



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 37-2022

NILOTINIB

200 mg Cápsula

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON
RESISTENCIA O INTOLERANCIA A IMATINIB Y A DASATINIB, SIN
MUTACIÓN T315I

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para
el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de
Medicamentos Esenciales)

Lima, Junio de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM



Ministerio de Salud (MINSa). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

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:

DIGEMID-MINSA. Nilotinib 200 mg Cápsula para el tratamiento de leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a imatinib y a dasatinib, sin mutación T315I. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión Rápida N° 37-2022. Lima, Perú. Junio de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.minsa.gob.pe



TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	5
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	5
1.1.1. Descripción de la condición clínica	5
1.1.2. Datos epidemiológicos	6
1.1.3. Tratamiento	8
1.2. Descripción de la tecnología de interés	9
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	9
1.2.2. Farmacodinamia	9
1.2.3. Farmacocinética	9
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	10
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	11
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	11
2. PREGUNTA CLÍNICA	11
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	11
3.1. Estrategia de búsqueda	11
3.2. Criterios de inclusión	12
3.3. Criterios de exclusión	12
3.4. Estudios identificados y seleccionados	12
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	13
4.1 Sumarios	13
4.2 Guías de Práctica Clínica	14
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	17
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	17
6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	17
6.2 Ensayos clínicos aleatorizados	19
6.3 Estudios observacionales	19
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	20
7.1 Guías de Práctica clínica	20



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

7.2	Revisiones sistemáticas y Meta-análisis	21
7.3	Ensayos clínicos aleatorizados	24
7.4	Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	24
7.5	VigiAccess	24
7.6	Eudravigilancia	26
8.	DATOS DE CONSUMO	26
9.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	27
10.	RESUMEN	27
11.	CONCLUSIONES	30

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.



1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social de Salud - EsSalud solicitó la inclusión de Nilotinib 200 mg Cápsula a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a imatinib y a dasatinib, sin mutación T315I. En la solicitud se reportan 5 casos al año.

Denominación Común Internacional:	Nilotinib
Formulación solicitada	Nilotinib 200 mg Cápsula
Registro Sanitario¹:	01 registro sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²:	No tiene alternativas como tercera línea de tratamiento

La lista de registros sanitarios vigentes para la forma solicitada de la IFA incluye:

Tabla 1. Registros sanitarios vigentes para Nilotinib

RS	NOMBRE	FORMA FARMACÉUTICA	TITULAR	ESTADO
EE09020	TASIGNA 200 MG	CÁPSULA	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	VIGENTE

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica³

La leucemia mieloide crónica (LMC; también conocida como leucemia mielocítica crónica, mielógena crónica o granulocítica crónica) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la producción desregulada y la proliferación descontrolada de granulocitos maduros y en proceso de maduración con una diferenciación bastante normal.

La LMC está asociada con la fusión de dos genes: BCR (en el cromosoma 22) y ABL1 (en el cromosoma 9), lo que da como resultado el gen de fusión BCR-ABL1. Esta fusión anormal generalmente resulta de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, t(9;22)(q34;q11), que da lugar a un cromosoma 22 anormal llamado cromosoma Filadelfia (Ph). Es este derivado del cromosoma 22 el que alberga el gen de fusión BCR-ABL1.

¹ MINSa. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [consultado 09 Jun 22]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud”. Lima, 2018.

³ Van Etten. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. In T.W. Post, R. Larson, & A. Rosmarin (Eds.), UptoDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia>



El gen de fusión BCR-ABL1 da como resultado la formación de un producto génico único, la proteína de fusión BCR-ABL1 cuya actividad quinasa de BCR-ABL1 es elevada y constitutiva debido a la fusión con una porción de BCR. Es esta tirosina quinasa desregulada la que está implicada en la patogenia de la LMC.

La característica clínica de la LMC es la producción descontrolada de granulocitos maduros y en proceso de maduración, predominantemente neutrófilos, pero también basófilos y eosinófilos. En ausencia de tratamiento, la LMC tiene un curso clínico trifásico o bifásico a medida que avanza de una fase crónica a una fase acelerada y luego a una crisis blástica terminal. A veces pasa directamente de la fase crónica a la crisis blástica, sobre todo cuando la fase blástica es linfoide.

1.1.2. Datos epidemiológicos

La LMC representa aproximadamente del 15 al 20% de las leucemias en adultos. Tiene una incidencia anual de 1 a 2 casos por 100,000 habitantes, con un ligero predominio masculino. La mediana de edad de presentación es de aproximadamente 50 años para los pacientes inscritos en estudios clínicos, pero la mediana de edad real de los datos del registro de cáncer puede ser 10 años mayor alcanzando su incidencia máxima entre las edades de 65 y 74 años, aunque en el Reino Unido, la incidencia máxima es mayor en el grupo de edad de 85 a 89 años.

Si bien no se conoce una disposición familiar a la LMC, se han descrito familias raras en las que varios miembros desarrollan neoplasias mieloproliferativas (NMP), incluida la LMC. Los estudios de estas familias sugieren la presencia de una mutación autosómica dominante que puede predisponer a la adquisición de una mutación somática secundaria como la translocación del cromosoma Filadelfia o la mutación JAK2. Se desconoce si las variantes genéticas específicas predisponen a las personas de la población general a desarrollar LMC. Sin embargo, un estudio de asociación del genoma completo de cohortes coreanas y europeas sugirió que las personas con variantes genéticas en los loci cromosómicos, 6q25.1 y 17p11.1, pueden tener mayores probabilidades de desarrollar LMC.

Para el año 2022, según la base de datos SEER del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos se estimó una incidencia de 8,860 nuevos casos catalogados como el 0.5% de todos los tipos de cáncer esperados, de los cuales 1,220 se estima que fallecerán, no obstante, la sobrevivencia relativa a los 5 años se estimó en 70.4% durante el período 2012-2018 con una mediana de edad al diagnóstico y de muerte de 65 años y 77 años respectivamente (Figura 1).⁴

Respecto a la epidemiología pronóstica de la enfermedad, se estima que un poco más del 50% de pacientes son resistentes o intolerantes a la terapia de primera línea con imatinib, posterior a lo cual, se procede a la elección de un segundo agente TKI de segunda generación. Los datos de seguimiento a largo plazo de estudios de fase II/III con el uso de ITKs como segunda línea de terapia se presentan en la Tabla 2.⁵

En el Perú, la información publicada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), basada en el registro de cáncer de Lima Metropolitana, indica que

⁴ U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health Cancer Stat Facts: Leukemia-Chronic Myeloid Leukemia (CML). Accedido en May 2022. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html>

⁵ National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Leucemia mieloide crónica. Guía de NCCN para la práctica clínica en oncología. Versión 2.2020. Accedido en May 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml-spanish.pdf

la LMC se encuentra entre las cinco neoplasias malignas más frecuentes, especialmente en los varones. Además, en 2004, representó la sexta causa de muerte debido a cáncer, en ambos géneros (4,5% del total de defunciones), también más habitualmente entre los varones.⁶



Figura 1. Principales datos epidemiológicos de leucemia linfocítica crónica en EE.UU.

Tabla 2. Datos de seguimiento a largo plazo de estudios de fase II/III

ITK	Cant. de pacientes	Seguimiento promedio	RCM	RCC	RMM	SLP	SG
Dasatinib^{97,a} (100 mg una vez al día)	Imatinib-R (n =124)	7 años	—	—	43 %	39 %	63 %
	Imatinib-I (n=43)		—	—	55 %	51 %	70 %
Nilotinib^{98,b} (400 mg dos veces al día)	Imatinib-R (n =226)	4 años	59 %	45 %	—	57 %	78 %
	Imatinib-I (n=95)						
Bosutinib^{99,b} (400 mg una vez al día)	Imatinib y dasatinib-R (n =38)	4 años	39 %	22 %	—	—	67 %
	Imatinib y dasatinib-I (n =50)		42 %	40 %	—	—	80 %
	Imatinib y nilotinib-R (n=26)		38 %	31 %	—	—	87 %
Ponatinib^{100,c} (45 mg una vez al día)	Dasatinib o nilotinib-R o I (n =203)	57 meses	56 %	49 %	35 %	52 % a los 5 años	76 % a los 5 años
	Mutación T315I (n=64)		72 %	70 %	58 %	50 % a los 5 años	66 % a los 5 años

R = Resistente; I = Intolerante; RCC, respuesta citogenética completa; RCM, respuesta citogenética mayor
RMM, respuesta molecular mayor ($BCR-ABL1 \leq 0,1 \% IS$); SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión

⁶ IETSI - ESSALUD. Eficacia y seguridad de bosutinib en pacientes con leucemia mieloide crónica con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 025-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.



1.1.3. Tratamiento⁷

Los objetivos de la atención de los pacientes con LMC en fase crónica son:

- Para todos los pacientes para el tratamiento de la LMC en fase crónica se trata de lograr la remisión clínica, mantener el control de la enfermedad a largo plazo y evitar la progresión de la enfermedad a la fase acelerada o crisis blástica, mientras se optimiza la calidad de vida al limitar la toxicidad relacionada con el tratamiento.
- Para los pacientes que logran una remisión molecular profunda y sostenida, una prueba de interrupción de la terapia para lograr una remisión sin tratamiento (TFR) es un objetivo de manejo a largo plazo.

Respuesta al tratamiento:

La respuesta al tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) se evalúa mediante el logro oportuno de eventos ("milestones", hitos) hematológicos, citogenéticos y moleculares. Es así que, para los pacientes que alcanzan los hitos del tratamiento a tiempo, mantienen la respuesta y tienen niveles aceptables de toxicidad, el tratamiento debe continuar indefinidamente. No obstante, en ciertos pacientes se puede considerar una prueba de interrupción o reducción de TKI.

Por otro lado, en todos los pacientes en los que no se logran los hitos de respuesta al tratamiento debe de evaluarse la adherencia al tratamiento y las posibles interacciones medicamentosas. La evidencia de pérdida de respuesta debe confirmarse con estudios repetidos antes de iniciar los cambios de tratamiento.

La medición en serie en sangre periférica de BCR-ABL1 mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) es el método preferido para monitorear la respuesta al tratamiento; el ensayo de qPCR debe estar estandarizado y tener una sensibilidad de $\geq 4,5$ log de reducción desde la línea de base. Las respuestas óptimas son:

- 3 meses: BCR-ABL1 (Escala internacional [IS]) $\leq 10\%$ y/o $\leq 35\%$ de células en metafase con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+)
- 6 meses: BCR-ABL1 (IS) $\leq 1\%$ y/o 0% de células Ph+
- 12 meses: BCR-ABL1 (IS) $\leq 0.1\%$

Respuesta hematológica:

La respuesta hematológica se evalúa mediante el recuento de glóbulos blancos (WBC), el recuento diferencial, el recuento de plaquetas y la mejora de la esplenomegalia. La respuesta hematológica completa (CHR) se define por la normalización de todos los recuentos de sangre periférica, recuento de glóbulos blancos $< 10,000/\text{microL}$, recuento de plaquetas $< 450,000/\text{microL}$, ausencia de células mieloides inmaduras circulantes (p. ej., blastos, promielocitos, mielocitos) y ausencia de hallazgos clínicos de enfermedad, incluida la desaparición de un bazo palpable.

Respuesta citogenética:

La respuesta citogenética se evalúa mediante la formación de bandas cromosómicas de ≥ 20 metafases de células de la médula ósea:

- Respuesta citogenética completa (CCyR): No se detectan metafases Ph+
- Mayor respuesta citogenética: 0 a 35 por ciento de metafases Ph+
- Respuesta citogenética menor: > 35 por ciento de metafases Ph+

⁷ Schiffer C. Initial treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. In T.W. Post, R. Larson, & A. Rosmarin (Eds.), UptoDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia>



Respuesta molecular:

La respuesta molecular se evalúa mediante qPCR de BCR-ABL1, que compara el nivel de transcripciones de BCR-ABL1 con otros genes de control (p. ej., BCR, ABL1 o GUSB). Los resultados deben expresarse mediante la escala internacional, que supone un valor de referencia estandarizado del 100 % para todos los pacientes, y debe tener una sensibilidad de $\geq 4,5$ log. La respuesta molecular se puede describir como:

- Respuesta molecular temprana (EMR): BCR-ABL1 ≤ 10 por ciento a los tres y/o seis meses.
- Respuesta molecular mayor (MMR): BCR-ABL1 $\leq 0,1$ por ciento.
- BCR-ABL1 indetectable: el nivel de sensibilidad del ensayo debe proporcionarse en el informe (p. ej., MR4, MR4.5). Para ilustrar este concepto, un valor de MR4 corresponde a la detección de una célula de CML entre 10,000 (es decir, 104) células normales.

La respuesta molecular también se puede describir mediante la reducción logarítmica por debajo del valor de referencia estándar del 100 por ciento del IS:

- MR2 – BCR-ABL1 $\leq 1\%$ (es decir, ≥ 2 reducción logarítmica desde la línea de base estandarizada); este nivel corresponde aproximadamente a CCyR.
- MR3 – BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$ (es decir, ≥ 3 reducción logarítmica); MR3 es equivalente a MMR.
- MR4 – BCR-ABL1 $\leq 0.01\%$ (es decir, ≥ 4 reducción logarítmica).
- MR4.5 – BCR-ABL1 $\leq 0.0032\%$ (es decir, ≥ 4.5 de reducción logarítmica); este es el límite actual de la mayoría de los ensayos disponibles comercialmente.

1.2. Descripción de la tecnología de interés

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada⁸

Nilotinib 200 mg Cápsula

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos

Código ATC: L01EA03

1.2.2. Farmacodinamia⁹

El monoclóhidrato de nilotinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa activo contra la quinasa BCR-ABL1. BCR-ABL1 es la tirosina quinasa oncogénica expresada por células madre con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), directamente implicada en la patogenia de la leucemia mieloide crónica (LMC). *In vitro*, nilotinib inhibe la proliferación mediada por BCR-ABL1 de líneas celulares leucémicas murinas y de líneas celulares humanas derivadas del LMC Ph+. Los estudios *in vivo* han demostrado que nilotinib inhibe la autofosforilación de BCR-ABL1, PDGFR y c-Kit, lo que reduce el tamaño del tumor.

1.2.3. Farmacocinética¹⁰

Absorción

La biodisponibilidad aumentó cuando se administró junto con una comida rica en grasas (AUC aumentó en un 82% cuando se administró 30 minutos después).

⁸ Nilotinib. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 26 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index

⁹ Nilotinib. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2013 Jul 4; 369(1): 32–42.

¹⁰ Nilotinib. Micromedex. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [citado 26 de junio de 2022]. Disponible en: www.micromedexsolutions.com



Distribución

Unión a proteínas: Los estudios in vitro han demostrado que nilotinib se une a las proteínas séricas en un 98 %.

Metabolismo

- Sitios de metabolismo y cinética: El nilotinib se metaboliza principalmente a través de la oxidación mediada por CYP3A4. Ninguno de los metabolitos de nilotinib tiene actividad farmacológica significativa.
- Enzimas metabólicas y transportadores: Nilotinib es un inhibidor de CYP3A4 y es un inhibidor competitivo de CYP2C8, CYP2D6, UGT1A1 y gp-P.

Excreción

- Heces: Después de una dosis oral única en sujetos sanos, el 93% de nilotinib se eliminó en las heces en 7 días; el fármaco original representó el 69%.
- Clearance: El aclaramiento aparente medio es de aproximadamente 29 L/h (coeficiente de variación, 61 %)
- Vida media: La vida media de eliminación después de múltiples dosis una vez al día fue de aproximadamente 17 horas.

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

Tabla 3. Indicaciones aprobadas según agencias reguladoras

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ¹¹	EMA ¹²
NILOTINIB 200 MG CÁPSULA	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes adultos y pediátricos mayores o iguales a 1 año de edad con leucemia mieloide crónica (LMC Ph+) con cromosoma Filadelfia positivo de nuevo diagnóstico en fase crónica. • Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica (CP) y fase acelerada (AP) resistente o intolerante a la terapia previa que incluía imatinib. • Pacientes pediátricos mayores o iguales a 1 año de edad con Ph+ CML-CP y CML-AP resistentes o intolerantes a la terapia previa con inhibidores de la tirosina-quinasa (TKI). 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con leucemia mielógena crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) recién diagnosticada en fase crónica (CP) • Tratamiento de pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y fase acelerada con resistencia o intolerancia a la terapia previa, incluido imatinib. No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en crisis blástica (BC) • Tratamiento de pacientes pediátricos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica con resistencia o intolerancia a la terapia previa, incluido imatinib

¹¹ Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet] [consultado 26 Jun 22]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

¹² Nilotinib. European Medicines Agency (EMA). Medicines. [Internet] [consultado 26 Jun 22]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>



1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Nilotinib se encuentra incluido dentro de la Lista Complementaria de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, indicado para la leucemia mieloide crónica resistente a imatinib.¹³

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Nilotinib no se encuentra incluido en el PNUME.¹⁴

2. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a imatinib y dasatinib, sin mutación T315I, el uso de nilotinib es más eficaz y seguro que la mejor terapia de soporte?

Formulación PICO:

Población	Leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a imatinib y a dasatinib, sin mutación T315I
Intervención	Nilotinib
Comparador	Mejor terapia de soporte
Outcome (Desenlace)	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva (citogenética y molecular) Calidad de vida Eventos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

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 Haynes¹⁵ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- 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.

¹³ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [consultado 10 Jun 22]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

¹⁴ MINSA. RM 1361-2018/MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud. Lima, 2018.

¹⁵ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.



Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- DYNAMED: Leucemia mieloide crónica
- UPTODATE: Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica tras el fracaso de la terapia inicial
- BEST PRACTICE: Leucemia mieloide crónica

Guías de práctica clínica

Se encontraron 4 guías de práctica clínica

- European Leukemia Net (ELN, 2013)
- European Society for Medical Oncology (ESMO, 2017)
- British Society for Haematology (BSH, 2020)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2022)

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

Se encontró 1 ETS:

- IETSI (Perú, 2017)

Revisiones sistemáticas

Se encontró 1 revisión sistemática de efectividad y 3 de seguridad



Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Un estudio observacional

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 Sumarios

DYNAMED

Leucemia mieloide crónica¹⁶

El sumario brinda las siguientes recomendaciones respecto a la población solicitada:

- El uso de nilotinib se encuentra como terapia de manejo inicial de la fase crónica o en pacientes con resistencia a imatinib (junto con el dasatinib),
- Sin embargo, para pacientes resistentes y/o intolerantes a ≥ 2 TKI previos, el sumario recomienda considerar la omacetaxina (Recomendación débil) o el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas especialmente para pacientes que:
 - son resistentes y/o intolerantes a ≥ 2 TKI previos,
 - tienen mutación BCR-ABL1 T315I y no responden a ponatinib, o
 - tienen un alto riesgo de progresión a fase acelerada o blástica (recomendación débil), o
 - tienen una recuperación inadecuada de la hematopoyesis normal.

UPTODATE

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica tras el fracaso de la terapia inicial¹⁷

Para los pacientes que no respondieron adecuadamente o que no toleraron ≥ 2 inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), sugieren asciminib, en lugar del tratamiento con un tercer TKI, omacetaxina o trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT). Esta sugerencia se basa en un ensayo de fase 3 que informó que asciminib fue bien tolerado y logró una respuesta molecular superior en comparación con bosutinib; asciminib no se ha comparado directamente con omacetaxina o con HCT alogénico, que ofrece el potencial de curar la LMC en PC, pero es considerablemente más tóxico.

Los ensayos de un solo brazo no aleatorizados han investigado el uso de un tercer TKI en pacientes que tienen una respuesta inadecuada a los ensayos de más de un TKI. Un estudio observacional de una sola institución informó los resultados de 48 pacientes con LMC que fracasaron en el tratamiento con imatinib y, posteriormente, fracasaron en el tratamiento con dasatinib o nilotinib y luego fueron tratados con un tercer TKI (dasatinib o nilotinib). Se informaron los siguientes datos sobre los 25 pacientes en fase crónica en el momento en que se inició el tercer TKI:

- Se observaron respuestas que incluyeron respuesta molecular principal (5 pacientes), respuesta citogenética completa (3 pacientes), respuesta citogenética parcial (2 pacientes), respuesta citogenética menor (3 pacientes) y respuesta hematológica completa (6 pacientes); seis pacientes no respondieron.

¹⁶ Dynamed. Chronic Myeloid Leukemia (CML). Servicios de información de EBSCO. Consultado el 26 de junio de 2022. Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/chronic-myeloid-leukemia-cml#TOPIC_BNQ_31D_GSB

¹⁷ UpToDate. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica tras el fracaso de la terapia inicial. [Internet] [actualizado 17 Feb 22, citado 26 Jun 22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-chronic-phase-after-failure-of-initial-therapy>

- El tiempo hasta el fracaso del tratamiento, incluida la suspensión por toxicidad, fue de 20 meses. Después de una mediana de seguimiento de 16 meses, solo 10 de los 25 pacientes en fase crónica permanecieron en la terapia de tercera línea y algunos de ellos experimentaron un empeoramiento de su enfermedad en comparación con su mejor respuesta.
- No hubo una diferencia clara entre los pacientes tratados con cualquiera de las posibles secuencias de TKI (imatinib, dasatinib, nilotinib o imatinib).

Un estudio internacional de fase 2 investigó el uso de nilotinib en pacientes con LMC en fase crónica (39 pacientes) o fase acelerada (21 pacientes) después del fracaso de imatinib y dasatinib. Entre los pacientes en fase crónica, el 67% suspendió el dasatinib debido a la toxicidad. Después del inicio de nilotinib, el 43% de los pacientes en fase crónica habían logrado una respuesta citogenética importante (24% completa). Con una mediana de seguimiento de 12 meses, las tasas estimadas de sobrevida libre de progresión y global, a los 18 meses para pacientes en fase crónica, fueron del 59% y el 86%, respectivamente. Estas son tasas de respuesta generales y no está claro cuál es la tasa de respuesta en pacientes que previamente eran refractarios al tratamiento con dasatinib.

Por lo tanto, se necesitan mejoras en el manejo de los pacientes que progresan con la terapia con nilotinib o dasatinib y la decisión de usar un TKI alternativo como terapia de tercera línea debe tener en cuenta el patrón mutacional BCR-ABL1.

BEST PRACTICE

Leucemia mieloide crónica¹⁸

- No se menciona tratamiento con TKI en pacientes con recaída, no remisión o progresión de la enfermedad, siendo la alternativa de tratamiento en estos pacientes el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas más quimioterapia de inducción en dosis altas.
- Solo se considera esta intervención en pacientes que son lo suficientemente aptos para el procedimiento y en los que no ha funcionado la terapia con TKI.

4.2 Guías de Práctica Clínica

Recomendaciones de la European Leukemia Net (ELN) – 2013¹⁹

Se recomienda que en la práctica fuera de los ensayos clínicos, el tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica en fase crónica puede ser cualquiera de los 3 TKI que han sido aprobados para esta indicación y están disponibles en casi todo el mundo [imatinib (400 mg una vez al día), nilotinib (300 mg dos veces al día) y dasatinib (100 mg una vez al día)].

Estos 3 TKI también se pueden usar en segunda línea o en líneas posteriores, a la dosis estándar o a una dosis más alta (400 mg dos veces al día para imatinib, 400 mg dos veces al día para nilotinib y 70 mg dos veces al día o 140 mg una vez al día para dasatinib).

¹⁸ Best Practice. Chronic Myeloid Leukaemia. [Internet] [actualizado 21 Abr 22, citado 26 Jun 22]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

¹⁹ 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.

Recomendaciones del European Society for Medical Oncology (ESMO) – 2017²⁰

No se hace recomendación específica en la selección de un ITK, sin embargo, en su algoritmo de tratamiento se menciona que para el caso de tercera línea (considerado como falla y/o intolerancia para segunda línea de ITK) de tratamiento para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica se recomienda cualquiera de los restantes ITK.

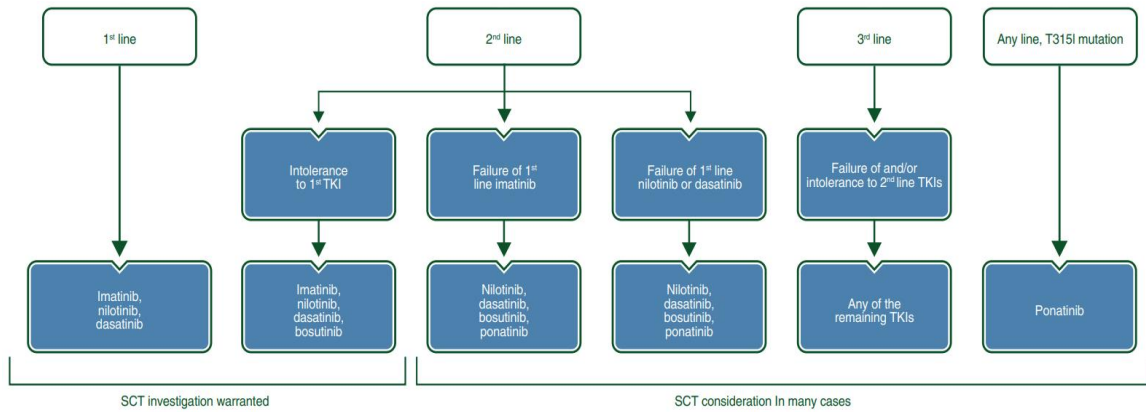


Figura 3. Opciones de tratamiento para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica. CML, leucemia mieloide crónica; SCT, trasplante de células madre; TKI, inhibidor de la tirosina quinasa

Recomendaciones de la British Society for Haematology (BSH) – 2020²¹

La recomendación menciona el uso de nilotinib en el tratamiento de pacientes en fase crónica, en lo que respecta al paciente intolerante, pueden justificarse múltiples intentos de encontrar un TKI compatible antes de considerar el trasplante alogénico de células madre (alloSCT), aunque se debe considerar el riesgo de progresión de la enfermedad.

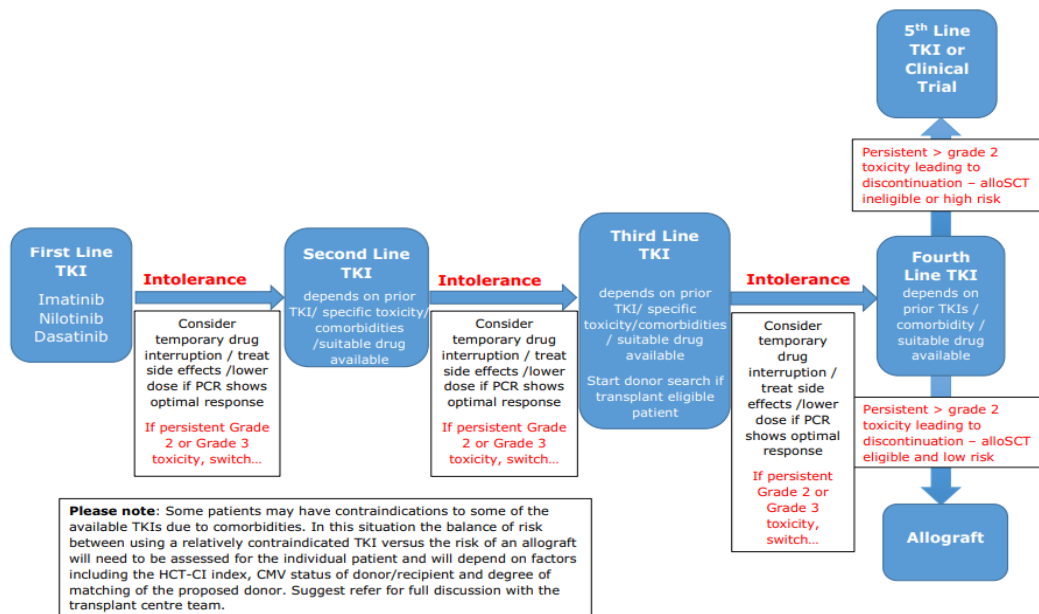


Figura 4. Manejo y papel de AlloSCT en pacientes intolerantes con LMC en fase crónica

²⁰ Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, Richter J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv41-iv51.

²¹Smith G, Apperley J, Milojkovic D, Cross NCP, Foroni L, Byrne J, et al. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2020 Oct;191(2):171-193.

Por otro lado, para el paciente en fase acelerada, la recomendación indica el uso de nilotinib en caso el paciente provenga de una fase crónica en tratamiento con un TKI o que ha estado en tratamiento y ha fallado con imatinib o dasatinib. No obstante, si el paciente se encuentra en fase blástica, nilotinib no se encuentra dentro de los TKI.

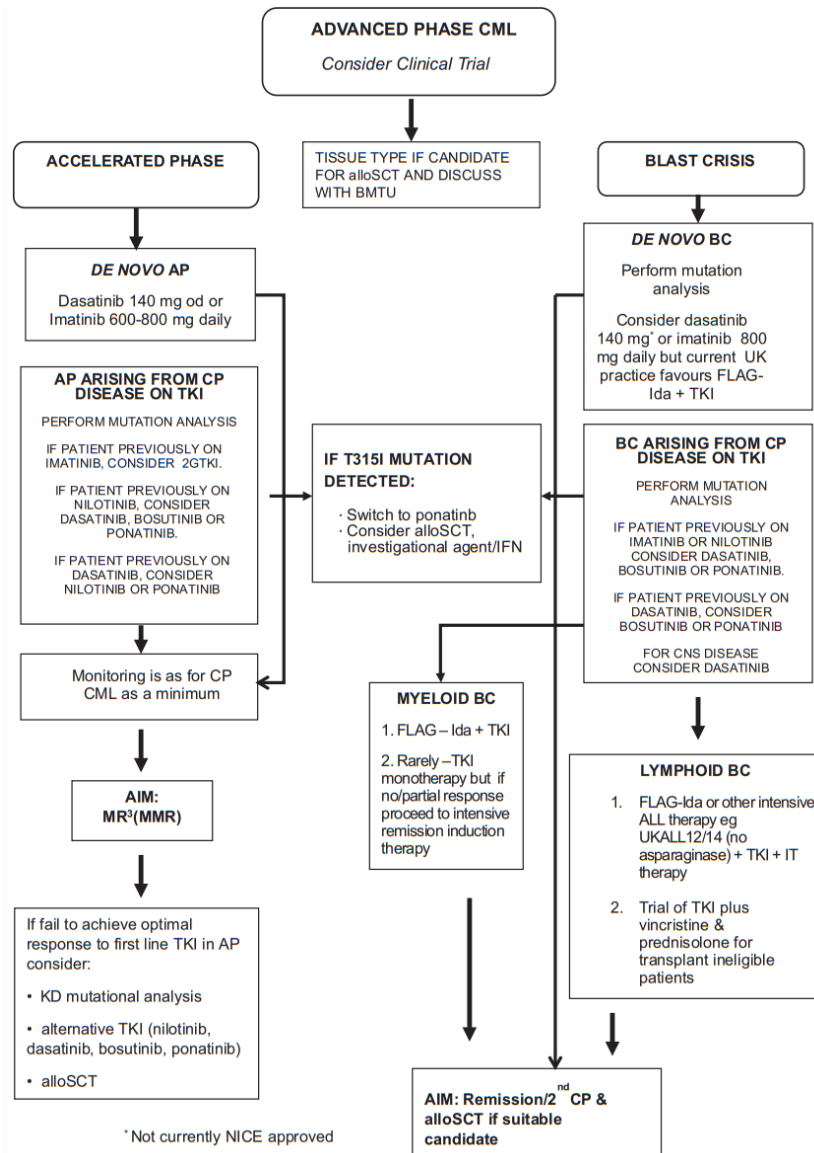


Figura 5. Abordaje del paciente en LMC en fase avanzada

Recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2022²²

Si bien no existen recomendaciones específicas de tratamiento de acuerdo con el perfil de mutaciones del BCR-ABL1 respecto a una tercera línea de tratamiento, se menciona lo siguiente: “El uso de un ITK de segunda generación alternativo después del fracaso del tratamiento con dos ITK anteriores, inclusive un inhibidor de la tirosin kinasa (ITK) de segunda generación no está asociado con respuestas duraderas, excepto en algunos pacientes con LMC-FC”.

²² NCCN. Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2022. [Internet] [actualizado 27 Ene 22, consultado 26 Jun 22]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf



5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

PERÚ

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 - 2017²³

El objetivo del dictamen fue evaluar 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).

Los evaluadores señalaron que, a pesar de 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, motivo por el cual, nilotinib fue 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.

El IETSI aprobó el uso de nilotinib como alternativa de tratamiento para la condición clínica de interés, teniendo en cuenta 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.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

Lipton y col (2015)²⁴

Realizaron una revisión sistemática de 12 publicaciones que compararon la eficacia de ponatinib e inhibidores de tirosin quinasa de segunda generación (bosutinib, dasatinib y nilotinib) como terapia de tercera línea en pacientes con leucemia mieloide crónica resistente o intolerante. Los 12 estudios que se incluyeron fueron: 01 EC fase III de un brazo (nilotinib), 03 EC fase II de un brazo (nilotinib, ponatinib y bosutinib). 01 EC fase I de un brazo (ponatinib), 04 estudios observacionales prospectivos (dasatinib o nilotinib) y 03 estudios retrospectivos (dasatinib, nilotinib, bosutinib o bafetinib).

La proporción de pacientes en cada estudio que lograron CCyR o MCyR (cuando se informó) después del fracaso de al menos un 2G-TKI se muestra en la Tabla 5 y se representa con intervalos de confianza del 95% derivados en la Figura 6.

²³ IETSI-EsSalud. 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. Lima, Perú, 2017.

²⁴Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, Huang H, McGarry LJ, Lustgarten S, Mealing S, Woods B, Whelan J, Hawkins N. 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.

Tabla 5. Tasa de respuesta, periodo de seguimiento y estado de mutación

Study publication, drug	N ^a	Median follow-up (months)	T3151 mutation (%)	Response (%)	
				MCyR	CCyR
Khoury, bosutinib	118	29	6	30	22
Quintas-Cardama, dasatinib	4	9	9	-	0
Garg, dasatinib	16	13	9	-	31
Giles, nilotinib	37	12	11	43	24
Nicolini, nilotinib	218	-	-	41	28
Garg, nilotinib	9	13	0	-	11
Cortes (PACE), ponatinib	91 ^b	15.3	24	69	58
Cortes (Phase I), ponatinib	43 ^b	19.4	29	72	65
García-Gutiérrez, dasatinib or nilotinib	31	9	-	-	29
Ibrahim, dasatinib or nilotinib	26	22	-	50	35
Russo Rossi, dasatinib or nilotinib	68 ^c	14	-	-	21
Cortes, bafetinib, bosutinib, dasatinib, or nilotinib	29	49	-	-	24

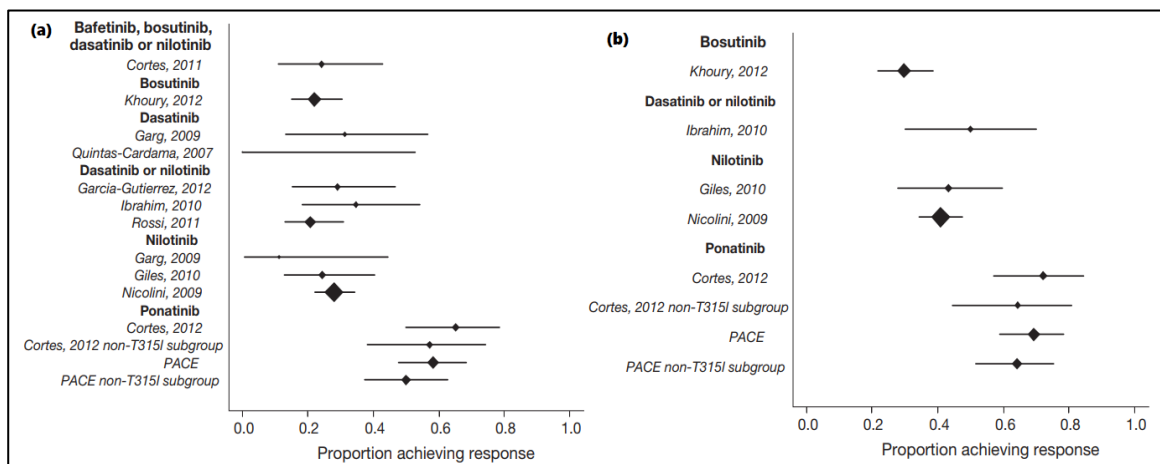


Figura 6. Proporción de pacientes con leucemia mielógena crónica en fase crónica que lograron una respuesta citogenética completa (a) e importante (b), después del tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa de segunda generación, en un entorno de tercera línea.

Cuando los estudios se agruparon por tratamiento utilizado, con estudios que permitían elegir entre dasatinib o nilotinib agrupados por separado de los estudios de dasatinib solo y nilotinib solo, las probabilidades estimadas de lograr CCyR con un 2G-TKI oscilaron entre 22 % y 26 % (Tabla 6).

Tabla 6. Probabilidades específicas del tratamiento sintetizadas de CCyR y MCyR, posteriores a 2G-TKI, como tercera línea

Treatment	Probability of response (CCyR)	Probability of response (MCyR)
<i>All studies, all patients^a</i>		
Bosutinib	0.22 (95% CrI 0.15–0.29)	0.29 (95% CrI 0.21–0.38)
Dasatinib	0.24 (95% CrI 0.09–0.45)	-
Nilotinib	0.26 (95% CrI 0.21–0.32)	0.41 (95% CrI 0.35–0.47)
Bafetinib, bosutinib, dasatinib or nilotinib	0.24 (95% CrI 0.10–0.41)	-
Dasatinib or nilotinib	0.25 (95% CrI 0.18–0.32)	0.50 (95% CrI 0.31–0.69)
Ponatinib	0.60 (95% CrI 0.52–0.68)	0.70 (95% CrI 0.62–0.77)
Probability ponatinib response is highest	0.99	0.97
<i>Non-T3151 patients^b</i>		
Ponatinib	0.52 (95% CrI 0.41–0.62)	0.64 (95% CrI 0.54–0.73)
Probability ponatinib response in non-T3151 is higher than response to any 2G-TKI in all-patient population	0.98	0.90

CCyR, complete cytogenetic response; MCyR, major cytogenetic response; 2G-TKI, second-generation tyrosine kinase inhibitor; CP, chronic phase; CrI, credible interval.
^a Studies using the same treatment/choice of treatments were pooled, and all CP patients were included regardless of T3151 status.
^b Only the ponatinib studies reported results by T3151 status: this analysis compares ponatinib-treated patients without T3151 with the all-patients population (regardless of T3151 status) from the 2G-TKI studies.

Los resultados de este meta-análisis se deben de interpretar con precaución dada la limitación metodológica de combinar datos provenientes de estudios experimentales y observacionales, así como una amplia heterogeneidad en la definición de desenlaces.

6.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Posterior a la publicación del meta-análisis no se han publicado artículos completos de ensayos clínicos aleatorizados en la población solicitada. Una búsqueda en la base de datos <https://clinicaltrials.gov/> tampoco arrojó resultados de estudios con resultados completos de nilotinib como tercera línea de tratamiento en leucemia mieloide crónica refractario al tratamiento con imatinib y dasatinib.

6.3 Estudios observacionales

Ongoren y col. (2017)²⁵

Realizaron un análisis en 209 pacientes con LMC en fase crónica que fueron diagnosticados entre 1999 y 2013 (Figura 7). Los datos demográficos de los pacientes, las puntuaciones de riesgo de Sokal, la duración del tratamiento con TKI y, en su caso, los tratamientos previos a imatinib (incluidos interferón-alfa [IFN- α], citarabina [Ara- C] e hidroxiurea [HU], pero excluyendo el uso de HU a corto plazo para la citorreducción) y los períodos de seguimiento se anotaron retrospectivamente en los archivos de los pacientes.

La eficacia del tratamiento se evaluó mediante evaluaciones hematológicas, moleculares y citogenéticas de médula ósea estándar para determinar las tasas de respuesta hematológica completa (CHR), respuesta citogenética completa (CCyR) y respuesta molecular principal (MMR).

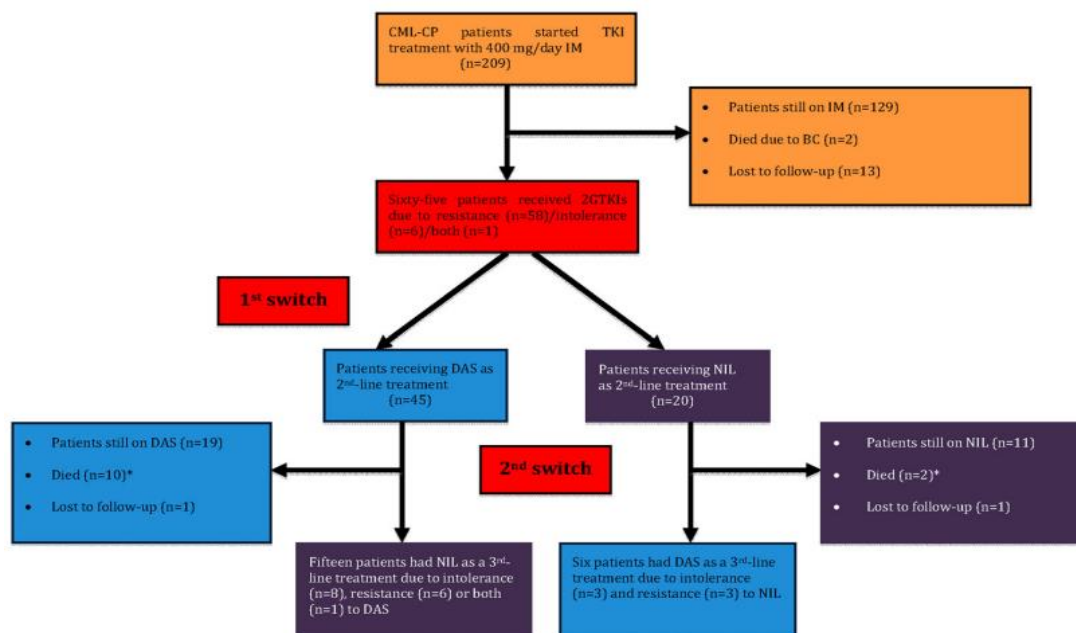


Figura 7. Uso de terapias TKI

²⁵Ongoren S, Eskazan AE, Suzan V, Savci S, Erdogan Ozunal I, Berk S. Third-line treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib or nilotinib) in patients with chronic myeloid leukemia after two prior TKIs: real-life data on a single center experience along with the review of the literature. Hematology. 2018 May;23(4):212-220. doi: 10.1080/10245332.2017.1385193. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28990873.



Veintiún pacientes (10% de la cohorte inicial) necesitaron el uso de tercera línea de terapia. Se administró nilotinib en 15 pacientes después del fracaso de imatinib/dasatinib y 6 pacientes recibieron dasatinib después del fracaso de imatinib/nilotinib.

La resistencia al TKI de segunda generación anterior fue el motivo del cambio en 9 pacientes, 11 pacientes cambiaron al tratamiento posterior debido a eventos adversos hematológicos y/o no hematológicos, y se observaron tanto fracaso como intolerancia en un caso. Con una mediana de 12 meses (rango, 1-42 meses) de tratamiento con TKI de tercera línea, hubo 16 de 21 pacientes (76%) que obtuvieron y/o mantuvieron una respuesta óptima en puntos de tiempo determinados. Entre los pacientes que cambiaron al tratamiento con TKI de tercera línea debido al fracaso (n = 9), ocho tuvieron una respuesta óptima, y entre los pacientes que fueron cambiados a TKI de tercera línea debido a intolerancia (n = 11), se logró/mantuvo una respuesta óptima en nueve

La media de seguimiento de la terapia como tercera línea fue de 15.2 meses (rango entre 1 y 42 meses). Ocho pacientes (53%) alcanzaron respuesta molecular mayor, cuatro alcanzaron respuesta hematológica completa (26.7%), 1 paciente alcanzó respuesta citogenética parcial (6.6%), 1 paciente no respondió al tratamiento y no se dispusieron de datos del último paciente posterior al tratamiento con nilotinib. Cuatro pacientes fallecieron (26.7% del total).

Los autores concluyeron que en caso de pacientes que han fallado a dos líneas de TKI, dasatinib o nilotinib pueden ser beneficiosos y administrarse de forma segura como tratamiento de tercera línea, especialmente en países con recursos limitados. No se presentan resultados de supervivencia.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Guías de Práctica clínica

Las guías NCC (2022)²⁶ presentan dentro de su guía para leucemia mieloide crónica un resumen de los eventos adversos reportados por cada uno de los ITK (Tabla 8). Para el caso de nilotinib, los eventos adversos más frecuentes fueron náusea, rash y fatiga.

Tabla 8. EA de la terapia TKI de segunda línea y posteriores en la LMC en fase crónica

Toxicity (any grade)	Dasatinib ¹⁴⁶ (100 mg once daily)	Nilotinib ¹⁴⁷ (400 mg twice daily)	Bosutinib ¹⁴⁹ (500 mg once daily)	Ponatinib ¹⁵¹ (45 mg once daily)	Asciminib (40 mg twice daily) ¹⁵⁴
Rash	33%	31%	28%	47%	7%
Headache	—	18%	27%	43%	16%
Fatigue	37%	21%	24%	30%	10%
Myalgias/Arthralgias	38%	11%	18%	24%/33%	9%
Pleural effusion	28%	—	17%	—	—
Hypertension	—	—	8%	37%	12%
Hemorrhage	26%	—	—	—	—
Diarrhea	42%	12%	83%	20%	12%
Constipation	—	13%	13%	41%	—
Nausea	27%	25%	48%	29%	12%
Vomiting		13%	38%	19%	7%
Increased blood creatinine	—	—	13%	—	—
Increased lipase	—	—	—	27%	—
Increased ALT/AST	—	—	15%	—	4%

²⁶ NCCN. Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2022. [Internet] [actualizado 27 Ene 22, consultado 26 Jun 22]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf

7.2 Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

Douxflis y col. (2020)²⁷

Realizaron una evaluación de riesgo de eventos oclusivos vasculares de los nuevos TKI. Ocurrieron eventos vasculares oclusivos en el 5,88% de los pacientes (93 de 1,582) tratados con TKI de nueva generación frente al 1,04% de los pacientes (13 de 1,253) tratados con imatinib. El uso de un TKI de nueva generación se asoció con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de eventos oclusivos vasculares (OR 3,45; IC 95%, 2,30-5,18). El análisis de subgrupos indica que el riesgo no aumentó con bosutinib (OR 2,77; IC 95% 0,39-19,77), pero la diferencia fue estadísticamente significativa para dasatinib (OR 3,86; IC 95% 1,33-11,18), nilotinib (OR 3,42, IC 95%, 2,07-5,63) y ponatinib (OR 3,47, IC 95%, 1,23-9,78, Figura 8).

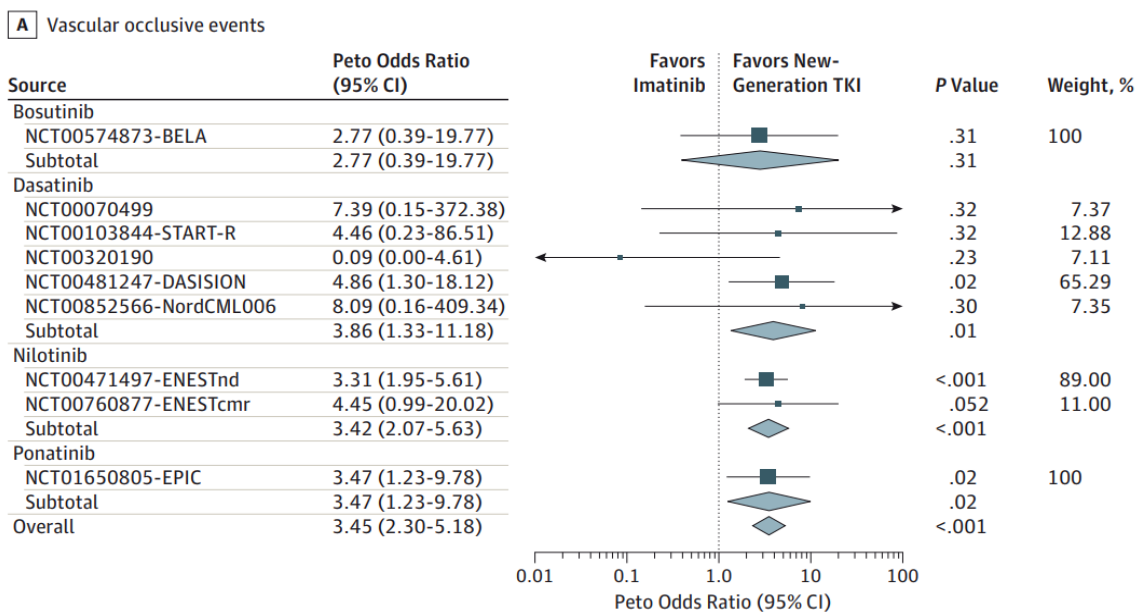


Figura 8. Forest Plot de los resultados de eventos vasculares oclusivos en pacientes con leucemia Ph+ tratados con TKI de nueva generación frente a imatinib.

Wang y col (2021)²⁸

Realizaron una revisión sistemática de hepatotoxicidad asociada a TKI comparados con imatinib. La elevación de ALT ocurrió en 654 de 1,840 pacientes (35,5 %) tratados con TKI de nueva generación frente a 151 de 1,564 pacientes (9,7 %) tratados con imatinib. Cuando se estratificó por tipo de fármaco nilotinib (RR, 2,54; IC 95%, 1,26-5,11; P = 0,009) se asoció con un mayor riesgo de elevación de ALT. Se observaron elevaciones de ALT de grado 3 y 4 en 150 de 1,718 pacientes (8,73%) tratados con TKI de nueva generación en comparación con 24 de 1,440 pacientes (1,67%) tratados con imatinib. Nilotinib (RR, 2,94; IC 95%, 1,42-6,06; P < 0,001) se asoció con un mayor riesgo de grados 3 y 4 de elevación de ALT.

²⁷Douxflis J, Haguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016 May 1;2(5):625-632.

²⁸ Wang Z, Wang X, Wang Z, Feng Y, Jia Y, Jiang L, Xia Y, Cao J, Liu Y. Comparison of Hepatotoxicity Associated With New BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors vs Imatinib Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021 Jul 1;4(7):e2120165.



La elevación de AST ocurrió en 440 de 1,739 pacientes (25,3%) tratados con TKI de nueva generación frente a 144 de 1,461 pacientes (9,9%) tratados con imatinib. Los TKI de nueva generación también se asociaron con un riesgo significativamente mayor de todos los grados de elevación de AST en comparación con imatinib (RR, 2,20; IC 95% 1,63-2,98; P < 0,001). El riesgo con el uso de nilotinib fue 82% mayor (RR, 1,82; IC 95% 1,49-2,23; P < 0,001). Se observaron elevaciones de grados 3 y 4 de AST en 64 de 1,617 pacientes (3,9%) tratados con TKI de nueva generación frente a 20 de 1,338 pacientes (1,5%) tratados con imatinib. En comparación con imatinib, los TKI de nueva generación se asociaron con un riesgo significativamente mayor de elevación de AST de alto grado (RR, 2,65; IC 95%, 1,59-4,42; P < 0,001, Tabla 9).

Tabla 9. Eventos adversos hepáticos relacionados al uso de ITKs

TKI	RR (95% CI)	I ² statistic, %	P value
All grades of ALT elevation			
Overall	2.89 (1.78-4.69)	81	<.001
Bosutinib	4.27 (2.85-6.39)	31	<.001
Dasatinib	0.43 (0.11-1.67)	0	.22
Nilotinib	2.54 (1.26-5.11)	88	.009
Ponatinib	9.87 (2.35-41.50)	NA	.002
Grades 3-4 ALT elevation			
Overall	4.36 (2.00-9.50)	56	<.001
Bosutinib	7.91 (3.77-16.60)	33	<.001
Dasatinib	0.50 (0.09-2.71)	NA	.42
Nilotinib	2.94 (1.42-6.06)	0	.004
Ponatinib	14.81 (0.85-256.99)	NA	.06
All grades AST elevation			
Overall	2.20 (1.63-2.98)	51	<.001
Bosutinib	3.16 (2.27-4.39)	0	<.001
Dasatinib	0.60 (0.14-2.51)	0	.49
Nilotinib	1.82 (1.49-2.23)	0	<.001
Ponatinib	2.96 (1.21-7.26)	NA	.02
Grades 3-4 AST elevation			
Overall	2.65 (1.59-4.42)	25	<.001
Bosutinib	3.41 (1.85-6.27)	21	<.001
Dasatinib	0.67 (0.11-3.96)	NA	.66
Nilotinib	1.58 (0.49-5.09)	6	.44
Ponatinib	8.88 (0.48-163.60)	NA	.14

Fachi y col (2019)²⁹

Realizaron un meta-análisis en red que incluyó a 17 ensayos clínicos. Los resultados del análisis indicaron que el medicamento menos seguro (aquel con mayor valor SUCRA) fue el dasatinib, mientras que nilotinib provocó mayor grado de leucopenia (grados 3 y 4, OR 0.27, IC 95% 0.05 a 0.80, a favor de imatinib 400 mg) más no de anemia, trombocitopenia o neutropenia. Los resultados se resumen en las tablas 10, 11 y 12.

²⁹ Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, Rotta I, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2019 Oct;85(10):2280-2291.



Tabla 10. Superficie debajo de los resultados de clasificación acumulativos (SUCRA) para el evento adverso grave de resultado (grados 3-4)

Drug	Serious adverse event (grades 3-4)			
	Anaemia	Leukopenia	Neutropenia	Thrombocytopenia
Bosutinib 400 mg	52%	47%	22%	71%
Bosutinib 500 mg	60%	27%	21%	34%
Dasatinib 100 mg	74%	84%	74%	79%
Dasatinib 140 mg	90%	87%	91%	97%
Imatinib 400 mg	39%	59%	56%	34%
Imatinib 600 mg	5%	24%	-	20%
Imatinib 800 mg	74%	79%	70%	63%
Nilotinib 600 mg	22%	24%	33%	29%
Nilotinib 800 mg	36%	15%	18%	33%
Ponatinib 45 mg	-	-	21%	65%
Radotinib 600 mg	63%	-	65%	28%
Radotinib 800 mg	35%	-	80%	47%

Tabla 11. Resultados de los análisis de comparación de tratamientos múltiples para (A) anemia (grado 3-4) y (B) leucopenia (grado 3-4)

(A) Anaemia (grade 3-4)												
Bosutinib 400 mg	1.23 (0.17, 8.96)	1.72 (0.32, 9.90)	2.63 (0.46, 20.16)	0.78 (0.18, 3.15)	0.09 (0.00, 2.03)	1.60 (0.34, 8.53)	0.47 (0.08, 2.85)	0.63 (0.11, 4.55)	-	1.32 (0.14, 11.30)	0.59 (0.06, 5.92)	
0.53 (0.06, 4.89)	Bosutinib 500 mg	1.38 (0.27, 8.14)	2.08 (0.39, 16.71)	0.63 (0.15, 2.62)	0.08 (0.00, 1.66)	1.28 (0.27, 6.93)	0.38 (0.07, 2.32)	0.51 (0.09, 3.75)	-	1.09 (0.12, 9.14)	0.48 (0.05, 4.59)	
3.97 (0.29, 69.13)	7.43 (0.46, 128.45)	Dasatinib 100 mg	1.50 (0.59, 5.10)	0.45 (0.17, 1.11)	0.05 (0.00, 0.87)	0.94 (0.31, 2.85)	0.27 (0.06, 1.11)	0.38 (0.09, 1.78)	-	0.77 (0.10, 4.97)	0.35 (0.04, 2.51)	
4.19 (0.42, 47.89)	7.63 (0.68, 84.17)	1.03 (0.25, 4.02)	Dasatinib 140 mg	0.30 (0.07, 0.86)	0.04 (0.00, 0.61)	0.62 (0.17, 1.83)	0.18 (0.03, 0.81)	0.25 (0.04, 1.25)	-	0.51 (0.05, 3.44)	0.22 (0.02, 1.72)	
1.37 (0.31, 6.02)	2.57 (0.49, 12.61)	0.34 (0.03, 2.97)	0.32 (0.05, 1.92)	Imatinib 400 mg	0.12 (0.00, 1.84)	2.04 (1.04, 4.72)	0.60 (0.21, 1.83)	0.82 (0.27, 2.97)	-	1.69 (0.31, 9.06)	0.76 (0.12, 4.70)	
0.44 (0.02, 5.14)	0.87 (0.04, 9.64)	0.12 (0.00, 1.75)	0.12 (0.00, 1.33)	0.32 (0.03, 2.28)	Imatinib 600 mg	17.32 (1.08, 602.24)	4.79 (0.32, 161.94)	6.49 (0.63, 195.64)	-	14.39 (0.60, 679.51)	6.23 (0.23, 294.46)	
2.74 (0.48, 15.68)	5.17 (0.73, 31.94)	0.66 (0.07, 5.35)	0.63 (0.12, 3.01)	2.00 (0.80, 4.72)	6.18 (0.73, 84.53)	Imatinib 800 mg	0.29 (0.08, 1.01)	0.39 (0.10, 1.61)	-	0.83 (0.12, 4.85)	0.36 (0.05, 2.40)	
0.50 (0.07, 2.64)	0.89 (0.12, 5.85)	0.12 (0.01, 1.25)	0.11 (0.01, 0.81)	0.36 (0.12, 0.95)	1.05 (0.14, 12.81)	0.18 (0.04, 0.67)	Nilotinib 600 mg	1.35 (0.40, 5.16)	-	2.83 (0.36, 20.05)	1.25 (0.15, 9.72)	
0.38 (0.03, 2.16)	0.70 (0.06, 4.32)	0.09 (0.00, 0.90)	0.08 (0.01, 0.61)	0.27 (0.05, 0.80)	0.81 (0.13, 4.63)	0.14 (0.02, 0.51)	0.73 (0.14, 2.53)	Nilotinib 800 mg	-	2.07 (0.25, 14.86)	0.91 (0.10, 7.53)	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Ponatinib 45 mg	-	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Radotinib 600 mg	0.45 (0.07, 2.45)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Radotinib 800 mg	-

(B) Leukopenia (grade 3-4)

All treatments are listed in alphabetical order. Comparisons between treatments should be read from left to right, and the estimated ratio is in the cell in common between the column-defining treatment and the row-defining treatment. Values are presented as odds ratio (OR) with 95% credible interval (CrI). For anaemia (grade 3-4; upper triangle, values in green) an OR <1 favours the event for the row-defining treatment while an OR >1 favours the column-defining treatment. For leucopenia (grade 3-4; lower triangle, values in white) an OR <1 favours the event for the column-defining treatment while an OR >1 favours the row-defining treatment. Significant results between the interventions are highlighted in italic and bold.



Tabla 12. Resultados de los análisis de comparación de tratamientos múltiples para (A) neutropenia (grado 3-4) y (B) trombocitopenia (grado 3-4)

(A) Neutropenia (grade 3-4)											
Bosutinib 400 mg	0.98 (0.23, 4.54)	3.44 (0.84, 10.81)	4.49 (1.25, 20.61)	2.17 (0.76, 6.74)	-	2.91 (0.83, 11.00)	1.34 (0.39, 5.68)	0.95 (0.24, 4.06)	0.95 (0.14, 4.83)	2.69 (0.57, 14.55)	3.71 (0.78, 20.29)
0.38 (0.05, 2.68)	Bosutinib 500 mg	3.37 (0.84, 10.96)	4.49 (1.23, 21.32)	2.23 (0.77, 6.80)	-	2.96 (0.84, 11.57)	1.33 (0.38, 5.39)	0.93 (0.24, 3.85)	0.92 (0.13, 4.84)	2.63 (0.60, 14.69)	3.69 (0.81, 20.41)
1.16 (0.14, 6.57)	3.09 (0.62, 18.52)	Dasatinib 100 mg	1.44 (0.72, 4.03)	0.68 (0.39, 1.42)	-	0.92 (0.42, 2.35)	0.43 (0.17, 1.29)	0.30 (0.11, 0.96)	0.29 (0.05, 1.28)	0.85 (0.24, 3.57)	1.17 (0.34, 5.09)
2.73 (0.45, 21.37)	7.39 (1.25, 61.39)	2.39 (0.83, 8.13)	Dasatinib 140 mg	0.49 (0.18, 1.12)	-	0.67 (0.24, 1.51)	0.28 (0.09, 0.93)	0.20 (0.06, 0.68)	0.19 (0.03, 0.89)	0.55 (0.13, 2.46)	0.80 (0.17, 3.47)
0.41 (0.09, 1.69)	1.08 (0.26, 4.85)	0.35 (0.13, 0.84)	0.15 (0.04, 0.45)	Imatinib 400 mg	-	1.34 (0.65, 2.72)	0.61 (0.30, 1.36)	0.43 (0.18, 1.01)	0.41 (0.08, 1.49)	1.21 (0.39, 4.15)	1.67 (0.54, 5.87)
0.23 (0.01, 2.16)	0.62 (0.04, 5.94)	0.20 (0.02, 1.50)	0.08 (0.00, 0.65)	0.57 (0.06, 3.44)	Imatinib 600 mg	-	-	-	-	-	-
0.73 (0.14, 3.72)	1.97 (0.40, 10.72)	0.64 (0.21, 1.86)	0.27 (0.07, 0.84)	1.82 (0.89, 3.94)	3.19 (0.46, 38.49)	Imatinib 800 mg	0.44 (0.17, 1.37)	0.31 (0.11, 0.97)	0.30 (0.05, 1.35)	0.87 (0.24, 3.73)	1.21 (0.33, 5.46)
0.35 (0.05, 1.94)	0.95 (0.15, 5.41)	0.30 (0.07, 1.08)	0.13 (0.02, 0.54)	0.87 (0.28, 2.25)	1.52 (0.22, 14.47)	0.48 (0.12, 1.52)	Nilotinib 600 mg	0.73 (0.27, 1.74)	0.64 (0.11, 2.84)	2.00 (0.49, 8.31)	3.04 (0.69, 11.32)
0.37 (0.04, 2.01)	0.99 (0.10, 5.33)	0.32 (0.05, 1.18)	0.13 (0.01, 0.57)	0.91 (0.18, 2.58)	1.58 (0.32, 7.67)	0.50 (0.08, 1.69)	1.05 (0.22, 3.27)	Nilotinib 800 mg	0.92 (0.15, 4.43)	2.70 (0.68, 12.73)	4.32 (0.94, 17.77)
0.81 (0.09, 7.18)	2.17 (0.26, 19.65)	0.71 (0.10, 4.17)	0.30 (0.03, 1.89)	1.99 (0.41, 9.96)	3.48 (0.32, 65.77)	1.11 (0.18, 6.06)	2.31 (0.36, 16.90)	2.22 (0.36, 23.40)	Ponatinib 45 mg	3.08 (0.53, 23.25)	4.29 (0.75, 31.27)
0.32 (0.03, 2.71)	0.860 (0.10, 7.22)	0.27 (0.04, 1.69)	0.11 (0.01, 0.80)	0.78 (0.16, 3.85)	1.39 (0.13, 21.86)	0.43 (0.07, 2.39)	0.90 (0.14, 6.35)	0.86 (0.14, 9.16)	0.39 (0.04, 3.59)	Radotinib 600 mg	1.52 (0.41, 4.58)
0.51 (0.06, 4.36)	1.35 (0.16, 11.18)	0.44 (0.07, 2.57)	0.18 (0.02, 1.22)	1.25 (0.24, 5.98)	2.22 (0.20, 36.92)	0.69 (0.12, 3.61)	1.44 (0.23, 9.81)	1.38 (0.22, 13.95)	0.62 (0.06, 5.85)	1.58 (0.32, 7.65)	Radotinib 800 mg

(B) Thrombocytopenia (grade 3-4)

All treatments are listed in alphabetical order. Comparisons between treatments should be read from left to right and the estimated ratio is in the cell in common between the column-defining treatment and the row-defining treatment. Values are presented as odds ratio (OR) with 95% credible interval (CrI). For neutropenia (grade 3-4; upper triangle, values in green) an OR <1 favours the event for the row-defining treatment while an OR >1 favours the column-defining treatment. For thrombocytopenia (grade 3-4; lower triangle, values in white) an OR <1 favours the event for the column-defining treatment while an OR >1 favours the row-defining treatment. Significant results between the interventions are highlighted in italic and bold.

7.3 Ensayos clínicos aleatorizados

No se encontraron ensayos clínicos adicionales que brinden información relevante acerca de las reacciones adversas causadas por nilotinib en la población de interés.

7.4 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)³⁰

El CENAFyT, al 10 de junio de 2022, tiene registrado 95 casos de reacciones adversas asociadas al principio activo nilotinib, de los cuales 42 (44.2%) fueron considerados de gravedad moderada a grave.

7.5 VigiAccess³¹

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que, desde 2012 hasta el 2022, se recuperaron un total de 27,302 registros que reportaron 54,810 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento nilotinib, divididos de la siguiente forma:

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	Total
1	Blood and lymphatic system disorders	2,531
2	Cardiac disorders	2,725
3	Congenital, familial and genetic disorders	213

³⁰ MINSa. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet] [actualizado 10 Jun 22, consultado 10 Jun 22]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

³¹ WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [consultado 10 jun 22]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



4	Ear and labyrinth disorders	357
5	Endocrine disorders	236
6	Eye disorders	883
7	Gastrointestinal disorders	4,535
8	General disorders and administration site conditions	9,084
9	Hepatobiliary disorders	933
10	Immune system disorders	363
11	Infections and infestations	2,215
12	Injury, poisoning and procedural complications	2,843
13	Investigations	5,818
14	Metabolism and nutrition disorders	1,621
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2,807
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified	2,417
17	Nervous system disorders	3,795
18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	124
19	Product issues	121
20	Psychiatric disorders	1,387
21	Renal and urinary disorders	756
22	Reproductive system and breast disorders	303
23	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2,288
24	Skin and subcutaneous tissue disorders	4,066
25	Social circumstances	44
26	Surgical and medical procedures	339
27	Vascular disorders	2,006
	TOTAL DE REGISTROS	54,810

Destacan los desórdenes generales y relacionados a la administración (16.6%), alteraciones laboratoriales (10.6%), desordenes gastrointestinales (8.3%) y desordenes de la piel y tejido subcutáneo (7.4%).



7.6 Eudravigilancia³²

En la base de datos Eudravigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que, a junio de 2022, se reportaron 12,917 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a nilotinib, divididos de la siguiente forma:

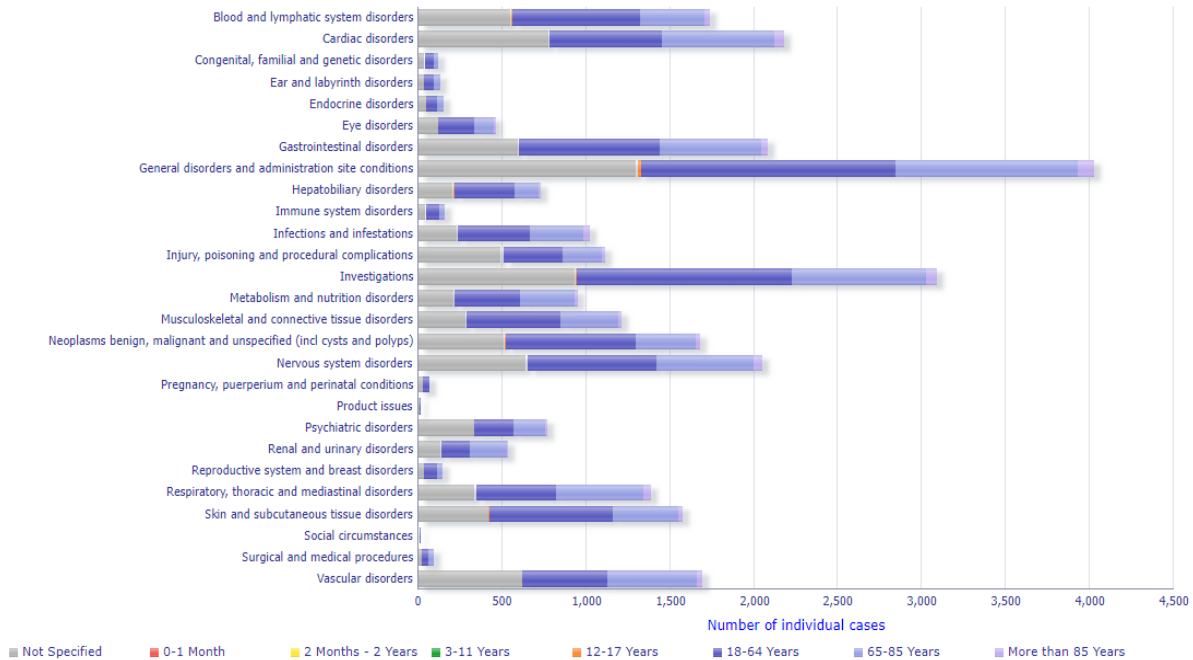


Figura 9. Sospechas de reacciones adversas a nilotinib según EudraVigilance

8. DATOS DE CONSUMO

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se encuentra disponibilidad de Nilotinib 200 mg Cápsula en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y el Instituto Nacional de Salud el Niño - San Borja, donde se consumieron 44,500 y 2,725 unidades de nilotinib 200 mg durante el periodo abril 2021 a marzo 2022³³. Por otro lado, durante el periodo Enero-Diciembre 2021, se consumieron 27.756 unidades del medicamento en el Seguro Social de Salud - EsSalud.

Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	Establecimiento	2021
			Consumo
Nilotinib 200 mg	CAP	EsSalud	27,756 unidades
Nilotinib 200 mg	CAP	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas	44,500 unidades
Nilotinib 200 mg	CAP	Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja	2,725 unidades

³² EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [consultado 10 Jun 22]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/es/index.html>

³³ MINSA. Gestión de la Información del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios – SISMED. DIGEMID. [Internet] [consultado 10 Jun 22]. Disponible en: https://apps.salud.minsa.gob.pe/portal_sismed/



9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Se reportan los precios brindados por el Seguro Social de Salud – EsSalud y el Ministerio de Salud.

Reporte de Precio de Medicamento

Institución	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	2021
			Precio promedio por unidad (S/.)
EsSalud	Nilotinib 200 mg	CAP	119.04
MINSA	Nilotinib 200 mg	CAP	147.6

Costo tratamiento por paciente

Institución	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad tratamiento/ mes	Costo tratamiento/mes/ paciente S/.	Costo tratamiento/año/ paciente S/.
EsSalud	800 mg/d (4 cápsulas)	119.04	120 cap.	14,284.80	171,417.60
MINSA	800 mg/d (4 cápsulas)	147.6	120 cap.	17,712.00	212,544.00

10. RESUMEN

- La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la producción desregulada y la proliferación descontrolada de granulocitos maduros y en proceso de maduración con una diferenciación bastante normal.
- La LMC representa aproximadamente del 15 al 20% de las leucemias en adultos. Tiene una incidencia anual de 1 a 2 casos/100,000 hab., con un ligero predominio masculino.
- En el Perú, la información publicada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), basada en el registro de cáncer de Lima Metropolitana, indica que la LMC se encuentra entre las cinco neoplasias malignas más frecuentes, especialmente en los varones. Además, en 2004, representó la sexta causa de muerte debido a cáncer, en ambos géneros (4,5% del total de defunciones), también más habitualmente entre los varones.
- Respecto a la epidemiología pronóstica de la enfermedad, se estima que un poco más del 50% de pacientes son resistentes o intolerantes a la terapia de primera línea con imatinib, posterior a lo cual, se procede a la elección de un segundo agente TKI de segunda generación, a lo cual, posterior a los 7 años de seguimiento se tienen tasas de respuesta molecular mayor entre 43 a 55%, una sobrevida libre de progresión entre 39 a 51% y una sobrevida global entre 63 a 70% después de la terapia con imatinib y dasatinib.



- El monoclorhidrato de nilotinib es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa activo contra la quinasa BCR-ABL1. *In vitro*, nilotinib inhibe la proliferación mediada por BCR-ABL1 de líneas celulares leucémicas murinas y de líneas celulares humanas derivadas del LMC Ph+. Los estudios in vivo han demostrado que nilotinib inhibe la autofosforilación de BCR-ABL1, PDGFR y c-Kit, lo que reduce el tamaño del tumor.
- Nilotinib está aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento de Leucemia mieloide crónica Ph+.
- Nilotinib se encuentra incluido dentro de la Lista Complementaria de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, indicado para LMC resistente a imatinib.
- **DYNAMED:** El uso de nilotinib se encuentra como terapia de manejo inicial de la fase crónica o en pacientes con resistencia a imatinib (junto con el dasatinib), sin embargo, para pacientes resistentes y/o intolerantes a ≥ 2 TKI previos, el sumario recomienda considerar la omacetaxina (Recomendación débil) o el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas especialmente para pacientes que son resistentes y/o intolerantes a ≥ 2 TKI previos, tienen mutación BCR-ABL1 T315I y no responden a ponatinib, o tienen un alto riesgo de progresión a fase acelerada o blástica (recomendación débil), o tienen una recuperación inadecuada de la hematopoyesis normal.
- **UPTODATE:** Para los pacientes que no respondieron adecuadamente o que no toleraron ≥ 2 inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), sugieren asciminib, en lugar del tratamiento con un tercer TKI, omacetaxina o trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT).
- **BEST PRACTICE:** No se menciona tratamiento con ITK en pacientes con recaída, no remisión o progresión de la enfermedad, siendo la alternativa de tratamiento en estos pacientes el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas más quimioterapia de inducción en dosis altas, en pacientes que son lo suficientemente aptos para el procedimiento y en los que no ha funcionado la terapia con ITK.
- **ELN (2013):** Recomendación que imatinib, nilotinib y dasatinib también se pueden usar en segunda línea o en líneas posteriores, a la dosis estándar o a una dosis más alta (400 mg dos veces al día para imatinib, 400 mg dos veces al día para nilotinib y 70 mg dos veces al día o 140 mg una vez al día para dasatinib).
- **ESMO (2017):** No se hace recomendación específica en la selección de un ITK, sin embargo, en su algoritmo de tratamiento se menciona que para el caso de tercera línea (considerado como falla y/o intolerancia para segunda línea de ITK) de tratamiento para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica se recomienda cualquiera de los restantes ITK.



- **BSH (2020):** Recomienda el uso de nilotinib en el tratamiento de pacientes en fase crónica, en lo que respecta al paciente intolerante, puede justificarse múltiples intentos de encontrar un TKI compatible antes de considerar el trasplante alogénico de células madre (alloSCT), aunque se debe considerar el riesgo de progresión de la enfermedad.
- **NCCN (2022):** Si bien no existen recomendaciones específicas de tratamiento de acuerdo con el perfil de mutaciones del BCR-ABL1 respecto a una tercera línea de tratamiento, se menciona lo siguiente: "El uso de un ITK de segunda generación alternativo después del fracaso del tratamiento con dos ITK anteriores, inclusive un inhibidor de la tirosin kinasa (ITK) de segunda generación no está asociado con respuestas duraderas, excepto en algunos pacientes con LMC-FC"
- **IETSI (2017):** Nilotinib fue 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.
- **Lipton y Col (2015)** realizaron una revisión sistemática de 12 publicaciones que compararon la eficacia de ponatinib e inhibidores tirosin kinasa de segunda generación (bosutinib, dasatinib y nilotinib) como terapia de tercera línea en pacientes con leucemia mieloide crónica resistente o intolerante; las probabilidades estimadas de lograr una respuesta citogenética completa (CCyR) y una respuesta citogenética mayor (MCyR) con un nilotinib oscilaron entre 11 a 28% y entre 41 a 43% respectivamente. Los resultados de este meta-análisis se deben de interpretar con precaución dada la limitación metodológica de combinar datos provenientes de estudios experimentales y observacionales, así como una amplia heterogeneidad en la definición de desenlaces.
- **Ongoren y col. (2017)** realizaron un análisis retrospectivo en 209 pacientes con LMC en fase crónica que fueron diagnosticados entre 1999 y 2013. De los quince pacientes que llegaron a tercera línea con nilotinib luego de haber pasado por imatinib y dasatinib, ocho pacientes (53%) alcanzaron respuesta molecular mayor, cuatro alcanzaron respuesta hematológica completa (26.7%), 1 paciente alcanzó respuesta citogenética parcial (6.6%), 1 paciente no respondió al tratamiento y no se dispusieron de datos del último paciente posterior al tratamiento con nilotinib. La media de seguimiento de la terapia como tercera línea fue de 15.2 meses (rango entre 1 y 42 meses) posterior a lo cual, cuatro pacientes fallecieron (26.7%). Los autores concluyeron que en caso de pacientes que han fallado a dos líneas de TKI, dasatinib o nilotinib pueden ser beneficiosos y pueden administrarse de forma segura como tratamiento de tercera línea, especialmente en países con recursos limitados. No se presentan resultados de supervivencia.
- **Douxflis y col. (2020)** realizaron una evaluación de riesgo de eventos oclusivos vasculares de los nuevos TKI. Ocurrieron eventos vasculares oclusivos en el 5,88% de los pacientes (93 de 1,582) tratados con TKI de nueva generación frente al 1,04 % de los



pacientes (13 de 1,253) tratados con imatinib. La diferencia fue estadísticamente significativa para dasatinib (OR 3,86; IC 95% 1,33-11,18), nilotinib (OR 3,42, IC 95% 2,07-5,63) y ponatinib (OR 3,47, IC 95% 1,23-9,78).

- **Wang y col (2021)** realizaron una revisión sistemática de hepatotoxicidad asociada a TKI comparados con imatinib. Nilotinib se asoció con un mayor riesgo de elevación de ALT (RR, 2,54; IC 95% 1,26-5,11; P = 0,009). Nilotinib se asoció con un mayor riesgo de grados 3 y 4 de elevación de ALT (RR, 2,94; IC 95 %, 1,42-6,06; P < 0,001). El riesgo de elevación de AST con el uso de nilotinib fue 82% mayor (RR, 1,82; IC 95 %, 1,49-2,23; P < 0,001). En comparación con imatinib, nilotinib no se asoció con un riesgo significativamente mayor de elevación de AST de alto grado.
- **Fachi y col (2019)**, realizaron un meta-análisis en red que incluyó a 17 ensayos clínicos. Los resultados del análisis indicaron que el medicamento menos seguro (aquel con mayor valor SUCRA) fue el dasatinib, mientras que nilotinib provocó mayor grado de leucopenia (grados 3 y 4, OR 0.27, 95% IC 0.05 a 0.80 a favor de imatinib 400 mg) más no de anemia, trombocitopenia o neutropenia.
- El CENAFyT, al 10 de junio de 2022, tiene registrado 95 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo nilotinib, de las cuales 42 (44.2%) fueron considerados de gravedad moderada a grave.
- En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se encuentra disponibilidad de Nilotinib 200 mg Cápsula en el INEN y el Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja, donde se consumieron 44,500 y 2,725 unidades durante el periodo abril 2021 a marzo 2022. Por otro lado, durante el periodo Enero-Diciembre 2021, se consumieron 27,756 unidades del medicamento en EsSalud.
- El costo de tratamiento por paciente por asciende a S/. 171,417.60 soles y S/. 212,544.00 soles para EsSalud y MINSa, respectivamente.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Nilotinib 200 mg Cápsula para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a imatinib y a dasatinib, sin mutación T315I; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.



ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	Árbol de búsqueda Resultados	
	(("leukemia, myeloid"[MeSH Terms] OR "leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid, chronic phase"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid, accelerated phase"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid, chronic, atypical, bcr abl negative"[MeSH Terms] OR "Blast Crisis"[MeSH Terms] OR "chronic myeloid leukemia"[All Fields] OR "CML"[All Fields] OR ("leucemie"[All Fields] OR "leucemies"[All Fields]) AND "myeloide"[All Fields] AND ("chronique"[All Fields] OR "chroniques"[All Fields]))) AND ("nilotinib"[Supplementary Concept] OR "nilotinib"[All Fields] OR "nilotinib"[Supplementary Concept]) AND ("Dasatinib"[MeSH Terms] OR "Dasatinib"[All Fields] OR "Dasatinib"[MeSH Terms]) AND ("Imatinib Mesylate"[MeSH Terms] OR "imatinib"[All Fields] AND "mesylate"[All Fields]) OR "Imatinib Mesylate"[All Fields] OR "imatinib"[All Fields] OR "imatinib s"[All Fields] OR "Imatinib Mesylate"[MeSH Terms]) AND (clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	
	<i>Resultados: 92</i> <i>Revisiones Sistemáticas: 28</i> <i>Ensayos clínicos: 14</i>	Sumarios: 3 GPC: 4 ETS: 1 Revisiones sistemáticas: 4 Estudios observacionales: 1
DYNAME	Chronic Myeloid Leukemia Resultados: 01	
UPTODATE	Chronic Myeloid Leukemia Resultados: 01	
BEST PRACTICE	Chronic Myeloid Leukemia Resultados: 01	
IETSI	Leucemia mieloide crónica Resultados: 01	
NCCN	Leucemia mieloide crónica Resultados: 1	