % para infecciones grado 3 o superior. Posteriormente, en el estudio de Burger 2020 (93) se actualizó la evidencia de este experimento, con una mediana de seguimiento de 60 meses. Se observó superioridad de ibrutinib en términos de SLP a 5 años de seguimiento en pacientes con estatus mutacional mutado (HR=0.153; IC95 % 0.067 – 0.349) y en pacientes sin del(11q) (HR=0.205; IC95 % 0.132 – 0.318). En términos de eventos adversos, estos se reportaron para el grupo de pacientes recibiendo ibrutinib, con una incidencia de eventos adversos grado 3 o superior en 83% de los pacientes, neutropenia en 13%, neumonía en 12% e hipertensión en 8%. La calidad de la evidencia fue moderada a muy baja por riesgo de sesgo debido a falta de enmascaramiento de la asignación con información poco clara sobre la asignación aleatoria; imprecisión en algunos desenlaces específicos por bajo tamaño de muestra y en relación con los eventos adversos, por evidencia indirecta dado que se estimó para toda la población del estudio.

En el estudio de Goede et al (127) se reportaron los resultados de un experimento clínico aleatorizado, no enmascarado, para comparar la efectividad y seguridad de clorambucilo más obinutuzumab (CO) (n=238), clorambucilo (C) (n=118) y clorambucilo más rituximab (CR) (n=233) en pacientes con LLC y afecciones coexistentes, no tratados previamente. La mediana de edad de la población fue de 74 años, con una mediana de CIRS de 8, con prevalencia de del(17p) en el 8 % de los pacientes en grupo CO y del 10 % en grupo clorambucilo. Se observa superioridad de CO para SLP en pacientes con estatus mutacional mutado (HR=0.11; IC95 % 0.06 – 0.22) y en pacientes sin anormalidades en *FISH* (HR=0.09; IC95 % 0.04-0.21). En términos de

seguridad, se observó mayor frecuencia de eventos adversos en pacientes recibiendo CO (RR=1.45; IC95 % 1.19 - 1.77), principalmente por neutropenia (RR=2.25; IC95 % 1.42 - 3.55) y trombocitopenia (RR=2.6 (1.03 - 6.58). No se observaron diferencias en la ocurrencia de infecciones (RR=0.81 (0.46 - 1.45). En la comparación de CR (n=233) vs clorambucilo (n=118), la prevalencia de del(17p) es de 5 % en el grupo CR y del 10% en el grupo de clorambucilo. Se observó superioridad de CR en términos de SLP en pacientes con estatus mutacional mutado (HR=0.25; IC95 % 0.15-0.41) y en pacientes sin anomalías en *FISH* (HR=0.20; IC95 % 0.10-0.42). En relación con el perfil de seguridad, no se observaron diferencias en términos de eventos adversos en general (RR=1.11; IC95 % 0.9 - 1.38), trombocitopenia (RR=0.82; IC95 % 0.28 - 2.46) e infecciones (RR=0.97; IC95 % 0.55 - 1.7), aunque se observó una mayor frecuencia de neutropenia en pacientes recibiendo CR (RR=1.72; IC95 % 1.07 - 2.77). En la comparación de CO (n=333) vs RC (n=330), la prevalencia de del(17p) fue del 7 % en ambos grupos. Se observó superioridad de CO en términos de SLP en pacientes con estatus mutacional mutado (HR=0.97; IC95 % 0.55 - 1.7) y en pacientes sin anomalías en *FISH* (HR=0.43; IC95 % 0.25-0.74). En términos de eventos adversos, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos en los pacientes recibiendo CO (RR=1.27; IC95 % 1.12 - 1.43), principalmente por trombocitopenia (RR=3.34; IC95 % 1.68 - 6.64); no se observaron diferencias por neutropenia (RR=1.17; IC95 % 0.92 - 1.47) ni infecciones (RR=0.87; IC95 % 0.58 - 1.3). La calidad de la evidencia fue baja a muy baja por riesgo serio de sesgo debido a falta de enmascaramiento de la asignación; evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p), mientras los eventos adversos se evaluaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

En el estudio de Hillmen et al (149) se reporta un experimento clínico en el que se evaluó la eficacia y seguridad de clorambucilo (n=226) vs ofatumumab más clorambucilo (OC) (n=221) en pacientes con LLC *naïve*, en quienes no se considerara adecuado el manejo con fludarabina por edad avanzada o comorbilidad. La mayoría de la población fue masculina (aproximadamente 63 %) con ECOG 1 en alrededor del 54 % de los pacientes y del(17p) en el 8% de los pacientes recibiendo clorambucilo y 5 % en pacientes recibiendo OC. Se observó superioridad de OC en términos de SLP en pacientes con estatus mutacional mutado (RR=1.65; IC95 % 1.26 - 2.17), aunque no se ven diferencias en pacientes sin alteraciones en *FISH* (RR=1.17; IC95 % 0.85 - 1.62). En términos de eventos adversos, se observó mayor frecuencia de trombocitopenia en pacientes recibiendo clorambucilo (RR=2.1; IC95 % 1.02 - 4.34), mientras la neutropenia fue superior en pacientes recibiendo CO (RR=0.55; IC95 % 0.37 - 0.81). No se observaron diferencias en eventos adversos grado 3 o superior (RR=0.86; IC95 % 0.7 - 1.05), ni en infecciones (RR=1.29; IC95 % 0.75 - 2.23). La calidad de la evidencia fue baja a muy baja por riesgo serio de sesgo debido a falta de enmascaramiento de la asignación; evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

El estudio de Moreno et al (150) describe un experimento clínico aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de obinutuzumab más ibrutinib (OI) (n=113) vs CO (n=116) en pacientes con LLC *naïve*. Aproximadamente el 65 % de la población fue masculina, con mediana de edad de 71 años, y ECOG 0 o 1 en la mayoría de la población (aproximadamente 96 %). En los pacientes que recibieron OI, se observó del(17p) en 12 % de los pacientes y mutación en TP53 en 12 %, mientras que en el grupo de CO se observó del(17p) en 16 % y mutación en TP53 en 15 %. Se observó superioridad de OI en términos de SLP en pacientes con estatus mutacional mutado (HR=0.30; IC95 % 0.12–0.75). En términos de seguridad, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos grado 3 o superior (RR=1.85; IC95 % 1.49 - 2.29) en pacientes recibiendo OI. Esto incluye mayor frecuencia de neutropenia (RR=1.49; IC95 % 1.06 - 2.08), trombocitopenia (RR=3.36; IC95 % 1.72 - 6.58) y diarrea (3 % vs 0 %). La calidad de la evidencia fue moderada a baja, por riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento de la asignación con pérdida selectiva de pacientes y cruce de pacientes entre grupos de manejo; por evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

El estudio de Woyach et al (106) corresponde a un experimento fase 3 en el que se compara IR (n=182), ibrutinib (n=182) y BR (n=183) en pacientes con LLC *naïve*, mayores a 65 años. La mayoría de la población fue masculina (aproximadamente 67 %), con mediana de edad de 70 años. Aproximadamente el 97 % de los pacientes son ECOG 1 o 2, y se observó del(17p13.1) en 8 % de los pacientes que recibieron BR y en 6 % de los pacientes del grupo que recibió IR. Se observó superioridad de IR en términos de SLP en pacientes sin del(11q22.3) (RR=0.56; IC95 % 0.37 - 0.86). En el perfil de seguridad, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos hematológicos grado 3 a 4 en pacientes recibiendo BR (RR=0.64; IC95 % 0.51 - 0.79), principalmente por neutropenia (RR=0.53; IC95 % 0.38 - 0.74); mientras en pacientes recibiendo IR se observó una mayor frecuencia de eventos no hematológicos grado 3 a 5 (RR=1.17; IC95 % 1.02 - 1.35). No se observaron diferencias para la ocurrencia de infecciones (RR=1.38; IC95 % 0.88 - 2.18). En la comparación de ibrutinib (n=182) vs bendamustina y rituximab (n=183) se observó una prevalencia de del(17p13.1) del 8 % en pacientes con BR y del 5 % en pacientes con ibrutinib. En pacientes sin del(11q22.3) se observó una mayor SLP en pacientes recibiendo ibrutinib (RR=0.59; IC95 % 0.39 - 0.89). En términos de seguridad, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos hematológicos grado 3 a 4 en el grupo de pacientes recibiendo BR (RR=0.68; IC95 % 0.55 - 0.84), principalmente por neutropenia (RR=0.37; IC95 % 0.25 - 0.55), aunque se observó una mayor frecuencia de eventos adversos no hematológicos grado 3 a 5 en pacientes recibiendo ibrutinib (RR=1.17; IC95 % 1.02 - 1.35). No se observaron diferencias en la ocurrencia de infección (RR=1.39; IC95 % 0.88 - 2.2). Adicionalmente, se compara ibrutinib y rituximab (n=182) vs ibrutinib (n=182). La prevalencia de del(17p13.1) fue de 8 % en pacientes que recibieron IR y de 5 % en los pacientes del grupo de ibrutinib. No se observaron diferencias entre los grupos en pacientes sin del(11q22.3) (RR=0.96;

IC95 % 0.59 - 1.57). No hubo diferencia significativa en SLP entre los pacientes tratados con ibrutinib con o sin rituximab (HR= 1.00; IC95 % 0.62 - 1.62; P=0.49). En este estudio no se demostró ninguna diferencia en términos de SG entre los tres grupos de tratamiento. En el perfil de seguridad, no se observaron diferencias en la ocurrencia de eventos adversos hematológicos grado 3 a 4 (RR=0.94; IC95 % 0.73 - 1.21) ni en neutropenia (RR=1.44; IC95 % 0.92 - 2.24), así como tampoco en eventos adversos no hematológicos (RR=1; IC95 % 0.89 - 1.13) ni en infección (RR=0.99; IC95 % 0.66 - 1.49). La calidad de la evidencia fue moderada a baja por riesgo de sesgo dado que el estudio fue no enmascarado y se observó pérdida selectiva de pacientes; por evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

El estudio de Fischer 2019 (102) corresponde al reporte de un experimento clínico aleatorizado, fase 3, para comparar la eficacia y seguridad de CO (n=216) vs VO (n=216) en pacientes con LLC sin tratamiento previo, con comorbilidades. Aproximadamente 67 % de la población fue masculina, con edad igual o mayor a 75 años en 33 % de los mismos y CIRS mayor a 6 en aproximadamente 84 % de los pacientes. En pacientes que recibieron VO, la prevalencia de del(17p) fue de 8.5 % y de mutación en T53 fue de 11.1 %, mientras en que en el grupo de CO la prevalencia de del(17p) fue de 7.3 % y de mutación en TP53 fue de 8.3 %. La SLP estimada por Kaplan–Meier a 24 meses fue significativamente superior para el grupo de VO en comparación con el de CO: 88.2 % (IC95 % 83.7 - 92.6) vs 64.1% (IC95 % 57.4 - 70.8). Este beneficio se mantiene en los pacientes con mutación TP53/del(17p) y en pacientes sin mutaciones de los genes de las IGHV. No se observaron diferencias entre los dos regímenes en términos de SLP a 24 meses en los pacientes con estatus mutacional mutado (HR=0.64; IC95 % 0.28 - 1.46) ni en pacientes sin anormalidades en *FISH* (HR=0.64; IC95 % 0.28 - 1.46). En el perfil de seguridad, no se observaron diferencias entre los dos grupos en comparación para ocurrencia de eventos adversos grado 3 a 4 (RR=0.97; IC95 % 0.88 - 1.08), hematológicos (RR=0.91; IC95 % 0.78 - 1.07), neutropenia (RR=0.91; IC95 % 0.75 - 1.1), o infecciones (RR=0.86; IC95 % 0.56 - 1.32). En un reporte posterior, publicado por Al-Sawaf et al (128), se observó superioridad de VO para SLP a 36 meses de seguimiento en pacientes con estatus mutacional mutado (HR=0.33; IC95 % 0.16-0.370) y sin anormalidades en *FISH* (HR=0.47; IC95 % 0.22-0.99). No se observaron diferencias entre los grupos en comparación para ocurrencia de eventos adversos (RR=0.97; IC95 % 0.88 - 1.07), neutropenia (RR=0.9; IC95 % 0.75 - 1.09), neutropenia febril (RR=0.54; IC95 % 0.2 - 1.43), ni reacción asociada a la infusión (RR=1.25; IC95 % 0.71 - 2.22). La calidad de la evidencia fue moderada por evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

En el estudio de Sharman 2020 (151) se describe un experimento clínico aleatorizado

fase 3, en el que se compara la eficacia y seguridad de acalabrutinib y obinutuzumab (AO) (n=179), CO (n=177), y acalabrutinib (n=179), en pacientes con LLC no tratada. En la comparación de acalabrutinib y obinutuzumab vs obinutuzumab y clorambucilo, la prevalencia de del(17p) fue de 9.5 % y de mutación en TP53 fue de 11.7 % en pacientes recibiendo AO, mientras la prevalencia de del(17p) fue de 9 % en pacientes y de mutación en TP53 fue de 11.9 % en pacientes recibiendo CO. Se observó superioridad de AO en términos de SLP en pacientes con estatus mutacional mutado (HR=0.15; IC95 % 0.04–0.52) y sin del(11q) (HR=0.10; IC95 % 0.05–0.20). En el perfil de seguridad, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos grado 3 o superior en pacientes recibiendo AO (RR=1.67; IC95 % 1.15 - 2.42), aunque se observó una mayor frecuencia de neutropenia en pacientes recibiendo CO (RR = 0.72; IC95 % 0.54 - 0.96); no se observaron diferencias en la ocurrencia de trombocitopenia (RR=0.71; IC95 % 0.38 - 1.34) ni en neumonía (RR=3.16; IC95 % 0.89 - 11.3). En la comparación de acalabrutinib vs obinutuzumab y clorambucilo, la prevalencia de del(17p) fue de 8.9 % y de mutación en TP53 fue de 10.6 % en pacientes recibiendo acalabrutinib, mientras la prevalencia de del(17p) fue de 9 % en pacientes y de mutación en TP53 fue de 11.9 % en pacientes recibiendo CO. No se observaron diferencias entre los grupos para SLP en pacientes con estatus mutacional mutado (HR=0.69; IC95 % 0.31–1.56). Sin embargo, acalabrutinib fue superior en pacientes sin del(11q22.3) (HR=0.26; IC95 % 0.16–0.41). Se observó mayor frecuencia de eventos adversos con severidad igual o superior a grado 3 (RR=1.52; IC95 % 1.04 - 2.22) en pacientes recibiendo acalabrutinib, aunque se observó una mayor frecuencia de neutropenia (RR=0.23; IC95 % 0.14 - 0.37) y de trombocitopenia (RR=0.24; IC95 % 0.09 - 0.61) en pacientes recibiendo CO. No se encontraron diferencias en neumonía (RR=1.26; IC95 % 0.29 - 5.54). La calidad de la evidencia fue moderada por evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

En cuanto al perfil de seguridad de acalabrutinib versus ibrutinib, en una ECA de no inferioridad fase III en el que estos se compararon en pacientes que habían recibido tratamiento previamente (152), se encontraron más eventos cardíacos dados por fibrilación auricular en los pacientes que recibieron ibrutinib (16.0 %) comparado con los que recibieron acalabrutinib (9.4 %) (p=0.023). Así mismo, en el grupo con ibrutinib los eventos adversos de cualquier grado fueron mayores: hipertensión (23.2 % vs 9.4 %), episodios de sangrado (51.3 % vs 38.0 %), artralgia (22.8 % vs 15.8 %) y diarrea (46.0 % vs 34.6 %), lo cual se relacionó con mayor abandono del tratamiento con ibrutinib 21.3 % que con acalabrutinib 14.7 %. Por el contrario, los pacientes con acalabrutinib presentaron más cefalea (34.6 % vs 20.2 %) y tos (28.9 % vs 21.3 %). Se considera importante tener en cuenta el riesgo cardiovascular y las comorbilidades de los pacientes de forma individualizada para la elección entre el tratamiento con ibrutinib o con acalabrutinib.

RESUMEN DE EVIDENCIA

Desenlace	Burger 2015	Barr 2018 (a)	Burger 2020 (b)	Goede 2014	Goede 2014	Goede 2014	Hillmen 2015	Moreno 2019	Woyach 2018	Woyach 2018	Woyach 2018	Fischer 2019 (c)	AlSawaf 2020 (d)	Sharman 2020	Sharman 2020
<i>Estatus mutacional mutado</i>															
SLP	I vs C HR = 0.153 (0.067-0.349)	I vs C RR = 2.1 (1.46-3.02)	I vs C HR = 0.153 (0.067-0.349)	CO vs C HR=0.11 (0.06-0.22)	CR vs C HR=0.25 (0.15-0.41)	CO vs CR RR=0.97 (0.55-1.7)	C vs OC RR = 1.65 (1.26-2.17)	OI vs CO HR = 0.30 (0.12-0.75)				CO vs VO HR = 0.64 (0.28-1.46)	CO vs VO HR=0.33 (0.16-0.370)	AO vs CO HR = 0.15 (0.04-0.52)	A vs CO HR = 0.69 (0.31-1.56)
<i>Sin alteraciones en FISH o sin del(11q22.3)</i>															
SLP	I vs C HR = 0.205 (0.132-0.318)	I vs C RR = 2.16 (1.69-2.76)	I vs C HR = 0.205 (0.132-0.318)	CO vs C HR=0.09 (0.04-0.21)	CR vs C HR=0.20 (0.10-0.42)	CO vs CR RR=0.43 (0.25-0.74)	C vs OC RR = 1.17 (0.85-1.62)		IR vs BR RR = 0.56 (0.37-0.86)*	I vs BR RR = 0.59 (0.39-0.89)*	I vs IR RR = 0.96 (0.59-1.57)	CO vs VO HR = 0.64 (0.28-1.46)	CO vs VO HR=0.47 (0.22-0.99)	AO vs CO HR = 0.10 (0.05-0.20)	A vs CO HR = 0.26 (0.16-0.41)
<i>Todos los pacientes</i>															
EA Grado >=3				CO vs C RR=1.45 (1.19-1.77)	CR vs C RR=1.11 (0.9-1.38)	CO vs CR RR=1.27 (1.12-1.43)	C vs OC RR=0.86 (0.7-1.05)	OI vs CO RR=1.85 (1.49-2.29)				CO vs VO RR=0.97 (0.88-1.08)	CO vs VO RR = 0.97 (0.88 - 1.07)	AO vs CO RR = 1.67 (1.15-2.42)	A vs CO RR = 1.52 (1.04-2.22)
Hematológico G3-4									IR vs BR RR=0.64 (0.51-0.79)	I vs BR RR=0.68 (0.55-0.84)	I vs IR RR=0.94 (0.73-1.21)	CO vs VO RR=0.91 (0.78-1.07)			
Neutropenia	I vs C RR=0.57 (0.31-1.05)			CO vs C RR=2.25 (1.42-3.55)	CR vs C RR=1.72 (1.07-2.77)	CO vs CR RR=1.17 (0.92-1.47)	C vs OC RR=0.55 (0.37-0.81)	OI vs CO RR=1.49 (1.06-2.08)	IR vs BR RR=0.53 (0.38-0.74)	I vs BR RR=0.37 (0.25-0.55)	I vs IR RR=1.44 (0.92-2.24)	CO vs VO RR=0.91 (0.75-1.1)	CO vs VO RR = 0.9 (0.75 - 1.09)	AO vs CO RR = 0.72 (0.54-0.96)	A vs CO RR = 0.23 (0.14-0.37)
Trombocitopenia				CO vs C RR=2.6 (1.03-6.58)	CR vs C RR=0.82 (0.28-2.46)	CO vs CR RR=3.34 (1.68-6.64)	C vs OC RR=2.1 (1.02-4.34)	OI vs CO RR=3.36 (1.72-6.58)						AO vs CO RR = 0.71 (0.38-1.34)	A vs CO RR = 0.24 (0.09-0.61)
Anemia	I vs C RR=0.71 (0.3-1.71)														
No hematológico G3-5									IR vs BR RR=1.17 (1.02-1.35)	I vs BR RR=1.17 (1.02-1.35)	I vs IR RR=1 (0.89-1.13)				
Infecciones				CO vs C RR=0.81 (0.46-1.45)	CR vs C RR=0.97 (0.55 - 1.7)	CO vs CR RR=0.8 (0.58-1.3)	C vs OC RR=1.29 (0.75-2.23)		IR vs BR RR=1.38 (0.88-2.18)	I vs BR RR=1.39 (0.88-2.2)	I vs IR RR=0.99 (0.66-1.49)	CO vs VO RR=0.86 (0.56-1.32)	CO vs VO		
Hipertensión	I vs C 4% vs 0%														
Diarrea	I vs C RR=2.44 (0.48-12.38)							OI vs CO 3% vs 0%							
Neutropenia febril	I vs C RR = 0.98 (0.2-4.76)												CO vs VO RR = 0.54 (0.2-1.43)		
Neumonía														AO vs CO RR = 3.16 (0.89-11.3)	A vs CO RR = 1.26 (0.29-5.54)
Reacción asociada a la infusión													CO vs VO RR = 1.25 (0.71-2.22)		

(a) 24 meses de seguimiento (b) 5 años (c) 24 meses (d) 36 meses

*Eventos reportados.

I: Ibrutinib; C: Clorambucilo; CO: Clorambucilo más obinutuzumab; CR: Clorambucilo más rituximab; OI: Obinutuzumab más ibrutinib; BR: Bendamustina más rituximab; OC: Ofatumumab más clorambucilo; VO: Venetoclax más obinutuzumab; AO: Acalabrutinib más obinutuzumab; A: Acalabrutinib; IR: Ibrutinib más rituximab; SLP: Supervivencia libre de progresión

Nota: En la tabla se muestran las comparaciones y desenlaces evaluados en cada estudio. El régimen en negrilla indica que fue superior para el desenlace evaluado frente al régimen en comparación. En los desenlaces adversos, se considera superior al que tuvo menos eventos adversos

4.4.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: Con base en la evidencia descrita y la discusión con el grupo desarrollador, se considera que en pacientes frágiles con riesgo bajo (pacientes con estatus mutacional mutado y/o sin del(11q), los esquemas con mejor balance riesgo beneficio son

- **Ibrutinib:** se observó superioridad de ibrutinib comparado con clorambucilo en términos de SLP en pacientes con estatus mutacional mutado y sin alteraciones en FISH, sin diferencias en eventos adversos (147). También fue superior a bendamustina y rituximab en términos de SLP en pacientes sin alteraciones en FISH, mostrando también menos eventos adversos hematológicos y neutropenia. Además, la adición de rituximab no mostró ser superior a la monoterapia en términos de efectividad o seguridad (149). En un experimento fase II se comparó manejo con ibrutinib vs ibrutinib y rituximab (140), en pacientes con LLC con del(17p) o TP53 mutado, de los cuales la mayoría habían recibido tratamiento previo, y sólo 27 de los 206 pacientes incluidos en el estudio no habían recibido tratamiento previo. A pesar de tratarse de una evidencia indirecta, los hallazgos de estos dos estudios sugieren que la adición de rituximab a ibrutinib no mejora los desenlaces en términos de SLP o tasa de respuesta completa. Sin embargo, el esquema de ibrutinib y rituximab mostró menor tiempo para la remisión completa y normalización de conteo de linfocitos en sangre periférica. Por otra parte, el estudio de Woyach et al (106) comparó IR (n=182), ibrutinib (n=182) y BR (n=183) en pacientes con LLC naive, mayores a 65 años. No se encontraron diferencias entre IR vs I para SLP tanto en pacientes sin del(11q22.3) (RR=0.96; IC95 % 0.59 - 1.57) como con del(11q22.3) (RR=1.66; IC95 % 0.53 - 5.17). La adición de obinutuzumab mostró efectividad en pacientes con estatus mutacional mutado, pero el perfil de seguridad fue a favor de obinutuzumab combinado con clorambucilo. Con base en esta evidencia, el grupo desarrollador considera que el ibrutinib puede ser usado en monoterapia sin afectar los desenlaces.
- **Venetoclax:** se observó superioridad de venetoclax combinado con obinutuzumab comparado con clorambucilo y obinutuzumab en términos de SLP a los 36 meses de seguimiento, sin diferencias en la ocurrencia de eventos adversos.

- **Acalabrutinib:** la combinación acalabrutinib y obinutuzumab fue superior al régimen combinado de obinutuzumab y clorambucilo en términos de SLP en pacientes con estatus mutacional mutado IGHV y sin alteraciones en FISH, así como menor ocurrencia de neutropenia (ver resumen de la evidencia).

A pesar de que parte de la evidencia fue indirecta, ya que el riesgo basal de la población incluida en la evidencia fue diferente de la población objeto de la pregunta, dadas sus características citogenéticas, el panel considera que el impacto observado en términos de seguridad y efectividad observada en la evidencia es aplicable. Por lo tanto, el panel considera que la evidencia respalda la superioridad de los regímenes AO, ibrutinib y VO, pues el perfil de efectividad fue aceptable, en términos de SLP. Además, el perfil de seguridad fue similar o superior de estos regímenes fue igual o similar a otros regímenes empleados y los eventos adversos observados pueden ser monitoreados y manejados en la práctica clínica. En consecuencia, el balance de riesgo-beneficio es favorable para el uso de estos regímenes en pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, con mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) y sin del(11q). Por otra parte, un reporte sugirió que un régimen basado en IO tiene un perfil de efectividad aceptable, pero no hay claridad sobre su perfil de seguridad, por lo cual el panel considera que hay incertidumbre en el balance de riesgo-beneficio de este régimen, que debe ser abordado en el contexto de los demás dominios de la recomendación.

Costo-efectividad: Dos estudios similares de costo-efectividad realizados en Reino Unido (153, 154) evaluaron la costo-efectividad de manejo con obinutuzumab y clorambucil, comparado con múltiples alternativas, incluido bendamustina, fludarabina, clorambucilo, etc, en pacientes naive con LLC no candidatos a manejo con terapia basada en fludarabina. Se encontró que ese régimen incrementó los AVAC y costos asociados en comparación con otras terapias usadas con frecuencia, con RICE por debajo de umbrales de disposición a pagar (*willingness-to-pay*) del Reino Unido. Sin embargo, los estudios utilizan evidencia anterior a la evidencia empleada para esta revisión, donde se incluye la comparación de CO con acalabrutinib y con venetoclax y obinutuzumab. En consideración del grupo desarrollador, la eficacia mostrada por estos regímenes en comparación con obinutuzumab y clorambucilo tiene potencial para reducir los costos asociados al manejo de los pacientes, sumado al hecho de que no se observaron diferencias significativas en la ocurrencia de eventos adversos.

Un estudio de costo-efectividad para la evaluación de venetoclax como tratamiento indicado en dos grupos de pacientes: a) pacientes con del(17p)/mutación TP53 no elegibles para manejo con BCRI o que han recaído después del uso de estos y b) pacientes sin del(17p)/mutación TP53 en recaída después de tratamiento con quimioinmunoterapia y BCRI, fue realizado por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés) (155). Para ambos grupos, el comparador fue el mejor tratamiento de soporte y los datos fueron extraídos de tres ensayos clínicos multicéntricos (M12 175, M13 982, M14 032). Sin embargo, hubo incertidumbre sobre la validez clínica y estadística de los datos por las siguientes

dificultades: la población de los tres estudios difería en edad, incumplimiento de las indicaciones establecidas para el uso de venetoclax como ausencia o presencia de del(17p)/mutación TP53 o uso previo de un BRCi y no se reportaron algunos desenlaces relevantes para la toma de decisiones. Sumado a lo anterior, la RICE para las dos indicaciones de uso de venetoclax (£55,476/AVAC y £77,779/AVAC) fue superior al umbral de disponibilidad a pagar (£20,000–£30,000/AVAC), por lo tanto, inicialmente el comité evaluador determinó que el uso de venetoclax no se debía recomendar para las dos indicaciones establecidas. Aún así, en la guía del 2017, NICE recomendó venetoclax como tratamiento para pacientes con LLC con ambas indicaciones (156), teniendo en cuenta que estos dos grupos de pacientes sin tratamiento tendrían una expectativa de vida menor a 24 meses, mientras que con venetoclax esta aumentaría por lo menos 3 meses (157). Con el fin de obtener evidencia más robusta, actualmente NICE se encuentra adelantando nuevas evaluaciones económicas sobre venetoclax como monoterapia.

No se encontró evidencia que evaluara la costo-efectividad de regímenes basados en acalabrutinib. Sin embargo, en consideración del grupo desarrollador, la eficacia y seguridad observada con este régimen en comparación con obinutuzumab más clorambucilo implica un importante potencial para reducir costos asociados en el manejo de los pacientes.

Uso de recursos: El panel considera que los recursos utilizados para la implementación de los regímenes recomendados (AO, ibrutinib, VO) son aceptables, a pesar de que la magnitud de los recursos es grande a moderada, ya que estos mostraron ser costo-efectivos en otros escenarios y en comparación con otros regímenes ya utilizados en esta población, además de que están disponibles en el país.

Factibilidad: El panel considera que la implementación del manejo con los regímenes recomendados en esta población es factible, ya que estos están disponibles en el país con uso aprobado para la población de la pregunta.

Valores y preferencias: En el grupo focal realizado con pacientes, estos declararon aceptación y satisfacción con el esquema de tratamiento con ibrutinib y acalabrutinib. El hecho de que deban ser recibidos por tiempo indefinido, o por lo menos hasta la progresión de la enfermedad o hasta la intolerancia, no fue interpretado como una desventaja, por el contrario, los pacientes resaltaron que su administración no genera modificaciones significativas en el día a día, es bien tolerado y sus eventos adversos por lo general son leves a moderados. Lo cual les permite tener adecuada calidad de vida y buena adherencia, sin embargo, consideraron que la adherencia al uso indefinido de acalabrutinib podría disminuirse al deber recibirlo dos veces al día y no en una única administración como ibrutinib. Los pacientes también demostraron receptividad hacia el esquema de tratamiento con venetoclax en monoterapia teniendo en cuenta que puede ser recibido por tiempo definido y por vía oral, consideraron importante el aumento de la dosis de forma gradual para evitar eventos adversos. Por otro lado, tratamientos que ameritan administración por vía intravenosa, movilidad hacia

centros hospitalarios y uso concomitante de otros medicamentos como premedicación y prevención, tal y como el obinutuzumab, fueron menos atractivos para los pacientes. Incluso pese a que su aplicación no es diaria, sino en días específicos y limitado a 6 ciclos.

El grupo desarrollador considera que, en la decisión del tratamiento de elección, debe contemplarse el perfil de seguridad observado. Ibrutinib no mostró diferencias comparado con clorambucilo en términos de eventos adversos, y los eventos adversos observados con venetoclax más obinutuzumab y acalabrutinib más obinutuzumab fueron principalmente hematológicos. Además, deben valorarse las comorbilidades al definir la terapia de elección. Por ejemplo, ibrutinib se relaciona con una mayor incidencia de fibrilación auricular en comparación con acalabrutinib (152), por lo que en pacientes con riesgo cardiovascular se preferirían otras opciones terapéuticas. La decisión del tratamiento inicial debe ser discutida amplia y suficientemente con el paciente.

Aceptabilidad: Tanto el panel como los pacientes consideran que los regímenes son aceptables, ya que la implementación de los regímenes recomendados es usual y, aunque su administración puede resultar inconveniente en los hábitos de los pacientes e implica riesgo de eventos adversos, el balance de riesgo-beneficio favorece de manera importante a los pacientes.

Recomendación No: 6		Pregunta No: 4		
En pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, con mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) y sin del(11q), se recomiendan los siguientes esquemas de tratamiento (los regímenes aparecen en orden alfabético y no representan una preferencia particular): - Acalabrutinib más obinutuzumab - Ibrutinib - Venetoclax más obinutuzumab				
Fuerza de la recomendación		Fuerte a favor		
Calidad de la evidencia		Moderada		
Consideraciones adicionales: Acalabrutinib más obinutuzumab (123, 158)				
Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo
Acalabrutinib	Oral	No aplica	100 mg cada 12h	Hasta toxicidad o progresión
Obinutuzumab	IV	Ciclo 1	100 mg	Día 1
			900 mg	Día 2
			1000 mg	Días 8 y 15
		Ciclos 2 – 6	1000 mg	Día 1
Acalabrutinib				
<ul style="list-style-type: none"> El paciente deberá recibir el tratamiento hasta toxicidad o progresión. 				

Recomendaciones

- Puede ingerirse con o sin alimentos
- Se debe ingerir la cápsula entera con agua
- En casos en que se deba administrar con obinutuzumab, el acalabrutinib debe ser administrado previamente que el obinutuzumab.
- En lo posible se debe evitar el uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones
- Se debe administrar 2 horas antes que los antagonistas del receptor H2 y de otros antiácidos.

Ajustes de la dosis

• Toxicidad hematológica

Grado 3, trombocitopenia con sangrado, trombocitopenia grado 4, o neutropenia grado 4 con duración mayor de 7 días:

- La primera y segunda vez que ocurra interrumpir el tratamiento y reanudar a la misma dosis una vez que la toxicidad vuelva al grado 1 o desaparezca.
- La tercera vez que ocurra, interrumpir el tratamiento y reanudar a 100 mg una vez al día una vez que la toxicidad vuelva al grado 1 o desaparezca.
- La cuarta vez que ocurra se debe discontinuar el medicamento.

• Alteración de la función hepática

En pacientes con cirrosis hepática (Child-Pugh C): Contraindicado el uso de acalabrutinib.

• Disfunción renal

En pacientes con tasa de filtración <30mL/min: no requiere ajuste de dosis.

• Toxicidad no hematológica

- Grado 3: se maneja igual que la toxicidad hematológica

Obinutuzumab

- Todos los pacientes deben recibir alopurinol desde el inicio del obinutuzumab.
- Todos los pacientes deben ser debidamente estudiados para descartar una posible reactivación de hepatitis B.
- Pre medicar el uso con un corticoide endovenoso (hidrocortisona 100mg IV) una hora antes, un antihistamínico (loratadina 20mg) y acetaminofén (1 gramo) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
- Iniciar la infusión del día 1 a 25mg/hora, no hacer aumentos progresivos de la dosis.
- Iniciar infusión del día 2 a 50mg/hora, hacer aumentos de la tasa de infusión 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si no hubo reacción adversa en la primera infusión, las siguientes infusiones pueden iniciarse a 100mg/hora, incrementarse a 100mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si hubo reacciones adversas grado 2 o más en la infusión anterior, iniciar a 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.

Ibrutinib (120-122)

Medicamento	Dosis	Vía de administración
Ibrutinib	420 mg día	Oral

Debe ser continuado hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.

Ajustes de la dosis:

- **Inhibidores moderados y potentes del CYP3A4:** aumentan la exposición a ibrutinib. Se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales.

- Inhibidores moderados del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día. Por ejemplo: fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarone.

- Inhibidores potentes del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día o interrumpir su administración hasta 7 días. Por ejemplo: ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol.

- Se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4.
- **Inductores moderados y potentes del CYP3A4:** Evitar su uso concomitante, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib, por ejemplo: carbamazepina, rifampicina, fenitoína y los preparados que contienen Hierba de San Juan.
- No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min).

Interrupción del tratamiento:

- En caso que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.
- Modificación de la dosis después de recuperación del episodio de toxicidad:
 - Primero episodio reanudar con 420 mg/día
 - Segundo episodio reanudar con 280 mg/día
 - Tercer episodio reanudar con 140 mg/día
 - Cuarto episodio: suspender el tratamiento

Riesgo de sangrado

- El tratamiento con ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

Venetoclax más obinutuzumab (102, 123-125)

Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo
Venetoclax	Oral	Semana 1	20 mg	Días 22 a 28
		Semana 2	50 mg	Días 29 a 35
		Semana 3	100 mg	Días 36 a 42
		Semana 4	200 mg	Días 43 a 49
		Semanas 5 a ciclo 12	400 mg	Días 50 al final del ciclo 12
Obinutuzumab	IV	Ciclo 1	100 mg	Día 1
			900 mg	Día 2
			1000 mg	Días 8 y 15
		Ciclos 2 – 6	1000 mg	Día 1

- El tratamiento total consiste en 12 ciclos de 28 días. 6 ciclos incluyen obinutuzumab (8 dosis).
- Todos los pacientes deben recibir profilaxis para herpes zóster con aciclovir a dosis de 400 mg a 800mg VO cada 12 horas.

Venetoclax

- Antes del inicio del venetoclax al día 22, se debe realizar una estadificación con TAC de tórax y abdominopélvico para definir el riesgo de lisis tumoral ya que el obinutuzumab puede reducir la linfocitosis y no el compromiso nodal.
- Antes de la primera toma de cada dosis escalonada de venetoclax se debe evaluar el riesgo de lisis tumoral, según la siguiente clasificación:
 - **Bajo:** Recuento de linfocitos <25000 y todas las adenopatías evaluables con diámetro <5 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
 - **Medio:** Recuento de linfocitos >25000 o diámetro mayor de adenopatías evaluables >5 cm y <10 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
 - **Alto:** Recuento de linfocitos >25000 y diámetro mayor de las adenopatías >5 cm, o diámetro mayor de cualquier adenopatía evaluable >10 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)

Riesgo	Dosis día 1	Tratamiento	Hospitalización	Hidratación	Laboratorios
Bajo	20, 50, 100, 200, 400 mg	Alopurinol 300mg/día (72 horas antes hasta una semana después de completar el escalonamiento de la dosis de venetoclax)	No	Oral 1.5-2 L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
Medio	20 y 50 mg	(72 horas antes hasta una semana después de la primera dosis R. Rasburicasa para los pacientes con ácido úrico elevado antes de iniciar el venetoclax)	No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente el día de la primera toma de cada dosis*	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
	100, 200, 400 mg			Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	
Alto	20, 50 mg	(72 horas antes hasta una semana después de la primera dosis R. Rasburicasa para los pacientes con ácido úrico elevado antes de iniciar el venetoclax)	Sí	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 8, 12 y 24 horas después de la primera toma de cada dosis. - Considerar valoración por Nefrología para definir disposición inmediata de diálisis de ser necesario.
	100, 200, 400 mg		No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después el día de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente*	

* Considerar hospitalización para los pacientes con alto riesgo de sobrecarga de volumen.

Ajustes de la dosis:

- Alteración de la función hepática
 - Leve a moderada: No se recomienda ajuste de la dosis
 - Severa: Se recomienda ajuste hasta del 50 % de la dosis.
- Disfunción renal
 - Los pacientes con depuración de creatinina <80mL/min tienen mayor riesgo, podrían ser manejados de forma intrahospitalaria según el criterio del médico tratante.
 - No se requiere ajuste de dosis para pacientes con disfunción renal moderada (90 a 30mL/min).
 - No se recomienda el uso en pacientes con una depuración inferior a 30mL/min o en diálisis ya que no hay experiencia de uso en esta población.

Ajustes de dosis durante la fase de escalonamiento:

- Si un paciente presenta anomalías de electrolitos significativos, la siguiente dosis de venetoclax se debe posponer hasta que haya resolución completa de los cambios.
- Cualquier cambio sugestivo de SLT debe ser tratado en forma agresiva según las guías institucionales de manejo de esta complicación.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MENOS de 7 días se reinicia a la misma dosis.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MÁS de 7 días se reinicia a la dosis inferior (400mg: 200mg, 200mg: 100mg, 100mg: 50mg, 50mg: 20mg).
- Se recomienda el uso de filgrastim o pegfilgrastim para pacientes con recuento absoluto de neutrófilos de 500mm³ durante cualquier fase de escalonamiento de dosis para evitar ajustes de dosis de venetoclax.

Obinutuzumab

- Pre medicar el uso con un corticoide endovenoso (hidrocortisona 100mg IV) una hora antes, un antihistamínico (loratadina 20mg) y acetaminofén (1 gramo) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
- Iniciar la infusión del día 1 a 25mg/hora, no hacer aumentos progresivos de la dosis.
- Iniciar infusión del día 2 a 50mg/hora, hacer aumentos de la tasa de infusión 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si no hubo reacción adversa en la primera infusión, las siguientes infusiones pueden iniciarse a 100mg/hora, incrementarse a 100mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si hubo reacciones adversas grado 2 o más en la infusión anterior, iniciar a 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.

Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, los esquemas recomendados son factibles de implementar.

Justificación para la recomendación:

La evidencia evaluada mostró superioridad de ibrutinib y de venetoclax combinado con obinutuzumab en términos de efectividad y seguridad para la población de esta pregunta. Adicionalmente, en la evidencia se identificaron desenlaces clínicos relevantes y clínicamente importantes con los esquemas de acalabrutinib más obinutuzumab, ibrutinib y venetoclax más obinutuzumab. No se encontraron estudios de costo efectividad directamente aplicables al contexto colombiano. Aunque los estudios encontrados mostraron que un régimen basado en venetoclax combinado con obinutuzumab no fue costo efectivo en otros contextos, este régimen es recomendado por su efectividad y seguridad, a la espera de otros estudios que documenten su costo efectividad. Específicamente para la combinación de acalabrutinib más obinutuzumab no se identificaron estudios de costo-efectividad. Los pacientes indicaron que están conformes con un régimen que sea indefinido y por vía oral, como ibrutinib o acalabrutinib, así como con esquemas de tratamiento administrados por vía oral y por término fijo, como venetoclax combinado con obinutuzumab, respectivamente, siempre que sean efectivos y seguros. El panel considera que los regímenes recomendados son factibles, ya que se encuentran disponibles en el país y aprobados para su uso en esta población. El panel considera que el uso de recursos que implica estos regímenes es aceptable en razón al perfil de efectividad y seguridad. Tanto el panel como los pacientes consideran que los regímenes son aceptables en su perfil de seguridad y en razón al balance de riesgo-beneficio, los cuales se alinean con los valores y las preferencias de los pacientes.

Recomendación No: 7		Pregunta No: 4	
En pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, con mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) y sin del(11q), como tratamiento alternativo, teniendo en cuenta las comorbilidades y preferencias de los pacientes, se sugiere ibrutinib más obinutuzumab.			
Fuerza de la recomendación		Condicional a favor	
Calidad de la evidencia		Baja	
Consideraciones adicionales: Ibrutinib (120-122)			
Medicamento	Dosis	Vía de administración	
Ibrutinib	420 mg día	Oral	
Debe ser continuado hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.			

Ajustes de la dosis:

- Inhibidores moderados y potentes del CYP3A4: aumentan la exposición a ibrutinib. Se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales.
 - Inhibidores moderados del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día. Por ejemplo: fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarone.
 - Inhibidores potentes del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día o interrumpir su administración hasta 7 días. Por ejemplo: ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol.
- Se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4.
- Inductores moderados y potentes del CYP3A4: Evitar su uso concomitante, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib, por ejemplo: carbamazepina, rifampicina, fenitoína y los preparados que contienen Hierba de San Juan.
- No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad ≥65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min).

Interrupción del tratamiento:

- En caso que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥3, neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.
- Modificación de la dosis después de recuperación del episodio de toxicidad:
 - Primer episodio reanudar con 420 mg/día
 - Segundo episodio reanudar con 280 mg/día
 - Tercer episodio reanudar con 140 mg/día
 - Cuarto episodio: suspender el tratamiento

Riesgo de sangrado

- El tratamiento con ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

Obinutuzumab (123)

Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo
Obinutuzumab	IV	Ciclo 1	100 mg	Día 1
			900 mg	Día 2
			1000 mg	Días 8 y 15
		Ciclos 2 – 6	1000 mg	Día 1

- El tratamiento consiste en 6 ciclos de obinutuzumab (8 dosis).
- Todos los pacientes deben recibir profilaxis para herpes zóster con aciclovir a dosis de 400 mg a 800mg VO cada 12 horas.

Obinutuzumab

- Todos los pacientes deben recibir alopurinol desde el inicio del obinutuzumab.
- Todos los pacientes deben ser debidamente estudiados para descartar una posible reactivación de hepatitis B.
- Pre medicar el uso con un corticoide endovenoso (hidrocortisona 100mg IV) una hora antes, un antihistamínico (loratadina 20mg) y acetaminofén (1 gramo) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
- Iniciar la infusión del día 1 a 25mg/hora, no hacer aumentos progresivos de la dosis.
- Iniciar infusión del día 2 a 50mg/hora, hacer aumentos de la tasa de infusión 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si no hubo reacción adversa en la primera infusión, las siguientes infusiones pueden iniciarse a 100mg/hora, incrementarse a 100mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si hubo reacciones adversas grado 2 o más en la infusión anterior, iniciar a 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

Criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, probablemente favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.
Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados probablemente son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, los esquemas recomendados son factibles de implementar.

Justificación para la recomendación:

Un estudio evaluó la efectividad de ibrutinib combinado con obinutuzumab en esta población, encontrando que fue superior en términos de SLP comparado con obinutuzumab combinado con clorambucilo. Sin embargo, el perfil de seguridad estuvo a favor de clorambucilo con obinutuzumab. Esta intervención es factible de implementarse en el país, ya que el régimen está disponible y aprobado para su uso en esta población; a pesar de que requiere un uso alto a moderado de recursos, se considera que es aceptable en función del balance de riesgo beneficio. Finalmente, el potencial perfil de efectividad y seguridad se alinea con los valores y preferencias de los pacientes, por lo que sería aceptable tanto para ellos como para el panel. Sin embargo, dada la incertidumbre en el balance de riesgo-beneficio, el panel considera que este esquema puede ser una alternativa a considerar con el paciente, si los esquemas de elección no son favorables para el paciente y previa discusión con el paciente y/o cuidadores, a la espera de nueva evidencia que lo respalde.

4.5 Pregunta clínica 5:

En pacientes con LLC aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53 y sin mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) o con del(11q), ¿cuál es el esquema terapéutico de primera línea que debería recomendarse?

4.5.1 Antecedentes

En pacientes con LLC sin manejo previo, se considera que el manejo estándar está basado en el régimen de FCR (135). Sin embargo, la inclusión de FISH en la clasificación del pronóstico del paciente ha mostrado que ciertas alteraciones cromosómicas pueden modificar de manera importante la efectividad del tratamiento (134). Por ejemplo, en pacientes con adecuado estatus funcional, sin del(17p) o mutación de TP53, se ha mostrado que la ausencia de mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada y/o presencia de del(11q) está asociado con un peor pronóstico (134). Por lo tanto, actualmente se considera que el ibrutinib puede contribuir de manera importante al tratamiento de estos pacientes, con un mejor perfil de seguridad, en términos de toxicidad hematológica (135, 136).

Recientemente, se ha planteado como alternativa el uso de venetoclax, actualmente de elección en pacientes con LLC en recaída o refractario o con pobre estatus funcional, con base en evidencia que ha mostrado una respuesta sostenida, con enfermedad residual no detectable (159). Por lo tanto, esta pregunta aborda las estrategias de manejo en pacientes con adecuado estatus funcional sin del(17p) ni mutación en TP53 pero que presentan mutación en 11q y/o estatus mutacional no mutado.

4.5.2 Resumen de la evidencia

En la búsqueda de literatura se encontraron nueve experimentos clínicos aleatorizados con evidencia sobre tratamiento para pacientes sin tratamiento previo (naive) con LLC y estatus mutacional mutado y/o ausencia de del(11q).

Se describe a continuación la evidencia encontrada:

El estudio de Hallek et al (105) corresponde a un experimento clínico aleatorizado, abierto, fase 3, en el que se comparó FC (n=408) versus FCR (n=409). La proporción de población masculina en ambos grupos fue del 74 %, alrededor del 30 % tenían edad igual o mayor a 65 años y alrededor del 10 % tenían edad igual o mayor a 75 años. El ECOG fue de cero en aproximadamente el 57 % de los pacientes. En el 10 % de los pacientes asignados al grupo de FC y en el 7 % de los asignados a FCR se encontraba presente la del(17p). En pacientes recibiendo FCR, con estatus mutacional de IGHV no mutada, se observó superioridad en la SLP a tres años (HR=0.62; IC95 % 0.48 - 0.81), en la SG a tres años (HR=0.62; IC95 % 0.41 - 0.94), en la remisión completa (RR=0.46; IC95 % 0.33 - 0.65) y en la TRG (RR=0.84; IC95 % 0.76 - 0.91). Adicionalmente, en el grupo de pacientes con del(11q), tratados con FCR, se observó superioridad en términos de remisión completa (RR=0.28; IC95 % 0.15 - 0.54), SLP a 3 años (HR=0.34; IC95 % 0.24 -

0.61) y en SG a 3 años (HR=0.42; IC95 % 0.18 – 0.97). No se observaron diferencias en la TRG (RR=0.94; IC95 % 0.84 - 1.06). El perfil de seguridad estuvo, principalmente, a favor del esquema FC. En este se observó una menor frecuencia de eventos adversos grado 3 a 4 (RR=0.83; IC95 % 0.75 – 0.90), toxicidad hematológica (RR=0.71; IC95 % 0.61 - 0.83), y neutropenia (RR=0.62; IC95 % 0.49 - 0.79), aunque no hubo diferencias en la incidencia de infecciones (RR=0.84; IC95 % 0.65 - 1.08).

Un reporte posterior de este experimento publicado por Fischer et al (95), en el que se analizaron pacientes con estatus mutacional no mutado, pudo establecer superioridad en la SLP a 5 años en pacientes tratados con FCR (HR=0.65; IC95 % 0.52 - 0.82). En pacientes con del(11q) se observó superioridad de FCR para SLP a 5 años (HR=0.47; IC95 % 0.25 - 0.90) y SG a 5 años (HR=0.35 IC95 % 0.20 - 0.61). Esta evidencia se consideró indirecta por incluir pacientes con del(17p). En el perfil de seguridad, se observó una mayor frecuencia de neutropenia mayor a 2 meses después del tratamiento (RR=2.01; IC95 % 1.36 - 2.97), así como mayor frecuencia de transformación Richter (RR=1.96; IC95 % 1.02 - 3.78) en pacientes recibiendo FC; mientras no se encontraron diferencias en la frecuencia global de eventos adversos (RR=1.33; IC95 % 0.95 - 1.85) ni segunda malignidad por tumor sólido (RR=0.87; IC95 % 0.52 - 1.48). En términos generales, la confianza en la evidencia es baja a muy baja por alto riesgo de sesgo, ya que el estudio no fue enmascarado y hubo pérdida diferencial de pacientes, y debido a que la evidencia fue indirecta, ya que un porcentaje de pacientes tenía del(17p) y del(11q). En el estudio de Shanafelt et al (136), un experimento clínico aleatorizado fase 3, no enmascarado, se comparó FCR (n=175) vs IR (n=354) para el manejo de pacientes con LLC naive, menores a 70 años. Se excluyeron pacientes con del(17p). La población fue principalmente masculina (alrededor de 67 %), con promedio de edad de 56.7 años, Rai = 0 en alrededor de 63 % de los pacientes. En pacientes con estatus mutacional no mutado se observó superioridad de IR para SLP a 3 años (HR=0.44; IC95 % 0.14 - 1.36). En pacientes con del(11q), se observó superioridad de IR para SLP a 3 años (HR=0.24; IC95 % 0.10–0.62). En el perfil de seguridad, se observó una mayor frecuencia de neutropenia grado 3 a 5 (RR=1.76; IC95 % 1.37 - 2.25) y neutropenia febril grado 3 a 5 (RR=6.96; IC95 % 3.21 - 15.09) en pacientes recibiendo FCR, pero mayor frecuencia de aumento del conteo de linfocitos (RR=0.35; IC95 % 0.19 - 0.62) en pacientes recibiendo IR. No se observaron diferencias entre los grupos en comparación en el conjunto de eventos adversos de acuerdo con el peor grado observado (RR=1; IC95 % 0.91 - 1.1), ni en infecciones (RR = 1.01; IC95 % 0.57 - 1.81). En este estudio, la calidad de la evidencia fue baja a muy baja, debido a riesgo poco claro de sesgo, debido a información incompleta sobre la asignación aleatoria y falta de enmascaramiento y debido a baja precisión en algunas estimaciones.

En el estudio de Eichhorst 2016 et al (137) se reportan los resultados de un experimento clínico aleatorizado fase 3, de no inferioridad, para comparar BR (n=279) versus FCR (n=282) para primera línea de manejo en pacientes con edad entre 33 a 81 años con LLC naive avanzada, y ECOG de 0 a 2. Se excluyeron pacientes con del(17p). La mediana de edad fue de aproximadamente 62 años, la mayoría de la población fue masculina (alrededor del 73 %). En pacientes con estatus mutacional no mutado, se observó

superioridad de FCR en SLP (HR=1.456; IC95 % 1.070–1.981), respuesta completa (RR=0.83; IC94 % 0.62 - 1.11) y respuesta global (RR=1; IC95 % 0.95 - 1.05). En pacientes con del(11q), se observó superioridad de FCR en términos de SLP (HR=2.325; IC95 % 1.472–3.673; reportado como eventos ocurridos), respuesta completa (RR=0.5; IC95 % 0.28 - 0.9) y respuesta global (RR=0.92; IC95 % 0.84 - 1). Además, FCR mostró menor frecuencia de eventos adversos grado 4 a 5 (RR=0.64; IC95 % 0.55 - 0.74), eventos adversos hematológicos (RR=0.57; IC95 % 0.48 - 0.67), neutropenia (RR=0.58; IC95 % 0.48 - 0.69). No se observaron diferencias para la ocurrencia de infecciones (RR=0.94; IC95 % 0.45 - 1.96). En un reporte posterior (138), con seguimiento a cinco años, se encontró superioridad de FCR en SLP en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=1.545; IC95 % 1.181 – 2.022), así como en pacientes con alto riesgo por anomalías en FISH -del(11p), 12q+ o del(13q)- (HR=1.949; IC95 % 1.325 – 2.868). No se observaron diferencias en términos de SG en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=1.203; IC95 % 0.767 - 1.887) o con alto riesgo por presencia anomalías en FISH (HR=1.067; IC95 % 0.605 – 1.881). Comparado con la población general, la población de este estudio reportó menor calidad de vida en relación con la función física, dolor y eventos adversos como náusea o vómito, pérdida del apetito, constipación y diarrea. La confianza en la evidencia fue baja a muy baja, debido a riesgo de sesgo, ya que no hubo enmascaramiento de la asignación ni en el seguimiento; por imprecisión en algunas estimaciones, por lo que los intervalos de confianza fueron amplios, sugiriendo tamaño de muestra o número de eventos insuficiente. En relación con los desenlaces de eventos adversos, la evidencia fue indirecta, dado que los resultados estaban reportados para toda la población del estudio, independientemente de la presencia de deleciones o mutaciones.

En el estudio de Eichhorst et al 2009 (145) se describe un experimento clínico aleatorizado multicéntrico, fase 3, en el que se comparó fludarabina (n=93) contra clorambucilo (n=100), en pacientes mayores de 65 años, con LLC en estadio C de Binet o estadio A o B con progresión rápida de la enfermedad o síntomas de ganglios linfáticos y órganos agrandados o síntomas graves. La mayoría de la población fue masculina (entre el 63 % al 66 %) con una mediana de edad de 70 años. Alrededor del 45 % de los pacientes tuvieron ECOG 0 y 50 % ECOG 1. Se encontró del(17p) en aproximadamente el 6.5 % de los pacientes. En pacientes con del(11q) no se observaron diferencias en respuesta completa (clorambucilo: 0 % vs fludarabina: 0 %) ni en respuesta global (RR=0.48; IC95 % 0.19 - 1.22). En términos del perfil de seguridad, se encontró mayor frecuencia de mielotoxicidad en pacientes recibiendo fludarabina (RR=0.5; IC95 % 0.33 - 0.75), pero no se encontraron diferencias en frecuencia de anemia (RR=1.63; IC95 % 0.93 - 2.86), neutropenia (RR=0.91; IC95 % 0.43 - 1.91) o infección (RR=0.45; IC95 % 0.14 - 1.45). La confianza en la evidencia fue muy baja por riesgo de sesgo, ya que no hubo enmascaramiento de la asignación ni en el seguimiento. Además, la evidencia se considera indirecta, ya que las estimaciones se hicieron para toda la población del estudio.

Robak et al (139) reportaron los resultados de un experimento clínico aleatorizado multicéntrico, fase 3, en el que se comparó la eficacia y la seguridad de cladribine

más ciclofosfamida (CC) (n=192) vs FC (n=203) en pacientes mayores de 18 años, con LLC naive progresivo. La mayoría de la población fue masculina (aproximadamente el 65 %), con una mediana de edad de 58 años. La mayoría de la población tenía Rai II (aproximadamente 43 %) y aproximadamente 14 % tenían del(17p13). En pacientes con del(11q) no se observaron diferencias en tasa de respuesta completa (RR=0.76; IC95 % 0.32 - 1.8) ni en la SLP a 6 años (CC: 25.1 meses vs FC: 25.5 meses; valor de p=0.53). En términos del perfil de seguridad, no se observaron diferencias en la incidencia de neutropenia (RR=0.96; IC95 % 0.65 - 1.41), trombocitopenia (RR=1.15; IC95 % 0.67 - 1.99), anemia (RR=1.23; IC95 % 0.68 - 2.24), o infecciones (RR=1.04; IC95 % 0.75 - 1.43). La confianza en esta evidencia es de baja a muy baja, debido a la falta de enmascaramiento y pérdida diferencial de los participantes entre los grupos en comparación, así como imprecisión en algunas estimaciones. Además, los desenlaces de eficacia incluyeron pacientes con del(17p), mientras los desenlaces de seguridad fueron reportados para toda la población, independientemente de la presencia de del(11q) o estatus mutacional.

El estudio de Fischer 2019 (102) corresponde al reporte de un experimento clínico aleatorizado, fase 3, para comparar la eficacia y seguridad de CO (n=216) vs VO (n=216) en pacientes con LLC, naive, con comorbilidades. Aproximadamente 67 % de la población fue masculina, con edad igual o mayor a 75 años en 33 % de los mismos y CIRS mayor a 6 en aproximadamente 84 % de los pacientes. En pacientes recibiendo VO, la prevalencia de del(17p) fue de 85 % y de mutación en TP53 fue de 11.1 %, mientras en pacientes recibiendo CO la prevalencia de del(17p) fue de 7.3 % y de mutación en TP53 fue de 8.3 %. Se observó superioridad de VO en términos de SLP a 24 meses en los pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=0.22; IC95 % 0.12 - 0.38) y con del(11q) (HR=0.11; IC95 % 0.03 - 0.38). En el perfil de seguridad, no se observaron diferencias entre los dos grupos en comparación para ocurrencia de eventos adversos grado 3 a 4 (RR=0.97; IC95 % 0.88 - 1.08), hematológicos (RR=0.91; IC95 % 0.78 - 1.07), neutropenia (RR=0.91; IC95 % 0.75 - 1.1), o infecciones (RR=0.86; IC95 % 0.56 - 1.32). En un reporte posterior, publicado por Al-Sawaf et al (128), se observó superioridad de VO para SLP a 36 meses de seguimiento en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=0.23; IC95 % 0.15-0.35) y en pacientes con del(11q) (HR=0.19; IC95 % 0.08-0.45). No se observaron diferencias entre los grupos para ocurrencia de eventos adversos (RR=0.97; IC95 % 0.88 - 1.07), neutropenia (RR=0.9; IC95 % 0.75 - 1.09), neutropenia febril (RR=0.54; IC95 % 0.2 - 1.43), ni reacción asociada a la infusión (RR=1.25; IC95 % 0.71 - 2.22). La calidad de la evidencia fue baja a muy baja por evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p), incluye población no apta para manejo intensivo y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

En el estudio de Sharman 2020 (151) se describe un experimento clínico aleatorizado fase 3 en el que se compara la eficacia y seguridad de acalabrutinib más obinutuzumab (AO) (n=179), clorambucilo más obinutuzumab (CO) (n=177), y acalabrutinib (n=179), en pacientes con LLC no tratada. En la comparación de AO vs CO, la prevalencia de del(17p) es de 9.5 % y de mutación en TP53 es de 11.7 % en pacientes recibiendo AO, mientras

que la prevalencia de del(17p) es de 9 % y de mutación en TP53 es de 11.9 % en pacientes recibiendo CO. Se observa superioridad de AO en términos de supervivencia libre de progresión en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR = 0.08; IC95 % 0.04–0.16) y con del(11q) (HR = 0.09; IC95 % 0.03–0.26). En el perfil de seguridad, se observa una mayor frecuencia de eventos adversos grado 3 o superior en pacientes recibiendo AO (RR = 1.67; IC95 % 1.15 - 2.42), aunque se observa una mayor frecuencia de neutropenia en pacientes recibiendo CO (RR = 0.72; IC95 % 0.54 - 0.96); no se observan diferencias en ocurrencia de trombocitopenia (RR = 0.71; IC95 % 0.38 - 1.34) ni en neumonía (RR = 3.16; IC95 % 0.89 - 11.3). En la comparación de acalabrutinib vs CO, la prevalencia de del(17p) es de 8.9 % y de mutación en TP53 es de 10.6 % en pacientes recibiendo acalabrutinib, mientras que la prevalencia de del(17p) es de 9 % y de mutación en TP53 es de 11.9 % en pacientes recibiendo CO. Se observó superioridad de acalabrutinib para supervivencia libre de progresión en estatus mutacional no mutado (HR = 0.11; IC95 % 0.07–0.19) y en pacientes con del(11q22.3) (HR = 0.07; IC95 % 0.02–0.22). Se observó mayor frecuencia de eventos adversos iguales o mayores a 3 (RR = 1.52; IC95 % 1.04 - 2.22) en pacientes recibiendo acalabrutinib, aunque se observó una mayor frecuencia de neutropenia (RR = 0.23; IC95 % 0.14 - 0.37) y de trombocitopenia (RR = 0.24; IC95 % 0.09 - 0.61) en pacientes recibiendo CO. No se encontraron diferencias en neumonía (RR = 1.26; IC95 % 0.29 - 5.54). La calidad de la evidencia fue baja por evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y los pacientes eran no aptos para manejo intensivo y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

RESUMEN DE EVIDENCIA

Desenlace	Hallek 2010 (a)	Fischer 2016 (b)	Shanafelt 2019	Eichhorst 2016 (c)	Kutsch 2020 (d)	Robak 2010	Eichhorst 2009	Fischer 2019 (e)	AlSawaf 2020 (f)	Sharman 2020	Sharman 2020
<i>Estatus mutacional no mutado</i>											
Remisión completa	FC vs FCR RR=0.46 (0.33-0.65)			BR vs FCR RR=0.83 (0.62-1.11)							
TRG	FC vs FCR RR=0.84 (0.76-0.91)			BR vs FCR RR=1 (0.95-1.05)							
SLP	FC vs FCR HR=0.62 (0.48-0.81)	FC vs FCR HR = 0.65 (0.52-0.82)	FCR vs IR RR = 3.11 (1.79-5.38)	BR vs FCR HR 1.456 (1.07-1.98)	FCR vs BR HR=1.545 (1.181-2.022)			CO vs VO HR = 0.22 (0.12-0.38)	CO vs VO HR=0.23 (0.15-0.35)	AO vs CO HR = 0.08 (0.04-0.16)*	A vs CO HR = 0.11 (0.07-0.19)*
SG	FC vs FCR HR=0.62 (0.41-0.94)				FCR vs BR HR=1.203 (0.767-1.887)						
<i>Del(11q)</i>											
Remisión completa	FC vs FCR RR=0.28 (0.15-0.54)			BR vs FCR RR=0.5 (0.28-0.9)							
TRG	FC vs FCR RR=0.94 (0.84-1.06)			BR vs FCR RR=0.92 (0.84-1)			C vs F 0% vs 0%				
SLP	FC vs FCR HR=0.34 (0.24-0.61)	FC vs FCR HR = 0.47 (0.25-0.90)	FCR vs IR HR=0.24 (0.10-0.62)	BR vs FCR* HR 2.325 (1.47-3.67)	FCR vs BR HR=1.949 (1.325-2.868)	CC vs FC 25,1 vs 25,5 meses		CO vs VO HR = 0.11 (0.03-0.38)	CO vs VO HR=0.19 (0.08-0.45)	AO vs CO HR = 0.09 (0.03-0.26)*	A vs CO HR = 0.07 (0.02-0.22)*

SG	FC vs FCR HR=0.42 (0.18-0.97)	FC vs FCR HR = 0.35 (0.20-0.61)			FCR vs BR HR=1.067 (0.605-1.881)						
Respuesta completa						CC vs FC RR=0.76 (0.32-1.8)	C vs F RR=0.48 (0.19-1.22)				
<i>Todos los pacientes</i>											
Eventos adversos (grado 3-4 o peor grado)	FC vs FCR RR = 0.82 (0.75-0.9)	FC vs FCR RR=1.33 (0.95-1.85)	FCR vs IR RR=1 (0.91-1.1)	BR vs FCR RR=0.64 (0.55-0.74)				CO vs VO RR=0.97 (0.88-1.08)	CO vs VO RR = 0.97 (0.88-1.07)	AO vs CO RR = 1.67 (1.15-2.42)	A vs CO RR = 1.52 (1.04-2.22)
Toxicidad hematológica	FC vs FCR RR = 0.71 (0.61-0.83)			BR vs FCR RR=0.57 (0.48-0.67)				CO vs VO RR=0.91 (0.78-1.07)			
Aumento en conteo de linfocitos			FCR vs IR RR = 0.35 (0.19-0.62)								
Neutropenia	FC vs FCR RR = 0.62 (0.49-0.79)	FC vs FCR RR=2.01 (1.36-2.97)	FCR vs IR RR = 1.76 (1.37-2.25)	BR vs FCR RR=0.58 (0.48-0.69)		CC vs FC RR=0.96 (0.65-1.41)	C vs F RR=0.91 (0.43-1.91)	CO vs VO RR=0.91 (0.75-1.1)	CO vs VO RR = 0.9 (0.75-1.09)	AO vs CO RR = 0.72 (0.54-0.96)	A vs CO RR = 0.23 (0.14-0.37)
Neutropenia febril			FCR vs IR RR = 6.96 (3.21-15.09)					CO vs VO RR = 0.54 (0.2-1.43)			
Trombocitopenia						CC vs FC RR=1.15 (0.67-1.99)				AO vs CO RR = 0.71 (0.38-1.34)	A vs CO RR = 0.24 (0.09-0.61)
Anemia						CC vs FC RR=1.23 (0.68-2.24)	C vs F RR=1.63 (0.93-2.86)				
Mielotoxicidad							C vs F RR=0.5 (0.33-0.75)				
Infecciones	FC vs FCR RR = 0.84 (0.65-1.08)		FCR vs IR RR = 1.01 (0.57-1.81)	BR vs FCR RR=0.94 (0.45-1.96)		CC vs FC RR=1.04 (0.75-1.43)	C vs F RR=0.45 (0.14-1.45)	CO vs VO RR=0.86 (0.56-1.32)			
Segunda malignidad – tumor sólido		FC vs FCR RR=0.87 (0.52-1.48)									
Transformación Richter		FC vs FCR RR=1.96 (1.02-3.78)									
Reacción asociada a la infusión								CO vs VO RR = 1.25 (0.71-2.22)			

(a) 3 años de seguimiento (b) 5 años de seguimiento (c) 2 años de seguimiento (d) 5 años de seguimiento (e) 24 meses (f) 36 meses *Eventos ocurridos.

FC: Fludarabina más ciclofosfamida; FCR: Fludarabina más ciclofosfamida más rituximab; IR: Ibrutinib más rituximab; BR: Bendamustina más rituximab; CC: Cladribine más ciclofosfamida; C: Clorambucilo; F: Fludarabina; VO: Venetoclax más obinutuzumab; CO: Clorambucilo más obinutuzumab; SLP: Supervivencia libre de progresión, SG: Supervivencia global, TRG: Tasa de respuesta global, AO: Acalabrutinib más Obinutuzumab A: Acalabrutinib

Nota: En la tabla se muestran las comparaciones y desenlaces evaluados en cada estudio. El régimen en negrilla indica que fue superior para el desenlace evaluado frente al régimen en comparación. En los desenlaces adversos, se considera superior al que tuvo menos eventos adversos.

4.5.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: La evidencia mostró superioridad de FCR comparado con FC en pacientes con estatus mutacional no mutado o con del(11q), aunque FC mostró menos eventos adversos hematológicos en los primeros 3 años de seguimiento. FCR también fue superior a BR en términos de SLP, pero no se observaron diferencias en SG.

Sin embargo, IR fue superior a FCR en términos de SLP en pacientes con estatus mutacional no mutado, aunque no se observaron diferencias en pacientes con del(11q); además, IR fue superior a FCR en términos de neutropenia y neutropenia febril. Por otra parte, se ha mostrado que la adición de rituximab a ibrutinib no mejora significativamente la eficacia ni la seguridad del ibrutinib (106, 140), por lo que el grupo desarrollador considera que el régimen alternativo a recomendar en esta población es ibrutinib. En pacientes con LLC previamente tratado, Burger et al (140) mostraron que no hubo diferencias en SLP ni en tasa de respuesta entre un esquema de ibrutinib vs ibrutinib y rituximab. En la evidencia evaluada, FCR fue superior que BR en términos de eventos adversos, pero inferior comparado con FC y con IR para toxicidad hematológica y neutropenia. Por otra parte, el estudio de Woyach et al (106) comparó ibrutinib y rituximab (n=182), ibrutinib (n=182) y bendamustina y rituximab (n=183) en pacientes con LLC naive, mayores a 65 años. No se encontraron diferencias entre IR vs I para SLP tanto en pacientes sin del(11q22.3) (RR=0.96; IC95 % 0.59 - 1.57) como con del(11q22.3) (RR=1.66; IC95 % 0.53 - 5.17). Con base en esta evidencia, el grupo desarrollador considera que los pacientes se benefician de manejo con ibrutinib en monoterapia.

VO fue superior a CO en términos de SLP en pacientes con estatus mutacional no mutado y con del(11q), sin diferencias en la ocurrencia de eventos adversos. Esta evidencia fue considerada baja a muy baja, entre otras cosas, porque es evidencia indirecta para la población de esta pregunta, dado que incluye población no apta para manejo intensivo (pacientes con comorbilidades). Sin embargo, el grupo desarrollador consideró que la población de esta pregunta, con peor pronóstico en términos de las características citogenéticas, podría aproximarse a población de alto riesgo, por lo cual se consideró evidencia relevante para esta población.

Finalmente, acalabrutinib más obinutuzumab fue superior a clorambucilo más obinutuzumab en términos de SLP, con similar perfil de seguridad, excepto por neutropenia, que ocurrió en menor frecuencia en el grupo de pacientes con acalabrutinib más obinutuzumab. Por su parte, acalabrutinib en monoterapia también fue superior a obinutuzumab más clorambucilo en términos de seguridad y efectividad (151).

El panel considera que el perfil de efectividad está a favor de ibrutinib, dada la superioridad de este régimen comparado con otros regímenes empleados con estos pacientes, particularmente en términos de supervivencia libre de progresión. Adicionalmente, se consideró que el perfil de seguridad fue aceptable, siendo similar o superior a los observados en otros regímenes, con eventos adversos que pueden

ser monitoreados y manejados en la práctica clínica. Por lo tanto, el panel considera que el balance de riesgo-beneficio está a favor de ibrutinib en monoterapia en pacientes con LLC aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, sin mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) o con del(11q).

Por otra parte, pese a que el balance de riesgo-beneficio de los regímenes AO y VO estuvo a favor de estos, particularmente en términos de supervivencia libre de progresión, esta evidencia es indirecta ya que las características citogenéticas de la población incluida en la evidencia implican un riesgo de base mayor comparado con la población de la pregunta. Por tanto, pese a que, a criterio del panel, la evidencia podría ser extrapolable a la población de esta pregunta, hay incertidumbre en el balance de riesgo-beneficio de estos regímenes en esta población, por lo que para su implementación deben considerarse los demás criterios de la recomendación.

Costo-efectividad: Un estudio de costo-efectividad basado en el experimento clínico ALLIANCE Ao41202 (118) comparó tratar pacientes adultos mayores con LLC utilizando ibrutinib de forma continua en primera línea (en pacientes *naive*) comparado con utilizarlo en tercera línea de tratamiento (luego de falla al tratamiento con BR y con venetoclax; es decir, en pacientes en recaída y previamente expuestos a manejo por LLC). El estudio mostró un RICE de \$3,350,041 por AVAC, por lo que requeriría una reducción en su costo mensual de aproximadamente 72 % para alcanzar el umbral de disposición a pagar (*willingness-to-pay*) de \$150,000 por AVAC en el Reino Unido. La RICE del manejo con ibrutinib también excedió el umbral de disposición a pagar (*willingness-to-pay*) al emplearlo como segunda línea de tratamiento. Por otra parte, una revisión sistemática de la literatura evaluó la carga económica del manejo de LLC (141). En la revisión se incluyeron estudios llevados a cabo en Estados Unidos que mostraron que el manejo con ibrutinib, comparado con quimioinmunoterapia (FCR) o BR, fue superior para reducir costos asociados con la atención en salud (por ejemplo: hospitalizaciones y consultas a urgencias). Adicionalmente, se ha observado que una fuente importante de costos asociados a los regímenes implementados en el manejo de primera línea en pacientes con LLC *naive* son el manejo de eventos adversos, como reacciones a la infusión (40 %), anemia (35 %), infección (26 %), disnea (9 %), y hematológicos. Esta evidencia mostró que, en el contexto del Reino Unido, es necesaria una reducción de costos asociados a manejo con ibrutinib para alcanzar el umbral de disposición a pagar, en función de la efectividad y seguridad de este tratamiento. Especialmente, teniendo en cuenta que parte importante de los costos asociados al tratamiento están relacionados con eventos adversos, los cuales son similares o menores con ibrutinib que con FCR (136).

Un estudio de costo-efectividad para la evaluación de venetoclax como tratamiento indicado en dos grupos de pacientes: a) pacientes con del(17p)/mutación TP53 no elegibles para manejo con BCRI o que han recaído después del uso de estos y b) pacientes sin del(17p)/mutación TP53 en recaída después de tratamiento con quimioinmunoterapia y BCRI, fue realizado por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés) (156). Para ambos grupos, el

comparador fue el mejor tratamiento de soporte y los datos fueron extraídos de tres ensayos clínicos multicéntricos (M12 175, M13 982, M14 032). Sin embargo, hubo incertidumbre sobre la validez clínica y estadística de los datos por las siguientes dificultades: la población de los tres estudios difería en edad, incumplimiento de las indicaciones establecidas para el uso de venetoclax como ausencia o presencia de del(17p)/mutación TP53 o uso previo de un BRCi y no se reportaron algunos desenlaces relevantes para la toma de decisiones. Sumado a lo anterior, la RICE para las dos indicaciones de uso de venetoclax (£55,476/AVAC y £77,779/AVAC) fue superior al umbral de disponibilidad a pagar (£20,000–£30,000/AVAC), por lo tanto, inicialmente el comité evaluador determinó que el uso de venetoclax no se debía recomendar para las dos indicaciones establecidas. Aún así, en la guía del 2017, NICE recomendó venetoclax como tratamiento para pacientes con LLC con ambas indicaciones (156), teniendo en cuenta que estos dos grupos de pacientes sin tratamiento tendrían una expectativa de vida menor a 24 meses, mientras que con venetoclax esta aumentaría por lo menos 3 meses (155). Con el fin de obtener evidencia más robusta, actualmente NICE se encuentra adelantando nuevas evaluaciones económicas sobre venetoclax como monoterapia.

No se encontró evidencia que evaluara la costo-efectividad de regímenes basados en acalabrutinib. Sin embargo, en consideración del grupo desarrollador, la eficacia y seguridad observada con este régimen en comparación con obinutuzumab más clorambucilo implica un importante potencial para reducir costos asociados en el manejo de los pacientes.

Uso de recursos: El panel considera que el uso de recursos para la implementación de esta recomendación es aceptable, a pesar de que su magnitud puede ser grande a moderada, con base en la costo-efectividad observada en otros escenarios y a su balance de riesgo-beneficio.

Factibilidad: El panel considera que la implementación de los regímenes recomendados es factible, ya que se encuentran disponibles en el país y están autorizados para la población de esta pregunta. Sin embargo, dada la incertidumbre sobre el perfil de seguridad y efectividad de AO y VO en la población de esta pregunta, la factibilidad de su implementación puede ser variable.

Valores y preferencias: Los pacientes indicaron que prefieren los esquemas de tratamiento administrados por vía oral. Algunos de los participantes incluidos en el grupo focal consideran que es una mejor opción los tratamientos que tienen un tiempo definido para su suministro, como venetoclax, mientras que otros afirman que recibir un tratamiento de por vida, como ibrutinib o acalabrutinib, no les genera inconvenientes ni grandes modificaciones en su vida. Sin embargo, consideraron que la adherencia al uso indefinido de acalabrutinib podría disminuirse al deber recibirlo dos veces al día y no en una única administración como ibrutinib. Más que por la duración del tratamiento, las preferencias de los pacientes se inclinan hacia aquellos recibidos por vía oral y que produzcan menores eventos adversos, mayor efectividad y mayor seguridad.

El grupo desarrollador considera que, en la decisión del tratamiento de elección, debe tenerse en cuenta el perfil de seguridad observado. Ibrutinib no mostró diferencias comparado con clorambucilo en términos de eventos adversos, y los eventos adversos observados con venetoclax más obinutuzumab y acalabrutinib más obinutuzumab fueron principalmente hematológicos. Además, deben valorarse las comorbilidades al definir la terapia de elección. Por ejemplo, ibrutinib se relaciona con una mayor incidencia de fibrilación auricular en comparación con acalabrutinib (152), por lo que en pacientes con riesgo cardiovascular se preferirían otras opciones terapéuticas. La decisión del tratamiento inicial debe ser discutida amplia y suficientemente con el paciente.

Aceptabilidad: Tanto el panel como los pacientes consideran que los regímenes son aceptables, ya que la implementación de los regímenes recomendados es usual y, aunque su administración puede resultar inconveniente en los hábitos de los pacientes e implica riesgo de eventos adversos, el balance de riesgo-beneficio favorece de manera importante a los pacientes.

Recomendación No: 8		Pregunta No: 5	
En pacientes con LLC aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, sin mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) o con del(11q), como tratamiento de primera línea se recomienda ibrutinib.			
Fuerza de la recomendación		Fuerte a favor	
Calidad de la evidencia		Moderada	
Consideraciones adicionales: Ibrutinib (120-122)			
Medicamento	Dosis	Vía de administración	
Ibrutinib	420 mg día	Oral	
Debe ser continuado hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.			
Ajustes de la dosis:			
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores moderados y potentes del CYP3A4: aumentan la exposición a ibrutinib. Se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales. - Inhibidores moderados del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día. Por ejemplo: fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarone. - Inhibidores potentes del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día o interrumpir su administración hasta 7 días. Por ejemplo: ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol. 			

- Se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4.
- Inductores moderados y potentes del CYP3A4: Evitar su uso concomitante, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib, por ejemplo: carbamazepina, rifampicina, fenitoína y los preparados que contienen Hierba de San Juan.
- No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min).

Interrupción del tratamiento:

- En caso que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.
- Modificación de la dosis después de recuperación del episodio de toxicidad:
 - Primer episodio reanudar con 420 mg/día
 - Segundo episodio reanudar con 280 mg/día
 - Tercer episodio reanudar con 140 mg/día
 - Cuarto episodio: suspender el tratamiento

Riesgo de sangrado

- El tratamiento con Ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

Criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, probablemente favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.
Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados probablemente son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, los esquemas recomendados son factibles de implementar.

Justificación para la recomendación:

Aunque FCR mostró superioridad en términos de efectividad, comparado con FC y BR, el esquema basado en IR mostró de manera más consistente superioridad comparado con FCR en términos de efectividad y seguridad. Con base en evidencia indirecta, el panel consideró que el esquema de preferencia es ibrutinib administrado en monoterapia, ya que se ha observado que la adición de rituximab no muestra diferencias para la efectividad y seguridad del esquema con ibrutinib. Por otra parte, aunque venetoclax con obinutuzumab mostró superioridad en efectividad, sin diferencias en términos de seguridad, comparado con clorambucilo más obinutuzumab, en pacientes con riesgo basal alto por no ser aptos para manejo intensivo, el

grupo desarrollador considera que este esquema es de utilidad en población de alto riesgo por sus características citogenéticas, a la espera de nueva evidencia que aborde la efectividad y seguridad de esta intervención en esta población. No se encontraron estudios de costo-efectividad directamente aplicables al escenario colombiano, aunque los estudios disponibles sugieren que tanto ibrutinib como venetoclax exceden el umbral de disposición a pagar por los mismos en los escenarios en los que se han evaluado. Sin embargo, dada su efectividad y a que estudios relacionados han mostrado que parte importante de los costos asociados derivan del manejo de los eventos adversos, se considera que los esquemas pueden recomendarse en esta población, a la espera de estudios futuros en costo efectividad. Finalmente, aunque los pacientes preferirían un esquema suministrado por vía oral, consideran que es aceptable un esquema indefinido o suministrado por otra vía si este es efectivo y seguro. Por tanto, con base en su balance de riesgo-beneficio y su perfil de seguridad, tanto los pacientes como el panel considera que estos regímenes son aceptables en el manejo de esta población.

Recomendación No: 9		Pregunta No: 5																								
<p>En pacientes con LLC aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, sin mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) o con del(11q), como tratamiento alternativo, teniendo en cuenta las comorbilidades y preferencias de los pacientes, se sugieren los siguientes esquemas de tratamiento (los regímenes aparecen en orden alfabético y no representan una preferencia particular):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib más obinutuzumab • Venetoclax más obinutuzumab. 																										
Fuerza de la recomendación		Condicional a favor																								
Calidad de la evidencia		Baja a muy baja																								
<p>Consideraciones adicionales: Acalabrutinib más obinutuzumab (123, 158)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Medicamento</th> <th>Vía de administración</th> <th>Ciclos</th> <th>Dosis</th> <th>Días de protocolo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acalabrutinib</td> <td>Oral</td> <td>No aplica</td> <td>100 mg cada 12h</td> <td>Hasta toxicidad o progresión</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Obinutuzumab</td> <td rowspan="4">IV</td> <td rowspan="3">Ciclo 1</td> <td>100 mg</td> <td>Día 1</td> </tr> <tr> <td>900 mg</td> <td>Día 2</td> </tr> <tr> <td>1000 mg</td> <td>Días 8 y 15</td> </tr> <tr> <td>Ciclos 2 – 6</td> <td>1000 mg</td> <td>Día 1</td> </tr> </tbody> </table>					Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo	Acalabrutinib	Oral	No aplica	100 mg cada 12h	Hasta toxicidad o progresión	Obinutuzumab	IV	Ciclo 1	100 mg	Día 1	900 mg	Día 2	1000 mg	Días 8 y 15	Ciclos 2 – 6	1000 mg	Día 1
Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo																						
Acalabrutinib	Oral	No aplica	100 mg cada 12h	Hasta toxicidad o progresión																						
Obinutuzumab	IV	Ciclo 1	100 mg	Día 1																						
			900 mg	Día 2																						
			1000 mg	Días 8 y 15																						
		Ciclos 2 – 6	1000 mg	Día 1																						
<p>Acalabrutinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • El paciente deberá recibir el tratamiento hasta toxicidad o progresión. 																										
<p>Recomendaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puede ingerirse con o sin alimentos • Se debe ingerir la cápsula entera con agua • En casos en que se deba administrar con obinutuzumab, el acalabrutinib debe ser administrado previamente que el obinutuzumab. • En lo posible se debe evitar el uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones • Se debe administrar 2 horas antes que los antagonistas del receptor H2 y de otros antiácidos. 																										

Ajustes de la dosis

• Toxicidad hematológica

Grado 3, trombocitopenia con sangrado, trombocitopenia grado 4, o neutropenia grado 4 con duración mayor de 7 días:

- La primera y segunda vez que ocurra interrumpir el tratamiento y reanudar a la misma dosis una vez que la toxicidad vuelva al grado 1 o desaparezca.
- La tercera vez que ocurra, interrumpir el tratamiento y reanudar a 100 mg una vez al día una vez que la toxicidad vuelva al grado 1 o desaparezca.
- La cuarta vez que ocurra se debe discontinuar el medicamento.

• Alteración de la función hepática

En pacientes con cirrosis hepática (Child-Pugh C): Contraindicado el uso de acalabrutinib.

• Disfunción renal

En pacientes con tasa de filtración <30mL/min: no requiere ajuste de dosis.

• Toxicidad no hematológica

- Grado 3: se maneja igual que la toxicidad hematológica

Obinutuzumab

- Todos los pacientes deben recibir alopurinol desde el inicio del obinutuzumab.
- Todos los pacientes deben ser debidamente estudiados para descartar una posible reactivación de hepatitis B.
- Pre medicar el uso con un corticoide endovenoso (hidrocortisona 100mg IV) una hora antes, un antihistamínico (loratadina 20mg) y acetaminofén (1 gramo) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
- Iniciar la infusión del día 1 a 25mg/hora, no hacer aumentos progresivos de la dosis.
- Iniciar infusión del día 2 a 50mg/hora, hacer aumentos de la tasa de infusión 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si no hubo reacción adversa en la primera infusión, las siguientes infusiones pueden iniciarse a 100mg/hora, incrementarse a 100mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si hubo reacciones adversas grado 2 o más en la infusión anterior, iniciar a 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.

Venetoclax más obinutuzumab (102, 123-125)

Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo
Venetoclax	Oral	Semana 1	20 mg	Días 22 a 28
		Semana 2	50 mg	Días 29 a 35
		Semana 3	100 mg	Días 36 a 42
		Semana 4	200 mg	Días 43 a 49
		Semanas 5 a ciclo 12	400 mg	Días 50 al final del ciclo 12
Obinutuzumab	IV	Ciclo 1	100 mg	Día 1
			900 mg	Día 2
			1000 mg	Días 8 y 15
		Ciclos 2 – 6	1000 mg	Día 1

- El tratamiento total consiste en 12 ciclos de 28 días. 6 ciclos incluyen obinutuzumab (8 dosis).
- Todos los pacientes deben recibir profilaxis para herpes zóster con aciclovir a dosis de 400 mg a 800mg VO cada 12 horas.

Venetoclax

- Antes del inicio del venetoclax al día 22, se debe realizar una estadificación con TAC de tórax y abdominopélvico para definir el riesgo de lisis tumoral ya que el obinutuzumab puede reducir la linfocitosis y no el compromiso nodal.
- Antes de la primera toma de cada dosis escalonada de venetoclax se debe evaluar el riesgo de lisis tumoral, según la siguiente clasificación:
 - **Bajo:** Recuento de linfocitos <25000 y todas las adenopatías evaluables con diámetro <5 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
 - **Medio:** Recuento de linfocitos >25000 o diámetro mayor de adenopatías evaluables >5 cm y <10 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
 - **Alto:** Recuento de linfocitos >25000 y diámetro mayor de las adenopatías >5 cm, o diámetro mayor de cualquier adenopatía evaluable >10 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)

Riesgo	Dosis día 1	Tratamiento	Hospitalización	Hidratación	Laboratorios
Bajo	20, 50, 100, 200, 400 mg	Alopurinol 300mg/día (72 horas antes hasta una semana después de completar el escalonamiento de la dosis de venetoclax)	No	Oral 1.5-2 L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
Medio	20 y 50 mg	(72 horas antes hasta una semana después de la primera dosis R. Rasburicasa para los pacientes con ácido úrico elevado antes de iniciar el venetoclax)	No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente el día de la primera toma de cada dosis*	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
	100, 200, 400 mg			Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	
Alto	20, 50 mg	(72 horas antes hasta una semana después de la primera dosis R. Rasburicasa para los pacientes con ácido úrico elevado antes de iniciar el venetoclax)	Sí	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 8, 12 y 24 horas después de la primera toma de cada dosis. - Considerar valoración por Nefrología para definir disposición inmediata de diálisis de ser necesario.
	100, 200, 400 mg		No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después el día de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente*	

* Considerar hospitalización para los pacientes con alto riesgo de sobrecarga de volumen.

Ajustes de la dosis:

- Alteración de la función hepática
 - Leve a moderada: No se recomienda ajuste de la dosis
 - Severa: Se recomienda ajuste hasta del 50 % de la dosis.
- Disfunción renal
 - Los pacientes con depuración de creatinina <80mL/min tienen mayor riesgo, podrían ser manejados de forma intrahospitalaria según el criterio del médico tratante.
 - No se requiere ajuste de dosis para pacientes con disfunción renal moderada (90 a 30mL/min).
 - No se recomienda el uso en pacientes con una depuración inferior a 30mL/min o en diálisis ya que no hay experiencia de uso en esta población.

Ajustes de dosis durante la fase de escalonamiento:

- Si un paciente presenta anomalías de electrolitos significativos, la siguiente dosis de venetoclax se debe posponer hasta que haya resolución completa de los cambios.
- Cualquier cambio sugestivo de SLT debe ser tratado en forma agresiva según las guías institucionales de manejo de esta complicación.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MENOS de 7 días se reinicia a la misma dosis.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MÁS de 7 días se reinicia a la dosis inferior (400mg: 200mg, 200mg: 100mg, 100mg: 50mg, 50mg: 20mg).
- Se recomienda el uso de filgrastim o pegfilgrastim para pacientes con recuento absoluto de neutrófilos de 500mm³ durante cualquier fase de escalonamiento de dosis para evitar ajustes de dosis de venetoclax.

Obinutuzumab

- Pre medicar el uso con un corticoide endovenoso (hidrocortisona 100mg IV) una hora antes, un antihistamínico (loratadina 20mg) y acetaminofén (1 gramo) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
- Iniciar la infusión del día 1 a 25mg/hora, no hacer aumentos progresivos de la dosis.
- Iniciar infusión del día 2 a 50mg/hora, hacer aumentos de la tasa de infusión 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si no hubo reacción adversa en la primera infusión, las siguientes infusiones pueden iniciarse a 100mg/hora, incrementarse a 100mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si hubo reacciones adversas grado 2 o más en la infusión anterior, iniciar a 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

Criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, probablemente favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.

Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados probablemente son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, la implementación de los esquemas recomendados podría ser variable.

Justificación para la recomendación:
Aunque venetoclax con obinutuzumab mostró superioridad en efectividad, sin diferencias en términos de seguridad, comparado con clorambucilo más obinutuzumab, en pacientes con riesgo basal alto por no ser aptos para manejo intensivo, el grupo desarrollador considera que este esquema es de utilidad en población de alto riesgo por sus características citogenéticas, a la espera de nueva evidencia que aborde la efectividad y seguridad de esta intervención en esta población. Por otra parte, estudios llevados a cabo en población no apta para manejo intensivo y con perfil citogenético similar a esta población han mostrado efectividad y seguridad de regímenes basados en acalabrutinib más obinutuzumab. Por lo tanto, aunque en el criterio clínico del grupo desarrollador, esta evidencia podría ser relevante para esta población, su implementación debe hacerse previa discusión con el paciente y/o cuidadores sobre la incertidumbre en relación con el balance de riesgo-beneficio y perfil de seguridad.

4.6 Pregunta clínica 6:

En pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53 y sin mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) o con del(11q), ¿cuál es el esquema terapéutico de primera línea que debería recomendarse?

4.6.1 Antecedentes

En pacientes con LLC sin tratamiento previo, la presencia de marcadores como la del(17p) y la mutación de TP53 se han asociado con peor pronóstico del paciente. En ausencia de estas alteraciones, el estatus mutacional no mutado de IGHV y la del(11q) se han asociado con peor pronóstico de los pacientes (28, 146). Actualmente, se considera que pacientes con estos marcadores no son candidatos a manejo con quimioinmunoterapia (28).

Adicionalmente, un predictor importante del pronóstico, efectividad y seguridad del tratamiento es la condición del paciente, en términos de edad y comorbilidades (147), por lo que las alternativas de manejo se limitan, en parte en relación con el riesgo de eventos adversos. Esto incluye un alto riesgo de complicaciones relacionadas con comorbilidades e infecciones, que se han relacionado con un alto riesgo de muerte en pacientes con LLC con edad avanzada (147). Por lo tanto, existe incertidumbre del manejo de pacientes no aptos para tratamiento intensivo con mal pronóstico por ausencia de mutación en IGHV o con del(11q).

Actualmente, el manejo recomendado en pacientes con pobre estatus funcional o frágiles incluye ibrutinib, venetoclax, clorambucilo y regímenes con obinutuzumab (134). Nuevos tratamientos diseñados para pacientes con recaída o que no son susceptibles para manejo con quimioinmunoterapia han sido evaluados en esta población. Esta pregunta busca abordar la incertidumbre sobre los regímenes de elección en esta población, con base en la nueva evidencia.

4.6.2 Resumen de la evidencia

En la búsqueda de literatura se encontraron diez publicaciones de experimentos clínicos aleatorizados con evidencia sobre tratamiento para pacientes con LLC, estatus mutacional no mutado o presencia de del(11q), sin tratamiento previo (naive).

Se describe a continuación la evidencia encontrada:

El estudio de Burger 2015 (104) describe un experimento clínico aleatorizado, multicéntrico, no enmascarado, fase 3 (RESONATE-2), en el cual se evaluó la eficacia y la seguridad de ibrutinib (n=136) versus clorambucilo (n=133) en pacientes de 65 años de edad o mayores con LLC naive, ECOG 2 o menor. La mayoría de los pacientes fueron población masculina (aproximadamente 63 %) con mediana de edad de 73 años. Se excluyeron pacientes con del(17p13.1). En este reporte, la mediana de seguimiento global fue de 18.4 meses. Se observó superioridad de ibrutinib para SLP en pacientes con del(11q22.3) (HR=0.034; IC95 % 0.010 – 0.108) y en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=0.105; IC95 % 0.058 – 0.190). En relación con el perfil de seguridad (eventos adversos grado 3 o mayor), no se observaron diferencias entre los grupos para ocurrencia de neutropenia (RR=0.57; IC95 % 0.31 - 1.05), anemia (RR=0.71; IC95 % 0.3 - 1.71), hipertensión (I: 4 % vs C: 0 %), diarrea (RR=2.44 (0.48 - 12.38), o neutropenia febril (RR=0.98; IC95 % 0.2 - 4.76). En un reporte posterior basado en el mismo estudio, con una mediana de seguimiento de 29 meses (148), se observó superioridad de ibrutinib para SLP a 24 meses en pacientes con estatus mutacional no mutado (RR=4.14; IC95 % 2.54 - 6.75), y en pacientes con del(11q) (RR=6.03; IC95 % 2.45 - 14.85). En relación con el perfil de seguridad, se reportó la frecuencia de eventos adversos en el grupo de pacientes recibiendo ibrutinib, siendo de 45 % para diarrea, 22 % para alteraciones visuales, 20 % para hipertensión, y 23 % para infecciones grado 3 o superior. Posteriormente, en el estudio de Burger 2020 (93) se actualizó la evidencia de este experimento, con una mediana de seguimiento de 60 meses. Se observó superioridad de ibrutinib en términos de SLP a 5 años de seguimiento en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=0.105; IC95 % 0.058 – 0.190) y en pacientes con del(11q) (HR=0.034; IC95 % 0.010 – 0.108). En términos de eventos adversos, estos se reportaron para el grupo de pacientes recibiendo ibrutinib, donde se reportó una incidencia de eventos adversos grado 3 o superior en 83 % de los pacientes, neutropenia en 13 %, neumonía en 12 % e hipertensión en 8 %. La calidad de la evidencia fue moderada a muy baja por riesgo de sesgo debido a falta de enmascaramiento de la asignación con información poco clara sobre la asignación

aleatoria; imprecisión en desenlaces específicos por bajo tamaño de muestra; y en relación con los eventos adversos, por evidencia indirecta, dado que se estimó para toda la población del estudio.

En el estudio de Goede et al (127), un experimento clínico aleatorizado, no enmascarado, se comparó la efectividad y la seguridad de tres brazos de tratamiento: clorambucilo más obinutuzumab (CO) (n=238), clorambucilo (n=118) y clorambucilo más rituximab (CR) (n=233) en pacientes con LLC y afecciones coexistentes, no tratados previamente. La mediana de edad de la población fue de 74 años, con mediana de CIRS de 8, y prevalencia de del(17p) en el 8 % de los pacientes en el grupo CO y del 10 % en grupo clorambucilo. Se observó superioridad de CO para SLP en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=0.23; IC95 % 0.16 - 0.34) y en pacientes con del(11q) (HR=0.37; IC95 % 0.17 - 0.81). En términos de seguridad, se observó mayor frecuencia de eventos adversos en pacientes recibiendo CO (RR=1.45; IC95 % 1.19 - 1.77), principalmente por neutropenia (RR=2.25; IC95 % 1.42 - 3.55) y trombocitopenia (RR=2.6; IC95 % 1.03 - 6.58). No se observaron diferencias en la ocurrencia de infecciones (RR=0.81; IC95 % 0.46 - 1.45). En la comparación de CR (n=233) vs clorambucilo (n=118), la prevalencia de del(17p) fue del 5 % en el grupo CR y del 10% en el grupo de clorambucilo. Se observó superioridad de CR para SLP en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=0.23; IC95 % 0.16 - 0.34) y en pacientes con del(11q) (HR=0.37 (0.17 - 0.81). En relación con el perfil de seguridad, no se observaron diferencias en términos de eventos adversos en general (RR=1.11; IC95 % 0.9 - 1.38), trombocitopenia (RR=0.82; IC95 % 0.28 - 2.46) e infecciones (RR=0.97; IC95 % 0.55 - 1.7), aunque se observó una mayor frecuencia de neutropenia en pacientes recibiendo CR (RR=1.72; IC95 % 1.07 - 2.77). En la comparación de CO (n=333) vs CR (n=330), la prevalencia de del(17p) fue del 7 % en ambos grupos. Se observó superioridad de CO para SLP en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=0.39; IC95 % 0.29 - 0.53) y en pacientes con del(11q) (HR=0.30; IC95 % 0.17 - 0.54).

En términos de eventos adversos, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos en los pacientes recibiendo CO (RR=1.27; IC95 % 1.12 - 1.43), principalmente por trombocitopenia (RR=3.34; IC95 % 1.68 - 6.64); no se observaron diferencias por neutropenia (RR=1.17; IC95 % 0.92 - 1.47) ni infecciones (RR=0.87; IC95 % 0.58 - 1.3). La calidad de la evidencia fue baja a muy baja por riesgo serio de sesgo debido a falta de enmascaramiento de la asignación; evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

En el estudio de Hillmen et al (149) se evaluó la eficacia y la seguridad de clorambucilo (n=226) comparado con ofatumumab más clorambucilo (OC) (n=221) en pacientes con LLC naive, en quienes no se considerara adecuado el manejo con fludarabina

por edad avanzada o comorbilidad. La mayoría de la población fue masculina (aproximadamente el 63%) con ECOG 1 en alrededor del 54% de los pacientes y del(17p) en el 8% de los pacientes recibiendo clorambucilo y 5% en pacientes recibiendo OC. No se observaron diferencias entre los esquemas en términos de SLP en pacientes con estatus mutacional no mutado (RR=0.85; IC95% 0.71 - 1) ni con del(11q) (RR=0.98; IC95% 0.73 - 1.3). En términos de eventos adversos, se observó mayor frecuencia de trombocitopenia en pacientes recibiendo clorambucilo (RR=2.1; IC95% 1.02 - 4.34), mientras la neutropenia fue superior en pacientes recibiendo OC (RR=0.55; IC95% 0.37 - 0.81). No se observaron diferencias globalmente en eventos adversos grado 3 o superior (RR=0.86; IC95% 0.7 - 1.05), ni en infecciones (RR=1.29; IC95% 0.75 - 2.23). La calidad de la evidencia fue baja a muy baja por riesgo serio de sesgo debido a falta de enmascaramiento de la asignación; evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

El estudio de Moreno et al (150) presenta los resultados de un experimento clínico aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad de obinutuzumab más ibrutinib (OI) (n=113) comparado con clorambucilo más obinutuzumab (CO) (n=116) en pacientes con LLC naive. Aproximadamente el 65% de la población era masculina, con una mediana de edad de 71 años, y ECOG de 0 a 1 en la mayoría de la población (aproximadamente 96%). En pacientes recibiendo OI, se observó del(17p) en el 12% de los pacientes y mutación en TP53 en el 12%, mientras en pacientes recibiendo CO se observó del(17p) en el 16% y mutación TP53 en el 15%. Se observó superioridad de IO para SLP en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=0.15; IC95% 0.08–0.27) y con del(11q) (HR=0.13; IC95% 0.03–0.57). En términos de seguridad, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos grado 3 o superior (RR=1.85; IC95% 1.49 - 2.29) en pacientes recibiendo OI. Esto incluye mayor frecuencia de neutropenia (RR=1.49; IC95% 1.06 - 2.08), trombocitopenia (RR=3.36; IC95% 1.72 - 6.58) y diarrea (3% vs 0%). La calidad de la evidencia fue moderada a baja, por riesgo de sesgo por falta de enmascaramiento de la asignación con pérdida selectiva de pacientes y cruce de pacientes entre grupos de manejo; por evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

El estudio de Woyach et al (106) corresponde a un experimento fase 3 en el que se compararon tres grupos de tratamiento: IR (n=182), ibrutinib (n=182) y BR (n=183) en pacientes con LLC naive, mayores a 65 años. La mayoría de la población era masculina (aproximadamente 67%), con una mediana de edad de 70 años. Aproximadamente el 97% de los pacientes eran ECOG 1 o 2, y se observó del(17p)13.1 en el 8% de los pacientes recibiendo BR y en el 6% de los pacientes recibiendo IR. Se observó superioridad de IR en términos de SLP en pacientes con del(11q)22.3) (RR=0.42; IC95

% 0.19 - 0.89). En el perfil de seguridad, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos hematológicos grado 3 a 4 en los pacientes recibiendo BR (RR=0.64; IC95 % 0.51 - 0.79), principalmente por neutropenia (RR=0.53; IC95 % 0.38 - 0.74); mientras en los pacientes recibiendo IR se observó una mayor frecuencia de eventos no hematológicos grado 3 a 5 (RR=1.17; IC95 % 1.02 - 1.35). No se observaron diferencias por ocurrencia de infecciones (RR=1.38; IC95 % 0.88 - 2.18). En la comparación de ibrutinib (n=182) contra BR (n=183) se observa una prevalencia de del(17p13.1) del 8 % en pacientes con BR y del 5 % en pacientes con ibrutinib. En pacientes con del(11q22.3) se observa una mayor SLP en pacientes recibiendo ibrutinib (RR=0.59; IC95 % 0.39 - 0.89). En términos de seguridad, se observa una mayor frecuencia de eventos adversos hematológicos grado 3 a 4 en el grupo de pacientes recibiendo BR (RR=0.68; IC95 % 0.55 - 0.84), principalmente por neutropenia (RR=0.37; IC95 % 0.25 - 0.55), aunque se observa una mayor frecuencia de eventos adversos no hematológicos grado 3 a 5 en pacientes recibiendo ibrutinib (RR=1.17; IC95 % 1.02 - 1.35). No se observaron diferencias en la ocurrencia de infección (RR=1.39; IC95 % 0.88 - 2.2). En la comparación de IR (n=182) vs ibrutinib (n=182), la prevalencia de del(17p13.1) es de 8 % en pacientes recibiendo IR y de 5 % en pacientes recibiendo ibrutinib. No se observan diferencias entre los grupos en pacientes con del(11q22.3) (RR=1.66; IC95 % 0.53 - 5.17). En el perfil de seguridad, no se observan diferencias en la ocurrencia de eventos adversos hematológicos grado 3 a 4 (RR=0.94; IC95 % 0.73 - 1.21) ni en neutropenia (RR=1.44; IC95 % 0.92 - 2.24), así como tampoco en eventos adversos no hematológicos (RR=1; IC95 % 0.89 - 1.13) ni en infección (RR=0.99; IC95 % 0.66 - 1.49). La calidad de la evidencia fue moderada a baja por riesgo de sesgo dado que el estudio fue no enmascarado y se observó pérdida selectiva de pacientes; por evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

El estudio de Fischer 2019 (102) corresponde al reporte de un experimento clínico aleatorizado, fase 3, para comparar la eficacia y seguridad de clorambucilo más obinutuzumab (CO) (n=216) vs VO (n=216) en pacientes con LLC, naive, con comorbilidades. Aproximadamente 67 % de la población es masculina, con edad igual o mayor a 75 años en 33 % de los mismos y CIRS mayor a 6 en aproximadamente 84 % de los pacientes. En pacientes recibiendo VO, la prevalencia de del(17p) fue de 85 % y de mutación en T53 fue de 11.1 %, mientras en pacientes recibiendo CO la prevalencia de del(17p) fue de 7.3 % y de mutación en TP53 fue de 8.3 %. Se observó superioridad de VO en términos de SLP a 24 meses en los pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=0.22; IC95 % 0.12 - 0.38) y con del(11q) (HR=0.11; IC95 % 0.03 - 0.38). En el perfil de seguridad, no se observaron diferencias entre los dos grupos en comparación para ocurrencia de eventos adversos grado 3 a 4 (RR=0.97; IC95 % 0.88 - 1.08), hematológicos (RR=0.91; IC95 % 0.78 - 1.07), neutropenia (RR=0.91; IC95 % 0.75 - 1.1), o infecciones (RR=0.86; IC95 % 0.56 - 1.32). En un reporte posterior, publicado por Al-Sawaf et al (128), se observa superioridad de VO para SLP a 36 meses

de seguimiento en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=0.23; IC95 % 0.15 - 0.35) y en pacientes con del(11q) (HR=0.19; IC95 % 0.08 - 0.45). No se observaron diferencias entre los grupos para ocurrencia de eventos adversos (RR=0.97; IC95 % 0.88 - 1.07), neutropenia (RR=0.9; IC95 % 0.75 - 1.09), neutropenia febril (RR=0.54; IC95 % 0.2 - 1.43), ni reacción asociada a la infusión (RR=1.25; IC95 % 0.71 - 2.22). La calidad de la evidencia fue moderada por evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

En el estudio de Sharman 2020 (151) se describe un experimento clínico aleatorizado fase 3 en el que se compara la eficacia y seguridad de acalabrutinib más obinutuzumab (AO) (n=179), clorambucilo más obinutuzumab (CO) (n=177), y acalabrutinib (n=179), en pacientes con LLC no tratada. En la comparación de AO vs CO, la prevalencia de del(17p) es de 9.5 % y de mutación en TP53 es de 11.7 % en pacientes recibiendo AO, mientras la prevalencia de del(17p) es de 9 % en pacientes y de mutación en TP53 es de 11.9 % en pacientes recibiendo CO. Se observa superioridad de AO en términos de SLP en pacientes con estatus mutacional no mutado (HR=0.08; IC95 % 0.04–0.16) y con del(11q) (HR=0.09; IC95 % 0.03–0.26). En el perfil de seguridad, se observa una mayor frecuencia de eventos adversos grado 3 o superior en pacientes recibiendo AO (RR=1.67; IC95 % 1.15 - 2.42), aunque se observa una mayor frecuencia de neutropenia en pacientes recibiendo CO (RR=0.72; IC95 % 0.54 - 0.96); no se observan diferencias en la ocurrencia de trombocitopenia (RR=0.71; IC95 % 0.38 - 1.34) ni en neumonía (RR=3.16; IC95 % 0.89 - 11.3). En la comparación de acalabrutinib vs CO, la prevalencia de del(17p) es de 8.9 % y de mutación en TP53 es de 10.6 % en pacientes recibiendo A, mientras la prevalencia de del(17p) es de 9 % en pacientes y de mutación en TP53 es de 11.9 % en pacientes recibiendo CO. Se observó superioridad de acalabrutinib para SLP en estatus mutacional no mutado (HR=0.11; IC95 % 0.07–0.19) y en pacientes con del(11q22.3) (HR=0.07; IC95 % 0.02–0.22). Se observó mayor frecuencia de eventos adversos iguales o mayores a 3 (RR=1.52; IC95 % 1.04 - 2.22) en pacientes recibiendo acalabrutinib, aunque se observó una mayor frecuencia de neutropenia (RR=0.23; IC95 % 0.14 - 0.37) y de trombocitopenia (RR=0.24; IC95 % 0.09 - 0.61) en pacientes recibiendo CO. No se encontraron diferencias en neumonía (RR = 1.26; IC95 % 0.29 - 5.54). La calidad de la evidencia fue moderada por evidencia indirecta, dado que no se excluyeron pacientes con del(17p) y en relación con los eventos adversos, estos se estimaron para toda la población del estudio; y por imprecisión en la estimación de algunos desenlaces.

RESUMEN DE EVIDENCIA

Desenlace	Burger 2015	Barr 2018 (a)	Burger 2020 (b)	Goede 2014	Goede 2014	Goede 2014	Hillmen 2015	Moreno 2019	Woyach 2018	Woyach 2018	Woyach 2018	Fischer 2019 (c)	AlSawaf 2020 (d)	Sharman 2020	Sharman 2020	
<i>Estatus mutacional mutado</i>																
SLP	I vs C HR = 0.105 (0.058-0.190)	I vs C RR = 4.14 (2.54-6.75)	I vs C HR = 0.153 (0.067-0.349)	CO vs C HR=0.23 (0.16-0.34)	CR vs C HR=0.23 (0.16-0.34)	CO vs CR HR=0.39 (0.29-0.53)	C vs OC RR=0.85 (0.71-1)	OI vs CO HR = 0.15 (0.08-0.27)					CO vs VO HR = 0.22 (0.12-0.38)	CO vs VO HR=0.23 (0.15-0.35)	AO vs CO HR = 0.08 (0.04-0.16)*	A vs CO HR = 0.11 (0.07-0.19)*
<i>Con del(11q)</i>																
SLP	I vs C HR = 0.034 (0.010-0.108)	I vs C RR = 6.03 (2.45-14.85)	I vs C HR = 0.205 (0.132-0.318)	CO vs C HR=0.37 (0.17-0.81)	CR vs C HR=0.37 (0.17-0.81)	CO vs CR HR=0.30 (0.17-0.54)	C vs OC RR=0.98 (0.73-1.3)	OI vs CO HR = 0.13 (0.03-0.57)	IR vs BR RR = 0.42 (0.19-0.89)	I vs BR RR = 0.25 (0.09-0.68)	I vs IR RR = 1.66 (0.53-5.17)	CO vs VO HR = 0.11 (0.03-0.38)	CO vs VO HR=0.19 (0.08-0.45)	AO vs CO HR = 0.09 (0.03-0.26)*	A vs CO HR = 0.07 (0.02-0.22)*	
<i>Todos los pacientes</i>																
EA Grado >=3				CO vs C RR=1.45 (1.19-1.77)	CR vs C RR=1.11 (0.9-1.38)	CO vs CR RR=1.27 (1.12-1.43)	C vs OC RR=0.86 (0.7-1.05)	OI vs CO RR=1.85 (1.49-2.29)					CO vs VO RR=0.97 (0.88-1.08)	CO vs VO RR = 0.97 (0.88-1.07)	AO vs CO RR = 1.67 (1.15-2.42)	A vs CO RR = 1.52 (1.04-2.22)
Hematológico G3-4									IR vs BR RR=0.64 (0.51-0.79)	I vs BR RR=0.68 (0.55-0.84)	I vs IR RR=0.94 (0.73-1.21)	CO vs VO RR=0.91 (0.78-1.07)				
Neutropenia	I vs C RR=0.57 (0.31-1.05)			CO vs C RR=2.25 (1.42-3.55)	CR vs C RR=1.72 (1.07-2.77)	CO vs CR RR=1.17 (0.92-1.47)	C vs OC RR=0.55 (0.37-0.81)	OI vs CO RR=1.49 (1.06-2.08)	IR vs BR RR=0.53 (0.38-0.74)	I vs BR RR=0.37 (0.25-0.55)	I vs IR RR=1.44 (0.92-2.24)	CO vs VO RR=0.91 (0.75-1.1)	CO vs VO RR = 0.9 (0.75-1.09)	AO vs CO RR = 0.72 (0.54-0.96)	A vs CO RR = 0.23 (0.14-0.37)	
Trombocitopenia				CO vs C RR=2.6 (1.03-6.58)	CR vs C RR=0.82 (0.28-2.46)	CO vs CR RR=3.34 (1.68-6.64)	C vs OC RR=2.1 (1.02-4.34)	OI vs CO RR=3.36 (1.72-6.58)						AO vs CO RR = 0.71 (0.38-1.34)	A vs CO RR = 0.24 (0.09-0.61)	
Anemia	I vs C RR=0.71 (0.3-1.71)															
No hematológico G3-5									IR vs BR RR=1.17 (1.02-1.35)	I vs BR RR=1.17 (1.02-1.35)	I vs IR RR=1 (0.89-1.13)					
Infecciones				CO vs C RR=0.81 (0.46-1.45)	CR vs C RR=0.97 (0.55-1.7)	CO vs CR RR=0.8 (0.58-1.3)	C vs OC RR=1.29 (0.75-2.23)		IR vs BR RR=1.38 (0.88-2.18)	I vs BR RR=1.39 (0.88-2.2)	I vs IR RR=0.99 (0.66-1.49)	CO vs VO RR=0.86 (0.56-1.32)	CO vs VO			
Hipertensión	I vs C 4% vs 0%															
Diarrea	I vs C RR=2.44 (0.48-12.38)							OI vs CO 3% vs 0%								
Neumonía	I vs C RR = 0.98 (0.2-4.76)												CO vs VO RR = 0.54 (0.2-1.43)			
Reacción asociada a la infusión													CO vs VO RR = 1.25 (0.71-2.22)			

(a) 24 meses de seguimiento (b) 5 años (c) 24 meses (d) 36 meses

*Eventos reportados.

I: Ibrutinib; C: Clorambucilo; CO: Clorambucilo más obinutuzumab; CR: Clorambucilo más rituximab; OI: obinutuzumab más ibrutinib; OC: Ofatumumab más clorambucilo; BR: Bendamustina más rituximab; VO: Venetoclax más obinutuzumab; AO: Acalabrutinib más obinutuzumab; A: Acalabrutinib; IR: Ibrutinib más rituximab; SLP: Supervivencia libre de progresión

Nota: En la tabla se muestran las comparaciones y desenlaces evaluados en cada estudio. El régimen en negrilla indica que fue superior para el desenlace evaluado frente al régimen en comparación. En los desenlaces adversos, se considera superior al que tuvo menos eventos adversos

4.6.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: Con base en la evidencia descrita y la discusión con el grupo desarrollador, se considera que en pacientes no aptos para tratamiento intensivo con riesgo alto (pacientes con estatus mutacional no mutado y/o con del(11q)), se observó que ibrutinib fue superior a clorambucilo y bendamustina más rituximab en términos de SLP, con similar perfil de seguridad. Se observó que ibrutinib más rituximab fue superior a bendamustina más rituximab, pero en un experimento fase II se comparó manejo con ibrutinib vs ibrutinib más rituximab (140), aunque sólo 27 de los 206 pacientes incluidos en el estudio eran naive con del(17p) o TP53 mutado, siendo los demás pacientes con LLC previamente tratado. Después de una mediana de seguimiento de 36 meses, la SLP estimada por Kaplan-Meier fue de 86 % (IC95 % 76.6-91.9) para pacientes tratados con ibrutinib y 86.9 % (IC95 % 77.3-92.6) para el grupo de ibrutinib más rituximab. Las tasas de respuesta fueron similares en los dos grupos (TRG del 92 %). A pesar de la naturaleza indirecta de la evidencia que ofrece este estudio para la población de esta pregunta, este ha contribuido a sugerir que no hay una diferencia importante en la adición de rituximab a ibrutinib en términos de SLP o tasa de respuesta completa. Sin embargo, el esquema IR mostró menor tiempo para la remisión completa y normalización de conteo de linfocitos en sangre periférica. Por otra parte, el estudio de Woyach et al (106) comparó ibrutinib más rituximab (n=182), ibrutinib (n=182) y BR (n=183) en pacientes con LLC naive, mayores a 65 años. No se encontraron diferencias entre IR vs I para SLP tanto en pacientes sin del(11q22.3) (RR=0.96; IC95 % 0.59 - 1.57) como con del(11q22.3) (RR=1.66; IC95 % 0.53 - 5.17). Con base en esta evidencia indirecta, el grupo desarrollador considera que los pacientes se benefician de manejo con ibrutinib en monoterapia.

Por otra parte, se observó que venetoclax más obinutuzumab fue superior a clorambucilo más obinutuzumab en términos de SLP; la superioridad se mantuvo a los 24 y 36 meses de seguimiento (102, 128). En ambos reportes, no se observaron diferencias entre estos regímenes en términos de seguridad.

Finalmente, acalabrutinib más obinutuzumab fue superior a clorambucilo más obinutuzumab en términos de SLP, con similar perfil de seguridad, excepto por neutropenia, que ocurrió en menor frecuencia en el grupo de pacientes con acalabrutinib más obinutuzumab. Por su parte, acalabrutinib en monoterapia también fue superior a obinutuzumab más clorambucilo en términos de seguridad y efectividad (151).

El panel considera que el perfil de efectividad de los regímenes AO, ibrutinib y VO es aceptable en términos de supervivencia libre de progresión, comparado con otros regímenes empleados en esta población. Por otra parte, estos regímenes también tuvieron un perfil de seguridad superior a otros regímenes empleados en esta población, ya que la ocurrencia de eventos adversos fue superior o similar, y estos pueden ser monitoreados y manejados. Por lo tanto, el balance de riesgo-beneficio favorece el uso de estos regímenes en pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53 y sin mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) o con del(11q).

Costo-efectividad: Dos estudios similares de costo-efectividad realizados en Reino Unido (153, 154) evaluaron la costo-efectividad de manejo con obinutuzumab más clorambucilo, comparado con múltiples alternativas, incluido bendamustina, fludarabina, clorambucil, etc, en pacientes naive con LLC no candidatos a manejo con terapia basada en fludarabina. Se encontró que ese régimen incrementó los AVAC y costos asociados en comparación con otras terapias usadas con frecuencia, con RICE por debajo de umbrales de disposición a pagar (willingness-to-pay) del Reino Unido. Sin embargo, los estudios utilizan evidencia anterior a la evidencia empleada para esta revisión, donde se incluye la comparación de OC con acalabrutinib y con venetoclax más obinutuzumab. En consideración del grupo desarrollador, la eficacia mostrada por estos regímenes en comparación con obinutuzumab más clorambucilo tiene potencial para reducir los costos asociados al manejo de los pacientes, sumado al hecho de que no se observaron diferencias significativas en la ocurrencia de eventos adversos.

Un estudio de costo-efectividad para la evaluación de venetoclax como tratamiento indicado en dos grupos de pacientes: a) pacientes con del(17p)/mutación TP53 no elegibles para manejo con BCRI o que han recaído después del uso de estos y b) pacientes sin del(17p)/mutación TP53 en recaída después de tratamiento con quimio-inmunoterapia y BCRI, fue realizado por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés) (155). Para ambos grupos, el comparador fue el mejor tratamiento de soporte y los datos fueron extraídos de tres ensayos clínicos multicéntricos (M12 175, M13 982, M14 032). Sin embargo, hubo incertidumbre sobre la validez clínica y estadística de los datos por las siguientes dificultades: la población de los tres estudios difería en edad, incumplimiento de las indicaciones establecidas para el uso de venetoclax como ausencia o presencia de del(17p)/mutación TP53 o uso previo de un BCRI y no se reportaron algunos desenlaces relevantes para la toma de decisiones. Sumado a lo anterior, la RICE para las dos indicaciones de uso de venetoclax (£55,476/AVAC y £77,779/AVAC) fue superior al umbral de disponibilidad a pagar (£20,000–£30,000/AVAC), por lo tanto, inicialmente el comité evaluador determinó que el uso de venetoclax no se debía recomendar para las dos indicaciones establecidas. Aun así, en la guía del 2017, NICE recomendó venetoclax como tratamiento para pacientes con LLC con ambas indicaciones (156), teniendo en cuenta que estos dos grupos de pacientes sin tratamiento tendrían una expectativa de vida menor a 24 meses, mientras que con venetoclax esta aumentaría por lo menos 3 meses (157). Con el fin de obtener evidencia más robusta, actualmente NICE se encuentra adelantando nuevas evaluaciones económicas sobre venetoclax como monoterapia.

No se encontró evidencia que evaluara la costo-efectividad de regímenes basados en acalabrutinib. Sin embargo, en consideración del grupo desarrollador, la eficacia y seguridad observada con este régimen en comparación con obinutuzumab más clorambucilo implica un importante potencial para reducir costos asociados en el manejo de los pacientes.

Uso de recursos: El panel considera que, aunque la magnitud del uso de recursos puede ser grande a moderada, esta es aceptable en función de la costo-efectividad observada en otros contextos para los regímenes recomendados.

Factibilidad: El panel considera que la implementación del manejo con los regímenes recomendados en esta población es factible, ya que estos están disponibles en el país con uso aprobado para la población de la pregunta.

Valores y preferencias: En el grupo focal realizado con pacientes, estos declararon aceptación y satisfacción con el esquema de tratamiento oral con ibrutinib o acalabrutinib. El hecho de que deban ser recibidos por tiempo indefinido, o por lo menos hasta la progresión de la enfermedad o hasta la intolerancia, no fue interpretado como una desventaja, por el contrario, los pacientes resaltaron que su administración no genera modificaciones significativas en el día a día, es bien tolerado y sus eventos adversos por lo general son leves a moderados. Lo cual les permite tener adecuada calidad de vida y buena adherencia, sin embargo, consideraron que la adherencia al uso indefinido de acalabrutinib podría disminuirse al deber recibirlo dos veces al día y no en una única administración como ibrutinib. Los pacientes también demostraron receptividad hacia el esquema de tratamiento con venetoclax en monoterapia teniendo en cuenta que puede ser recibido por tiempo definido y por vía oral, consideraron importante el aumento de la dosis de forma gradual para evitar eventos adversos. Por otro lado, tratamientos que ameritan administración por vía intravenosa, movilidad hacia centros hospitalarios y uso concomitante de otros medicamentos como premedicación y prevención, tal y como el obinutuzumab, fueron menos atractivos para los pacientes. Incluso pese a que su aplicación no es diaria, sino en días específicos y limitado a 6 ciclos.

El grupo desarrollador considera que, en la decisión del tratamiento de elección, debe considerarse el perfil de seguridad observado. Ibrutinib no mostró diferencias comparado con clorambucilo en términos de eventos adversos, y los eventos adversos observados con venetoclax más obinutuzumab y acalabrutinib más obinutuzumab fueron principalmente hematológicos. Además, deben valorarse las comorbilidades al definir la terapia de elección. Por ejemplo, ibrutinib se relaciona con una mayor incidencia de fibrilación auricular en comparación con acalabrutinib (152), por lo que en pacientes con riesgo cardiovascular se preferirían otras opciones terapéuticas. La decisión del tratamiento inicial debe ser discutida amplia y suficientemente con el paciente.

Aceptabilidad: Tanto el panel como los pacientes consideran que los regímenes son aceptables, ya que la implementación de los regímenes recomendados es usual y, aunque su administración puede resultar inconveniente en los hábitos de los pacientes e implica riesgo de eventos adversos, el balance de riesgo-beneficio favorece de manera importante a los pacientes.

Recomendación No: 10	Pregunta No: 6																						
<p>En pacientes con LLC no aptos para tratamiento intensivo, sin del(17p) y/o mutación TP53, sin mutación en inmunoglobulinas de cadena pesada (IGHV) o con del(11q), se recomiendan los siguientes esquemas de tratamiento (los regímenes aparecen en orden alfabético y no representan una preferencia particular):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib más obinutuzumab • Ibrutinib • Venetoclax más obinutuzumab. 																							
Fuerza de la recomendación	Fuerte a favor																						
Calidad de la evidencia	Moderada																						
<p>Consideraciones adicionales: Acalabrutinib más obinutuzumab (123, 158)</p>																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 751 472 814">Medicamento</th> <th data-bbox="472 751 667 814">Vía de administración</th> <th data-bbox="667 751 818 814">Ciclos</th> <th data-bbox="818 751 1013 814">Dosis</th> <th data-bbox="1013 751 1360 814">Días de protocolo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 814 472 848">Acalabrutinib</td> <td data-bbox="472 814 667 848">Oral</td> <td data-bbox="667 814 818 848">No aplica</td> <td data-bbox="818 814 1013 848">100 mg cada 12h</td> <td data-bbox="1013 814 1360 848">Hasta toxicidad o progresión</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 848 472 982" rowspan="4">Obinutuzumab</td> <td data-bbox="472 848 667 982" rowspan="4">IV</td> <td data-bbox="667 848 818 882" rowspan="3">Ciclo 1</td> <td data-bbox="818 848 1013 882">100 mg</td> <td data-bbox="1013 848 1360 882">Día 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="818 882 1013 915">900 mg</td> <td data-bbox="1013 882 1360 915">Día 2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="818 915 1013 949">1000 mg</td> <td data-bbox="1013 915 1360 949">Días 8 y 15</td> </tr> <tr> <td data-bbox="667 949 818 982">Ciclos 2 – 6</td> <td data-bbox="818 949 1013 982">1000 mg</td> <td data-bbox="1013 949 1360 982">Día 1</td> </tr> </tbody> </table>		Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo	Acalabrutinib	Oral	No aplica	100 mg cada 12h	Hasta toxicidad o progresión	Obinutuzumab	IV	Ciclo 1	100 mg	Día 1	900 mg	Día 2	1000 mg	Días 8 y 15	Ciclos 2 – 6	1000 mg	Día 1
Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo																			
Acalabrutinib	Oral	No aplica	100 mg cada 12h	Hasta toxicidad o progresión																			
Obinutuzumab	IV	Ciclo 1	100 mg	Día 1																			
			900 mg	Día 2																			
			1000 mg	Días 8 y 15																			
		Ciclos 2 – 6	1000 mg	Día 1																			
<p>Acalabrutinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • El paciente deberá recibir el tratamiento hasta toxicidad o progresión. 																							
<p>Recomendaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puede ingerirse con o sin alimentos • Se debe ingerir la cápsula entera con agua • En casos en que se deba administrar con obinutuzumab, el acalabrutinib debe ser administrado previamente que el obinutuzumab. • En lo posible se debe evitar el uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones • Se debe administrar 2 horas antes que los antagonistas del receptor H2 y de otros antiácidos. 																							
<p>Ajustes de la dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad hematológica Grado 3, trombocitopenia con sangrado, trombocitopenia grado 4, o neutropenia grado 4 con duración mayor de 7 días: <ul style="list-style-type: none"> - La primera y segunda vez que ocurra interrumpir el tratamiento y reanudar a la misma dosis una vez que la toxicidad vuelva al grado 1 o desaparezca. - La tercera vez que ocurra, interrumpir el tratamiento y reanudar a 100 mg una vez al día una vez que la toxicidad vuelva al grado 1 o desaparezca. - La cuarta vez que ocurra se debe discontinuar el medicamento. • Alteración de la función hepática En pacientes con cirrosis hepática (Child-Pugh C): Contraindicado el uso de acalabrutinib. • Disfunción renal En pacientes con tasa de filtración <30mL/min: no requiere ajuste de dosis. • Toxicidad no hematológica <ul style="list-style-type: none"> - Grado 3: se maneja igual que la toxicidad hematológica 																							

Obinutuzumab

- Todos los pacientes deben recibir alopurinol desde el inicio del obinutuzumab.
- Todos los pacientes deben ser debidamente estudiados para descartar una posible reactivación de hepatitis B.
- Pre medicar el uso con un corticoide endovenoso (hidrocortisona 100mg IV) una hora antes, un antihistamínico (loratadina 20mg) y acetaminofén (1 gramo) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
- Iniciar la infusión del día 1 a 25mg/hora, no hacer aumentos progresivos de la dosis.
- Iniciar infusión del día 2 a 50mg/hora, hacer aumentos de la tasa de infusión 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si no hubo reacción adversa en la primera infusión, las siguientes infusiones pueden iniciarse a 100mg/hora, incrementarse a 100mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si hubo reacciones adversas grado 2 o más en la infusión anterior, iniciar a 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.

Ibrutinib (120-122)

Medicamento	Dosis	Vía de administración
Ibrutinib	420 mg día	Oral

Debe ser continuado hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.

Ajustes de la dosis:

- **Inhibidores moderados y potentes del CYP3A4:** aumentan la exposición a ibrutinib. Se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales.
 - Inhibidores moderados del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día. Por ejemplo: fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarone.
 - Inhibidores potentes del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día o interrumpir su administración hasta 7 días. Por ejemplo: ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol.
- Se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4.
- **Inductores moderados y potentes del CYP3A4:** Evitar su uso concomitante, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib, por ejemplo: carbamazepina, rifampicina, fenitoína y los preparados que contienen Hierba de San Juan.
- No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min).

Interrupción del tratamiento:

- En caso que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.

- Modificación de la dosis después de recuperación del episodio de toxicidad:

- Primero episodio reanudar con 420 mg/día
- Segundo episodio reanudar con 280 mg/día
- Tercer episodio reanudar con 140 mg/día
- Cuarto episodio: suspender el tratamiento

Riesgo de sangrado

- El tratamiento con Ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

Venetoclax más obinutuzumab (102, 123-125)

Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo
Venetoclax	Oral	Semana 1	20 mg	Días 22 a 28
		Semana 2	50 mg	Días 29 a 35
		Semana 3	100 mg	Días 36 a 42
		Semana 4	200 mg	Días 43 a 49
		Semanas 5 a ciclo 12	400 mg	Días 50 al final del ciclo 12
Obinutuzumab	IV	Ciclo 1	100 mg	Día 1
			900 mg	Día 2
			1000 mg	Días 8 y 15
		Ciclos 2 – 6	1000 mg	Día 1

- El tratamiento total consiste en 12 ciclos de 28 días. 6 ciclos incluyen obinutuzumab (8 dosis).
- Todos los pacientes deben recibir profilaxis para herpes zóster con aciclovir a dosis de 400 mg a 800mg VO cada 12 horas.

Venetoclax

- Antes del inicio del venetoclax al día 22, se debe realizar una estadificación con TAC de tórax y abdominopélvico para definir el riesgo de lisis tumoral ya que el obinutuzumab puede reducir la linfocitosis y no el compromiso nodal.
- Antes de la primera toma de cada dosis escalonada de venetoclax se debe evaluar el riesgo de lisis tumoral, según la siguiente clasificación:
 - **Bajo:** Recuento de linfocitos <25000 y todas las adenopatías evaluables con diámetro <5 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
 - **Medio:** Recuento de linfocitos >25000 o diámetro mayor de adenopatías evaluables >5 cm y <10 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
 - **Alto:** Recuento de linfocitos >25000 y diámetro mayor de las adenopatías >5 cm, o diámetro mayor de cualquier adenopatía evaluable >10 cm (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)

Riesgo	Dosis día 1	Tratamiento	Hospitalización	Hidratación	Laboratorios
Bajo	20, 50, 100, 200, 400 mg	Alopurinol 300mg/día (72 horas antes hasta una semana después de completar el escalonamiento de la dosis de venetoclax)	No	Oral 1.5-2 L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
Medio	20 y 50 mg		No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente el día de la primera toma de cada dosis*	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
	100, 200, 400 mg			Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	
Alto	20, 50 mg	(72 horas antes hasta una semana después de la primera dosis R. Rasburicasa para los pacientes con ácido úrico elevado antes de iniciar el venetoclax)	Sí	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 8, 12 y 24 horas después de la primera toma de cada dosis. - Considerar valoración por Nefrología para definir disposición inmediata de diálisis de ser necesario.
	100, 200, 400 mg		No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después el día de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente*	

* Considerar hospitalización para los pacientes con alto riesgo de sobrecarga de volumen.

Ajustes de la dosis:

- Alteración de la función hepática
 - Leve a moderada: No se recomienda ajuste de la dosis
 - Severa: Se recomienda ajuste hasta del 50 % de la dosis.
- Disfunción renal
 - Los pacientes con depuración de creatinina <80mL/min tienen mayor riesgo, podrían ser manejados de forma intrahospitalaria según el criterio del médico tratante.
 - No se requiere ajuste de dosis para pacientes con disfunción renal moderada (90 a 30mL/min).
 - No se recomienda el uso en pacientes con una depuración inferior a 30mL/min o en diálisis ya que no hay experiencia de uso en esta población.

Ajustes de dosis durante la fase de escalonamiento:

- Si un paciente presenta anomalías de electrolitos significativos, la siguiente dosis de venetoclax se debe posponer hasta que haya resolución completa de los cambios.

- Cualquier cambio sugestivo de SLT debe ser tratado en forma agresiva según las guías institucionales de manejo de esta complicación.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MENOS de 7 días se reinicia a la misma dosis.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MÁS de 7 días se reinicia a la dosis inferior (400mg: 200mg, 200mg: 100mg, 100mg: 50mg, 50mg: 20mg).
- Se recomienda el uso de filgastrim o pegfilgrastim para pacientes con recuento absoluto de neutrófilos de 500mm³ durante cualquier fase de escalonamiento de dosis para evitar ajustes de dosis de venetoclax.

Obinutuzumab

- Pre medicar el uso con un corticoide endovenoso (hidrocortisona 100mg IV) una hora antes, un antihistamínico (loratadina 20mg) y acetaminofén (1 gramo) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
- Iniciar la infusión del día 1 a 25mg/hora, no hacer aumentos progresivos de la dosis.
- Iniciar infusión del día 2 a 50mg/hora, hacer aumentos de la tasa de infusión 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si no hubo reacción adversa en la primera infusión, las siguientes infusiones pueden iniciarse a 100mg/hora, incrementarse a 100mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400mg/hora.
- Si hubo reacciones adversas grado 2 o más en la infusión anterior, iniciar a 50mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/hora.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

Criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.
Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, los esquemas recomendados son factibles de implementar.

Justificación para la recomendación:

La evidencia evaluada mostró superioridad de ibrutinib y de venetoclax combinado con obinutuzumab en términos de efectividad y seguridad para la población de esta pregunta. Adicionalmente, en la evidencia se identificaron desenlaces clínicos relevantes y clínicamente importantes con los esquemas de acalabrutinib más obinutuzumab, ibrutinib y venetoclax más obinutuzumab. No se encontraron estudios de costo efectividad directamente aplicables al contexto colombiano. Aunque los estudios encontrados mostraron que un régimen basado en venetoclax combinado con obinutuzumab no fue costo efectivo en otros contextos, este régimen es recomendado por su efectividad y seguridad, a la espera de otros estudios que documenten su costo efectividad. Específicamente para la combinación de acalabrutinib más obinutuzumab no se identificaron estudios de costo-efectividad. Los pacientes indicaron que están conformes con un régimen que sea indefinido y por vía oral, como ibrutinib o acalabrutinib,

así como con esquemas de tratamiento administrados por vía oral y por término fijo, como venetoclax combinado con obinutuzumab, respectivamente, siempre que sean efectivos y seguros. Tanto el panel como los pacientes consideran que los regímenes son aceptables en su perfil de seguridad y en razón al balance de riesgo-beneficio, los cuales se alinean con los valores y las preferencias de los pacientes. También, su implementación es factible en el país, dado que están disponibles y aprobados para su uso en este grupo de pacientes.

4.7 Pregunta clínica 7:

En pacientes con LLC, aptos y no aptos para tratamiento intensivo, refractarios al tratamiento o en primera recaída, ¿cuál es el esquema terapéutico que debería recomendarse?

4.7.1 Antecedentes

La LLC es la leucemia más frecuente en adultos con una incidencia de 4,2 casos por 100.000/año (160-162), la incidencia aumenta a más de 30 casos por 100.000/año en mayores de 80 años. La mediana de edad al diagnóstico es de 72 años (163). Cerca del 10 % de los pacientes reportados con LLC son menores de 55 años. Su tratamiento inicial, incluye observación, quimio-inmunoterapia, anticuerpos monoclonales anti CD20, BTKi, BCL2i y sus combinaciones (160-162).

La LLC sigue siendo un desafío sobre todo si los pacientes recaen o si son refractarios al tratamiento de primera línea ya sea por la toxicidad o por las comorbilidades resultantes de una quimio-inmunoterapia agresiva (16).

Las opciones de tratamiento para pacientes en R/R han evolucionado a partir de rituximab y de la quimioinmunoterapia, y va a depender del tratamiento previo utilizado. Las nuevas alternativas incluyen BR (164), ibrutinib (165), idelalisib (166) acalabrutinib (167), venetoclax más rituximab (VR) (168). Las publicaciones sobre la efectividad y seguridad de estas terapias son recientes, y se hace necesario analizar la evidencia de todos los tratamientos para determinar la tolerancia a largo plazo (169), el costo (115) y las probabilidades de resistencia (170) de cada alternativa, así determinar la terapia con mayor seguridad y efectividad (171) en el contexto Colombiano.

4.7.2 Resumen de la evidencia

Para contestar esta pregunta se realizó un proceso y una búsqueda sistemática que inició con la revisión de GPC para tratamiento de LLC; las GPC no incluyen la presente pregunta. Posteriormente se buscaron RSL, de este tamizaje se seleccionaron dos RSL (163, 172), una con metaanálisis (RSL-MA) y la otra con metaanálisis en red (RSL-NMA). De igual forma, se realizó búsqueda complementaria de ensayos clínicos para poder actualizar las RSL, e incluir los reportes de los ensayos clínicos revisados en las RSL. Ahora, se detalla el cuerpo de la evidencia que cumplió con los criterios de selección.

Pula y colaboradores (172) publicaron en el 2018 una RSL-MA que determinó la eficacia y seguridad de ibrutinib e idelalisib en pacientes R/R con LLC. Se incluyeron cinco ensayos (165, 166, 173-175), con un total de 1866 pacientes (969 en estudios de ibrutinib y 897 en estudios de idelalisib); que describen resultados de ibrutinib, idelalisib, en monoterapia o en combinación, incluyendo comparadores como bendamustina, ofatumumab y rituximab en este escenario. La edad media de los pacientes en cada estudio fue >60 años y los hombres representaron el 69.3 % (n=1293/1866). El estatus mutacional de las IGHV fue evaluado en todos menos en el RESONATE (Byrd 2014). Al compararlos contra ofatumumab, bendamustina-rituximab-placebo, rituximab-placebo, los BCRi mostraron resultados superiores para SLP (HR= 0.24; IC95 % 0.19 - 0.30), SG (HR=0.58; IC95 %: 0.46 - 0.73). Además, aumentaron la probabilidad de respuesta (RR= 3.54; IC95 % 1.69–7.41) y disminuyeron el riesgo de progresión en un 79 % (RR= 0.21; IC95 % 0.13–0.34). Es de mencionar que estos agentes producen unos excelentes resultados en términos de SLP, sin embargo solo logran respuesta completa en el 2 % de los pacientes (IC95 % 1–7). En desenlaces de seguridad, no se encontraron diferencias para cualquier evento adverso (EA) (RR=1.02; IC95 % 1.00 - 1.03) ni para EA fatales (RR= 1.06; IC95 % 0.72 - 1.57). Los BCRi aumentaron el riesgo de EA de grado 3 y 4 (RR= 1.25; IC95 % 1,08 - 1,44) y para EA graves (RR= 1.32; IC95 % 1.17 – 1.50). No se encontraron diferencias para EA que provocan la interrupción (RR = 1.26; IC95 % 0.88 – 1.81) ni para mortalidad (RR= 1.06; IC95 % 0.72 – 1.57). Ningún estudio compara directamente ibrutinib con idelalisib; sin embargo mediante un modelo de meta-regresión no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ningún desenlace entre ambos agentes.

Los autores concluyeron que ibrutinib e idelalisib, demuestran mejor efectividad para SLP, SG y TRG); se caracterizan por un buen perfil de seguridad, aunque tengan mayor riesgo EA con respecto a otros regímenes terapéuticos analizados (172). La certeza de la evidencia transita de moderada a baja considerando que se presenta alta variación entre los estudios incluidos en la RSL o inconsistencia, y en la imprecisión en los estimadores de los desenlaces de eventos adversos.

A continuación, se describe cada uno de los cinco estudios primarios de la RSL de Pula 2018 (172).

El primer estudio es RESONATE, Byrd 2014 (165) comparó ibrutinib contra ofatumumab. Se incluyeron 391 pacientes con ECOG menor de 2. La edad mediana fue de 67 años (RIQ: 30–86). La terapia previa en el grupo ibrutinib fue: Alkylator 93 %, bendamustina 43 %, análogo de purina 85 %, anti-CD20 94 %, alemtuzumab 21 % y trasplante alogénico 2 %. Para el grupo ofatumumab, la terapia previa fue: Alkylator 88 %, bendamustina 37, análogo de purina 77 %, anti-CD20 90 %, alemtuzumab 17 % y trasplante alogénico 1 %. El estudio reporta mejores resultados para ibrutinib en SLP a los 12 meses (HR=0.22; IC95 % 0.15–0.32) tanto para los <65 años (HR=0.17; IC95 % 0.09–0.31) como para los ≥65 años (HR= 0.24; IC95 % 0.15–0.40). En el grupo de ibrutinib la SG fue mayor (HR=0.43; IC95 % 0.24 - 0.79) y también la TRG (42,6% frente a 4,1 %, P <0.001). No se encontraron

diferencias entre ibrutinib y ofatumumab para el total eventos adversos (RR= 1.02; IC95 % 0.99 - 1.04). Los eventos grado ≥ 3 fueron más frecuentes con ibrutinib (RR= 1.31; IC95 % 1.05 - 1.64). La certeza de la evidencia es moderada al tener riesgo de sesgo serio dado por la falta información sobre el enmascaramiento de la asignación aleatoria.

Brown 2018 (176) publicó la actualización de RESONATE. A los 21 meses de seguimiento se ratificó la efectividad para el ibrutinib en los desenlaces: SLP (HR= 0.106, IC95 % 0.075 – 0.151), SG (HR = 0.36; IC95 % 0.208 – 0.628), y tasas de respuesta general (RR= 3.61; IC95 % 2.82 - 4.62). La diarrea (53.8 %) y la fatiga (34.4 %) fueron los eventos frecuentes con ibrutinib.

En el 2019 (177) Byrd publicó otra actualización de RESONATE a los 44 meses donde se ratifica la superioridad de ibrutinib para SLP (HR= 0.133; IC95 % 0.099 – 0.178) y SG (HR= 0.591; IC95 % 0.378 – 0.926). Para el grupo de ibrutinib, los EA ≥ 3 grado fueron: neutropenia (23 %), anemia (9 %) y trombocitopenia (8 %) y dentro de los EA no hematológicos fue neumonía (17 %). Los autores resaltan que la respuesta general al ibrutinib aumentó con el tiempo un 91 %, y que el beneficio del ibrutinib en la SLP fue independiente de los factores de riesgo iniciales del paciente.

La certeza de la evidencia para los reportes de Brown 2018 (176) y Byrd 2019 (177) se encuentra entre moderada y baja porque en los estudios no informan sobre el enmascaramiento de la asignación aleatoria, y los autores no presentan los datos de EA del grupo ofatumumab, reporte selectivo, que no permitieran hacer la comparación. En los tres reportes (165, 176, 177) del estudio RESONATE, los autores concluyen que ibrutinib mejoró la SLP, SG, y TRG en comparación con ofatumumab.

El segundo estudio es el publicado por Furman 2014 (166), un experimento aleatorizado fase III, doble ciego donde analizó idelalisib más rituximab (IdR) versus rituximab más placebo. Incluyeron 220 pacientes con función renal disminuida, mielosupresión inducida por terapia previa, o enfermedades coexistentes importantes. El tratamiento previo en el grupo IdR fue de 91% rituximab, 64 % ciclofosfamida, 56 % fludarabina, 58 % bendamustina y 31% clorambucilo. Para el grupo rituximab más placebo, el tratamiento previo fue rituximab 88 %, ciclofosfamida 70 %, fludarabina 64 %, bendamustina 54 % y 22 % clorambucilo. La edad mediana fue 71 años (RIQ: 47-92) y el 58% de los pacientes se encontraban en etapa Rai 3 y 4. A los 14 meses se demostró la superioridad de (IdR) en los desenlaces: SLP (HR= 0.15; IC95 % 0.08 – 0.28) igual que para los pacientes mayores de 65 años (HR= 0.24; IC95 % 0.07 – 0.77) y menores (HR= 0.11; IC95 % 0,05 a 0,26), para SG (HR= 0.28; IC95 % 0.09 – 0.86) y para TRG (OR= 29.0; IC95 % 13.9 - 60.6). No se encontró diferencias en EA totales (RR= 0.96; IC95 % 0.89 - 1.04), ni en EA serios (RR= 1.16; IC95 % 0.82 - 1.64), y tampoco para los eventos grado ≥ 3 (RR= 1.18; IC95 % 0.91 - 1.53). La calidad de la evidencia fue moderada a baja por riesgo muy serio debido a que no se detalla el enmascaramiento de la asignación; y por la imprecisión para eventos adversos.

En el 2019 Sharman (178) publica la actualización del estudio de Furman 2014. Se incluyeron 102 pacientes en el grupo idelalisib más rituximab e idelalisib (IRI) como tratamiento continuo y 142 en el grupo con rituximab más placebo e idelalisib como tratamiento continuo (RPI). A los 20 meses, no se encontró diferencias para SG (HR= 0.8, IC95 % 0.5 - 1.1) entre IRI y RPI. El tratamiento con IRI fue superior para la TRG (RR= 1.79, IC95 % 1.29 - 2.49). El 98.2 % presentó algún evento y el 90.9 % de eventos fueron \geq a 3, solo se reportan los eventos adversos para el tratamiento IRI. La calidad de la evidencia fue de baja a muy baja por riesgo muy serio debido a falta de enmascaramiento de la asignación y por el reporte selectivo de eventos adversos. Tanto el estudio de Furman como la actualización de Sharman (166, 178) concluyen que la combinación (IdR), mejoró significativamente la SLP, TRG y la SG en comparación con placebo más rituximab. Sharman (178) reporta que a largo plazo, no se registraron nuevos eventos adversos relacionados con idelalisib evidenciando un perfil de seguridad esperado.

HELIOS es el tercer estudio incluido, es un ensayo clínico aleatorizado fase III, doble ciego publicado por Chanan-Khan 2016 (173) para comparar ibrutinib más bendamustina más rituximab (IBR) contra bendamustina más rituximab más placebo (BRP). Incluyó 578 pacientes sin del(17p), mayores de 18 años con estado funcional ECOG de 0 a 1. La mediana de edad fue 64 (RIQ: 31–86). La combinación IBR resulta superior para la SLP a los 18 meses (HR= 0.203; IC95 % 0.150 – 0.276), tanto para los menores de 65 años (HR= 0.172; IC95 % 0.112 – 0.263), como para los mayores de 65 años (HR= 0.271; IC95 % 0.176 – 0.418), así como para EMR negativa (RR= 2.64; IC95 % 1.46 - 4.78) y para TGR (RR= 1.22; IC95 % 1.11 – 1.34). No hubo diferencias para SG (HR= 0.628; IC95 % 0.385 – 1.024), ni para eventos adversos grado 3-4 (RR= 1.05; IC95 % 0.95 - 1.15). La certeza de la evidencia es alta debido a clara asignación aleatoria, el enmascaramiento de la asignación y el seguimiento de los pacientes, el riesgo de sesgo en general no es serio. La imprecisión en la estimación de SG y de eventos adversos conlleva a una certeza moderada para estos desenlaces.

La actualización del estudio HELIOS es publicada por Fraser 2019 (179) con un seguimiento de 3 años. Los resultados reiteran que IBR mostró mayor eficacia para los desenlaces, SLP (HR= 0.206; IC95 % 0.159 – 0.265) EMR negativa (RR=4.22; IC95 % 2.59 - 6.87), TRG (RR= 1.32; IC95 % 1.2 - 1.4) y SG (HR= 0.652; IC95 % 0.45 - 0.93). Para eventos adversos la diferencia de riesgo (DR) no fue significativa en el grupo IBR (DR= 3.1; IC95 % -1.3 - 7.6) comparando el primer reporte del 2016 (173). La certeza de la evidencia es alta debido a que el riesgo de sesgo no es serio gracias a la conducción del ensayo. En relación con los eventos adversos la certeza es muy baja porque la comparación se realiza solo para el grupo IBR versus la primera publicación (173), reporte selectivo, y por la imprecisión que presenta la estimación.

El estudio HELIOS (173, 179) concluye que IBR se puede administrar de forma segura y representa una alternativa a la quimioinmunoterapia tradicional en pacientes tratados previamente.

El estudio de Jones 2017 (174) fue el cuarto estudio incluido en la RSL de Pula 2018 (172). Jones 2017 evaluó la eficacia y seguridad de idelalisib más ofatumumab (IO), comparado con solo ofatumumab. Seleccionaron 261 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LLC que habían recibido terapia previa con dos o más ciclos de un análogo de purina o bendamustina y haber tenido progresión de la enfermedad en menos de 24 meses desde la finalización de la última terapia. Se excluyeron los pacientes refractarios a ofatumumab. Los últimos tratamientos más comunes al ingresar al estudio para el brazo de IO vs el brazo de ofatumumab fueron: BR 31 % vs 24 %; FCR 22 % vs 21 %; fludarabina más rituximab 5 % vs 6 %; y rituximab 5 % vs 6 %. La mediana de edad fue de 68 años (RIQ 61–74) y el 53 % se encontraban en estadio Rai IV. Los resultados indican superioridad de IO para los desenlaces SLP (HR=0.27; IC95 % 0.19 – 0.39); tanto para los menores como para los mayores de 65 años respectivamente (HR= 0.27; IC95 % 0.14 – 0.49, HR= 0.32; IC95 % 0.21 – 0.49), al igual que para respuesta general (OR= 15.9; IC95 % 7.8 – 32.6). Se reportan más eventos adversos serios en la combinación IO (RR= 2.39; IC95 % 1.86 - 3.06) siendo diarrea o colitis en cualquier grado (RR= 2.23; IC95 % 1.5 - 3.31) y rash los más frecuentes (RR= 2.87; IC95 % 1.5 - 5.5). En SG no se encontraron diferencias entre IO comparado con solo ofatumumab (HR=0.75; IC95 % 0.48 – 1.18, p=0.27). Los investigadores concluyen que la combinación de IO resultó en una mejor SLP en comparación con ofatumumab, incluso en aquellos con enfermedad de alto riesgo, y podría representar una alternativa de tratamiento para esta población. La certeza de la evidencia es moderada considerando que el riesgo de sesgo es serio por ser un estudio abierto. En relación con SG la certeza es baja por la imprecisión que presenta la estimación.

El quinto artículo incluido fue el publicado por Zelenetz 2017 (175) o estudio TUGELA determinó la eficacia y seguridad de idelalisib más bendamustina más rituximab (IdBR) comparado con BRP. Se aleatorizaron 416 pacientes mayores de 18 años con LLC recidivante o refractaria que requerían tratamiento y que presentaba linfadenopatía y progresión de la enfermedad dentro de los 36 meses desde que se recibió su última terapia. Los tratamientos previos en el grupo IdBR vs BRP fueron: tratamientos que contienen fludarabina 93 % vs 90 %; FCR 68 % vs 66 %; FC 24 % vs 21 %; clorambucilo 18 % vs 18 %; y tratamientos que contienen bendamustina 18 % vs 11 %. El 40 % de los pacientes presentó un estadio Rai IV y la edad mediana fue de 64 años (RIQ: 56–70). El estudio reporta mayor efectividad para el grupo IdBR en SLP a los 36 meses (HR= 0.33; IC95 % 0.25 – 0.44), pero no hay diferencias en SLP entre los tratamientos por grupos de edad (<65 años: HR= 0.59; IC95 % 0.34 – 1.01; >65 años: HR= 0.82; IC95 % 0.46 – 1.46). El tratamiento con IdBR fue superior para los desenlaces SG (HR= 0.62; IC95 % 0.42 – 0.92) y TRG (RR= 1.56; IC95 % 1.31 – 1.85). El grupo que recibió IdBR presentó más eventos adversos serios (RR= 1.54; IC95 % 1.28 - 1.84), en mayor proporción neutropenia febril (RR= 2.13; IC95 % 2.13 - 8.04) y neutropenia (RR= 1.95; IC95 % 1.08 - 3.53) al compararse con BRP. La conclusión del estudio indica que IdBR mejoró la SLP en comparación con BRP, sin embargo, se debe prestar especial atención al manejo de infecciones y eventos adversos graves asociado con esta intervención durante la selección del tratamiento. La certeza de la evidencia es alta en parte por la conducción del estudio que conlleva a un riesgo de sesgo no serio.

La otra RSL-NMA seleccionada fue la publicada por Chen 2019 y colaboradores (163), que evaluó la eficacia de nuevos agentes dirigidos para el tratamiento de pacientes con R/R. Los autores incluyeron siete ensayos (168, 173-176, 180, 181) con un total de 2512 pacientes y nueve regímenes (ibrutinib, IBR, VR, IO, IdBR, duvelisib, BR, rituximab y ofatumumab). Basado en comparaciones mixtas, los resultados muestran que ibrutinib en monoterapia y VR resultaron más efectivos para SLP (ibrutinib HR= 0.10; IC95 % 0.07 - 0.14, VR HR= 0.10; IC95 % 0.05 - 0.21) y SG (ibrutinib HR= 0.36; IC95 % 0.20 - 0.62, VR HR= 0.33; IC95 % 0.11 - 0.99). La probabilidad de ser el mejor o SUCRA fue 0.92 para ibrutinib y 0.90 para VR en la SLP. En SG el SUCRA para ibrutinib fue 0.84 y 0.85 para VR. La conclusión de los autores es que ambos tratamientos (ibrutinib y VR) redujeron el riesgo de progresión o muerte en un 90% en comparación con ofatumumab. Estos tratamientos tienen una alta probabilidad de ser efectivos para pacientes R/R considerando los mejores resultados en SLP y SG. La certeza de la evidencia es alta al tener riesgo de sesgo no serio dada la adecuada conducción del estudio.

Los estudios primarios de la RSL-NMA de Chen 2019 y colaboradores (163) se presenta a continuación.

Determinar la eficacia y seguridad de ibrutinib comparado con rituximab en pacientes con R/R fue el objetivo del estudio de Huang 2018 (180). Se aleatorizaron 160 sujetos con ECOG de 0 a 1. Los tratamientos previos en el grupo ibrutinib comparado con rituximab fueron: análogos de purina 65,1 % vs 77,8 % y rituximab 32,1 % vs 44,4 %. La mediana de edad fue 67 años (RIQ 21 - 86). A los 18 meses, los investigadores reportan mayor efectividad para el tratamiento con ibrutinib en los desenlaces SLP (HR= 0.178; IC95 % 0.101 - 0.216) y SLP por grupo de edad (<65 años: HR= 0.087; IC95 % 0.036 - 0.210 y >65 años: HR= 0.314; IC95 % 0.136 - 0.604), así como en SG (HR= 0.446; IC95 % 0.221 - 0.900, p= 0.0206) y para TRG (RR= 7.32; IC95 % 2.79 - 19.18). En cualquier evento adverso (RR= 1.10; IC95 % 1.0 - 1.2) y en eventos serios (RR= 1.32; IC95 % 0.85 - 2.07) no se encontraron diferencias entre ibrutinib comparado con rituximab. El estudio concluye que ibrutinib mejoró la SLP, la TRG, la SG y mostró un perfil adecuado de seguridad en comparación con rituximab en pacientes con R/R. La certeza de la evidencia es moderada al tener riesgo de sesgo serio dado por la falta información sobre el enmascaramiento de la asignación aleatoria. Frente a EA la certeza es baja dada la imprecisión de estos desenlaces.

En el 2018 Seymour (168) publicó el estudio MURANO que determinó la eficacia de VR versus BR. Se aleatorizaron 389 pacientes con R/R con LLC mayores de 18 años con ECOG entre 0 o 1 y función adecuada de la médula ósea, renal y hepática. El 55.7 % tenían un ECOG 0, y la mediana de edad fue 66.0 años (RIQ 22-85). Los pacientes del brazo VR del estudio habían recibido previamente, 93.3 % agente alquilante, 80.5 % análogos de purina, 78.5 % anticuerpos monoclonales anti-CD20 y 2.6 % BCRI. Por su parte, los pacientes del grupo de BR habían recibido 95.4 % agente alquilante, 81.4 % análogos de purina, 76.3 % anticuerpos monoclonales anti-CD20 y 1.5 % BCRI.

La combinación VR mostró superioridad para SLP a los 39 meses (HR= 0.17; IC95 % 0.11 - 0.25) al igual que la SLP para <65 años (HR= 0.11; IC95 % 0.06 - 0.21) y para los >65 años (HR= 0.24; IC95 % 0.14 - 0.41), así como para SG (HR= 0.48; IC95 % 0.25 - 0.90), y para EMR negativa (RR= 3.62; IC95 % 2.78 - 4.71). En el grupo VR se presentaron más EA grado ≥ 3 (RR= 1.17; IC95 % 1.04 - 1.31), siendo la neutropenia la más incidente (RR= 1.49; IC95 % 1.2 - 1.85). No se presentaron diferencias entre los tratamientos para infecciones (RR= 0.8; IC95 % 0.53 - 1.21). La certeza de la evidencia es moderada por riesgo de sesgo serio dado por la falta información sobre el enmascaramiento de la asignación aleatoria.

El estudio MURANO fue actualizado por Kater en el 2019 (182). Los resultados reafirman la superioridad de VR para los desenlaces: SLP a los 51 meses (HR= 0.16; IC95 % 0.12 - 0.23), SG (HR= 0.50; IC95 % 0.30 - 0.85) y EMR negativa (RR= 4.82; IC95 % 3.29 - 7.07). El tratamiento VR presentó mas EA grado ≥ 1 (RR= 1.12; IC95 % 1.06 - 1.19). La certeza de la evidencia es moderada, en el estudio no se detalla la forma del enmascaramiento de la asignación aleatoria, riesgo de sesgo serio.

El estudio MURANO (168, 182) concluye que tratar a los pacientes con LLC en R/R con VR conlleva a un beneficio continuo en términos de SG, SLP y EMR indetectable.

La RSL de Pula 2018 (172) y la RSL-NMA de Chen 2019 (163) comparten los estudios de Chanan-Khan 2016 (173), Jones 2017 (174), Zelenetz 2017 (175) y Brown 2018 (176). Los resultados de estos estudios fueron presentados anteriormente.

La búsqueda complementaria de ensayos clínicos posteriores a la publicación de las revisiones permitió identificar el estudio de Ghia 2020 (167) o estudio ASCEND y Hillmen 2021 o estudio ELEVATE-RR (152). Ghia 2020 (167) comparó la eficacia y seguridad de monoterapia con acalabrutinib versus la elección del investigador que podía ser: IdR o BR como tratamiento para pacientes con LLC con R/R mayores de 18 años. Se incluyeron 310 pacientes con ECOG < 2 y adecuada función hematológica, hepática y renal. La mediana de edad fue 67 años (RIQ 34 - 90). En este estudio, se excluyeron pacientes tratados previamente con ibrutinib. La terapia previa en el grupo de acalabrutinib fue de 70 % para análogos de purina, 86 % para alquiladores distintos de la bendamustina, 30 % para bendamustina, 84 % para anticuerpos monoclonales anti-CD20 y 1 % para TPH. En el grupo de elección del investigador fue de 67 % para análogos de purina, 85 % para alquiladores distintos de la bendamustina, 31 % para bendamustina, 77 % para anticuerpos monoclonales anti-CD20 y 1 % para TPH.

Los resultados indican mayor eficacia en el grupo tratado con acalabrutinib comparado con cualquiera de los tratamientos de elección del investigador para los desenlaces SLP a los 12 meses (HR= 0.31; IC95 % 0.20 - 0.49), SLP en menores (HR= 0.20; IC95 % 0.09 - 0.46) y mayores de 65 años (HR= 0.40; IC95 % 0.23 - 0.68). La SLP fue mayor cuando se comparó acalabrutinib contra IdR (HR= 0.29; IC95 % 0.18 - 0.46) y cuando se comparó acalabrutinib contra BR (HR= 0.36; IC95 % 0.19 - 0.69). No se

identificaron diferencias para SG (HR= 0.84; IC95 % 0.42 - 1.66) ni para TRG (RR= 1.08; IC95 % 0.96 - 1.21) entre acalabrutinib y elección del investigador. La incidencia de cualquier EA fue mayor en el grupo IdR versus acalabrutinib (RR= 0.94; IC95 % 0.9 - 0.99). No se encontró diferencias entre acalabrutinib versus BR para cualquier evento adverso (RR= 1.17; IC95 % 0.99 - 1.39). La publicación concluye que acalabrutinib mejoró significativamente la SLP en comparación con IdR o BR y presenta un perfil de seguridad aceptable para tratar a los pacientes con CLL R/R. En el estudio no se detalla el enmascaramiento de la asignación aleatoria, riesgo de sesgo serio, así la certeza de la evidencia es moderada a baja por la imprecisión de algunos estimadores. Hillmen et al. 2021 (152) publicó en junio 2021 un ECA fase III de no inferioridad (Delta de no inferioridad HR <1.429) que comparó acalabrutinib (n=268) e ibrutinib (n=265) en pacientes con LLC previamente tratada. La aleatorización se estratificó por estado del(17p), ECOG (2 frente a ≤ 1) y número de tratamientos previos (1-3 frente a ≥ 4). Los pacientes tenían una mediana de edad de 66 años y había recibido una mediana de 2 terapias previas. El 45.2 % de los pacientes tenía del(17p) y el 64.2 % tenía del(11q). Se excluyeron pacientes tratados con warfarina o equivalente a antagonista de la vitamina k, tratamiento previo con ibrutinib o con BCRi o con un BCL2i. La mediana de seguimiento fue de 40.9 meses (rango 0.0-59.1). En este estudio se documentó una mediana de SLP de 38.4 meses (IC95 % 33,0–38,6) para acalabrutinib y 38.4 meses (IC95 % 33,0–41,6) para ibrutinib, es decir igual para ambos brazos de tratamiento con un HR: 1.00 (IC95 % 0.79-1.27). Se presentaron 63 (23.5%) muertes en el brazo de acalabrutinib y 73 (27.5%) en el brazo de ibrutinib. El HR de SG fue de 0.82 (IC95 % 0.59-1.15). En cuanto a los eventos adversos, la incidencia de fibrilación auricular fue mayor en pacientes que recibieron ibrutinib (16.0 %) comparado con los que recibieron acalabrutinib (9.4 %) ($p=0.023$). Así mismo, en el grupo con ibrutinib los eventos adversos de cualquier grado fueron mayores: hipertensión (23.2 % vs 9.4 %), episodios de sangrado (51.3 % vs 38.0 %), artralgia (22.8 % vs 15.8 %) y diarrea (46.0 % vs 34.6 %), lo cual se relacionó con mayor frecuencia de abandono del tratamiento con ibrutinib (21.3 %) que con acalabrutinib (14.7 %). Por el contrario, los pacientes con acalabrutinib presentaron más cefalea (34.6 % vs 20.2 %) y tos (28.9 % vs 21.3 %). No se encontraron diferencias en la incidencia de infección ≥ 3 grado (acalabrutinib: 30.8 %, ibrutinib: 30.0 %), ni en la transformación de Richter (acalabrutinib: 3.8 %, ibrutinib: 4.9 %). El estudio concluye que acalabrutinib es no inferior a ibrutinib para SLP y presentó menos cardiotoxicidad, hipertensión, y hemorragias en comparación con ibrutinib. La certeza de la evidencia se encuentra de moderada a baja al tener algunas preocupaciones sobre la falta de detalle en el enmascaramiento de la asignación y por imprecisión en el desenlace de infección.

El panel de expertos de la guía considera que el médico tratante debe tener en cuenta el riesgo cardiovascular y las comorbilidades de los pacientes de forma individualizada para la elección entre las alternativas disponibles que han demostrado resultado de efectividad comparables.

RESUMEN DE EVIDENCIA

Estudio	SLP Medida de efecto (IC95 %)	SG Medida de efecto (IC95 %)	EA Medida de efecto (IC95 %)	Resultados a favor de
RESONATE, Byrd, 2014. Ibrutinib vs Ofatumumab	HR 0.22 (0.15 - 0.32)	HR 0.43 (0.24 - 0.79)	Grado ≥ 3 : RR:1.31 (1.05 - 1.64)	Ibrutinib
RESONATE, Brown 2018 Ibrutinib vs Ofatumumab	HR= 0.106 (0.075 - 0.151)	HR = 0.36 (0.208 - 0.628)	No se reporta la comparación entre tratamientos. La diarrea (53.8%) y la fatiga (34.4 %) fueron los eventos frecuentes con ibrutinib.	
RESONATE, Byrd, 2019. Ibrutinib vs Ofatumumab	HR 0.133 (0.099 - 0.178)	HR 0.591 (0.378 - 0.926)	No se reporta la comparación entre tratamientos	Idelalisib + Rituximab
Furman 2014 Idelalisib+Rituximab vs Placebo+ Rituximab	HR 0.15 (0.08 - 0.28) SLP: no se reporta.	HR 0.28 (0.09 - 0.86)	Grado ≥ 3 : RR= 1.18 (0.91 - 1.53)	
Sharman 2019 Idelalisib+Rituximab vs Placebo+ Rituximab	TRG: RR: 1.79 (1.29 - 2.49)	HR 0.8 (0.5 - 1.1)	No se reporta la comparación entre tratamientos. El 98.2% de los que reciben Idelalisib + Rituximab presenta algún evento y el 90.9% de los EA fueron ≥ 3 .	
HELIOS, Chanan-Khan 2016 Ibrutinib+ bendamustina+rituximab vs Placebo+ bendamustina+rituximab	HR 0.203 (0.150 - 0.276)	HR 0.628 (0.385 - 1.024)	Grado ≥ 3 : RR: 1.05 (0.95 - 1.15)	Ibrutinib + Bendamustina + Rituximab (IBR)
HELIOS, Fraser 2019 Ibrutinib+ Bendamustina+rituximab vs Placebo+ bendamustina+rituximab	HR=0.206 (0.159 - 0.265)	HR 0.652 (0.454 - 0.935)	2016 vs 2019 para la intervención IBR: DR: 3.1 (-1.3 - 7.6)	
Jones 2017 Idelalisib + ofatumumab vs ofatumumab	HR=0.27 (0.19 - 0.39)	HR=0.75 (0.48 - 1.18)	EA serios: RR: 2.39 (1.86 - 3.06)	idelalisib + ofatumumab
Zelenetz, 2017 Idelalisib+bendamustina+rituximab vs bendamustina +Rituximab+placebo	HR 0.33 (0.25 - 0.44)	HR 0.62 (0.42 - 0.92)	EA serios: RR: 1.54 (1.28 - 1.84)	Idelalisib + Bendamustina + Rituximab
Huang 2018 Ibrutinib VS Rituximab	HR = 0.178 (0.101 - 0.216)	HR = 0.446 (0.221 - 0.900)	EA serios: RR: 1.32 (0.85 - 2.07)	Ibrutinib
MURANO, Seymour 2018 Venetoclax + Rituximab vs bendamustina con Rituximab	HR: 0.17 (0.11 - 0.25)	HR: 0.48 (0.25 - 0.90)	Grado ≥ 3 : RR 1.17 (1.04 - 1.31)	Venetoclax- rituximab
MURANO, Kater 2019 Venetoclax + Rituximab vs bendamustina con Rituximab	HR: 0.16 (0.12 - 0.23)	HR: 0.50 (0.30 - 0.85)	Grado ≥ 1 : RR 1.12 (1.06 - 1.19)	
ASCEND, Ghia 2020 Acalabrutinib vs elección del investigador (Idelalisib+ rituximab o bendamustina con rituximab)	HR 0.31 (0.20 - 0.49)	HR: 0.84 (0.42 - 1.66)	Cualquier EA: Acalabrutinib vs BR: RR: 1.17 (0.99-1.39) IR vs Acalabrutinib: RR: 0.94 (0.9 - 0.99)	Acalabrutinib
ELEVATE-RR, Hillmen 2021 Acalabrutinib vs Ibrutinib	HR 1.00 (0.79 - 1.27)	HR 0.82 (0.59 - 1.15)	Fibrilación auricular: HR 0.52 (0.32 a 0.86) Hipertensión: HR 0.34 (0.21 a 0.54) Eventos de sangrado: RR 0.74 (0.61 a 0.90) Infección ≥ 3 grado: RR 1.03 (0.79 a 1.33)	Acalabrutinib no inferior a ibrutinib Menores eventos para acalabrutinib No diferencia

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; EA: eventos adversos; HR:Hazard Ratio; RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza, TRG: Tasa de respuesta global

4.7.3 Razones para las recomendaciones

Balance riesgo beneficio: Desde la perspectiva del balance clínico y teniendo en cuenta el mejor estimativo de la magnitud, tanto para desenlaces favorables como desfavorables, así como la importancia del desenlace, el panel identificó que la efectividad de ibrutinib, VR y acalabrutinib fue superior frente a los tratamientos tradicionales (rituximab, ofatumumab, BR, idelalisib, IdR) porque demuestran mejores resultados para desenlaces críticos como SLP y SG.

Se observaron resultados superiores para el tratamiento con ibrutinib, VR y acalabrutinib frente a idelalisib, IO, ofatumumab, quimioterapia convencional y las diferentes terapias de elección del médico. Ibrutinib, acalabrutinib y VR son igualmente efectivos con similar tolerancia. Fue posible establecer una comparación cabeza a cabeza entre ibrutinib y acalabrutinib demostrando la no inferioridad de este último.

La efectividad de ibrutinib, VR y de acalabrutinib fue superior independientemente de la edad y de las comorbilidades de los pacientes. Los eventos adversos observados en los regímenes de ibrutinib, VR y acalabrutinib pueden ser monitoreados y manejados, por lo tanto, el perfil de seguridad es apropiado para el panel. El médico tratante debe analizar el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con ibrutinib, además de considerar los factores pronósticos de cada paciente para indicar el tratamiento. Se debe tener presente la evidencia de la práctica cotidiana en el contexto colombiano para conocer la eficacia y la tolerabilidad a largo plazo de ibrutinib, VR y acalabrutinib.

Con base en el balance clínico e integrado al mejor estimativo de la magnitud y a la importancia del desenlace, el panel concluye que son mayores los beneficios y menores los desenlaces desfavorables recomendando estos regímenes para el manejo de pacientes con LLC refractarios al tratamiento o en primera recaída.

Costo-efectividad: Aunque los estudios de evaluaciones económicas solo son extrapolables en el contexto donde son realizados, es importante conocer la evidencia existente para comprender la tendencia de los costos y la efectividad de los tratamientos. A continuación, se presenta el cuerpo de la evidencia hallada.

El estudio de Elgart 2019 (183) estimó la costo-efectividad de VR versus ibrutinib en el tratamiento LLC con R/R en Argentina desde la perspectiva de la Seguridad Social. Los autores desarrollaron un modelo de tres estados (pre-progresión, post-progresión y muerte). Los datos de población fueron tomados del ensayo MURANO (168). Para estimar el costo de los medicamentos se tomaron los precios regulados en Argentina. La estimación de los costos de los recursos para la atención médica y el manejo de eventos adversos se basaron en las tarifas del sistema de seguridad social de Argentina. Los costos se expresaron en dólares estadounidenses (\$) (tipo de cambio 1 \$ = 37,10 AR \$, noviembre de 2018). Se asumió un horizonte temporal de 30 años y la perspectiva del pagador de la Seguridad Social. En un horizonte temporal de 30 años

los resultados indican que, el tratamiento con VR genera significativamente menor costo total en comparación con ibrutinib (- \$ 312.679,37). Los pacientes tratados con VR presentan más AVAC en relación con ibrutinib (5.83 frente a 4.18). Los autores afirman que existe una probabilidad del 100 % de que VR sea una estrategia rentable contra ibrutinib y es la opción dominante (mejores resultados y menores costos) en comparación con ibrutinib en pacientes con LLC R/ R en Argentina.

La costo-efectividad de VR para el tratamiento de LLC R/R también fue estudiada desde la perspectiva del pagador estadounidense (184). La rentabilidad se estimó comparando una duración de 24 meses de VR versus BR según el ensayo MURANO. Otros comparadores fueron ibrutinib, IBR, IdR. Se incluyeron los costos de tratamiento, atención y seguimiento de rutina, eventos adversos, costos de progresión de la enfermedad, y cuidados al final de la vida. Los AVAC para VR fueron: 4.43 vs IR, 2.83 vs BR, 2.31 vs ibrutinib y 1.43 vs IBR. En comparación con estos tratamientos, VR es más costo efectivo (costos totales más bajos; \$ 486,606). Huntington 2019 reporta que VR tiene un 88 % de probabilidades de ser costo eficaz frente a BR, considerando los umbrales de rentabilidad aceptados en Estados Unidos. Comparado con otros agentes orales para el tratamiento de pacientes con LLC con R/R (IBR, IBR + BR e IdR) VR es un tratamiento rentable y debe considerarse como una opción de tratamiento estándar.

En el contexto colombiano no hay evidencia sobre la costo-efectividad de los tratamientos para LLC en pacientes con R/R, aún así, el grupo desarrollador consideró que, el beneficio clínico esperado para los pacientes justifica su uso considerando el cuerpo de la evidencia frente a efectividad y seguridad de ibrutinib, VR y acalabrutinib, y los costos pueden ser compensados por la menor frecuencia de eventos adversos y por menores costos de tratamientos posteriores relacionados con progresión de la enfermedad.

Uso de recursos: El panel estima que el efecto deseable de ibrutinib, VR y acalabrutinib para los desenlaces SLP y SG sobrepasa los efectos indeseables, por lo cual se justifica el uso de recursos para la implementación de los regímenes recomendados desde la perspectiva de los sistemas de salud, toda vez que el perfil de costo-efectividad observado en otros escenarios está a favor de su uso en esta población para ser así administrado en el país, aun cuando probablemente los recursos requeridos no son pequeños.

Factibilidad: De acuerdo con la experiencia del panel, los esquemas recomendados son factibles de implementar. Además, los tratamientos recomendados se encuentran disponibles en el país con uso aprobado para la población de la pregunta.

Valores y preferencias: Los pacientes que hicieron parte del grupo focal y a quienes se les socializaron las recomendaciones, indicaron que la administración de un tratamiento a diario y sin fecha de finalización, a menos que exista progresión de la enfermedad o intolerancia, no se considera una limitante. Priorizan otros aspectos

importantes relacionados con la calidad de vida, tales como la vía de administración, prefiriendo la vía oral por encima de otras, poder recibir la dosis en casa evitando desplazamientos hacia el hospital, aunque no tenga que ser todos los días, y no necesitar de otros medicamentos con fines de premedicación o prevención contra infecciones o síndrome de lisis tumoral.

También fueron más favorecidos los esquemas de tratamiento con menor frecuencia de eventos adversos y con el mayor beneficio en cuanto a la SG y SLP. Por lo anterior, consideraron el tratamiento con ibrutinib o con acalabrutinib como opciones aceptables. Vale la pena mencionar que otra parte de los pacientes consideró que el tratamiento con venetoclax y rituximab, puede ser aceptado siempre y cuando los procesos de atención y administración del tratamiento en el medio hospitalario se realicen en privado y los pacientes no se sientan expuestos. Además, argumentan que la duración del tratamiento de forma definida y la posibilidad de pasar de vía intravenosa a subcutánea con el rituximab en futuras aplicaciones, son beneficios de esta alternativa terapéutica.

Los expertos clínicos junto con el grupo de pacientes consideraron que a pesar de que las terapias pueden presentar cierto riesgo de eventos adversos y otras molestias asociadas, una vez los pacientes conocen los beneficios potenciales de estas alternativas, incluyendo la evolución satisfactoria y el impacto en términos de SLP, en general están dispuestos a ser sometidos a este procedimiento.

Aceptabilidad: De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados son aceptables para los grupos interesados, ya que la implementación de los regímenes recomendados es usual y, aunque su administración puede resultar inconveniente en los hábitos de los pacientes e implica riesgo de eventos adversos, el balance de riesgo-beneficio favorece de manera importante a los pacientes.

Recomendación No: 11	Pregunta No: 7
En pacientes con LLC aptos y no aptos para tratamiento intensivo, refractarios al tratamiento o en primera recaída y no tratados previamente con ibrutinib, se recomiendan los siguientes esquemas de tratamiento (los regímenes aparecen en orden alfabético y no representan una preferencia particular): <ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib más obinutuzumab • Ibrutinib • Venetoclax más obinutuzumab. 	
Fuerza de la recomendación	Fuerte a favor
Calidad de la evidencia	Moderada
Consideraciones adicionales: Acalabrutinib (123, 158)	

Medicamento	Vía de administración	Dosis	Días de protocolo
Acalabrutinib	Oral	100 mg cada 12h	Hasta toxicidad o progresión

- El paciente deberá recibir el tratamiento hasta toxicidad o progresión.

Recomendaciones

- Puede ingerirse con o sin alimentos
- Se debe ingerir la cápsula entera con agua
- En casos en que se deba administrar con obinutuzumab, el acalabrutinib debe ser administrado previamente que el obinutuzumab.
- En lo posible se debe evitar el uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones
- Se debe administrar 2 horas antes que los antagonistas del receptor H2 y de otros antiácidos.

Ajustes de la dosis

• Toxicidad hematológica

Grado 3, trombocitopenia con sangrado, trombocitopenia grado 4, o neutropenia grado 4 con duración mayor de 7 días:

- La primera y segunda vez que ocurra interrumpir el tratamiento y reanudar a la misma dosis una vez que la toxicidad vuelva al grado 1 o desaparezca.
- La tercera vez que ocurra, interrumpir el tratamiento y reanudar a 100 mg una vez al día una vez que la toxicidad vuelva al grado 1 o desaparezca.
- La cuarta vez que ocurra se debe descontinuar el medicamento.

• Alteración de la función hepática

En pacientes con cirrosis hepática (Child-Pugh C): Contraindicado el uso de acalabrutinib.

• Disfunción renal

En pacientes con tasa de filtración <30mL/min: no requiere ajuste de dosis.

• Toxicidad no hematológica

- Grado 3: se maneja igual que la toxicidad hematológica

Ibrutinib (120-122)

Medicamento	Dosis	Vía de administración
Ibrutinib	420 mg día	Oral

Debe ser continuado hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.

Ajustes de la dosis:

- **Inhibidores moderados y potentes del CYP3A4:** aumentan la exposición a ibrutinib. Se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales.
 - Inhibidores moderados del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día. Por ejemplo: fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarone.
 - Inhibidores potentes del CYP3A4: La dosis de ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día o interrumpir su administración hasta 7 días. Por ejemplo: ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol.

- Se debe evitar el uso concomitante de ibrutinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4.
- **Inductores moderados y potentes del CYP3A4:** Evitar su uso concomitante, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib, por ejemplo: carbamazepina, rifampicina, fenitoína y los preparados que contienen Hierba de San Juan.
- No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min).

Interrupción del tratamiento:

- En caso que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4.
- Modificación de la dosis después de recuperación del episodio de toxicidad:
 - Primero episodio reanudar con 420 mg/día
 - Segundo episodio reanudar con 280 mg/día
 - Tercer episodio reanudar con 140 mg/día
 - Cuarto episodio: suspender el tratamiento

Riesgo de sangrado

- El tratamiento con Ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

Venetoclax más rituximab (123-125, 168)

Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo
Venetoclax	Oral	Semana 1	20 mg	Día 1 a 7
		Semana 2	50 mg	Día 8 a 14
		Semana 3	100 mg	Día 15 a 21
		Semana 4	200 mg	Día 22 a 28
		Semana 5 en adelante	400 mg	Día 29 en adelante
Rituximab	Intravenosa	Semana 6	375mg/m ²	Día 35
		Ciclo 1	375mg/m ²	Día 1 del ciclo
		Ciclos 2 a 6	500 mg/m ²	Día 1 cada ciclo

- Rituximab se aplicará el día 1 de cada ciclo de 28 días, a partir del segundo ciclo 500 mg/m². Máximo 6 ciclos (6 dosis en total).
- Existe la presentación de rituximab subcutánea, la cual viene en una única presentación de 1400 mg y es de dosis fija, no requiere de cálculo por área de superficie corporal
- La administración de venetoclax 400 mg día se continúa por 2 años en total desde el día 1 del ciclo 1 a menos que haya progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Venetoclax

- Antes del inicio del venetoclax se debe realizar una estratificación con TAC de tórax y abdominopélvico para definir el riesgo de lisis tumoral.
- Antes de la primera toma de cada dosis escalonada de venetoclax se debe evaluar el riesgo de lisis tumoral, según la siguiente clasificación:

- Bajo: Linfocitos <25000 y todas las adenopatías evaluables con diámetro < de 5cms (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
- Medio: Linfocitos >25000 o diámetro mayor de adenopatías evaluables >5 y <10cms (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
- Alto: Recuento de linfocitos >25000 y diámetro mayor de las adenopatías >5cms, O diámetro mayor de cualquier adenopatía evaluable >10cms (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)

Riesgo	Dosis día 1	Tratamiento	Hospitalización	Hidratación	Laboratorios
Bajo	20, 50, 100, 200, 400 mg	Alopurinol 300mg/día (72 horas antes hasta una semana después de completar el escalonamiento de la dosis de venetoclax)	No	Oral 1.5-2 L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
Medio	20 y 50 mg		No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente el día de la primera toma de cada dosis*	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
	100, 200, 400 mg			Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	
Alto	20, 50 mg	(72 horas antes hasta una semana después de la primera dosis R. Rasburicasa para los pacientes con ácido úrico elevado antes de iniciar el venetoclax)	Sí	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 8, 12 y 24 horas después de la primera toma de cada dosis. - Considerar valoración por Nefrología para definir disposición inmediata de diálisis de ser necesario.
	100, 200, 400 mg		No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después el día de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente*	

* Considerar hospitalización para los pacientes con alto riesgo de sobrecarga de volumen.

Ajustes de la dosis:

- Alteración de la función hepática
 - Leve a moderada: No se recomienda ajuste de la dosis
 - Severa: Se recomienda ajuste hasta del 50 % de la dosis.
- Disfunción renal
 - Los pacientes con depuración de creatinina <80mL/min tienen mayor riesgo, podrían ser manejados de forma intrahospitalaria según el criterio del médico tratante.

- No se requiere ajuste de dosis para pacientes con disfunción renal moderada (90 a 30mL/min).
- No se recomienda el uso en pacientes con una depuración inferior a 30mL/min o en diálisis ya que no hay experiencia de uso en esta población.

Ajustes de dosis durante la fase de escalonamiento:

- Si un paciente presenta anomalías de electrolitos significativos, la siguiente dosis de venetoclax se debe posponer hasta que haya resolución completa de los cambios.
- Cualquier cambio sugestivo de SLT debe ser tratado en forma agresiva según las guías institucionales de manejo de esta complicación.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MENOS de 7 días se reinicia a la misma dosis.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MÁS de 7 días se reinicia a la dosis inferior (400mg: 200mg, 200mg: 100mg, 100mg: 50mg, 50mg: 20mg).
- Se recomienda el uso de filgastrim o pegfilgrastim para pacientes con recuento absoluto de neutrófilos de 500mm³ durante cualquier fase de escalonamiento de dosis para evitar ajustes de dosis de venetoclax.

Rituximab (168, 173, 180, 185)

- Todos los pacientes deben ser debidamente estudiados para descartar una posible reactivación de hepatitis B.
- Premedicar el uso con un corticoide endovenoso (hidrocortisona 100mg IV) una hora antes, un antihistamínico (loratadina 20mg vía oral) y acetaminofén (1 gramo vía oral) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
- Iniciar la infusión a una velocidad de 50 mg/h. Si pasados 30 minutos no se produce ninguna reacción, incrementar la velocidad 50 mg cada media hora, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Las infusiones posteriores se pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/h y aumentar, en incrementos de 100 mg cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Si no hubo reacción adversa en la primera infusión, se puede considerar el uso de la presentación de dosis fija para administración subcutánea de 1400mg el día 1.
- Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.
- No están recomendadas las reducciones de dosis.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

Criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.
Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, los esquemas recomendados son factibles de implementar.

Justificación para la recomendación:

La evidencia mostró superioridad de ibrutinib, VR y acalabrutinib en términos de efectividad y seguridad frente a los tratamientos tradicionales (rituximab, ofatumumab, BR, idelalisib, IdR) para el manejo de los pacientes con LLC refractarios al tratamiento o en primera recaída no tratados previamente con ibrutinib. La confianza en la evidencia se calificó como moderada, principalmente por algunas preocupaciones en el riesgo de sesgo para algunos desenlaces. El panel considera que la evidencia representa el impacto esperado para los pacientes con LLC refractarios al tratamiento o en primera recaída.

Examinando la efectividad y seguridad de los tratamientos recomendados junto con la evidencia encontrada sobre costo-efectividad en otros escenarios, pues no se encontró evidencia directamente aplicable a Colombia, el panel estima que el uso de recursos es justificado toda vez que el efecto deseable sobrepasa los efectos indeseables sopesado por la magnitud de los recursos requeridos que puede ir de grande a moderada.

Los regímenes recomendados son factibles de ser implementados en el país, ya que se encuentran disponibles y aprobados para el uso en esta población.

Teniendo en cuenta las preferencias y valores de los pacientes, estos consideraron que a pesar de que las terapias pueden presentar cierto riesgo de eventos adversos y otras molestias asociadas, los beneficios potenciales de estas alternativas, incluyendo la evolución satisfactoria y el impacto en términos de SLP, en general están dispuestos a ser sometidos a este procedimiento.

Recomendación No: 12		Pregunta No: 7		
En pacientes con LLC aptos y no aptos para tratamiento intensivo, refractarios al tratamiento o en primera recaída, tratados previamente con ibrutinib, se recomienda venetoclax más rituximab.				
Fuerza de la recomendación		Fuerte a favor		
Calidad de la evidencia		Moderada		
Consideraciones adicionales: Venetoclax más rituximab (123-125, 168)				
Medicamento	Vía de administración	Ciclos	Dosis	Días de protocolo
Venetoclax	Oral	Semana 1	20 mg	Día 1 a 7
		Semana 2	50 mg	Día 8 a 14
		Semana 3	100 mg	Día 15 a 21
		Semana 4	200 mg	Día 22 a 28
		Semana 5 en adelante	400 mg	Día 29 en adelante
Rituximab	Intravenosa	Semana 6	375mg/m ²	Día 35
		Ciclo 1	375mg/m ²	Día 1 del ciclo
		Ciclos 2 a 6	500 mg/m ²	Día 1 cada ciclo
<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab se aplicará el día 1 de cada ciclo de 28 días, a partir del segundo ciclo 500 mg/m². Máximo 6 ciclos (6 dosis en total). • Existe la presentación de rituximab subcutánea, la cual viene en una única presentación de 1400 mg y es de dosis fija, no requiere de cálculo por área de superficie corporal • La administración de venetoclax 400 mg día se continúa por 2 años en total desde el día 1 del ciclo 1 a menos que haya progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. 				

Venetoclax

- Antes del inicio del venetoclax se debe realizar una estratificación con TAC de tórax y abdominopélvico para definir el riesgo de lisis tumoral.
- Antes de la primera toma de cada dosis escalonada de venetoclax se debe evaluar el riesgo de lisis tumoral, según la siguiente clasificación:
 - Bajo: Linfocitos <25000 y todas las adenopatías evaluables con diámetro < de 5cms (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
 - Medio: Linfocitos >25000 o diámetro mayor de adenopatías evaluables >5 y <10cms (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)
 - Alto: Recuento de linfocitos >25000 y diámetro mayor de las adenopatías >5cms, O diámetro mayor de cualquier adenopatía evaluable >10cms (tamaño de las adenopatías evaluadas radiológicamente)

Riesgo	Dosis día 1	Tratamiento	Hospitalización	Hidratación	Laboratorios
Bajo	20, 50, 100, 200, 400 mg	Alopurinol 300mg/día (72 horas antes hasta una semana después de completar el escalonamiento de la dosis de venetoclax)	No	Oral 1.5-2 L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
Medio	20 y 50 mg		No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente el día de la primera toma de cada dosis*	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 24 horas después de la primera toma de cada dosis.
	100, 200, 400 mg	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis.			
Alto	20, 50 mg	(72 horas antes hasta una semana después de la primera dosis R. Rasburicasa para los pacientes con ácido úrico elevado antes de iniciar el venetoclax)	Sí	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV.	- Hemograma - Creatinina, ácido úrico, potasio, fósforo, calcio. 8, 12 y 24 horas después de la primera toma de cada dosis. - Considerar valoración por Nefrología para definir disposición inmediata de diálisis de ser necesario.
	100, 200, 400 mg		No	Oral 1.5-2L/día iniciando 48 horas antes hasta 48 horas después el día de la primera toma de cada dosis. Además 1.5-2L IV administrados ambulatoriamente*	

* Considerar hospitalización para los pacientes con alto riesgo de sobrecarga de volumen.

Ajustes de la dosis:

- Alteración de la función hepática

- Leve a moderada: No se recomienda ajuste de la dosis
- Severa: Se recomienda ajuste hasta del 50 % de la dosis.
- **Disfunción renal**
 - Los pacientes con depuración de creatinina <80mL/min tienen mayor riesgo, podrían ser manejados de forma intrahospitalaria según el criterio del médico tratante.
 - No se requiere ajuste de dosis para pacientes con disfunción renal moderada (90 a 30mL/min).
 - No se recomienda el uso en pacientes con una depuración inferior a 30mL/min o en diálisis ya que no hay experiencia de uso en esta población.

Ajustes de dosis durante la fase de escalonamiento:

- Si un paciente presenta anomalías de electrolitos significativos, la siguiente dosis de venetoclax se debe posponer hasta que haya resolución completa de los cambios.
- Cualquier cambio sugestivo de SLT debe ser tratado en forma agresiva según las guías institucionales de manejo de esta complicación.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MENOS de 7 días se reinicia a la misma dosis.
- Si el venetoclax es pospuesto en cualquier punto de la fase de escalonamiento por MÁS de 7 días se reinicia a la dosis inferior (400mg: 200mg, 200mg: 100mg, 100mg: 50mg, 50mg: 20mg).
- Se recomienda el uso de filgastrim o pegfilgrastim para pacientes con recuento absoluto de neutrófilos de 500mm³ durante cualquier fase de escalonamiento de dosis para evitar ajustes de dosis de venetoclax.

Rituximab (168, 173, 180, 185)

- Todos los pacientes deben ser debidamente estudiados para descartar una posible reactivación de hepatitis B.
- Premedicar el uso con un corticoide endovenoso (hidrocortisona 100mg IV) una hora antes, un antihistamínico (loratadina 20mg vía oral) y acetaminofén (1 gramo vía oral) 30 minutos antes de iniciar la infusión.
- Iniciar la infusión a una velocidad de 50 mg/h. Si pasados 30 minutos no se produce ninguna reacción, incrementar la velocidad 50 mg cada media hora, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Las infusiones posteriores se pueden comenzar con una velocidad de 100 mg/h y aumentar, en incrementos de 100 mg cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.
- Si no hubo reacción adversa en la primera infusión, se puede considerar el uso de la presentación de dosis fija para administración subcutánea de 1400mg el día 1.
- Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas.
- No están recomendadas las reducciones de dosis.

Decisión sobre el tipo de recomendación (Criterio marco GRADE-EtD)

Criterio	Juicio del panel de expertos
Balance riesgo beneficio	De acuerdo con la evidencia, el panel de expertos considera que el balance entre los efectos deseados e indeseados, favorece los esquemas recomendados
Uso de recursos	De acuerdo con el panel, la magnitud de los recursos requeridos es considerada grande a moderada
Valores y preferencias de los pacientes	De acuerdo con la experiencia del panel y según las apreciaciones de los pacientes, no hay incertidumbre o variabilidad importante en valores y preferencias por parte de los pacientes frente a los esquemas recomendados.

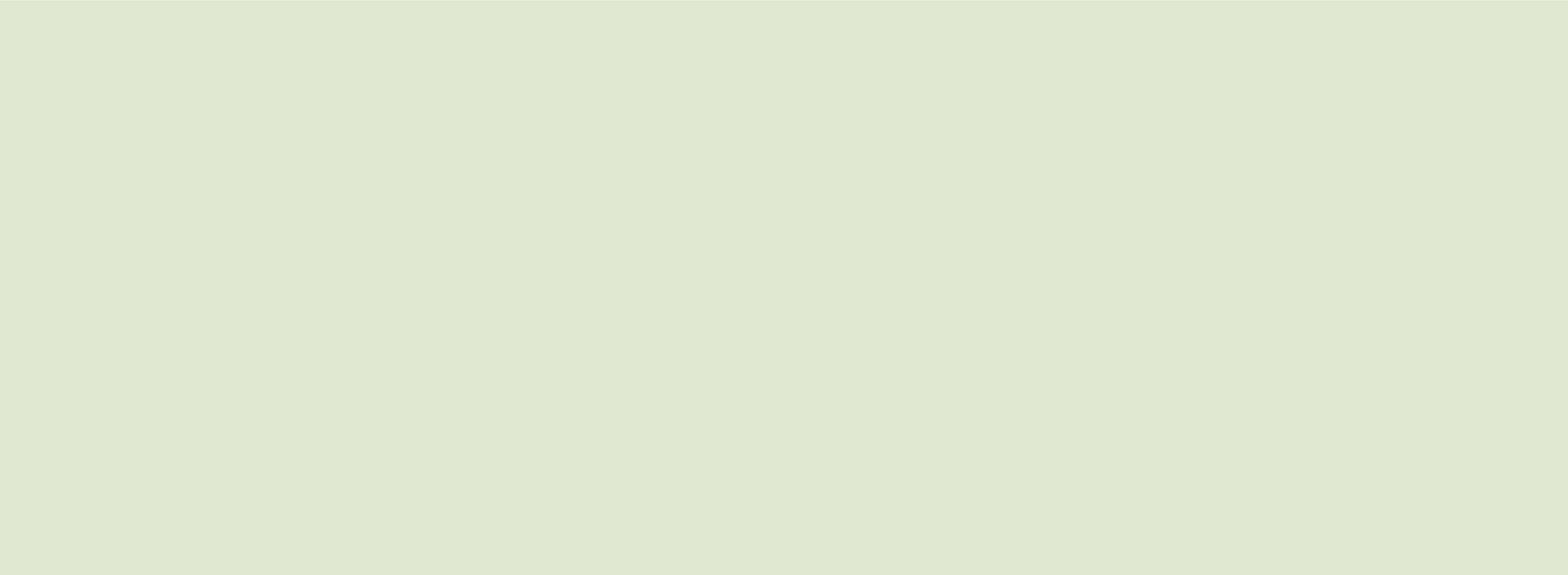
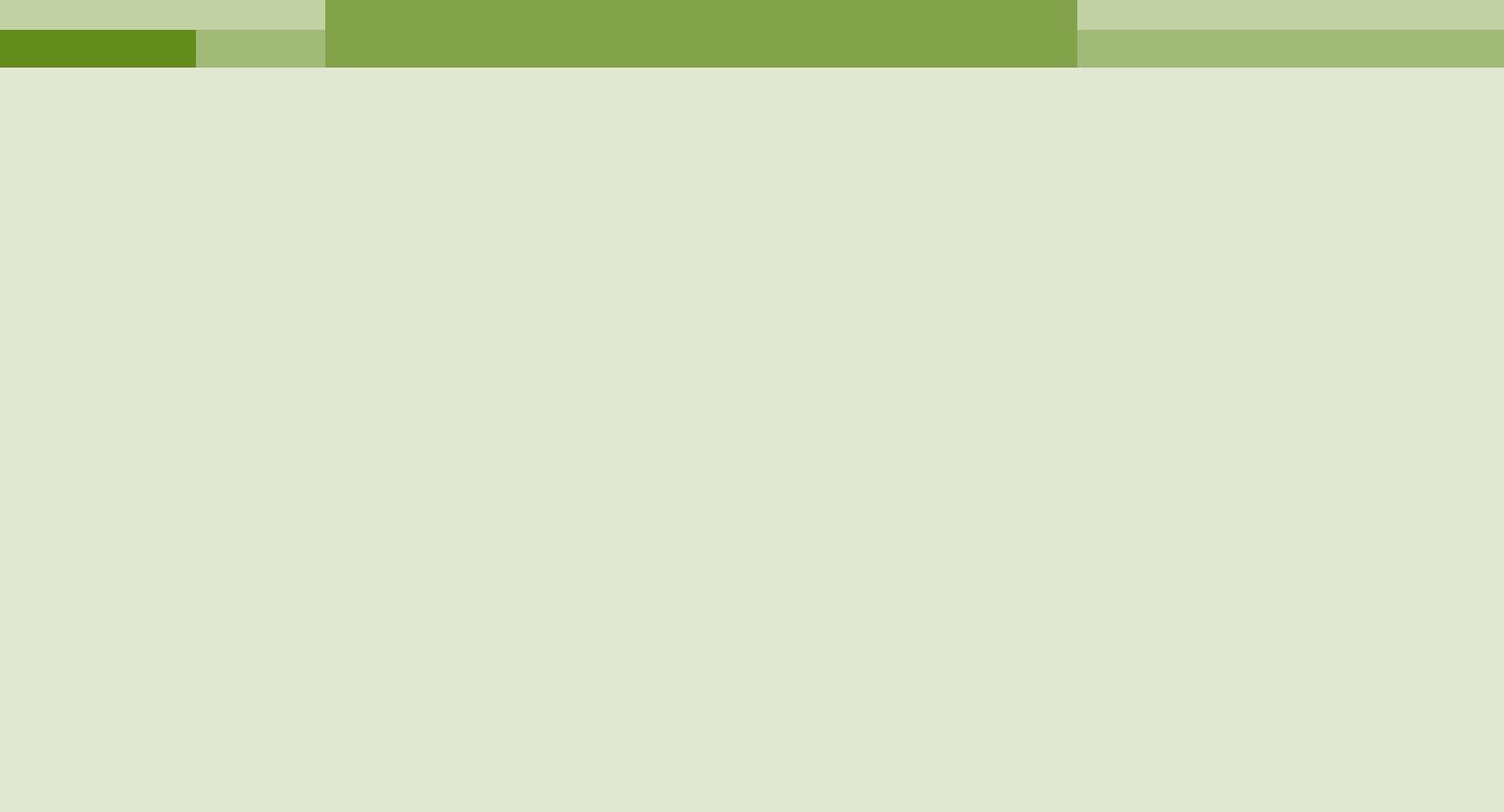
Aceptabilidad	De acuerdo con el panel de expertos y las observaciones de los pacientes, los esquemas recomendados son aceptables para los grupos interesados.
Factibilidad de la implementación	De acuerdo con la experiencia del panel, los esquemas recomendados son factibles de implementar.

Justificación para la recomendación:

El cuerpo de la evidencia concluye que el tratamiento con venetoclax más rituximab conlleva a un beneficio continuo en términos de SG, SLP y EMR indetectable, inclusive en pacientes tratados previamente con ibrutinib. Considerando las preferencias y valores de los pacientes, el tratamiento con venetoclax y rituximab, puede ser aceptado siempre y cuando los pacientes no se sientan expuestos. Como beneficio se encuentran, la duración del tratamiento de forma definida y la posibilidad de pasar de vía intravenosa a subcutánea con el rituximab en futuras aplicaciones.

Tanto el panel como los pacientes consideran que su implementación es factible en el país, dado que están disponibles y aprobados para su uso en este grupo de pacientes. De igual forma, los regímenes son aceptables con respecto en su perfil de seguridad y en razón al balance de riesgo-beneficio, los cuales se alinean con los valores y las preferencias de los pacientes.

En el contexto colombiano no hay evidencia sobre los tratamientos para LLC en pacientes con R/R, aun así, el grupo desarrollador consideró que, el beneficio clínico esperado para los pacientes tratados con venetoclax más rituximab justifica su uso al evidenciar la efectividad y seguridad. Con respecto a sus costos, esta alternativa puede ser costo-efectiva valorando la menor frecuencia de eventos adversos y reduciendo los costos de tratamientos posteriores relacionados con progresión de la enfermedad.



5. Referencias

1. Díaz M, Cañon L, Pinzón C. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2018.
2. ELSEVIER. EMBASE 2019 [Available from: www.elsevier.com/solutions/embase-bio-medical-research].
3. BIREME., OPS., OMS. Descriptores en Ciencias de la Salud Sao Paulo 2017 [Available from: <http://decs.bvsalud.org/E/homepage-gee.htm>].
4. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64:669-77.
5. 2019. Cancer Dictionary.
6. Higgins J, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 ed: The Cochrane Collaboration; 2011.
7. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
8. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology*. 2019;94(11):1266-87.
9. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92.
10. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer causes & control : CCC*. 2008;19(4):379-90.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020;70(1):7-30.
12. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology*. 2017;3(4):524-48.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
14. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia. 2018. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=%2Fsite%2Fwp-content%2Fuploads%2F2019%2F10%2FLibro_Situacion_Cancer_2018_compressed-1.pdf&download=false&print=true&openfile=false.
15. Thomas R, Ribeiro I, Shepherd P, Johnson P, Cook M, Lakhani A, et al. Spontaneous clinical regression in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2002;116(2):341-5.
16. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
17. Scarfò L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:169-82.
18. Sorigué M, Sancho J. La revisión de 2016 de la clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides: la visión del clínico. *Medicina Clínica*. 2018:64-6.
19. República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Ministerio de Hacienda y crédito público. Cuenta de alto costo. Fon-

- do Colombiano de Enfermedades de alto costo 2019 [Available from: https://cuenta-dealtocosto.org/site/categoria_publicaciones/cancer/].
20. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004;13(3):279-87.
 21. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol*. 2016;91(3):330-40.
 22. Valdespino Gómez V. Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B: un modelo personalizado de valoración clínica y molecular. *Rev Hematol Mex [Internet]*. 2014; 15 (3):[103-21 pp.].
 23. Strati P, Jain N, O'Brien S. Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(5):651-64.
 24. Matutes E, Polliack A. Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol*. 2000;4(1):22-47.
 25. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359(6):575-83.
 26. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2015;13(3):326-62.
 27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma 2020 [Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>].
 28. Crombie J, Davids MS. IGHV mutational status testing in chronic lymphocytic leukemia. *American Journal of Hematology*. 2017;92(12):1393-7.
 29. Rodríguez Preciado SY, Barros-Núñez P. El estado mutacional de las inmunoglobulinas en pacientes con leucemia linfocítica crónica: significado y pronóstico. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016;15(2):86-92.
 30. Montserrat E, Dreger P. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia With del(17p)/TP53 Mutation: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation or BCR-Signaling Inhibitors? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16 Suppl:S74-81.
 31. Bunch C. Immunoglobulin replacement in chronic lymphocytic leukaemia. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1988;30(5-6):419-22.
 32. Ferrer G. Immunoglobulin replacement therapy targeting the BCR in chronic lymphocytic leukemia. *EBioMedicine*. 2018;36:7-8.
 33. Mauro FR, Chauvie S, Paoloni F, Biggi A, Cimino G, Rago A, et al. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. *Leukemia*. 2015;29(6):1360-5.
 34. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1266-87.
 35. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Harrison. *Principios de Medicina Interna* 2016.
 36. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1506-14.
 37. Shustik C, Mick R, Silver R, Sawitsky A, Rai K, Shapiro L. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol*. 1988;6(1):7-12.
 38. Spanish Cooperative Group Pethema. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Preliminary Report of Spanish (Pethema) Trials. *Leuk Lymphoma*. 1991;5 Suppl 1:89-91.
 39. CLL Trialists' Collaborative Group. Chemo-

- therapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(10):861-8.
40. Gabús R. Factores pronósticos en la leucemia linfocítica crónica y su impacto clínico. *Hematología [Internet]*. 2016; 20:[128 - 39 pp.].
 41. Gooden CE, Jones P, Bates R, Shallenberger WM, Surti U, Swerdlow SH, et al. CD49d shows superior performance characteristics for flow cytometric prognostic testing in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1):129-35.
 42. Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018;8(10):93.
 43. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910-6.
 44. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4473-9.
 45. Amin NA, Malek SN. Gene mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2016;43(2):215-21.
 46. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood.* 2019;133(11):1205-16.
 47. Rossi D, Gerber B, Stüssi G. Predictive and prognostic biomarkers in the era of new targeted therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(7):1548-60.
 48. Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, Zent CS, Jelinek DF, Reinalda MS, et al. Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2010;116(20):4777-87.
 49. Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:158-67.
 50. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of adl: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama.* 1963;185:914-9.
 51. Lawton MP, Moss M, Fulcomer M, Kleban MH. A research and service oriented multilevel assessment instrument. *J Gerontol.* 1982;37(1):91-9.
 52. Rawstron AC, Böttcher S, Letestu R, Villamor N, Fazi C, Katsios H, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia.* 2013;27(1):142-9.
 53. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992;41(3):237-48.
 54. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-51.
 55. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA.* 2004;291(20):2441-7.
 56. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
 57. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993;11(3):570-9.
 58. Egle A, Steurer M, Melchardt T, Weiss L,

- Gassner FJ, Zaborsky N, et al. Fludarabine and rituximab with escalating doses of lenalidomide followed by lenalidomide/rituximab maintenance in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the REVLIRIT CLL-5 AGMT phase I/II study. *Ann Hematol.* 2018;97(10):1825-39.
59. Abrisqueta P, Villamor N, Terol MJ, González-Barca E, González M, Ferrà C, et al. Rituximab maintenance after first-line therapy with rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) for chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2013;122(24):3951-9.
60. Appleby N, O'Brien D, Quinn FM, Smyth L, Kelly J, Parker I, et al. Risk adjusted therapy in chronic lymphocytic leukemia: a phase II cancer trials Ireland (CTRIAL-IE [ICORG 07-01]) study of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab therapy evaluating response adapted, abbreviated frontline therapy with FCR in non-del(17p) CLL. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(6):1338-47.
61. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3209-16.
62. Kay NE, Geyer SM, Call TG, Shanafelt TD, Zent CS, Jelinek DF, et al. Combination chemoinmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2007;109(2):405-11.
63. Short NJ, Keating MJ, Wierda WG, Faderl S, Ferrajoli A, Estrov Z, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and multiple-dose rituximab as frontline therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2015;121(21):3869-76.
64. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Burger J, Ferrajoli A, Jain N, et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood.* 2014;123(24):3727-32.
65. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016;127(3):303-9.
66. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology.* 2018;19(1):65-75.
67. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SM, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2971-9.
68. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3758-65.
69. Santacruz R, Villamor N, Aymerich M, Martínez-Trillos A, López C, Navarro A, et al. The prognostic impact of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia requiring first-line therapy. *Haematologica.* 2014;99(5):873-80.
70. Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2095-103.
71. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free

- and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8.
72. Wierda WG, Rawstron A, Cymbalista F, Badoix X, Rossi D, Brown JR, et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. *Leukemia*. 2021.
 73. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21(1):12-7.
 74. Dreger P, Montserrat E, (EBMT) ESfBaMT, (ERIC) ERloC. Where does allogeneic stem cell transplantation fit in the treatment of chronic lymphocytic leukemia? *Curr Hematol Malig Rep*. 2015;10(1):59-64.
 75. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124(26):3841-9.
 76. Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(5):460-73.
 77. Schwarzbich MA, McClanahan F, Gribben J. Allogeneic Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia in the Age of Novel Treatment Strategies. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(6):526-33, 40.
 78. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. 2008.
 79. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz A, Miethk, Muñoz O, Guerrero R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano-Versión completa final. Fundación Santa Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud. 2014:1-312.
 80. Grupo PRISMA. Traducción: Urrutia. G BX. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis - Editorial Elsevier 2012 [Available from: <http://www.elsevier.es/es/revistas/medicina-clinica-2/declaracion-prisma-una-propuesta-mejorar-publicacion-revisiones-13155658-articulo-especial-2010>.
 81. EndNote. Version 2019. 2019.
 82. AGREE, Next, Steps, Consortium. The AGREE II Instrument [Electronic version]. Consultado en marzo de 2014, de <http://www.agreetrust.org>. 2009.
 83. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica, Adopción Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia. Guía metodológica en Internet. . 1 ed. Bogotá2017.
 84. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 52016.
 85. Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225-34.
 86. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from: Available from guidelinedevelopment.org/handbook.
 87. Yepes-Nuñez JJ, Li S-A, Guyatt G, Jack SM, Brozek JL, Beyene J, et al. Development of the summary of findings table for network meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2019;115:1-13.
 88. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C 2020
 89. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recom-

- mendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35.
90. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-25.
 91. Alexander PE, Brito JP, Neumann I, Gionfriddo MR, Bero L, Djulbegovic B, et al. World Health Organization strong recommendations based on low-quality evidence (study quality) are frequent and often inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol.* 2016;72:98-106.
 92. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013. Available from: guidelinedevelopment.org/handbook.
 93. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787-98.
 94. Ahn IE, Farooqui MZ, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood.* 2018;131(21):2357-66.
 95. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208-15.
 96. Delgado J, Baumann T, Ghita G, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia therapy: beyond chemoimmunotherapy. *Current pharmaceutical design.* 2012;18(23):3356-62.
 97. Tadmor T, McLaughlin P, Polliack A. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cytoxan and rituximab regimen: to use, not to use, or give it as "FCR-LITE"? *Leukemia & lymphoma.* 2014;55(4):733-4.
 98. Shah N, Tam C, Seymour JF, Rule S. How applicable is fludarabine, cyclophosphamide and rituximab to the elderly? *Leukemia & lymphoma.* 2015;56(6):1599-610.
 99. Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(6):1643-50.
 100. Fischer K, Al-Sawaf O, Fink AM, Dixon M, Bahlo J, Warburton S, et al. Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2017;129(19):2702-5.
 101. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):768-78.
 102. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(23):2225-36.
 103. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(26):2517-28.
 104. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(25):2425-37.
 105. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2010;376(9747):1164-74.
 106. Woyach J, Ruppert A, Heerema N, Zhao W,

- Booth A, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(26):2517.
107. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MR, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(4):346-57.
 108. Zhou Y, Tang G, Medeiros LJ, McDonnell TJ, Keating MJ, Wierda WG, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Mod Pathol*. 2012;25(2):237-45.
 109. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4079-88.
 110. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):80-7.
 111. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796-805.
 112. Ahn IE, Jerussi T, Farooqui M, Tian X, Wiestner A, Gea-Banacloche J. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib. *Blood*. 2016;128(15):1940-3.
 113. Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, Wiedemann BC, Butman JA, Schmitz R, et al. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Cell*. 2017;31(6):833-43.e5.
 114. Sun C, Tian X, Lee YS, Gunti S, Lipsky A, Herman SE, et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood*. 2015;126(19):2213-9.
 115. Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, et al. Economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of oral targeted therapies in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(2):166.
 116. Lachaine J, Beauchemin C, Guinan K, Thebault P, Aw A, Banerji V, et al. Impact of Oral Targeted Therapy on the Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. *Current Oncology*. 2021;28(1):332-45.
 117. Barnes JI, Divi V, Begaye A, Wong R, Coutre S, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of ibrutinib as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in older adults without deletion 17p. *Blood Advances*. 2018;2(15):1946-56.
 118. Patel KK, Isufi I, Kothari S, Davidoff AJ, Gross CP, Huntington SF. Cost-effectiveness of first-line vs third-line ibrutinib in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;136(17):1946-55.
 119. Shanafelt TD, Borah BJ, Finnes HD, Chaffee KG, Ding W, Leis JF, et al. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels. *Journal of Oncology Practice*. 2015;11(3):252-8.
 120. U.S. Food and Drug Administration. FULL PRESCRIBING INFORMATION: IMBRUVICA 2018 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210563s000lbl.pdf].
 121. U.S. Food and Drug Administration. FULL PRESCRIBING INFORMATION: IMBRUVICA 2020 [Available from: <https://www.imbruvica.com/files/prescribing-information.pdf>].
 122. Hardy-Abeloos C, Pinotti R, Gabilove J. Ibrutinib dose modifications in the management of CLL. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):66.

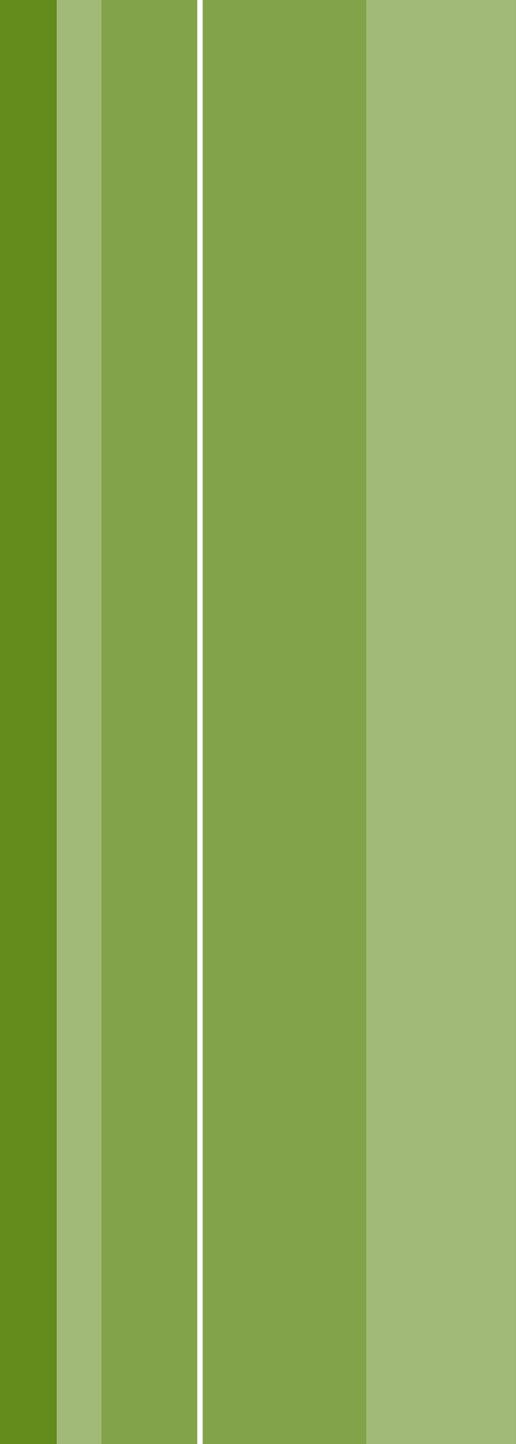
123. GAZYVA Dosing and Administration Guide 2018 [Available from: <https://www.gazyva.com/content/dam/gene/gazyva/PDFs/HCP/flfl/GAZYVA-dosing-administrationguide.pdf>].
124. FULL PRESCRIBING INFORMATION: VEN-CLEXTA [cited 2021. Available from: <https://www.rxabbvie.com/pdf/venclexta.pdf>].
125. Wierda WG, Tambaro FP. How I manage CLL with venetoclax-based treatments. *Blood*. 2020;135(17):1421-7.
126. Sharman JP, Banerji V, Fogliatto LM, Herishanu Y, Munir T, Walewska R, et al. ELEVA-TE TN: Phase 3 study of acalabrutinib combined with obinutuzumab (O) or alone vs o plus chlorambucil (Clb) in patients (Pts) with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2019;134(Supplement_1):31-.
127. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(12):1101-10.
128. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink A-M, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(9):1188-200.
129. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506.
130. Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL, Grever MR, Lozanski G, Lucas DM, et al. Select high-risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia: justification for risk-adapted therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):437-43.
131. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(4):975-80.
132. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Peterson BL, Gribben JG, Morrison VA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1349-55.
133. Davids MS, Chatterjee A, Ravelo A, Shapouri S, Manzoor BS, Sail K, et al. Cost-effectiveness of a 12-month fixed duration of venetoclax in combination with obinutuzumab in first-line chronic lymphocytic Leukemia in the United States. *Blood*. 2019;134(suppl 1):4741.
134. Woyach JA. Treatment-naïve CLL: lessons from phase 2 and phase 3 clinical trials. *Blood*. 2019;134(21):1796-801.
135. Sengar M, Jain H, Rajendra A, Rengaraj K, Thorat J. Frontline Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia: Changing Treatment Paradigm. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2020;15(3):168-76.
136. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(5):432-43.
137. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):928-42.
138. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, Franklin J, Zhang C, Maurer C, et al. Long term fo-

- low-up data and health-related quality of life in frontline therapy of fit patients treated with FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *HemaSphere*. 2020;4(1).
139. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, Stella-Holowiecka B, Konopka L, Ceglarek B, et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: A phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 study). *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1863-9.
 140. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(10):1011-9.
 141. Waweru C, Kaur S, Sharma S, Mishra N. Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(9):1-15.
 142. Müller D, Fischer K, Kaiser P, Eichhorst B, Walshe R, Reiser M, et al. Cost-effectiveness of rituximab in addition to fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*. 2016;57(5):1130-9.
 143. Casado LF, García Marco JA, Gilsanz F, González M, Ríos E, Serna Jdl, et al. Evaluación económica de rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en comparación con fludarabina y ciclofosfamida en el tratamiento de la leucemia linfática crónica. *Gaceta Sanitaria*. 2011;25:274-81.
 144. Casak SJ, Lemery SJ, Shen YL, Rothmann MD, Khandelwal A, Zhao H, et al. U.S. Food and drug administration approval: rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist*. 2011;16(1):97-104.
 145. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-91.
 146. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic Leukemia in the era of new agents. *Hematology*. 2016;2016(1):149-55.
 147. Eichhorst B, Hallek M, Goede V. Management of unfit elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;58(2018):7-13.
 148. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: Extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103(9):1502-10.
 149. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;385(9980):1873-83.
 150. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):43-56.
 151. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10232):1278-91.
 152. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan AAA, Furman RR, et al. First re-

- sults of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):7500-.
153. Becker U, Briggs AH, Moreno SG, Ray JA, Ngo P, Samanta K. Cost-Effectiveness Model for Chemoimmunotherapy Options in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Value in Health*. 2016;19(4):374-82.
 154. Soini E, Hautala A, Poikonen E, Becker U, Kytälä M, Martikainen J. Cost-effectiveness of First-line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable. *Clinical Therapeutics*. 2016;38(4):889-904.e14.
 155. Mistry H, Nduka C, Connock M, Colquitt J, Mantopoulos T, Loveman E, et al. Venetoclax for Treating Chronic Lymphocytic Leukaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(4):399-406.
 156. National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia Guidance | NICE2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487>].
 157. Harkins RA, Patel SP, Flowers CR. Cost-effectiveness of New Targeted Agents in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer J*. 2019;25(6):418-27.
 158. FULL PRESCRIBING INFORMATION: CALQUENCE 2017 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/210259s000lbl.pdf].
 159. Molica S. Venetoclax: a real game changer in treatment of chronic lymphocytic leukemia. *International Journal of Hematologic Oncology*. 2020;9(4):IJH31-IJH.
 160. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(suppl_5):v78-v84.
 161. Gribben JG, O'Brien S. Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(5):544.
 162. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33.
 163. Chen P-H, Ho C-L, Lin C, Wu Y-Y, Huang T-C, Tu Y-K, et al. Treatment outcomes of novel targeted agents in relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(5):737.
 164. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(26):3209-16.
 165. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):213-23.
 166. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(11):997-1007.
 167. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;JCO. 19.03355.
 168. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(12):1107-20.

169. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanana N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874-9.
170. Landau DA, Sun C, Rosebrock D, Herman SE, Fein J, Sivina M, et al. The evolutionary landscape of chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib targeted therapy. *Nature communications*. 2017;8(1):1-12.
171. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(2):171-8.
172. Pula A, Stawiski K, Braun M, Iskierka-Jazdzewska E, Robak T. Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Leukemia & Lymphoma*. 2018;59(5):1084-94.
173. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(2):200-11.
174. Jones JA, Robak T, Brown JR, Awan FT, Badoix X, Coutre S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(3):e114-e26.
175. Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, Coiffier B, Delgado J, Egyed M, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):297-311.
176. Brown J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N, Coutre S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*. 2018;32(1):83-91.
177. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019;133(19):2031-42.
178. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(16):1391-402.
179. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(4):969-80.
180. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer medicine*. 2018;7(4):1043-55.
181. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, Nagy Z, Illés Á, Etienne G, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood*. 2018;132(23):2446-55.
182. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(16):1391-402.

- nical Oncology. 2019;34(4):269-77.
183. Elgart JF, Glancszpigel M, Kanevsky D, Godar M, Touliet V, Albaytero N. Cost-Effectiveness of Venetoclax and Rituximab Combination Therapy in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in Argentina. American Society of Hematology Washington, DC; 2019.
 184. Huntington SF, Strunz-McKendry T, Masquel AS, Shapouri S, Sail K, Durno N, et al. PCN122 Cost-effectiveness of a 24-month fixed duration of venetoclax in combination with rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in the united states [Abstract]. Value in Health. 2019;22:S78-S9.
 185. Assouline S, Buccheri V, Delmer A, Gaidano G, Trneny M, Berthillon N, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet Haematol. 2016;3(3):e128-38.
 186. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technol Assess. 2004;8(6):iii-iv, 1-72.
 187. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. Lancet. 2003;362(9391):1225-30.
 188. Murad MH. Clinical Practice Guidelines: A Primer on Development and Dissemination. Mayo Clin Proc. 2017;92(3):423-33.
 189. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. Healthcare (Basel, Switzerland). 2016;4(3):36.
 190. Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. Journal of clinical epidemiology. 2016;69:225-34.
 191. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Manual metodológico de Participación y Deliberación Colombia2014 [Available from: <https://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual%20Participacion.pdf>].
 192. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano Colombia2014 [Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documentos%20compartidos/Guia_Metodologica_Web.pdf].



Guía de Práctica Clínica

para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - **ACHO**
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - **FUCS**

