



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 037-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL NILOTINIB COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA, SIN MUTACIÓN T315I, CON RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB O DASATINIB

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 17 de diciembre del 2021



Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección De Control Del Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Fradis Gil Olivares

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib. Lima, diciembre de 2021.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe



Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	7
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	8
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	13
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	13
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	14
X.	DISCUSIÓN	14
XI.	CONCLUSIONES	15

Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I.RESUMEN EJECUTIVO

- La incidencia de pacientes con leucemia mieloide crónica llega a representar el 15%-20% de las leucemias, de las cuales la mayoría inicia un tratamiento de primera línea (imatinib o dasatinib). Sin embargo, un porcentaje de ellos generan intolerancia o resistencia, teniendo que iniciar TKI de nueva generación. Actualmente a nivel institucional se cuenta con 07 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que reciben tratamiento con nilotinib. El nilotinib es un inhibidor de la actividad de la tirosina quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL. Actúa en las líneas celulares como en las células leucémicas primarias “cromosoma Filadelfia positivo”. Se utiliza en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con intolerancia a un tratamiento previo.
- Se realizó una búsqueda sistemática y dirigida de las principales bases de datos encontrándose 02 ETS, 05 GPC y 01 RS y 02 estudios primarios sobre el tema. Las 05 GPC encontradas incluyen el uso de un TKI de segunda generación como parte de una segunda línea de tratamiento en pacientes LMC-FC que sean resistentes a imatinib en primera línea, éstas GPC revisadas también mencionan que el uso de nilotinib debe plantearse en casos específicos donde los pacientes hayan recibido una terapia de primera línea con imatinib a la cual sean intolerantes o resistentes y que de manera individual podrían tener factores de riesgo para que sean más propensos a desarrollar eventos adversos o intolerancia/resistencia a dasatinib. Las 02 ETS encontradas avalan el uso de nilotinib en pacientes con LMC-FC que reporten intolerancia o resistencia a imatinib o dasatinib, de estas ETS corresponden a una realizada a nivel nacional y otra realizada en un país latinoamericano con contextos similares a Perú. La RS y los estudios primarios reportados han concluido que nilotinib ha presentado desenlaces favorables y EA infrecuentes en el manejo de la LMC-FC. Sin embargo, los estudios incluidos en la RS y los estudios primarios eran de un solo brazo. Ello establece ciertas limitaciones en la evidencia encontrada.
- El medicamento cuenta con aprobación por FDA, EMA y DIGEMID. Además, se encuentra disponible en Perú y también a nivel institucional. Con respecto al tema de costos el medicamento cuesta 147.60 soles.
- Si bien la mejor evidencia científica disponible es limitada; sin embargo, se ha reportado tanto en las ETS, GPC, RS y en los estudios primarios recomendaciones a favor, desenlaces favorables y eventos adversos manejables de nilotinib en terapia de segunda línea. Por lo cual, el panel aprueba el uso de nilotinib en pacientes con LMC-FC que sean resistentes o intolerantes a imatinib en primera línea.

Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento de las funciones como UFETS; del inciso e “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, realizamos esta revisión rápida sobre la eficacia y seguridad de del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	NILOTINIB COMO TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA
Indicación específica:	Paciente adulto con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib
Población	07 pacientes al año ^a

- (a) Los casos presentados hasta la fecha ascienden a 18 pudiendo encontrarse nuevos casos en base a la proyección realizada por el departamento de oncología médica.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib ¿Cuál es la eficacia y seguridad de nilotinib comparado con el tratamiento médico estándar?

P	pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib
I	Nilotinib
C	Dasatinib u otro TKI
O	Supervivencia global Supervivencia libre de progresión

Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	Calidad de vida Eventos Adversos Tasas de respuesta
--	---

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Medline (A través de pubmed) y CENTRAL (Cochrane)

Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta la actualidad

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda sin restricciones en el idioma y año. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta setiembre de 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PubMed	(((((((Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive[MeSH Terms]) OR ("Leukemia, Chronic Myeloid"[Title/Abstract])) OR ("Granulocytic Leukemia, Chronic"[Title/Abstract])) OR (Chronic Granulocytic Leukemias[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Myeloid, Philadelphia Positive[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Ph1-Positive Myelogenous[Title/Abstract])) OR (Myeloid Leukemia, Ph1-Positive[Title/Abstract])) OR	1357 Seleccionados: 03 RS, 02 ECA

Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	(Leukemia, Chronic Myelogenous[Title/Abstract]) AND (((nilotinib[Supplementary Concept] OR (AMN107[Title/Abstract]) OR (Tasigna[Title/Abstract]) OR (nilotinib[Title/Abstract]))	
Cochrane	Nilotinib and "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"	46 ECA Seleccionados: 0

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad hematooncológica que afecta a las células madre hematopoyéticas. Su característica es la presencia del cromosoma Ph, que resulta de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22) (q34;q11)], generando la yuxtaposición de los genes BCR y ABL1 incrementando la proteína oncogénica tirosin kinasa, alterando las vías de proliferación y supervivencia. Según el punto de ruptura de los genes BCR y ABL1, se generan distintos rearrreglos (b2a2 o b3a2, e1a2 y e19a2), dando lugar a proteínas de distintos pesos moleculares (P210, P190, P230).

El diagnóstico mayormente es en asintomáticos. Se puede identificar un hemograma con desviación izquierda con aumento de toda la línea celular. El examen de preferencia es el aspirado de medula ósea, biopsia de hueso, estudios citogenéticos, la cual permite evaluar cromosomas adicionales anormales. Además, se recomienda al menos una prueba de PCR cualitativa para BCR-ABL1 para confirmar que está presente una transcripción típica.

Este conocimiento ha permitido el desarrollo de tratamientos blanco-moleculares como ITK, logrando una ventaja significativa en la sobrevida de estos pacientes, dada la gran efectividad en la inactivación de la proteína oncogénica. La introducción del imatinib, generó un cambio en el seguimiento de la LMC. Por otro lado, se han desarrollado nuevas formulaciones dentro de los ITKs como dasatinib, nilotinib, ponatinib y bosutinib*. La evolución de las técnicas genéticas y moleculares también permitió mejorar el monitoreo de esta enfermedad.

El nilotinib es un inhibidor de la actividad de la tirosina quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL. Actúa en las líneas celulares como en las células leucémicas primarias "cromosoma Filadelfia positivo". Se utiliza en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con intolerancia a un tratamiento previo.

Por ello, el presente informe busca evaluar la eficacia y seguridad de nilotinib en pacientes con leucemia mieloide crónica que hayan progresado a imatinib así como analizar los costos y disponibilidad a nivel nacional.

Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- RECOMENDACIONES EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA O DOCUMENTOS INSTITUCIONALES.

Entre las principales guías de práctica clínica, tenemos las siguientes:

- **Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Myeloid Leukemia, NCCN:** La GPC recomienda el uso de nilotinib como parte de las opciones terapéuticas de segunda línea de tratamiento debido a sus resultados favorables en respuesta citogénica molecular, respuesta citogénica completa, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Categoría 2A. ¹
- **(Breast Cancer), European Society of Medical Oncology:** Nilotinib y dasatinib han sido aprobados para su uso en leucemia mieloide crónica en fase crónica, como opciones de segunda línea después de una terapia previa que incluía imatinib. El tratamiento de segunda línea con nilotinib, dasatinib o bosutinib puede producir altas tasas de respuesta en pacientes que tienen una respuesta inadecuada al imatinib. ²
- **Recomendaciones de la European Leukemianet para el manejo de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC):** Se recomienda que aquellos pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que hayan sido intolerantes a una primera línea de tratamiento con imatinib. ³
- **Canadian Consensus Group on the Management of Chronic Myelogenous Leukemia. Chronic Myeloid Leukemia. 2020:** Se recomienda un TKI de segunda generación (nilotinib, dasatinib o bosutinib) para pacientes con resistencia / intolerancia al imatinib, o que no logran alguno de los hitos del tratamiento mientras toman imatinib. La presencia de mutaciones específicas anulará otras consideraciones al determinar el agente óptimo a emplear. ⁴
- **British Society for Haematology. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. 2020:** En la

¹ NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Myeloid Leukemia. 2021

² ESMO. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020.

³ 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;122:872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.

⁴ Laneville P, Barnett MJ, Bélanger R, Couban S, Forrest DL, Roy DC, Lipton JH. Recommendations of the canadian consensus group on the management of chronic myeloid leukemia. Curr Oncol. 2006 Dec;13(6):201-21. PMID: 22792021; PMCID: PMC3394607.

Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

guía de práctica clínica se menciona que aquellos pacientes que hayan teniendo intolerancia a una primera línea de TKi, se debe considerar la interrupción temporal del medicamento basado en el sitio del tratamiento/ disminución de dosis si se muestra respuesta óptima.

6.2.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS O INFORMES SIMILARES.

- **“Evaluación del tratamiento para Leucemia Mieloide Crónica con inhibidores de tirosin kinasa: Once años de experiencia de cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos. Uruguay. 2019:** La normativa del fondo nacional de recursos cubre el tratamiento de la leucemia mieloide crónica en primera línea con imatinib y las opciones frente a intolerancia o falla de tratamiento son el cambio a Dasatinib o Nilotinib, ambos IsTK de segunda generación. Además, en este informe se menciona que la elección por uno u otro queda a criterio del médico tratante, quien además es el encargado de enviar de forma periódica informes de respuesta al tratamiento. El estudio citogenético se solicita al inicio del tratamiento y luego cada 6 meses hasta su negativización, para luego continuar con la determinación cuantitativa de BCR –ABL (molecular).⁵
- **“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. IETSI. Perú. 2016”:** El informe de ETS incluyó 01 GPC, 01 RS, 01 ECA y 03 observacionales. Se menciona que 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. Por ello, el Instituto de 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 0-2⁶

6.3.- ESTUDIOS PRIMARIOS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicadas desde el inicio de los tiempos; de las cuales al buscar las revisiones sistemáticas/metaanálisis se incluyó un manuscrito:

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA
-------------------------------	----------------------------	--

⁵ Evaluación del tratamiento para Leucemia Mieloide Crónica con inhibidores de tirosin kinasa: Once años de experiencia de cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos. Uruguay. 2019

⁶ Eficacia y seguridad de nilotinib para el tratamiento de leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a Imatinib y a Dasatinib. IETSI. Perú. 2016

<p>Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib</p>	<p>Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021</p>	
<p>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</p>	<p>Elaboración: 2021</p>	<p>Versión: V.01</p>

<p>Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. J Blood Med. 2012 ⁷</p>	<p>El estudio buscó comparar cualitativamente la eficacia clínica, la seguridad y el efecto sobre la calidad de vida de los inhibidores de la tirosina quinasa para el tratamiento de pacientes con LMC crónica, acelerada o en fase blástica. Se encontró que a los 06 meses la respuesta citogenética completa (RCC) y la respuesta citogenética mayor (RCM) fueron 31% and 48%, respectivamente. A los 12 meses la supervivencia global (SG) fue de 95%. Los eventos adversos (EA ¾) (Dolor de cabeza, diarrea) se presentaron en un 3%. Los EA leves (Nauseas, prurito, fatiga) se presentaron en 28%-19%. Con respecto a RCC (24 meses) se encontró que 41% (intolerante) y 51% (resistente). La mediana del tiempo de RCC fue de 3.2 meses. Los autores concluyen que Nilotinib, dasatinib y bosutinib son opciones de tratamiento valiosas para el subgrupo significativo de pacientes que son intolerantes o resistentes al tratamiento con imatinib.</p>	<p>ALTA</p>
<p>Cortes JE, Lipton JH, Miller CB, Busque L, Akard LP, Pinilla-Ibarz J, Keir C, Warsi G, Lin FP, Mauro MJ. Evaluating the Impact of a Switch to Nilotinib on Imatinib-Related Chronic Low-Grade Adverse Events in Patients With CML-CP: The ENRICH Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016 ⁸</p>	<p>El estudio Fase 2 ENRICH tuvo por objetivo evaluar si los EA no hematológicos de bajo grado crónicos relacionados con imatinib podrían mejorarse cambiando a los pacientes de imatinib a nilotinib. A los 03 meses se encontró un 84,6% de mejoría general en los eventos adversos a imatinib y en un 62.9% se resolvieron los eventos adversos en general. Se encontró con respecto a respuesta molecular mayor en un 65.4% (inicial), 76.1% (03 meses), 87.8% (12 meses). En 08 pacientes (N=52) se le discontinuo nilotinib. El cambio a nilotinib puede mitigar los EA no hematológicos crónicos de bajo grado relacionados con imatinib en pacientes con LMC-PC junto con una seguridad aceptable y el logro de respuestas moleculares.</p>	<p>-</p>

⁷ Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. J Blood Med. 2012

⁸ Cortes JE, Lipton JH, Miller CB, Busque L, Akard LP, Pinilla-Ibarz J, Keir C, Warsi G, Lin FP,

<p>Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib</p>	<p>Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021</p>	
<p>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</p>	<p>Elaboración: 2021</p>	<p>Versión: V.01</p>

<p>Kantarjian HM,., Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. 2016 ⁹</p>	<p>El objetivo fue evaluar la respuesta citogenética mayor a los 02 años de seguimiento del ensayo clínico. Se encontró que que la respuesta citogenética mayor fue de 59%, la respuesta citogenética completa fue de 44%, la respuesta molecular mayor fue de 56% y la supervivencia global fue de 87%. Se encontró EA relacionados al medicamento en un 16% (50/321). La actualización de este estudio confirma que nilotinib es una opción terapéutica eficaz y bien tolerada para pacientes con CML-CP resistente o intolerante al tratamiento con imatinib.</p>	<p>MODERADA</p>
---	--	-----------------

a. Análisis de la evidencia: Nilotinib

El estudio de Ferdinand ⁷ se enfocó en una revisión cualitativa (RS) de la efectividad clínica, seguridad y calidad de vida del tratamiento con inhibidores de la tirosin quinasa (TKI) en fase crónica, fase acelerada y fase blástica de pacientes con leucemia mieloide crónica. Se incluyeron en la RS solo ensayos clínicos aleatorizados y estudios publicados hasta setiembre 2021. Los desenlaces de eficacia fueron incluidos, pero no hubo restricción a la duración o tiempo de respuesta, tasas de respuesta (citogenética, molecular o hematológica), supervivencia global, supervivencia libre de evento, tiempo a fallo de tratamiento, tiempo a tasa de transformación y calidad de vida relacionada a la salud. Los reportes de desenlaces de seguridad incluyeron eventos adversos (todos los grados) y la incidencia de eventos adversos serios. El estudio realizó una revisión en diferentes bases de datos (Cochrane Library, OVID Medline, OVID Embase). La evaluación de calidad de los estudios se realizó siguiendo el manual de Cochrane. De Los 3248 manuscritos potencialmente relevantes se identificó 11 ensayos clínicos aleatorizados de los cuales 11 evaluaban el medicamento en primera línea y 03 en segunda línea. En el análisis de segunda línea de tratamiento se incluye al análisis de fase 2, un brazo, en donde se incluyó a 318 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que fueron intolerantes a imatinib y que recibieron nilotinib. Se reportó mejoras a los 06 meses en 31% en tasa citogenética completa y 48% en tasa citogenética mayor. A los 12 meses se encontró una supervivencia global de 95%. Los eventos adversos encontrados fueron en promedio de 28% a 19% y los más comunes fueron escozor, prurito, náuseas, fatiga y dolor de cabeza. Con respecto a los EA 3/4 fueron en menor porcentaje (3%, 2% y 2%) en los casos

Mauro MJ. Evaluating the Impact of a Switch to Nilotinib on Imatinib-Related Chronic Low-Grade Adverse Events in Patients With CML-CP: The ENRICH Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016

⁹ Kantarjian HM,., Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. 2016

Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

de escozor, dolor de cabeza y diarrea, respectivamente. Otro artículo que se menciona es el que se siguió por 24 meses a pacientes y se encontró: 44% tuvo respuesta citogenética completa. La mediana del tiempo de tasa citogenética completa fue de 3.2 meses. A los 24 meses, la estimación de supervivencia libre de progresión fue de 64%. Los TKIs de segunda generación deberían permitir la selección del tratamiento más relevante de forma individualizada, teniendo en cuenta cualquier condición de comorbilidad y estado de mutación.

El estudio de ENRICH ⁸ fue un estudio fase 2, de un brazo, etiqueta abierta, multicéntrico y exploratorio para determinar el efecto del cambio a nilotinib en el perfil de eventos adversos de pacientes con bajo grado de toxicidad asociada a imatinib. Se seleccionó a pacientes con eventos adversos grado 1 o 2 no hematológicos, los cuales recibieron 300 mg dos veces al día por 12 ciclos. El desenlace primario del estudio fue el porcentaje de pacientes con una mejoría global en eventos adversos relacionados a imatinib. De los 52 pacientes, se evidenció 210 eventos adversos relacionados a imatinib identificados al inicio de la investigación y que incluyeron 154 eventos adversos grado 1 y 56 eventos adversos grado 2. Se logró resolver el 62.9% de los eventos adversos relacionados a imatinib, 13% tuvieron mejoría y 26.2% no hubo cambios. Por otro lado, también se encontró que 51 pacientes desarrollaron algún nuevo evento adverso o empeoramiento. Se encontró una reducción de BCR-ABL1IS a 3.375 (rango de reducción de 5.13 a 0.64). No se llegaron a establecer mejoría en calidad de vida. Con respecto a estos puntos, los autores concluyen que los resultados del estudio ENRICH avalan un impacto positivo del cambio a nilotinib de algunos pacientes con eventos adversos no hematológicos crónicas relacionados a imatinib.

El estudio de Kantarjian fue un ensayo clínico de fase 02, de un brazo, de etiqueta abierta y cuyo desenlace primario fue determinar la incidencia e tasa citogenética mayor en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib, otros desenlaces evaluados fueron la incidencia de respuesta citogenética completa, respuesta hematológica completa, respuesta molecular, duración de tasa citogenética mayor y duración de respuesta citogenética completa; supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de evento, supervivencia global y perfil de seguridad de nilotinib. Incluyó pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica positivos para el cromosoma filadelfia y que tengan 18 años o más. Se incluyeron 321 pacientes (70% resistentes a imatinib y 30% intolerantes a imatinib). La edad media de los pacientes fue de 58 años. El 59% de los pacientes lograron una tasa citogenética mayor; 56% de los pacientes con resistencia a imatinib y 66% de los pacientes intolerantes a imatinib. La respuesta citogenética completa se logró en el 41% de los pacientes con resistencia a imatinib y en el 51% de los pacientes intolerantes a imatinib. La respuesta citogenética mayor se logró en una mediana de tiempo de 1.4 meses y la respuesta hematológica completa se logró en un 2.8 meses. La respuesta libre de progresión a los 24 meses fue de 64%. La supervivencia global a los 24 meses fue de 87%. A los 24 meses se observó una adecuada tolerancia a nilotinib en perfil de seguridad global. Los eventos adversos no hematológicos severos fueron infrecuentes y se presentaron como más frecuentes dolor de cabeza o diarrea. Los resultados de análisis de laboratorio anormales fueron

Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

transitorios y moderados. Por estos resultados, los autores concluyen que la actualización de este estudio confirma que el nilotinib es una opción terapéutica bien tolerable para pacientes que hayan tengan resistencia o intolerancia a una terapia con imatinib en primera línea.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Nilotinib se encuentra disponible en el mercado peruano y en nuestra institución. Además, cuenta con aprobación de DIGEMID y tiene registro sanitario vigente hasta el 2023.¹⁰

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Tecnología	Proveedor	Presentación	Costo unitario (Aprox.)
Nilotinib	Novartis	Tasigna 150mg o 200mg V.O	S/. 147.60 ¹¹

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis	Costo Unitario X Unidad	Duración de Tratamiento	Costo del Tratamiento
Nilotinib	Cáp	200 mg	Vía oral	400 mg dos veces al día	S/. 147.60	Crónico	17 712 (mes) 106 272 (06 meses)

¹⁰ <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>

¹¹ <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#!/consulta-producto>

Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

	INDICACIONES APROBADAS		
	Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) ¹²	Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés European Medicines Agency) ¹³	Dirección general de medicamentos, insumos y drogas (DIGEMID).
Nilotinib (Tasigna)	Aprobado en dosis de 300 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda en fase crónica o fase acelerada.resistentes o intolerantes a primera línea con imatinib	Tasigna es un medicamento para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica	Aprobada para su uso

X. DISCUSIÓN

En la reunión con el panel se expuso la PICO, la estrategia de búsqueda, las evidencias con respecto a la guías de práctica clínica, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y documentos relacionados. Además, los análisis comparativos de eficacia y seguridad así como los análisis de costo del medicamento para el nilotinib como opción de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que sean resistentes o intolerantes a imatinib.

¹² Denosumab. FDA Approves XGEVA denosumab. U.S. Food and Drug Administration. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf

¹³ Xgeva - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2021 May]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>

Revisión Rápida N° 037-2021. Eficacia y seguridad del nilotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica, sin mutación T315I, con resistencia o intolerancia a imatinib o dasatinib	Código: UFETS-INEN.RR N° 037-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

La participación del panel fue que la población es específica para la indicación y que ha habido estudios específicos que avalan su uso como opción terapéutica de segunda línea en pacientes intolerantes o resistentes a nilotinib. También se mencionó con respecto a los costos de otros medicamentos, los inhibidores de tirosin kinasa de segunda generación son 03 (dasatinib, nilotinib y bosutinib). De estos tres medicamentos, durante la discusión se especificó que la elección de nilotinib por encima de los otros TKI tendrá en primera lugar que valorarse en base a las características de los pacientes y los riesgos que presenten con respecto a los eventos adversos más frecuentes para el caso de dasatinib y con respecto al TKI bosutinib, buscando en el clasificador de precios de DIGEMID vemos que no hay disponibilidad de este medicamento a nivel nacional.

Por estos aspectos, el panel está a favor de que se continúe usando nilotinib como una opción terapéutica de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica que hayan sean intolerantes o resistentes a imatinib.

XI. CONCLUSIONES

- La incidencia de pacientes con leucemia mieloide crónica llega a representar el 15%-20% de las leucemias y actualmente a nivel institucional se tienen a 07 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que reciben tratamiento con nilotinib.
- Se realizó una búsqueda sistemática y dirigida de las principales bases de datos encontrándose 02 ETS, 05 GPC y 01 RS y 02 estudios primarios sobre el tema. Las 05 GPC encontradas incluyen el uso de un TKI de segunda generación como parte de una segunda línea de tratamiento en pacientes LMC-FC que sean resistentes a imatinib en primera línea. Las 02 ETS encontradas avalan el uso de nilotinib en pacientes con LMC-FC que reporten intolerancia o resistencia a imatinib o dasatinib. La RS y los estudios primarios reportados han concluido que nilotinib ha presentado desenlaces favorables y EA infrecuentes en el manejo de la LMC-FC. Sin embargo, los estudios incluidos en la RS y los estudios primarios eran de un solo brazo.
- El medicamento cuenta con aprobación por FDA, EMA y DIGEMID. Además, se encuentra disponible en Perú y también a nivel institucional
- Si bien la mejor evidencia científica disponible es limitada; sin embargo, se ha reportado tanto en las ETS, GPC, RS y en los estudios primarios recomendaciones a favor, desenlaces favorables y eventos adversos manejables de nilotinib en terapia de segunda línea. Por lo cual, el panel aprueba el uso de nilotinib en pacientes con LMC-FC que sean resistentes o intolerantes a imatinib en primera línea.