



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA A
IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Noviembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Peralta Aguilar - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez – Médica Oncóloga – Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI - ESSALUD
5. Jessica Beltrán Puerta – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD
6. Daniel del Carpio Jayo – Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de nilotinib para el tratamiento de leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a imatinib y dasatinib sin mutación T315I y ECOG 0-2. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 070-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
EA	Eventos adversos
EAs	Eventos adversos serios
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
MA	Meta – Análisis
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
LMC	Leucemia mieloide crónica
LMC-FC	Fase crónica de la Leucemia mieloide crónica
LMC-FA	Fase acelerada de la Leucemia mieloide crónica
LMC-CB	Crisis blástica de la Leucemia mieloide crónica
Ph (+)	Mutación del cromosoma Filadelfia
PICO	Población, intervención, comparación, desenlaces
RS	Revisión Sistemática
RCyC	Respuesta citogenética completa
RCyM	Respuesta citogenética mayor
RCyP	Respuesta citogenética parcial
RHC	Respuesta hematológica complete
RMM	Respuesta molecular mayor
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de eventos



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

- SLF Sobrevida libre de falla
- SLP Sobrevida libre de progresión a LMC-FA o LMC-CB
- SMC Scottish Medicines Consortium



CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
I. RESUMEN EJECUTIVO	6
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	13
III. METODOLOGIA	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
IV. RESULTADOS.....	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	17
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	17
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS	18
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	19
iv. ENSAYOS OBSERVACIONALES	20
V. DISCUSIÓN	23
VI. CONCLUSIONES.....	25
VII. RECOMENDACIONES	26
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO	30



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La leucemia mieloide crónica es una enfermedad mieloproliferativa crónica que se caracteriza por la proliferación de granulocitos en sangre y médula ósea. Más del 90% de los casos se debe a la traslocación de los cromosomas 9 y 22 debido a la mutación del cromosoma Filadelfia. Esta traslocación genera la fusión de los genes BCR-ABL, que a su vez codifica una proteína activa llamada tirosina quinasa. La tirosina quinasa desregula la actividad quinasa intracelular produciendo a una proliferación celular incontrolada. Las personas con leucemia mieloide crónica, sin la mutación Filadelfia, tienen otros mecanismos de traslocación, pero resultan en la misma fusión de genes y, por tanto, en la codificación de la proteína tirosina quinasa.
- Sin un manejo terapéutico apropiado, la leucemia mieloide crónica tiene una sobrevida media de 4 años. Actualmente el tratamiento de la leucemia mieloide crónica es con inhibidores de tirosina quinasa. El imatinib es un inhibidor de primera generación, que en el 60% de los pacientes presenta buena respuesta, logrando mejorar el pronóstico y sobrevida de la LMC. Sin embargo, aproximadamente el 40% de los pacientes desarrolla resistencia por la presencia de mutaciones o intolerancia a este medicamento. Dasatinib y nilotinib son inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación, que permiten obtener resultados aún en casos de resistencia a imatinib. Nilotinib, cuenta con evidencia y está recomendado para primera y segunda línea de tratamiento para leucemia mieloide crónica. Además, en cuanto a la seguridad, tiene menor frecuencia de eventos adversos, en comparación con imatinib.
- De acuerdo a las recomendaciones internacionales, los pacientes que fallan a dos inhibidores de tirosina quinasa, deben ser tratados con un trasplante alogénico de médula ósea o usar otro inhibidor de tirosina quinasa. Sin embargo, el trasplante no es posible en la mayoría de los casos por que está reservado para pacientes menores de 65 años y que cuenten con un donante compatible.
- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo por objetivo la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de nilotinib como tercera línea de tratamiento de la LMC-FC, en pacientes resistentes y/o intolerantes a imatinib y dasatinib, sin mutación T315I y ECOG 0-2. Fueron incluidos un total de 6 publicaciones científicas (1 guía de práctica clínica, 1 revisión sistemática, 1 ensayo clínico y 3 ensayos observacionales).
- A pesar que la evidencia es de baja calidad dado que no existen estudios clínicos aleatorizados fase III del uso de nilotinib como tercera línea de



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

tratamiento de LCM, los ECAs fase II y estudios observacionales encontrados muestran que nilotinib podría ser una alternativa eficaz como tercera línea. Además, existe plausibilidad biológica, pues los patrones de resistencia y de efectos adversos son diferentes para nilotinib, dasatinib e imatinib, excepto por la mutación T315I.



- Nilotinib puede ser considerado como una adecuada alternativa para el tratamiento de tercera línea, luego de haber recibido tratamiento con dos inhibidores de tirosina quinasa y haber mostrado resistencia o intolerancia a estos, aunque la respuesta podría no ser duradera. Ello teniendo en cuenta, además, que actualmente no se cuenta con más alternativas de tratamiento, pues los inhibidores de tirosina quinasa indicados para tratamiento de tercera línea no se encuentran en el mercado, y el trasplante no está indicado para todos los casos



Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de nilotinib como alternativa de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a imatinib y dasatinib sin mutación T315I y ECOG 0-2. El periodo de vigencia de este dictamen es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo..



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de nilotinib para el manejo de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica resistente o intolerante a imatinib y a dasatinib sin mutación T315I y ECOG 0-2. Así, el médico hematólogo José Luis Untama Flores del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, la médico hematóloga Cecilia Arteta Altamirano del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y la médico hematóloga Rosario Javier Navarro del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO:

Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

P	Pacientes adultos con leucemia mieloide crónica que presenten "Resistencia y/o intolerancia" a imatinib y "resistencia y/o intolerancia" a dasatinib, con mutación T315I ausente.
I	Uso de agente Inhibidor de tirosina quinasa: Nilotinib, en dosis 400mg dos veces al día.
C	Observación, otros inhibidores tirosina quinasa
O	Respuesta hematológica, respuesta citogenética, respuesta molecular, progresión de enfermedad (a fase acelerada o crisis blástica), sobrevida global.

Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

P	Pacientes adultos de ambos géneros con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que muestran pancitopenia a Imatinib y Dasatinib.
I	Nilotinib, 200mg VO BIV
C	Dasatinib 100mg VO BID Imatinib 400mg/día VO
O	Las tasas de respuesta molecular mayor (RMM) fueron más altas para nilotinib 300mg BID (77%) y nilotinib 400mb BID (77%) Con nilotinib: sobrevida libre de eventos a 6 años 97%; sobrevida global 92% Nilotinib se asoció con un menor riesgo de mielodepresión (RR=0.27; IC del 95%: 0.99 a 0.82; p=0.021) RRR=0.73%

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2**

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

P	Paciente mujer de 51 años con diagnóstico de leucemia mieloide en fase crónica, con falla terapéutica a imatinib y dasatinib, sin mutación TK 315I.
I	Nilotinib 400mg BID
C	Sin comparador
O	Remisión hematológica, citogenética y molecular, sobrevida libre de progresión



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con la médico hematóloga Aimee Torres Argandoña del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con resistencia/intolerancia a imatinib y a dasatinib, sin mutación T315I y ECOG 0-2*
I	Nilotinib
C	Mejor terapia de soporte o continuación de dasatinib
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva (citogenética y molecular) Calidad de vida Eventos adversos



* Se priorizó información de la fase crónica de la LMC, dado que en ese acápite se menciona que el ECOG debe ser de 0-2.

B. ASPECTOS GENERALES

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa, que se caracteriza por la proliferación de granulocitos en sangre y médula ósea. Más del 90% de los casos se debe a la traslocación recíproca de los cromosomas 9 y 22 [t (9; 22)] debido a la mutación del cromosoma Filadelfia (Ph+). Esta traslocación genera la fusión de una región del gen BCR del cromosoma 22 en la banda q11 y del gen ABL1 localizado en el cromosoma 9 en la banda q34. El producto de la fusión BDR-ABL1 es una proteína activa llamada tirosina quinasa. Esta proteína lleva a una proliferación celular incontrolada. Las personas con leucemia mieloide crónica, sin la mutación

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

Filadelfia, tienen otros mecanismos de traslocación, pero resultan en la misma fusión de genes y la codificación de la proteína tirosina quinasa (1).

La leucemia mieloide crónica tiene tres fases: la fase crónica (LMC-FC), la fase acelerada (LMC-FA) y la fase de crisis blástica (LMC-CB). Cada fase tiene distintas características clínicas y pronóstico. Durante la fase crónica los síntomas son usualmente leves e inespecíficos, incluyendo fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna, anemia, entre otras. En esta etapa, la enfermedad es generalmente diagnosticada incidentalmente durante algún examen de laboratorio de rutina. En caso la LMC-FC no reciba tratamiento, la enfermedad puede progresar a LMC-FA en un lapso de tres a cinco años, donde la evolución es más rápida y existe mayor proliferación celular en la sangre y médula ósea. Finalmente, la LMC-CB se caracteriza por un rápido aumento de células inmaduras llamadas blastos, que reemplazan a las células normales en el hueso y órganos afectados, y generalmente es de mal pronóstico (1).

A nivel global, se estima una incidencia de LMC de 0.4 por 100 000 a 1.75 por 100 000 personas (2). En Estados Unidos, se estima que a lo largo del 2016 se diagnosticarán 8220 casos nuevos de LMC, y que 1070 personas fallecerán por esta misma enfermedad (3). La incidencia de LCM es más frecuente en varones (proporción hombre: mujer de 1.7:1.2) y se incrementa con la edad, siendo la edad promedio de diagnóstico de 57 a 60 años en Europa y 67 años en Estados Unidos (2). En el Perú, de acuerdo al Registro de Cáncer de Lima Metropolitana del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del 2004, la LMC es una de las cinco neoplasias más frecuentes, especialmente en varones, representando la sexta causa de muerte por cáncer (4.5% del total de defunciones en el año 2004) (4). De acuerdo a la Dirección General de Epidemiología (DGE), la Vigilancia Epidemiológica de Cáncer registró un total de 5561 neoplasias hematológicas y que anualmente mueren 1350 por leucemia, es decir 4-5 defunciones por cada 100 000 personas (estas cifras incluyen las leucemias en niños, adolescentes y adultos) (5). Además, las leucemias representan gran carga de enfermedad para nuestro país, con 51 835 años de vida saludable perdidos (AVISA) (6).

Por otro lado, la DGE plantea que el tratamiento de las leucemias, le representan al Estado un gasto importante, según el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) en el período entre 2012 y abril 2014 se ha financiado el diagnóstico y el tratamiento de 2429 casos de leucemia por un monto de 27 millones de soles, y 10 casos de trasplante alogénico por un monto cercano a 12 millones de soles (5).

La LMC sin tratamiento tiene una sobrevivencia media de 4 años, sin embargo, con la introducción de los inhibidores de tirosina quinasa (ITKs), se ha logrado un cambio en la historia natural de la enfermedad. Los resultados del tratamiento con ITKs se miden a través de las tasas de respuesta citogenética completa (RCyC), respuesta

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

citogenética mayor (RCyM), respuesta hematológica completa (RHC) y respuesta molecular mayor (RMM), que son marcadores subrogados de corto y mediano plazo. La efectividad a largo plazo, se mide en términos de sobrevida libre de progresión (SLP) y de sobrevida global (OS). Estos indicadores de resultados y de efectividad deben ser monitoreados y correctamente interpretados a fin de brindar a los pacientes el mejor tratamiento posible.

El imatinib, un ITK selectivo de BCR-ABL, fue aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea para pacientes con LMC con los resultados del estudio IRIS (7). El estudio IRIS, comparó la eficacia de imatinib versus interferón en pacientes nuevos con LMC. Mostró que la respuesta citogenética mayor (RCyM) fue de 85.2% para los pacientes tratados con imatinib en comparación con un 22.1% en los pacientes tratados con interferón ($p < 0.001$). En cuanto a la respuesta citogenética completa (RCyC) fue de 73.8% en los pacientes tratados con imatinib, en comparación con 8.5% en los pacientes que recibieron interferón. Además, el imatinib fue mejor tolerado que el esquema con interferón. En el seguimiento de 3 a 6 años, los pacientes en tratamiento con imatinib mostraron una sobrevida libre de progresión entre 83% a 94% y una sobrevida global de 83% a 97% (8,9).

Sin embargo, se ha reportado la aparición de resistencia a imatinib, que puede ser primaria (i.e. refractario desde el inicio del tratamiento, con incapacidad de alcanzar cualquier nivel de respuesta) o puede ser adquirida (i.e. desarrollado durante el tratamiento, después de haber alcanzado respuesta, y que no es atribuible a la suspensión de medicamentos). De acuerdo a los estudios clínicos, aproximadamente el 20% de los individuos pueden desarrollar resistencia primaria a imatinib y otro 20% puede luego desarrollar resistencia durante el tratamiento. Asimismo, hay dos mecanismos de resistencia, dependientes o independientes de BCR-ABL. En las mutaciones dependientes de BCR/ABL, existe la sustitución de aminoácidos en el dominio quinasa de la proteína BCR/ABL siendo este el mecanismo más frecuente de resistencia a ITKs (10).

En ese sentido, se desarrollaron inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación como dasatinib y nilotinib, que son eficaces, aún para las mutaciones que inducen resistencia a imatinib. Dasatinib, es un ITK potente, inhibidor de las quinasas ABL1 y SRC. Esta indicado como tratamiento de primera y segunda línea pues es eficaz contra las mutaciones resistentes a imatinib, excepto para la mutación T315I. En el estudio DASISION (11), se comparó dasatinib con imatinib como tratamiento de primera línea para pacientes con LMC, y se demostró que dasatinib producía una RCC de 77% comparada con 66% en pacientes tratados con imatinib a los 12 meses de seguimiento. Además, el tiempo para alcanzar respuesta, es menor con dasatinib frente a imatinib. En cuanto a la progresión a la LMC-FA y a la LMC-CB, no hubo diferencia entre ambas drogas. Basados en los resultados del estudio DASISION, la FDA aprobó el uso de dasatinib como primera línea de tratamiento para pacientes con

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

LMC-FC. Asimismo, luego de una serie de estudios (12,13) se demostró la eficacia de dasatinib para pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, por lo que también fue aprobado como tratamiento de segunda línea para pacientes con LMC. En cuanto a la seguridad, generalmente es bien tolerado. Los eventos adversos, reportados incluyen citopenias que son manejables con modificación de dosis, inhibición de la agregación plaquetaria reversible, prolongación del QT, efusión pleural (29%) e hipertensión pulmonar aunque es rara (1,14).

Nilotinib, es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de BCR-ABL1, que cuenta con evidencia de eficacia y seguridad para primera (15) y segunda línea de tratamiento de LMC, para pacientes resistentes o intolerantes a imatinib (16). En un seguimiento de 4 años, las tasas de OS fueron de 94.3% para nilotinib 300mg, 96.7% para nilotinib 400mg y 93.3% para imatinib; y las tasas de SLP fueron de 92.7% para nilotinib 300mg, 96.3% para nilotinib 400mg y 92% para imatinib. En cuanto a la seguridad, se ha reportado neutropenia y trombocitopenia en 29%; elevación de lipasa en 17%; de bilirrubina en 8%; hipofosfatemia en 16% e hiperglicemia en 12% de los pacientes en LMC-FC. Asimismo, puede haber prolongación del QT y un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares incluyendo enfermedad arterial periférica oclusiva.

Sin embargo, de acuerdo a un estudio, aproximadamente el 52% de los pacientes es resistente o intolerante a dos ITKs (i.e. que ha fracasado a tratamiento con imatinib y con un ITK de segunda generación)(17). En este escenario de tercera línea de tratamiento, de acuerdo a recomendaciones internacionales, está indicado el trasplante alogénico de médula ósea, recibir tratamiento con omacetaxina o tratamiento con otro ITK. Sin embargo, el trasplante no es posible en muchos casos por su elevado riesgo de morbilidad, por lo que está indicado para pacientes menores de 65 años, con mayor probabilidad de respuesta y que además cuenten con un donante compatible. De acuerdo las guías internacionales, la mejor alternativa es el uso de bosutinib, ponatinib, u omacetaxina, sin embargo, no se encuentran disponibles en el mercado peruano. Por otro lado, algunos recomiendan el uso de otro ITKs de segunda generación (i.e. dasatinib o nilotinib) que no se hayan utilizado previamente (18).

En el petitorio de EsSalud, se encuentran disponibles los ITKs imatinib y dasatinib, como primera y segunda línea de tratamiento. Por ello, ante un escenario de tercera línea, ya sea por intolerancia o resistencia a imatinib y dasatinib, los pacientes cuentan con la opción del trasplante alogénico y la de utilizar otro ITK como el nilotinib. Es más, el nilotinib es un inhibidor altamente selectivo de BCR-ABL, con diferente patrón de selectividad y farmacocinética que el dasatinib e imatinib. De esta manera, en el presente dictamen se incluye la búsqueda realizada, sintetizada y evaluada con respecto al uso de nilotinib para el tratamiento de la LMC resistente o intolerante a imatinib y dasatinib.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

El nilotinib (Tasigna®, Novartis; C₂₈H₂₂F₃N₇O), es un inhibidor de tirosina quinasa, derivado del imatinib. El nilotinib se une y estabiliza la conformación inactiva del dominio quinasa de la proteína Abl. (19). De acuerdo a los estudios, inhibe 32 formas mutantes de BCR-ABL que son resistentes a imatinib. Las concentraciones séricas máximas de nilotinib se alcanzan 3 horas después de la administración por vía oral.

Actualmente, tiene autorización comercial de la FDA para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de LMC, Ph (+), de novo y en los que presentan resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib en la fase crónica de la enfermedad o para en la fase acelerada de la enfermedad. No se ha probado eficacia para pacientes en la fase de crisis blástica. La dosis recomendada es de nilotinib 300mg vía oral, bid, para pacientes nuevos, y 400mg vía oral bid para pacientes resistentes o intolerantes a tratamiento previo (20).

Asimismo, cuenta con autorización comercial de la EMA para pacientes adultos, con diagnóstico nuevo de LMC-FC y para pacientes adultos con LMC-FC o LMC-FA, resistentes o intolerantes a tratamiento con imatinib (ref).

En cuanto a la seguridad, el nilotinib se asocia a trombocitopenia y neutropenia en grado 3-4 (29%), anemia, dolor de cabeza, náusea, estreñimiento, diarrea, rash, prurito, fatiga, incremento de los niveles de lipasa (17%) y bilirrubina en sangre (8%) en grado 3-4, hipofosfatemia (16%) e hiperglicemia (12%). Puede producir prolongación del QT por lo que está contraindicado en personas con hipocalcemia, hipomagnesemia o síndrome de QT largo.(1,21)

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo nilotinib. Asimismo, el producto farmacéutico nilotinib ha sido adquirido previamente en el EsSalud al precio de 119.04 soles por unidad tal como se detalla a continuación (Tabla N° 01):

Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo Nilotinib 200 mg– DIGEMID

Registro sanitario	Marca	Composición	Forma Farmacéutica	Precio Mínimo
E23080	TASIGNA	Por cápsula: clorhidrato de nilotinib monohidrato 220.6 mg	Cápsula	<ul style="list-style-type: none"> • S/ 119.04 soles por unidad¹ • S/ 14 284.8 soles por mes de tratamiento²

¹ Fuente: CEABE- ESSALUD. Año 2015

² Calculado considerando la dosis 400 mg bid

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de nilotinib para el tratamiento de leucemia mieloide crónica en pacientes resistentes/intolerantes a imatinib y dasatinib. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

((("Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh]) OR ("Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase"[Mesh] OR "Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase"[Mesh] OR "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"[Mesh] OR "Blast Crisis"[Mesh])) AND "4-methyl-N-(3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl)amino)benzamide" [Supplementary Concept]) OR ((nilotinib) OR Tasigna) OR AMN107)) AND imatinib-resistant AND third-line

Adicionalmente, se incluyeron los tipos de publicación considerados dentro de los criterios de elegibilidad de los estudios: clinical trial, clinical trial (como tipo de publicación), systematic review, review (como tipo de publicación), meta-analysis y meta-analysis (como tipo de publicación). la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio.

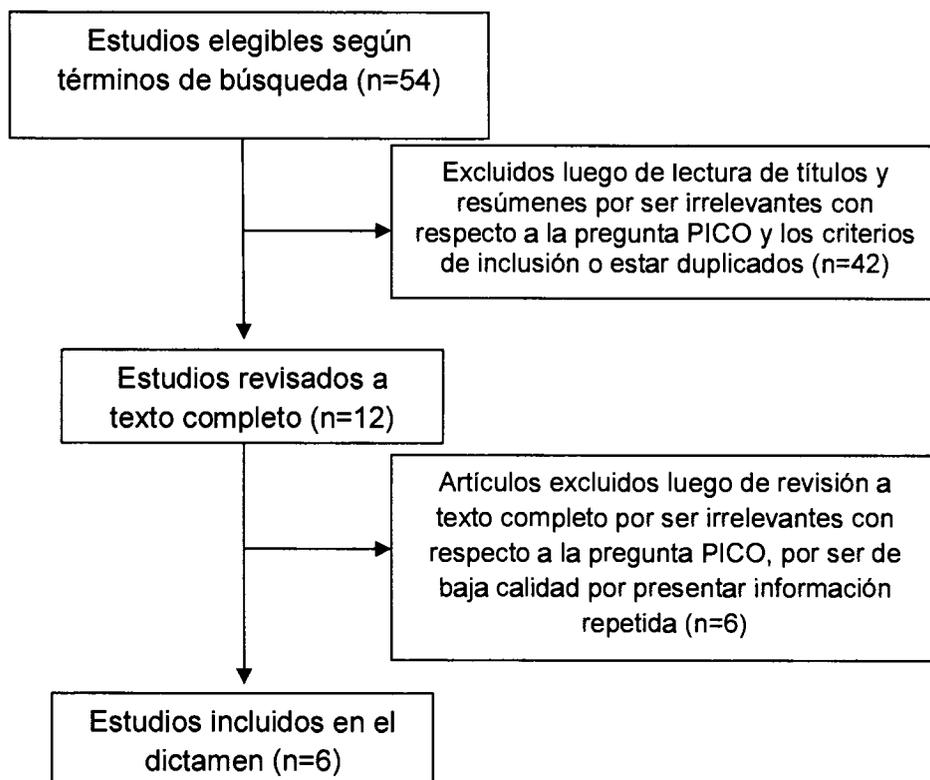
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada, cuando no se encontraron ECA de fase III, se seleccionaron los ECA fase II. Asimismo, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de las RS y/o MA encontrados para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos identificados en dichas RS. Para el presente dictamen, al no encontrarse amplia información que responda a la pregunta PICO, se tuvo que incluir además estudios observacionales.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de nilotinib para el tratamiento de leucemia mieloide crónica en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib/dasatinib. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

Guías Clínicas (GPC): Se identificaron las guías realizadas por la European LuekemiaNet (ENL) (18), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)(1) y la European Society for Medical Oncology (ESMO) (22). De estas, solo se describe la guía de la ENL. No se incluyó la guía de la NCCN, ni la de la ESMO porque no responden a la pregunta PICO, en caso que los pacientes sean resistentes o intolerantes a dos o más ITKs recomiendan omacetaxina, trasplante alogénico u otros ITKs que no se encuentran disponibles en el mercado nacional.

Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis (RS): Se identificaron cinco revisiones, de las cuales solo se detallan las dos (23,24) más recientes y de mayor calidad.

Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS): Se identificó la evaluación realizada por The National Institute for Health and Care Excellence (NICE, por sus siglas en inglés), en el 2012, pero no se utilizó para la elaboración de este documento porque no responde a la pregunta PICO pues no evalúa nilotinib como tercera línea.

Ensayos Clínicos (EC): Según la revisión realizada en la literatura se identificó un ensayo clínico (25).

Ensayos Observacionales: Se identificaron tres estudios observacionales (26–28).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Recomendaciones de la Red Europea de leucemia para el manejo de la leucemia mieloide crónica (European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013) (18)

Estas recomendaciones fueron realizadas por la Red Europea de leucemia (European LeukemiaNet), que es una red de investigación constituida por un panel de expertos de Europa, América y Asia-Pacífico. La elaboración de estas recomendaciones fue financiada por la Unión Europea.

Para el desarrollo de estas recomendaciones se elaboraron las preguntas, las cuales fueron analizadas y respondidas por los miembros del panel. Se realizaron cuatro reuniones internacionales, donde se discutieron las opiniones discordantes hasta llegar a un consenso. Adicionalmente, los representantes de los fabricantes (i.e. Novartis y Bristol-Myers Squibb) fueron invitados a exponer los resultados actualizados de los estudios ENESTd y DASISION, sin participar luego de las discusiones. Asimismo, el panel revisó críticamente las publicaciones más relevantes identificadas en PubMed hasta febrero del 2013.

En cuanto a nilotinib y dasatinib, el panel de expertos refiere que se pueden usar en dosis estándar o en dosis máxima como tercera línea de tratamiento, en pacientes resistentes o intolerantes a tratamiento con dos ITKs previos. El panel de expertos también refirió que los criterios para rotar a otro ITK incluyen la presencia y tipo de mutaciones, los eventos adversos del medicamento, el nivel de toxicidad con el ITK previo, y las comorbilidades del paciente.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

Las recomendaciones de la ENL corresponder a un consenso de panel de expertos, teniendo por tanto limitaciones metodológicas. Las recomendaciones del consenso de expertos de la ENL responden a la pregunta PICO del presente dictamen, pues, en primer lugar, considera el uso de nilotinib para pacientes que han fracasado o que no toleran tratamiento previo con dos ITKs previos, aunque con evidencia de baja calidad, y en segundo lugar, hace algunas precisiones sobre las condiciones a tener en cuenta para la rotación a otro ITK.



ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. (2012). Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. J Blood Med.51–76 (23)

Ferdinand et al (23), realizaron una revisión de la efectividad, seguridad y calidad de vida de las líneas de tratamiento para LMC-FC, LMC-FA y LMC-CB.

La eficacia fue evaluada por la duración de la respuesta, tiempo a la respuesta, respuestas molecular y citogenética, sobrevida global, sobrevida libre de eventos, tiempo hasta fracaso, tiempo hasta progresión a LMC-FA y LMC-CB y calidad de vida.

En cuanto a los estudios incluidos, para la tercera línea de tratamiento, se identificaron tres estudios no aleatorizados. En los estudios incluidos, los ITKs investigados fueron bosutinib, nilotinib, y dasatinib. En el estudio fase II de Giles et al (25), a los 12 meses de seguimiento el 24% de los pacientes con LMC-FC que recibieron tratamiento con nilotinib alcanzaron RCyC y a los 18 meses la tasa estimada de SLP fue de 59% y la tasa de OS fue de 86%. Ibrahim et al (27), encontró que luego de 21.5 meses de seguimiento los pacientes con LMC-FC tratados con nilotinib alcanzaban un RCyC de 34.6% y una RMM de 19.2%. Asimismo, encontraron que a los 30 meses de seguimiento la sobrevida libre de eventos fue de 45.7% y la OS fue de 46.7%. Los autores encontraron que el hecho de haber alcanzado RCyC anteriormente era predictor del éxito de la tercera línea de tratamiento así como de la sobrevida (27). El último estudio incluido fue de Garg et al (26), encontró que los pacientes tratados con nilotinib como tercera línea de tratamiento alcanzaron una RCyC de 11% y una RMM de 33%, y el tiempo de sobrevida libre de eventos fue en promedio de 20 meses.

La revisión sistemática concluyó que los ITKs son eficaces como tercera línea de tratamiento en términos de RCyC y RMM, por lo menos en un grupo de pacientes que previamente había alcanzado RCyC en primera o segunda línea de tratamiento. Cabe resaltar que uno de los estudios incluidos encontró que la respuesta no es duradera (26).

Esta revisión responde directamente a la pregunta PICO, y comprende estudios que serán descritos con mayor detalle en la sección de estudios clínicos de este dictamen.



iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim D-W, Bhatia R, Bosly A, et al. (2010). *Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy*. *Leukemia*. Jul; 24(7):1299–301. (25)

Giles et al (25), realizaron un estudio fase II, con el objetivo de evaluar la eficacia de nilotinib en pacientes con LMC, Ph (+) luego de fallar a tratamiento con imatinib y dasatinib. El estudio enroló pacientes con LMC-FC (n=37) y con LMC-FA (n=17), que habían fracasado previamente o no toleraron el tratamiento con imatinib y dasatinib, y a todos se les administró nilotinib.

Los resultados del tratamiento para los pacientes con LMC-FC se midieron a través de la RCyM (definida como RCyC y RCyP con 0% a < 35% de células Ph (+) respectivamente). Asimismo, los desenlaces secundarios medidos fueron tiempo hasta progresión, tiempo hasta el fracaso al tratamiento y OS. En cuanto a las características basales de los pacientes con LMC-FC, el 57% era resistente a imatinib y el 67% había discontinuado dasatinib por intolerancia, incluyendo eventos adversos como mielo supresión, inflamación serosa, infiltrados pulmonares y neumonía.

Después de 12 meses de seguimiento, ningún paciente en LMC-FA y 24% de los pacientes en FC alcanzaron RCyC. Las tasas de RHC y RCyM, fueron de 79% y 43% respectivamente, 9% alcanzó RCyC. La media de la duración de RCyM fue de 18 meses (rango de 3-23). A los 18 meses, la tasa estimada de pacientes libres de progresión fue de 59% y la tasa estimada de sobrevida fue de 86%. Por otro lado, a los 12 meses de seguimiento, del total de pacientes con LMC-FC, el 44% (n=15) discontinuó tratamiento con nilotinib (11 por progresión de la enfermedad y 4 por eventos adversos).

En cuanto a la seguridad, se reportaron eventos adversos no hematológicos como rash 28%), náuseas (15%), prurito (15%), cefalea (13%), y fatiga (10%); eventos hematológicos grado 3 ó 4 como neutropenia (23%), trombocitopenia (28%); otros eventos como hiperfosfatemia (13%), elevación de la bilirrubina (8%), elevación de la lipasa (25%) hipokalemia (5%), hiperglicemia (13%), hipermagnesemia (11%), hipocalcemia (10%); y eventos cardiacos como arritmia (3 pacientes), insuficiencia cardiaca (1 paciente) e isquemia del miocardio (2 pacientes).

El estudio concluye que algunos pacientes con LMC resistentes o intolerantes al tratamiento con imatinib y dasatinib, podrían beneficiarse con el uso de nilotinib en cuanto a tasa y duración de respuesta. Los autores recalcan que fracasar a dasatinib o nilotinib como segunda línea de tratamiento, no impide que el paciente pueda presentar respuesta al alternar uno de estos ITKs como tercera línea de tratamiento.

Este estudio responde directamente a nuestra pregunta PICO, sin embargo, la calidad de la evidencia es baja al ser un estudio fase II, de un solo brazo, con tamaño de muestra pequeño (<40 pacientes en el brazo de interés para este dictamen), en donde no se analizan por separado los pacientes con LMC-FC y LMC-FA, y un tiempo de seguimiento corto (hasta 18 meses).

iv. ENSAYOS OBSERVACIONALES

Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintás-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, et al. (2009) *The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up*. Blood. Nov 12; 114 (20):4361–8. (26)

Garg et al (26), realizaron un estudio observacional con el objetivo de reportar las tasas de respuesta a largo plazo al usar un ITK de segunda generación, luego de haber fracasado a tratamiento previo con imatinib y con otro ITK de segunda generación.

Se reportaron los resultados de 48 pacientes con diagnóstico de LCM tratados con tres ITKs, de ellos, 34 pacientes fueron tratados con dasatinib después de fracasar a imatinib/nilotinib y 14 pacientes fueron tratados con nilotinib después de haber fracasado a imatinib/dasatinib, desde setiembre del 2004 hasta julio del 2008.

Los resultados se midieron en relación a la RHC, RCyC, RCyM (respuesta citogenética mayor definida como RCyC o RCyP), RCyM (respuesta citogenética menor definida como de 36-95% Ph+), y RCyP (respuesta citogenética parcial definida como 1-35% Ph+). Asimismo, se evaluó la sobrevida libre de eventos (SLE) definida como pérdida de respuesta hematológica, citogenética, progresión a una siguiente fase o muerte desde el inicio del tratamiento con el ITK como tercera línea hasta la); sobrevida libre de falla (SLF) definida como el desarrollo de algún evento, pérdida de la RCyC o suspensión de tratamiento y toxicidad; y sobrevida global (SG).

En cuanto a los pacientes que requirieron tercera línea de tratamiento, 25 pacientes se encontraban en LMC-FC, 10 LMC-FA, y 13 en LMC-CB. La mejor respuesta a ITK de tercera línea en FC fue de 5 pacientes con RMM, 3 con RCyC, 2 con RCyP, 3 con RCyM, 6 con RHC, y 6 sin respuesta. La mediana de la duración de RCyC fue de 16 meses, donde sólo tres pacientes con LMC-FC tuvieron una RCyC por más de 12 meses (uno de ellos recibió nilotinib, dos recibieron dasatinib). La mediana de SLF fue de 20 meses para pacientes con LMC-FC. Ningún paciente tuvo que discontinuar nilotinib por EA.

Este estudio concluye que el uso de ITK de segunda generación después de haber fallado dos ITKs puede generar respuesta, aunque no siempre de larga duración y que esta podría deberse a la aparición de mutaciones. Los autores consideran que la

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

estrategia de usar ITK de segunda generación como tercera línea de tratamiento, resulta en una ganancia mínima, ya que solo se logra retrasar el tiempo hasta la falla en una mediana de 20 meses para los pacientes con LMC-FC. Por lo tanto, los autores no consideran esta estrategia como una alternativa a largo plazo.

Este estudio observacional, responde a nuestra pregunta PICO sin embargo presenta algunas limitaciones importantes como un tamaño de muestra pequeño (n=14, en el brazo de nilotinib), y los desenlaces de eficacia se midieron sin diferenciar a los pacientes que recibían nilotinib de los que recibían dasatinib como tercera línea de tratamiento. Sin embargo, cabe resaltar que el período total de seguimiento de los pacientes es mayor que en otros estudios, por lo que nos da una mejor idea de la duración de la respuesta.

Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydlo R, Khorashad JS, et al. (2010) *Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy*. Blood. Dec 16; 116(25):5497–500 (27)

Ibrahim et al (27), realizaron un estudio observacional en pacientes que habían fracasado a imatinib y a un segundo inhibidor de tirosina quinasa, pero que aún se encuentran en LMC-FC. En el estudio, se buscó identificar los factores pronósticos de respuesta en tercera línea de tratamiento. Con ello, los autores esperaban identificar quienes son los pacientes que se beneficiarían con un inhibidor de tirosina quinasa de tercera línea.

Se evaluaron 26 pacientes con LMC en fase crónica, durante tres años, que fueron tratados con dasatinib o con nilotinib después de haber fallado a imatinib. Se excluyeron a los pacientes que presentaron mutación T315I. El tiempo promedio de seguimiento después de iniciar tratamiento en tercera línea fue de 21.5 meses (6 a 46.5 meses). Los desenlaces de eficacia se midieron en relación a la RHC, RCyC, RCyM y RMM, así como OS, SLP y sobrevida libre de eventos.

Durante el tiempo de seguimiento, el 50% alcanzó MCyR, el 34.6% alcanzó CCyR y el 19.2% alcanzó MMR. Los resultados de análisis multivariado que se realizó para identificar los factores que predecían las respuestas citogenéticas a la tercera línea de tratamiento, mostraron tienen mayor probabilidad de alcanzar respuesta citogenética en tercera línea de tratamiento, aquellos que alcanzaron respuesta citogenética en primera línea (RR 5.6; p 0.03) y segunda línea de tratamiento (RR 11.8; p 0.006). Estos fueron los únicos factores predictores de respuesta citogenética.

Este estudio observacional, responde a nuestra pregunta PICO sin embargo presenta algunas limitaciones importantes como un tamaño de muestra pequeño (n=26), los desenlaces de eficacia se midieron sin diferenciar a los pacientes que recibían nilotinib

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

de los que recibían dasatinib como tercera línea de tratamiento. Sin embargo, cabe resaltar que este estudio muestra un análisis multivariado que demostró la importancia de la respuesta citogenética en tratamientos de primera y segunda línea para el éxito de la tercera línea de tratamiento.



Ribeiro BF, Miranda ECM, Albuquerque DM de, Delamain MT, Oliveira-Duarte G, Almeida MH, et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who fails to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors- a single center experience (28)



Rebeiro et al (28), realizaron un estudio observacional, con el objetivo de evaluar la respuesta de un tercer ITK en pacientes con LMC, que habían fallado previamente a imatinib y dasatinib/nilotinib.

Se siguieron 25 pacientes, de los cuales 16 fueron rotados a nilotinib habiendo fallado previamente a imatinib y dasatinib, desde julio 2008 a diciembre 2014.



Los resultados se midieron en relación a la respuesta citogenética, hematológica y molecular. Asimismo, se evaluó la SLE definida como la sobrevida sin pérdida de RHC, RCyC, RMM, progresión de la enfermedad, muerte o suspensión del ITK por cualquier causa. La SLP se definió como la sobrevida sin progresar a LMC-FA y LMC-CB, y la sobrevida global.

Del total de pacientes, 89% alcanzó RHC, 13% alcanzó RCyC, y 24% alcanzó RMM. La tasa de sobrevida global a los 5 años fue de 86%, de SLP fue de 54% y la SLE fue de 22% ($p < 0.0001$).



En los pacientes con LMC-FC, el 56% perdió RHC en una mediana de 23 meses. Además, el 22% de los pacientes mostró beneficios a largo plazo con la administración de un tercer ITK. Los autores concluyeron que el tratamiento de tercera línea con un ITK no fue de larga duración.

Este estudio observacional, que responde a nuestra pregunta PICO, y fue realizado en Brasil, un país de Latino América. El estudio tiene similares limitaciones, como pequeño tamaño de muestra; los desenlaces de eficacia se midieron sin diferenciar a los pacientes que recibían nilotinib de los que recibían dasatinib como tercera línea de tratamiento, y demostró que la duración de la respuesta no es sostenible en el tiempo.

V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra una descripción y análisis de la evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de nilotinib como tercera línea de tratamiento de la LMC-FC, en pacientes resistentes y/o intolerantes a imatinib y dasatinib, sin mutación T315I y ECOG 0-2. Los resultados corresponden a una GPC; una RS, un ensayo clínico de fase II, y tres estudios prospectivos.

No existen estudios clínicos aleatorizados fase III del uso de nilotinib como tercera línea de tratamiento de LCM. Giles et al, realizaron un estudio fase II, donde se encontró que nilotinib es eficaz como tercera línea de tratamiento. En estudios observacionales, Ibrahim et al, Ribeiro et al y Garg et al, encontraron que, aunque había respuesta en algunos pacientes, esta no era duradera. Así, en el estudio de Garg, sólo un paciente que recibió nilotinib mantuvo RCyC por más de 12 meses. Además, Ibrahim et al, refieren que el haber alcanzado una RCyC previo en primera y segunda línea con tratamiento con ITK parece ser un predictor el éxito en el tratamiento de tercera línea con otro ITK.

A pesar de que la calidad de la información es baja, cabe resaltar que los pacientes con LMC-FC que requieren tercera línea de tratamiento, se encuentran ante un escenario complejo porque cuentan con limitadas opciones de tratamiento. El trasplante alogénico es una opción solo para pacientes selectos y existe disponibilidad limitada de los ITKs de segunda y tercera generación. Ante este escenario, el tratamiento con nilotinib como tercera línea de tratamiento es una opción válida.

En cuanto a la plausibilidad biológica, el nilotinib podría ser una terapia subsecuente a imatinib y dasatinib, porque tienen diferente perfil de seguridad, farmacocinética y de selectividad de mutaciones. Sin embargo, Bauer et al (29), en un estudio in vitro, realizaron simulaciones para entender los patrones de resistencia después de segunda y tercera línea de tratamiento, comparando las secuencias imatinib-nilotinib-dasatinib con imatinib-dasatinib-nilotinib. Este estudio encontró que nilotinib como tercera línea no superó la resistencia previa a imatinib-dasatinib. Asimismo, Soverini et al (30), siguieron a 95 pacientes con resistencia a imatinib durante su tratamiento con dasatinib o nilotinib como segunda o tercera línea de tratamiento, encontrando que el 83% de los casos recaían después de una respuesta inicial y que esto estaba asociado a la aparición de nuevas mutaciones. Sin embargo, encontraron que las mutaciones entre dasatinib y nilotinib no se sobreponían entre sí, excepto por la mutación T315I. Los pacientes que ya tenían mutaciones, tenían mayor riesgo de recaída comparado a los que no las tenían. Por ello, la decisión de tercera línea de tratamiento debería basarse en un análisis mutacional (31).

Hochhaus et al (32), considera que los médicos tratantes deben hacer una evaluación del perfil de mutación BCR-ABL1 y de la historia clínica del paciente para tomar la

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

mejor decisión sobre el tratamiento a elegir. Son pocas las mutaciones que disminuyen la respuesta en los tres casos a la vez, por lo que se recomienda escoger el ITK de segunda línea que haya mostrado actividad con la mutación específica identificada. Además, el riesgo beneficio del trasplante alogénico de médula ósea se debe comparar con los resultados a largo plazo del tratamiento ITK en pacientes elegibles para este procedimiento.

Por otro lado, los ITKs de segunda y tercera generación representan alternativas eficaces, pero poco accesibles en términos económicos para países de bajos ingresos. Adicionalmente, el uso de las drogas que tratan las enfermedades pero que no las curan, tienen un impacto económico importante en el sistema de salud. Por ello, el trasplante alogénico temprano debería considerarse en el manejo de pacientes antes de que la LMC-FC progrese (33).

La evidencia concluye que nilotinib es una adecuada alternativa como tratamiento de tercera línea, luego de haber recibido tratamiento con dos inhibidores de tirosina quinasa y haber mostrado resistencia o intolerancia a estos, aunque la respuesta podría no ser duradera. La calidad de la información es limitada, sin embargo, no se cuenta con más alternativas de tratamiento, pues los inhibidores de tirosina quinasa indicados para tratamiento de tercera línea no se encuentran en el mercado, y el trasplante no está indicado para todos los casos. Por lo expuesto, el Instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación –IETSI aprueba, el uso de nilotinib para el tratamiento de leucemia mieloide crónica resistente o intolerante a imatinib y a dasatinib.



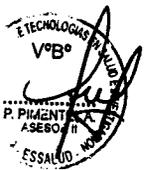
VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo por objetivo la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de nilotinib como tercera línea de tratamiento de la LMC-FC, en pacientes resistentes y/o intolerantes a imatinib y dasatinib, sin mutación T315I y ECOG 0-2. Fueron incluidos un total de 6 publicaciones científicas (1 guía de práctica clínica, 1 revisión sistemática, 1 ensayo clínico y 3 ensayos observacionales).

- A pesar que la evidencia es de baja calidad dado que no existen estudios clínicos aleatorizados fase III del uso de nilotinib como tercera línea de tratamiento de LCM, los ECAs fase II y estudios observacionales encontrados muestran que nilotinib podría ser una alternativa eficaz como tercera línea. Además, existe plausibilidad biológica, pues los patrones de resistencia y de efectos adversos son diferentes para nilotinib, dasatinib e imatinib, excepto por la mutación T315I.

Nilotinib puede ser considerado como una adecuada alternativa para el tratamiento de tercera línea, luego de haber recibido tratamiento con dos inhibidores de tirosina quinasa y haber mostrado resistencia o intolerancia a estos, aunque la respuesta podría no ser duradera. Ello teniendo en cuenta, además, que actualmente no se cuenta con más alternativas de tratamiento, pues los inhibidores de tirosina quinasa indicados para tratamiento de tercera línea no se encuentran en el mercado, y el trasplante no está indicado para todos los casos

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de nilotinib como alternativa de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a imatinib y dasatinib sin mutación T315I y ECOG 0-2. El periodo de vigencia de este dictamen es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que luego de usado el tratamiento con nilotinib el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI

Desenlaces clínicos a reportar por paciente

1. A los tres meses:
 - a. Pruebas hematológicas y citogenéticas
 - b. Estudio molecular
 - c. Perfil lipídico y glucosa en ayunas
2. A los seis meses:
 - a. Pruebas hematológicas y citogenéticas
 - b. Estudio molecular
3. A los doce meses:
 - a. Pruebas hematológicas y citogenética.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

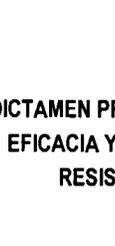
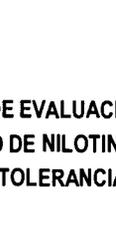
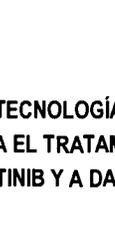
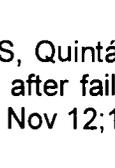
1. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. "NCCN Guidelines Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2016". Estados Unidos: [Internet]. 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf
2. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. 2015 Apr;94 Suppl 2:S241-247.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Feb;66(1):7-30.
4. Navarro Cabrera J, Carracedo Gonzáles C, Samanez Figari C, Vargas Castro O, Arteta Altamirano C, Garrido Lecca de la Piedra S, et al. Uso de recursos sanitarios para tratar la leucemia mieloide crónica en Perú. *Acta Médica Peru*. 2010 Jan;27(1):53-61.
5. La carga de las leucemias en el Peru- Boletín Epidemiológico. DGE, 2014 [Internet]. [cited 2016 Oct 11]. Available from: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2014/32.pdf>
6. Dirección General de Epidemiología. Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos 2012 [Internet]. Lima- Perú: MINSA; 2014. Available from: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Cargaenfermedad2012.pdf>
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):994-1004.
8. Cervantes F, López-Garrido P, Montero M-I, Jonte F, Martínez J, Hernández-Boluda J-C, et al. Early intervention during imatinib therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: a study of the Spanish PETHEMA group. *Haematologica*. 2010 Aug;95(8):1317-24.
9. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Jul 10;26(20):3358-63.
10. SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA. Leucemia mieloide crónica [Internet]. 2012. Available from: http://sah.org.ar/docs/203-230.4.SAH_GUIA2012_LeucemiaCronica.pdf
11. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2260-70.
12. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008 Jun;22(6):1200-6.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

13. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2303–9.
14. Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to dasatinib. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Jul;16(4):351–6.
15. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2251–9.
16. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013 Jan;27(1):107–12.
17. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G, Ibrahim AR, Szydlo R, Bua M, et al. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2012 Feb 23;119(8):1838–43.
18. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):872–84.
19. Pubchem. Nilotinib | C28H22F3N7O - PubChem [Internet]. [cited 2016 Nov 9]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nilotinib>
20. Tassigna (nilotinib) Capsules Label - 022068s004s005lbl.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 9]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022068s004s005lbl.pdf
21. National Institute for Health and Care Excellence. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta241?unlid=9215112692016111211711>
22. Baccarani M, Pileri S, Steegmann J-L, Muller M, Soverini S, Dreyling M, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct 1;23(suppl 7):vii72–vii77.
23. Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *J Blood Med*. 2012;3:51–76.
24. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, Huang H, McGarry LJ, Lustgarten S, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res*. 2015 Jan;39(1):58–64.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2

- 
25. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim D-W, Bhatia R, Bosly A, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*. 2010 Jul;24(7):1299–301.
- 
26. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintás-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009 Nov 12;114(20):4361–8.
27. Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydlo R, Khorashad JS, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*. 2010 Dec 16;116(25):5497–500.
- 
28. Ribeiro BF, Miranda ECM, Albuquerque DM de, Delamain MT, Oliveira-Duarte G, Almeida MH, et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors--a single center experience. *Clin Sao Paulo Braz*. 2015 Aug;70(8):550–5.
29. Bauer RC, Sängler J, Peschel C, Duyster J, von Bubnoff N. Sequential inhibitor therapy in CML: in vitro simulation elucidates the pattern of resistance mutations after second- and third-line treatment. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Jun 1;19(11):2962–72.
- 
30. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009 Sep 3;114(10):2168–71.
- 
31. Kujak C, Kolesar JM. Treatment of chronic myelogenous leukemia. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2016 Feb 1;73(3):113–20.
32. Hochhaus A, Ernst T, Eigendorff E, La Rosée P. Causes of resistance and treatment choices of second- and third-line treatment in chronic myelogenous leukemia patients. *Ann Hematol*. 2015 Apr;94 Suppl 2:S133-140.
33. Gómez-Almaguer D, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Ruiz-Argüelles GJ. The treatment of CML at an environment with limited resources. *Hematol Amst Neth*. 2016 May 24;1–7.

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2**

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir Nilotinib, debe de cumplir con los siguientes criterios clínicos los cuales deben estar acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico:

 <p>Diagnostico o condición de salud</p>	<p>Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, Ph (+) sin mutación T315I, fase crónica, resistentes y/o intolerantes a imatinib y a dasatinib.</p>
 <p>Grupo etario</p>	<p>Pacientes adultos, mayores de 18 años.</p>
 <p>Tiempo máximo que el CFT puede autorizar el uso del medicamento</p>	<p>Doce meses, sujeto a resultados de evaluación de respuesta para valorar continuidad de uso.</p>
 <p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente con LMC – Fase Crónica - Sin mutación T315I
 <p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</p>	<p>Estudios que se requieren al diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historia clínica, incluyendo examen físico que determine el tamaño del bazo por palpación (cm por debajo del reborde costal) - Hemograma completo - Perfil bioquímico (incluyendo perfil lipídico y glucosa basal) - EKG (Nilotinib produce prolongación del QT) - Citogenética: presencia de traslocación 9;22 (cromosoma Filadelfia) - Estudio molecular por PCR cualitativo para evaluar presencia de gen de fusión BCR/ABL - Documentar resistencia/intolerancia a imatinib y a dasatinib. <p>Sólo para Fase crónica: sangre periférica (leucocitosis neutrofílica con precursores mieloides, blastos 1 -3 %, eosinofilia, basofilia, plaquetas normales o aumentadas), médula ósea compatible con síndrome mieloproliferativo crónico con blastos y promielocitos <10%.</p>

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 070-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NILOTINIB PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN MUTACIÓN T315I Y ECOG 0-2



Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016

A los tres meses:

- Pruebas hematológicas y citogenéticas
- Estudio molecular
- Perfil lipídico y glucosa en ayunas

A los seis meses:

- Pruebas hematológicas y citogenéticas
- Estudio molecular

A los doce meses:

- Pruebas hematológicas y citogenética.

