



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 025-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BOSUTINIB EN PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON EL GEN DE FUSION BCR-ABL,
CON MUTACIÓN T315I NEGATIVO Y CON FALLA Y/O
INTOLERANCIA A IMATINIB, DASATINIB Y NILOTINIB**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Octubre, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



REVISORES CLINICOS

- Celina Herrera Cunti – Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto médico evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

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.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

BSH	British Society for Haematology.
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.
EA	Eventos adversos.
EC	Ensayo clínico.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
EMA	European Medicines Agency.
ESMO	European Society for Medical Oncology.
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria.
FDA	Food and Drug Administration.
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
GPC	Guía de práctica clínica.
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care.
ITQ	Inhibidor de tirosina quinasa.
LMC	Leucemia mieloide crónica.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
Ph	Filadelfia.
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review.
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.
RCC	Respuesta citogenética completa.
RCM	Respuesta citogenética mayor.
RCP	Respuesta citogenética parcial.
RHC	Respuesta hematológica completa.
RMM	Respuesta molecular mayor.
RMP	Respuesta molecular profunda.
RS	Revisiones sistemáticas.
SG	Sobrevida global.
SMC	Scottish Medicines Consortium.
TACMH	Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	9
A.	ANTECEDENTES	9
B.	ASPECTOS GENERALES	10
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: Bosutinib	14
III.	METODOLOGÍA	16
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	16
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	16
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	17
IV.	RESULTADOS	18
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	19
B.	DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	21
i.	Guías de práctica clínica	21
ii.	Evaluación de tecnologías sanitarias	23
iii.	Ensayos clínicos	29
iv.	Estudios Observacionales	35
V.	DISCUSIÓN	37
VI.	CONCLUSIONES	44
VII.	RECOMENDACIONES	46
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
IX.	ANEXO	52
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso	52
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	53



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa y de baja frecuencia; no obstante, es la sexta causa de muerte por cáncer en Perú. El gen de fusión BCR-ABL, presente en más del 90 % de los casos, produce una proteína con alta actividad catalítica de tirosina quinasa, implicada en la patogénesis de la LMC. Esta enfermedad consta de tres fases: crónica, acelerada y de crisis blástica.
- Si bien el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TACMH) es potencialmente curativo, algunos pacientes no son candidatos a recibir un TACMH o no es posible encontrar un donante compatible. En estos casos, los pacientes pueden recibir inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ), los cuales actúan de manera específica sobre la proliferación celular inducida por el gen de fusión BCR-ABL.
- En EsSalud se cuenta con tres ITQ (imatinib, dasatinib y nilotinib) que pueden ser utilizados hasta una tercera línea de tratamiento. Sin embargo, existen pacientes, con la mutación T315I negativo, no respondedores a los tres ITQ por falla o intolerancia, para quienes los médicos especialistas de la institución sugieren el uso de bosutinib, un ITQ de segunda generación, como cuarta línea de tratamiento.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de bosutinib, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con LMC con gen de fusión BCR-ABL (cromosoma Filadelfia [Ph] positivo), con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib.
- Tras la búsqueda de la literatura se identificó una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por la British Society for Haematology; cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) desarrolladas por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), el Scottish Medicine Consortium (SMC), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); un ensayo clínico (EC) fase I/II publicado por Khoury et al.; un EC fase IV publicado por Hochhaus et al. y un estudio observacional retrospectivo publicado por García-Gutiérrez et al.
- La GPC de la British Society for Haematology recomienda el uso de ITQ como cuarta línea de tratamiento en pacientes con intolerancia a otros ITQ; aunque no se indica que ITQ utilizar y no se especifica la evidencia de soporte para el uso de ITQ en una cuarta línea de tratamiento.



- Tres de las cuatro ETS (NICE, SMC y CADTH) recomiendan el uso de bosutinib en pacientes adultos con LMC con cromosoma Ph positivo, que previamente han recibido ITQ y para quienes imatinib, dasatinib y nilotinib no son apropiados, pero condicionado a un descuento en su precio. Las tres ETS emplearon como evidencia de soporte un EC fase I/II y definieron como uno de los comparadores a hidroxiurea (comparador de la PICO de interés y considerado como tratamiento paliativo para la LMC). Por su parte, la ETS de IQWiG concluye que no es posible determinar el beneficio de bosutinib frente a otro ITQ, ante la falta de evidencia comparativa de bosutinib con otras terapias disponibles en su sistema de salud.



- Respecto a los EC y el estudio observacional, ninguno de ellos incluyó un grupo de comparación, ni fueron diseñados específicamente para la población de interés del presente dictamen. Si bien todos incluyeron pacientes con LMC, cromosoma Ph positivo, mutación T315 negativo, Khoury et al. (EC fase I/II) incluyeron solo a tres; Hochhaus et al. (EC fase IV), a 49; y García-Gutiérrez (estudio observacional), a 62 pacientes con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib (población de interés). Todos evaluaron la respuesta hematológica, citogenética y molecular, así como los eventos adversos (EA). Solo los EC evaluaron la sobrevida global (SG).



- Khoury et al. reportaron una SG al año de 100 % y a los dos años de 75 %, todos en fase crónica, y Hochhaus et al. reportaron una SG al año de 97.9 % y a los dos años de 95.4 % en pacientes en fase crónica y una SG a los dos años de 100 % para aquellos pacientes en fase acelerada. Asimismo, Hochhaus et al. reportaron que los puntajes de calidad de vida se mantenían constantes durante el tratamiento (12 meses). No obstante, debido al diseño de los estudios, no se puede atribuir causalidad de los resultados.

- Sobre la respuesta hematológica, citogenética y molecular, los EC reportaron similar porcentaje (75 %) de respuesta hematológica completa (RHC)¹. Por su parte, García-Gutiérrez et al. reportaron que el 100 % de los pacientes evaluados alcanzaron la RHC. Sobre la respuesta citogenética, el estudio de Hochhaus et al. y de García-Gutiérrez et al., reportaron un 73.3 % y 65.4 % de pacientes con respuesta citogenética completa (RCC)², respectivamente. Asimismo, el 40 a 50 % de los pacientes de cada estudio alcanzó la respuesta molecular mayor (RMM)³. No obstante, a la fecha no se ha establecido si estas tasas de respuesta son de relevancia clínica para una cuarta línea de tratamiento. Además, la falta de grupo control en los tres estudios impide evaluar la eficacia comparativa de bosutinib. Esto, sumado a la naturaleza observacional de uno de ellos, no

¹ RHC: leucocitos $<10 \times 10^9 / L$; basófilos $< 5 \%$; 0 % blastos, plaquetas $<450 \times 10^9 / L$ y bazo no palpable.

² RCC: no se detectan células con cromosoma Ph positivas.

³ RMM: detección de BCR-ABL (IS) es $\leq 0.1 \%$, considerado no detectable.

permiten establecer una relación de causa-efecto entre el uso bosutinib y los hallazgos reportados.

- En cuanto a la seguridad, los tres estudios mostraron similar perfil de EA y ninguno reportó EA serios en pacientes que recibieron bosutinib en cuarta línea. Los EA de grado 3/4 fueron trombocitopenia, neutropenia, anemia, diarrea, derrame pleural, rash, vomito, dolor de cabeza, fatiga, prurito y aumento de alanina aminotransferasa. Se reportó una muerte relacionada al tratamiento con bosutinib por hemorragia gastrointestinal en un paciente con gastritis y trombocitopenia de grado 3 (Khoury et al).
- En EsSalud, la población de interés del presente dictamen no cuenta con opciones de tratamiento; por lo tanto, la enfermedad progresaría a etapas más avanzadas aumentando el riesgo de muerte. En este escenario, recibirían la mejor terapia de soporte con hidroxiurea, el cual actúa de forma inespecífica inhibiendo la síntesis de ADN de todas las células del cuerpo; aumentando el riesgo de EA. Aunque no se tienen datos específicos sobre la seguridad de hidroxiurea en la población del presente dictamen, reportes en pacientes con LMC (primera línea) y otros síndromes mieloproliferativos sugieren que la incidencia de EA tales como: toxicidad gastrointestinal, neutropenia, anemia y trombocitopenia, con el uso de hidroxiurea, sería similar a la reportada con bosutinib. No obstante, el uso prolongado de hidroxiurea aumenta el riesgo de otros EA más severos, tales como: úlceras graves, neoplasias malignas, toxicidad pulmonar, mielosupresión grave, entre otros; convirtiéndolo en un medicamento menos seguro que bosutinib.
- Por otro lado, existe plausibilidad biológica para el uso de bosutinib, pues las mutaciones que confieren resistencia a los ITQ son diferentes para cada ITQ (i.e. bosutinib, dasatinib, nilotinib e imatinib). Así, se han identificado 4 mutaciones que confieren resistencia a bosutinib; en tanto se han identificado de 7 a más mutaciones que confieren resistencia para los otros ITQ. Esto quiere decir que, para los pacientes que han presentado falla a imatinib, dasatinib y nilotinib, aún existe la posibilidad de que bosutinib sí sea eficaz.
- Por consiguiente, en el presente dictamen se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la LMC es una enfermedad infrecuente, por lo tanto, el subgrupo de pacientes pertenecientes a la población objetivo del presente dictamen sería muy pequeño ii) en EsSalud, estos pacientes no cuentan con una alternativa de tratamiento (vacío terapéutico), iii) actualmente, la terapia de soporte disponible en EsSalud es el tratamiento paliativo con hidroxiurea; sin embargo, su uso prolongado está asociado a eventos adversos que pondrían en riesgo la seguridad del paciente, iv) aunque la eficacia y seguridad de bosutinib es incierta (debido a la falta de ECA de fase III, v), existe plausibilidad biológica; ya que no

todas las mutaciones que confieren resistencia a imatinib, dasatinib o nilotinib, confieren resistencia a bosutinib, vi) la GPC recomienda el uso de ITQ en el contexto de cuarta línea de tratamiento en aquellos pacientes con intolerancia a ITQ previos y vi) tres de las cuatro ETS recomiendan el uso de bosutinib, frente a hidroxiurea, para los pacientes adultos con LMC con cromosoma Ph positivo, que previamente han recibido uno o más ITQ y para quienes imatinib, dasatinib y nilotinib no son apropiados, condicionado a un descuento de su precio.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de bosutinib para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315I negativo, con falla y/o intolerancia a tres inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib, dasatinib y nilotinib), según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de bosutinib, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de 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. Así, la Dra. Gloria Soledad Cotrina Romero, médico especialista en Hematología del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de la Red Asistencial Lambayeque y los Dres. Marlies Gyssel Pizarro Perea y José Untama Flores, médicos especialista en Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, las solicitudes de uso del producto farmacéutico bosutinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo

Población	Paciente adulto con diagnóstico de leucemia mieloide crónica con gen BCR-ABL con falla y/o refractario a tres líneas de tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa, negativo a mutación T315I y ECOG 0-2
Intervención	Bosutinib 500 mg una vez al día
Comparador	Mejor terapia de soporte o continuación con dasatinib/nilotinib
Desenlace	<ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida global - Sobrevida libre de progresión - Tasa de respuesta objetiva (citogenética y molecular) - Calidad de vida - Eventos adversos

Tabla 2. Pregunta PICO 1 del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Población	Paciente mayor o igual de 18 años con leucemia mieloide crónica con falla o intolerancia a imatinib, dasatinib o nilotinib
Intervención	Bosutinib 500 mg 1 tableta diaria oral
Comparador	No hay comparador disponible aprobado por EsSalud
Desenlace	<ul style="list-style-type: none"> Tasas de respuesta Sobrevida libre de progresión Sobrevida global

Tabla 3. Pregunta PICO 2 del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Población	Pacientes adultos con ECOG 2 o menos, con leucemia mieloide crónica, con resistencia y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib
Intervención	Bosutinib 500 mg/día
Comparador	No se dispone de alternativa en petitorio EsSalud
Desenlace	Tasas de respuesta Sobrevida libre de progresión Sobrevida global

Con el objetivo de hacer precisiones con respecto a la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en hematología, Dra. Celina Herrera Cunti, además de los representantes del equipo técnico del IETS. La reunión ayudó en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 4. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide crónica con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315i negativo y con falla y/o intolerancia a tres inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib, dasatinib y nilotinib)
Intervención	Bosutinib 500 mg una vez al día
Comparador	Mejor terapia de soporte (hidroxiurea)
Desenlace	Sobrevida global Tasa de respuesta objetiva (hematológica, citogenética y molecular) Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa, caracterizada por la producción excesiva de granulocitos en sangre y médula ósea (Van Etten R. 2021). A nivel mundial, la incidencia anual de LMC a nivel país varía de 0.4 a 1.75 por cada 100.000 personas (Lin et al. 2020) y según ORPHANET es considerada una enfermedad rara (Orphanet 2021). La frecuencia de casos de LMC aumenta con la edad y es más común en hombres que en mujeres con un ratio hombre/mujer de 1.2 a 1.7 (Lin et al. 2020). En el 2017, se estimó para Latinoamérica una tasa de incidencia estandarizada por edad de casos de LMC de 0.36 por 100 000 habitantes (IC 95 %: 0.29-0.42) y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 0.26 por 100 000 habitantes (IC 95 %: 0.21-0.29) (Lin et al. 2020). En el Perú, de acuerdo al Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, la LMC representó la sexta causa de muerte por cáncer (4.5 % del total de defunciones en el año 2004) (Navarro Cabrera et al. 2010). A pesar de su baja frecuencia, la LMC tiene

una alta mortalidad, principalmente en mayores de 65 años; reportándose una mortalidad de 63 % frente al 23 % en pacientes sin cáncer. Además, la mediana de la sobrevida en pacientes con LMC es de 23 meses (sin tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa) y una sobrevida a los 5 años del 29 % (Lang et al. 2016).

A nivel genético, en más del 90 % de los casos de LMC existe una fusión anormal de dos genes (BCR-ABL), BCR (en el cromosoma 22) y ABL (en el cromosoma 9). Esta fusión es debida a la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que da lugar a un cromosoma anormal llamado cromosoma Filadelfia (Ph). Este gen de fusión BCR-ABL produce una proteína llamada también BCR-ABL con alta actividad catalítica de tirosina quinasa que está implicada en la patogénesis de la LMC (Van Etten R. 2021).

Según su evolución, la LMC consta de tres fases: crónica, acelerada y de crisis blástica (Jabbour y Kantarjian 2020). La mayor proporción de pacientes (aproximadamente 85 %) se encuentran en fase crónica al momento del diagnóstico. En la fase acelerada la diferenciación de neutrófilos se deteriora progresivamente, el número de leucocitos aumenta y es más difícil de controlar con el tratamiento. Finalmente, en la fase de crisis blástica, la afección se asemeja a la leucemia aguda en la que los blastos mieloides o linfoides proliferan de manera incontrolada (Jabbour y Kantarjian 2020). La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *European Leukemia Net* (ELN) han establecido criterios para la clasificación de la LMC en estas tres fases (Arber et al. 2016; Baccarani et al. 2013). Estos criterios comprenden el recuento de leucocitos, el número de blastos en sangre periférica y médula ósea, presencia de anomalías cromosómicas en las células hematológicas, número de plaquetas, número de basófilos, número de promielocitos, e infiltrado de blastos en tejido extramedular (Arber et al. 2016; Baccarani et al. 2013). El curso clínico de la LMC puede ser trifásico, cuando se pasa por cada una de las fases, o bifásico, cuando se pasa directamente de la fase crónica a la fase de crisis blástica (Cortes et al. 2006; Faderl et al. 1999). Las manifestaciones clínicas incluyen: fatiga, malestar, pérdida de peso, sudoración excesiva, episodios de sangrados, sensibilidad sobre el esternón debido a la expansión de la médula ósea, esplenomegalia (48 % a 76 %), anemia (45 % a 62 %), leucocitosis (53.72 %), trombocitosis (15 % a 34 %), principalmente (Van Etten R. 2021).

El diagnóstico de LMC comienza con la detección de los cambios celulares en sangre periférica y médula ósea. En sangre periférica, el diferencial de leucocitos muestra toda la serie de neutrófilos⁴ con leucocitosis de 12,000 a 1 000,000 células/uL; y en médula ósea se muestra hiperplasia granulocítica con un patrón de maduración similar al de sangre periférica, las islas eritroide se reducen en número y tamaño, los megacariocitos son pequeños e hipobulados (Van Etten R. 2021). Los blastos de sangre periférica y de médula ósea son menor al 10 % en la fase crónica, entre el 10 % y el 19 % en la fase

⁴ Desde mieloblastos hasta neutrófilos maduros, con mayor proporción de mielocitos y neutrófilos segmentados. Los neutrófilos son morfológicamente normales, pero con menor actividad citotóxica de fosfatasa alcalina. La basofilia y eosinofilia son frecuentes y el recuento de plaqueta puede ser normal o elevado.

acelerada y más del 20 % en la fase de crisis de blástica (DynaMed [Internet] 2020). De este modo, el recuento diferencial en sangre periférica y médula ósea son componentes clave para determinar el estadio de la enfermedad. La confirmación del diagnóstico de LMC es mediante la detección del cromosoma Ph, el gen de fusión BCR-ABL o el ARNm de fusión BCR-ABL, evaluados por citogenética convencional, análisis de hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés) o reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR), respectivamente (DynaMed [Internet] 2020).

Las opciones de tratamiento para las personas con LMC son el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH), el tratamiento farmacológico con inhibidores de tirosinas quinasa (ITQ) o el tratamiento paliativo con citotóxicos (hidroxiurea) (Schiffer C. 2021). La elección del tratamiento depende de la fase de la enfermedad (crónica, acelerada o crisis blástica), la disponibilidad de un donante de células madre hematopoyéticas, la edad, comorbilidades y la respuesta al tratamiento con ITQ (Smith et al. 2020). El TACMH a pesar de ser potencialmente curativo trae consigo el riesgo de muerte por toxicidad, requiere tener la disponibilidad de un donante compatible y la capacidad del paciente para tolerar la toxicidad relacionada con el trasplante según su edad y estado funcional (Shimoda et al. 2020). Por tal motivo, el tratamiento con TACMH puede ser viable solo para un número reducido de pacientes. Por otro lado, el tratamiento farmacológico tiene como objetivo controlar la producción de células leucémicas con cromosoma Ph positivas y prevenir la progresión de la enfermedad. El uso de ITQ es el tratamiento inicial de elección para casi todos los pacientes recién diagnosticados con LMC. Las opciones de ITQ son imatinib (primera generación), dasatinib, nilotinib y bosutinib (segunda generación). Los pacientes que son resistentes o intolerantes a un ITQ de primera línea son candidatos a recibir otros ITQ (Schiffer C. 2021). Por otra parte, el uso hidroxiurea es considerado como tratamiento paliativo para reducir el recuento de glóbulos blancos y reducción de la esplenomegalia en pacientes que no son candidatos a trasplante y son intolerantes o refractarios al tratamiento con ITQ (Schiffer C. 2021).

La respuesta al tratamiento se evalúa de tres formas: respuesta hematológica, respuesta citogenética y respuesta molecular. La respuesta hematológica se determina a partir de los hallazgos en sangre periférica. Así, la respuesta hematológica completa (RHC) se define como el recuento de glóbulos blancos menor a 10,000 células/uL, sin granulocitos inmaduros, <5 % de basófilos en el diferencial de sangre periférica, recuento de plaquetas <450,000 células/uL y bazo no palpable (NCCN 2021; Shimoda et al. 2020). La respuesta citogenética se determina a partir del porcentaje de células de médula ósea con cromosoma Ph positivas. De acuerdo con estos porcentajes se tienen diferentes niveles de respuesta citogenética: respuesta citogenética completa (RCC) sin células con cromosoma Ph positivas, respuesta citogenética mayor (RCM) con 0 a 35 % células con cromosoma Ph positivas, respuesta citogenética parcial (RCP) con 1 a 35 % células con cromosoma Ph positivas, respuesta citogenética menor con 36 a

65 % células con cromosoma Ph positivas, respuesta citogenética mínima con 66 a 95 % células con cromosoma Ph positivas o sin respuesta (> 95 % células con cromosoma Ph positivas) (NCCN 2021; Shimoda et al. 2020). La respuesta molecular se determina a partir de la cantidad de ARNm de BCR-ABL en las células sanguíneas evaluadas a través de RT-PCR. La respuesta molecular mayor (RMM) se define como BCR-ABL (IS⁵) ≤ 0.1 % o una reducción de ≥ 3 log en mRNA BCR-ABL desde la línea base estandarizada. La respuesta molecular profunda (RMP) o leucemia molecularmente indetectable, se define dependiendo del límite de detección del método. Así, este nivel de respuesta molecular se define como 4.0⁶ cuando el BCR-ABL (IS) es ≤ 0.01 %, o 4.5⁷ cuando el BCR-ABL (IS) es ≤ 0.0032 %, o 5.0⁸ cuando el BCR-ABL (IS) es ≤ 0.001 % (A. Hochhaus et al. 2020; NCCN 2021; Shimoda et al. 2020).

El pronóstico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento han sido relacionados con la presencia de mutaciones adicionales al gen de fusión BCR-ABL. La presencia de la mutación T315I está relacionado con la resistencia a múltiples ITQ disponibles actualmente y las mutaciones como: Y253F, F359V, E255V, F317L, V299L se asocian con la resistencia a uno u otro ITQ (Redaelli et al. 2009). En ese sentido, para el uso de una siguiente línea de tratamiento con ITQ, es importante tener en cuenta el perfil de mutaciones del paciente con LMC puesto que podrían o no conferirle una posible resistencia al siguiente ITQ.

En el contexto de EsSalud, los pacientes con LMC que no pueden recibir un TACMH disponen de agentes terapéuticos como ITQ tales como imatinib, que es el medicamento de elección de primera línea, dasatinib, como agente terapéutico de segunda línea de tratamiento y nilotinib aprobado como medicamento de uso por fuera de petitorio para el tratamiento de pacientes con LMC que son intolerantes o refractarios a imatinib y dasatinib con mutación T315I negativo (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 070-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016). No obstante, a pesar de la disponibilidad de los tres ITQ, un grupo de pacientes con LMC presentan falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib, por lo que los especialistas de la institución sugieren el uso bosutinib como cuarta línea de tratamiento con ITQ para estos pacientes.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de bosutinib, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con LMC con el gen de fusión BCR-

⁵ IS: *International Scale*, valor del BCR-ABL estandarizado a la escala internacional

⁶ Este nivel de respuesta requiere que el método que se utiliza sea lo suficientemente sensible como para detectar una única transcripción anormal entre 10.000 transcripciones de ABL1 normales.

⁷ Este nivel de respuesta requiere que el método que se utiliza sea lo suficientemente sensible como para detectar una única transcripción anormal entre 32.000 transcripciones de ABL1 normales.

⁸ Este nivel de respuesta requiere que el método que se utiliza sea lo suficientemente sensible como para detectar una única transcripción anormal entre 100.000 transcripciones de ABL1 normales.

ABL, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: Bosutinib



Bosutinib (Bosulif®) es un ITQ de segunda generación e inhibe la tirosina quinasa BCR-ABL producida en la LMC. Bosutinib fue el cuarto ITQ BCR-ABL aprobado después de imatinib, dasatinib y nilotinib, y como muchos de los ITQ BCR-ABL, también tiene cierta actividad contra la tirosina quinasa c-Kit, que se encuentra en los tumores del estroma gastrointestinal y contra los receptores para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) (LiverTox 2021).



Bosutinib ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA, por sus siglas en inglés) en abril del año 2012 para el tratamiento de pacientes adultos con LMC en fase crónica, acelerada o crisis blástica con cromosoma Ph positivo con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo (FDA 2021a). Asimismo fue aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA, por sus siglas en inglés) en marzo del año 2013 para tratar dos condiciones: i) pacientes adultos con LMC con cromosoma Ph positivo en fase crónica recién diagnosticada y ii) pacientes con LMC con cromosoma Ph positivo en fase crónica, acelerada o crisis blástica tratados previamente con uno o más ITQ y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento (EMA 2021).



Las dosis recomendadas, según etiqueta, por ambas agencias reguladoras es de 500 mg al día administrados por vía oral (EMA 2021; FDA 2021a). En relación a los EA descritos en la etiqueta, se advierte que pueden presentarse reacciones adversas (>20 %) tales como: diarrea, náusea, trombocitopenia, rash, vómitos, dolor abdominal, infecciones del tracto respiratorio, anemia, fiebre, fatiga, dolor de cabeza, entre otros (FDA 2021a). Adicionalmente en la información de etiqueta aprobada por EMA se describe que se pueden presentar reacciones cutáneas serias, tales como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (EMA 2020).

En el Perú, bosutinib cuenta con el registro sanitario de dos presentaciones otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Xolyxa® (Tabla 3). Cabe indicar que, bosutinib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa 2018) o el Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021).

Tabla 5. Registro sanitario de bosutinib en el Perú

Registro Sanitario	Vigencia	Nombre	Laboratorio	Presentación
EE05704	12/02/2023	Xolyxa® 100 mg	Farmindustria S.A.	Tableta recubierta de 100 mg
EE05705	12/02/2023	Xolyxa® 500 mg	Farmindustria S.A.	Tableta recubierta de 500 mg

Fuente: Obtenido de la página web de DIGEMID, fecha de acceso: 28 de agosto de 2021.
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

En relación a los costos del medicamento, no se cuenta con información de precios a través del sistema SAP de EsSalud ni a través del observatorio de precios de DIGEMID para el mercado peruano. De este modo, adicionalmente se consultó el precio a través del portal web de Kairos Perú (<https://pe.kairosweb.com/>), el precio de venta en farmacia de bosutinib (Xolyxa®) en la presentación de cápsula de 500 mg por 30 unidades es de S/ 12,880.90 (precio consultado el 28 de mayo de 2021). De este modo, considerando las dosis recomendadas en la etiqueta aprobada por la FDA (una cápsula de 500 mg al día), se estima que el costo del tratamiento anual de una persona con LMC, que requeriría 365 cápsulas de bosutinib, sería S/ 154,570.80.

Por otro lado, el costo de hidroxiurea (o también llamado hidroxycarbamida), medicamento usado en la mejor terapia de soporte, es de S/ 1.6 a S/ 2.4 soles por cada tableta de hidroxiurea de 500 mg, según los registros del sistema SAP de EsSalud. De acuerdo con la etiqueta aprobada por la FDA la dosis de hidroxiurea debe individualizarse según cada paciente, su tipo de cáncer, etapa de la enfermedad, respuesta al tratamiento, factores de riesgo y otras consideraciones clínicas actuales (FDA 2021b). Según la etiqueta aprobada por DIGEMID, se recomienda una dosis de ataque de 30 a 60 mg/kg/día y una dosis de mantenimiento de 15 a 30 mg/kg/día, y un periodo de 6 semanas para evaluar el efecto antineoplásico del medicamento y continuar indefinidamente si se observa respuesta clínica significativa (DIGEMID 2021a, 2021b). Sin embargo, no se especifica el periodo de ataque o mantenimiento del tratamiento y ni en que consiste la respuesta clínica significativa. Asimismo, indica que debe interrumpirse el tratamiento con hidroxiurea si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de $2.500/\text{mm}^3$ o el recuento de plaquetas disminuye por debajo de $100.000/\text{mm}^3$. Así, tomando en cuenta una dosis de ataque de 50 mg/kg/día por 6 semanas y un mantenimiento de 20 mg/kg/día hasta un año para un paciente de 75 kg, sin considerar interrupción del tratamiento, requeriría 1284 tabletas, siendo el costo del tratamiento por año de S/ 3 081.6.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de bosutinib, en comparación con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento de pacientes con LMC con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib.

La búsqueda se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo: el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la OMS, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la British Society for Haematology (BSH) y la European Society for Medical Oncology (ESMO).

Finalmente, se realizó una búsqueda manual en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) de ClinicalTrials.gov para identificar EC en curso o con resultados que no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información sea específica pero lo suficientemente sensible para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados con la población y la intervención de interés. Se emplearon términos MeSH⁹, así como también, términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsqueda para cada una de las bases de datos bibliográficas junto con el número de registros obtenidos, se encuentran en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario.

⁹ Término MeSH: Es el acrónimo de *Medical Subject Headings*, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

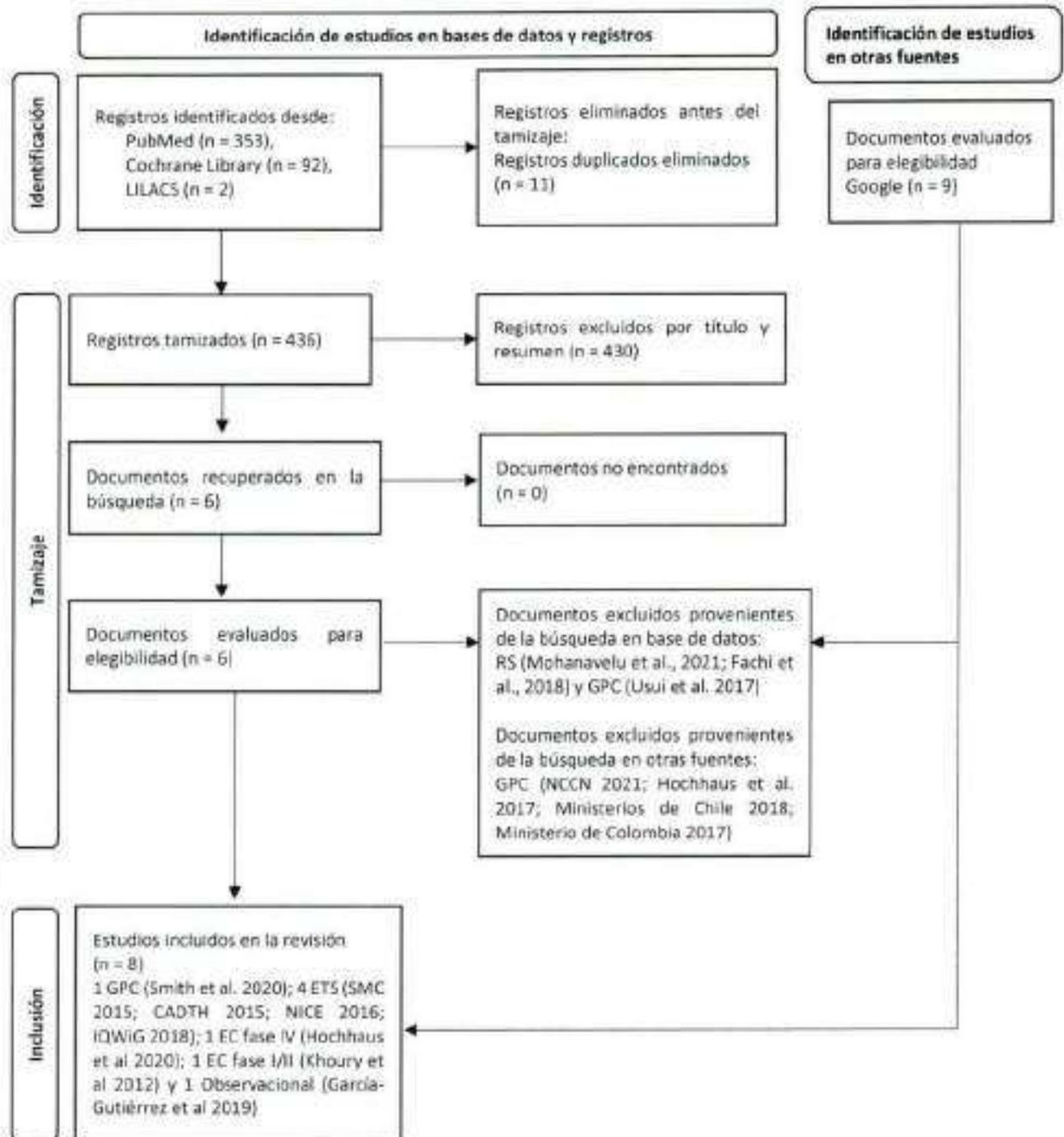
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados. Luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai/>).

La selección de los estudios se llevó a cabo en una primera fase por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de manera independiente; evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase por un único evaluador. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

Se seleccionaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de EC con o sin metaanálisis, y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III. Es importante señalar que, al no identificar ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO, se optó por ampliar los criterios de selección para incluir: ECA de fase II, estudios de fase IV (post comercialización) y estudios observacionales que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Adicionalmente, se incluyó el estudio pivotal con el que se logró la aprobación de bosutinib ante la FDA y la EMA.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ET5: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; EC: ensayo clínico; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SMC: Scottish Medicine Consortium; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

La presente sinopsis describe la evidencia científica sobre el uso de bosutinib como tratamiento de pacientes con LMC con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib, según el tipo de publicación.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- British Society for Haematology (BSH), 2020. "A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia" (Smith et al. 2020).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes guías fueron excluidas porque solo brindan recomendaciones hasta una tercera línea de tratamiento en pacientes con LMC y no incluyen a pacientes con falla y/o intolerancia a tres líneas de tratamiento con ITQ (población de interés del presente dictamen).

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021. "Chronic Myeloid Leukemia" (NCCN 2021).
- European Society for Medical Oncology (ESMO), 2017. "Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" (A. Hochhaus et al. 2017).
- Ministerio de Salud de Chile, 2018. "Guía de Práctica Clínica Leucemia Crónica en personas de 15 años y más, Versión 2018" (Ministerio de salud de Chile 2018).
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE, 2017. "Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años" (Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE 2017).
- Usui N., 2017. "JSH guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues leukemia: 4. Chronic myelogenous leukemia (CML)/myeloproliferative neoplasms (MPN)" (Usui 2017).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- 
- Scottish Medicine Consortium (SMC). "SMC910/13: bosutinib 100mg, 500mg film-coated tablets (Bosulif®)" (SMC 2015).
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Bosutinib (Bosulif®) for Chronic Myeloid Leukemia" (CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2015).
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia" (TA:401) (NICE 2016).
 - Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). "Bosutinib (pretreated chronic myelogenous leukaemia) Reports – Commission No. A18-54" (IQWiG, 2018).
- 

Revisiones sistemáticas

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes RS fueron excluidas porque analizaron estudios realizados en poblaciones que recibieron bosutinib y otros ITQ en el contexto de primera o segunda línea. Por lo tanto, no evalúan a la población de interés del presente dictamen (pacientes con LMC que reciban bosutinib como cuarta línea de tratamiento):

- 
- Mohanavelu et al., 2021. "Meta-Analysis of Gastrointestinal Adverse Events from Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia" (Mohanavelu et al. 2021).
 - Fachi et al., 2018. "Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia: A systematic review and network meta-analysis" (Fachi et al. 2018).

Ensayos clínicos aleatorizados

No se encontraron ensayos clínicos de fase III que permitan responder directamente a la pregunta PICO.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

Khoury et al., 2012. "Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure" (Khoury et al. 2012).

Hochhaus et al., 2020. "Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study" (Andreas Hochhaus et al. 2020).

Estudios observacionales

García-Gutiérrez et al., 2019. "Safety and efficacy of bosutinib in fourth-line therapy of chronic myeloid leukemia patients" (García-Gutiérrez et al. 2019).

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en ClinicalTrials.gov:

Hasta la fecha del presente dictamen no se encontraron registros de EC en curso o no publicados que respondan a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

British Society for Haematology (BSH), 2020. "A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia" (Smith et al. 2020)

Esta guía fue desarrollada por la BSH para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LMC. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE y EMBASE hasta enero de 2018. Se aplicaron filtros para incluir solo publicaciones escritas en inglés y estudios realizados en humanos. La guía se desarrolló siguiendo los lineamientos de la BSH descritos en su página web (<https://b-s-h.org.uk/guidelines/proposing-and-writing-a-new-bsh-guideline/>). Los autores señalaron haber utilizado el sistema de evaluación según Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para evaluar el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Recomendaciones

Recomendación: Se debe considerar el TACMH para pacientes con LMC en fase crónica que son resistentes a al menos un ITQ de segunda generación, aunque es

razonable probar un ITQ de tercera generación, antes de recibir el trasplante. Algunos pacientes con intolerancia a múltiples ITQ pueden recibir justificadamente una cuarta línea (nivel de evidencia y grado de recomendación: Grado 2B).

Como parte de la recomendación, se señala que se puede utilizar un ITQ como cuarta línea de tratamiento en caso de intolerancia. Sin embargo, no se indica la evidencia de soporte para el uso de ITQ hasta la cuarta línea de tratamiento. Por otro lado, dentro de la sección del uso de TACMH en pacientes con LMC, se muestra un flujograma que indica que imatinib, dasatinib y nilotinib son opciones de tratamiento que pueden utilizarse en primera línea. Además, frente a la intolerancia a un ITQ, se debe cambiar a otro ITQ no usado previamente. Este proceso puede continuarse hasta una quinta línea de tratamiento. Se debe precisar que la guía no especifica el orden de los ITQ recomendados para las tres primeras líneas de tratamiento o cual ITQ utilizar para la cuarta o quinta línea.

Análisis

Esta recomendación está dirigida a los pacientes con intolerancia a tres líneas de ITQ; el cual es un subgrupo de la población objetivo del presente dictamen. No obstante, no se indica la evidencia que respalda el uso de ITQ en la cuarta línea de tratamiento.

El manual para el desarrollo de GPC de la BSH del 2018 (BSH 2018) refiere que a los cuatro niveles de evidencia del sistema GRADE se les asignó las letras: A, B, C y D (siendo A el mayor nivel de evidencia) y a los dos grados de recomendación se les asignó los números 1 y 2 (siendo 1 fuerte grado de recomendación). Por lo tanto, la valoración de la recomendación como grado 2B, significa que dicha recomendación se brinda de manera condicional, soportada en evidencia catalogada como de moderado nivel, es decir, que es probable que los nuevos estudios puedan cambiar dicha estimación. No obstante, aunque existe una valoración del nivel de evidencia, no se especifica cual fue la evidencia de respaldo evaluada.

Por otro lado, si bien la guía señala una búsqueda sistemática de la literatura, no se describen los criterios para la selección de la evidencia, por lo que no es posible valorar las características y/o razones de por qué ciertos estudios se incluyeron y otros quedaron fuera del cuerpo de la evidencia. Asimismo, la guía no describe las fortalezas ni las limitaciones de la evidencia. Esto podría disminuir la calidad de las recomendaciones, porque se desconoce qué aspectos se consideraron importantes para valorar la calidad de la evidencia que da soporte a las recomendaciones planteadas. Por otra parte, aunque se señala que el manuscrito fue revisado por representantes de pacientes y otros miembros del BSH, no se describe que se haya sido revisado por pares externos antes de su publicación. Esto no permite que la calidad de la guía sea evaluada por un grupo independiente y se tenga retroalimentación sobre las recomendaciones.

En relación al conflicto de interés, si bien el financiamiento de la guía estuvo a cargo de la BSH, es importante mencionar que 9 de los 15 autores declararon haber recibido honorarios de la empresa fabricante de bosutinib. Por lo tanto, si bien no se especifica el uso de este medicamento como ITQ de cuarta línea, existe el riesgo de beneficiar a bosutinib o medicamentos similares.

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias

Scottish Medicine Consortium (SMC). "SMC910/13: bosutinib 100mg, 500mg film-coated tablets (Bosulif®)". (SMC 2015)

Esta ETS desarrollada por el SMC presenta la evaluación de bosutinib como tratamiento para pacientes con LMC. Bosutinib fue designado por la EMA como medicamento huérfano para el tratamiento de la LMC el 04 de agosto de 2010 (EMA 2018) y cumplió con los criterios¹⁰ de medicamentos ultra huérfanos del SMC para su evaluación.

Luego de evaluar la evidencia, el comité encargado optó por recomendar el uso de bosutinib para el tratamiento de pacientes adultos con LMC en fase crónica, acelerada o blástica, con cromosoma Ph positivo, previamente tratados con uno o más ITQ y para quienes imatinib, dasatinib y nilotinib no se consideran opciones de tratamiento apropiadas.

En relación a la eficacia, el comité del SMC evaluó los resultados de subgrupos de pacientes procedentes del EC fase I/II (NCT00261846), el cual fue el estudio pivotal para la autorización de comercialización de bosutinib. Específicamente, evaluó los resultados de aquellos pacientes con LMC en fase crónica tratados con bosutinib en un contexto tercera o cuarta línea (n=118) y de aquellos en fase acelerada (n=76) y fase de crisis blástica (n=64) indistintos de la línea de tratamiento. Adicionalmente, analizó los datos de un subgrupo de 52 pacientes con LMC tratados con bosutinib y catalogado como grupo con "necesidades médicas insatisfechas"¹¹.

¹⁰ Criterios para la denominación de medicamento ultra huérfano: 1) La condición tiene una prevalencia de 1 en 50.000 o menos en Escocia, (utiliza la descripción del Informe de evaluación de mantenimiento huérfano (Orphan Maintenance Assessment Report- OMAR); 2) El medicamento tiene una designación de huérfano EMA para la afección y se mantiene al momento de la autorización de comercialización, 3) La condición es crónica y severamente incapacitante y 4) La condición requiere un manejo altamente especializado. <https://www.scottishmedicines.org.uk/how-we-decide/ultra-orphan-medicines-for-extremely-rare-conditions/>

¹¹ Son pacientes con: i) presencia de mutaciones en presencia en el dominio quinasa BCR-ABL, que se esperaría razonablemente confiera resistencia a dasatinib (F317, E255) o nilotinib (E255, Y253, F359); ii) presencia de comorbilidades o toxicidades previas que pueden predisponer al paciente a un riesgo inaceptable en el contexto de la terapia con nilotinib o dasatinib. Para nilotinib, estos son: oclusión de la arteria coronaria, inserción de un stent arterial coronario, enfermedad arterial oclusiva, enfermedad de las arterias coronarias, arteriosclerosis, alteración de la tolerancia a la glucosa, angioplastia coronaria, derivación de las arterias coronarias, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, diabetes y pancreatitis. Para dasatinib estos son: Derrame pleural, aumento de la presión arterial, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, edema pulmonar, enfisema, hipertensión (grado 3 o 4), miocardiopatía, insuficiencia



Los desenlaces de eficacia considerados por el comité fueron la RCM¹², la RHC y la SG, entre los principales. Así, señaló que en el subgrupo de pacientes con LMC, en fase crónica, tratados con bosutinib en un contexto de tercera o cuarta línea (n=118), el 40 % alcanzó la RCM, el 73 % alcanzó la RHC, la SG al año fue 91 % y a la SG a los dos años fue 84 %. En los pacientes con LMC en fase acelerada, el 35 % alcanzó la RCM, el 35 % alcanzó la RHC y la SG al año fue de 76 %; y en los pacientes en fase de crisis blástica, el 30 % alcanzó la RCM, el 15 % alcanzó la RHC y la SG al año fue de 44 %. Por otro lado, indicó que 23 de los 52 (44 %) pacientes con "necesidades médicas insatisfechas" alcanzaron una RCM con bosutinib. Así, el comité del SMC consideró que los resultados del EC fase I/II y sus subanálisis podrían respaldar el uso de bosutinib en última línea.



En relación a la seguridad, el comité evaluó a toda la población del EC fase I/II, incluyendo a aquellos que recibieron bosutinib como segunda línea de tratamiento. De esta forma indicaron que los EA hematológicos de grado 3/4 fueron trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, anemia, leucopenia. La diarrea de cualquier grado, fue el evento adverso más común (>80 %); de las cuales el 9 % ocurrió en grado 3/4. Otros EA informados fueron: dolor abdominal, fatiga, pirexia, erupción cutánea, dolor de cabeza, tos, prurito y artralgia. Por otra parte, el comité también analizó los EA reportados para el subgrupo de 52 sujetos catalogado como "necesidad médica insatisfecha". En ellos observó que todos los pacientes informaron al menos un EA y la proporción de pacientes que tuvieron EA serios¹³ fue 54 % (28/52). Cabe mencionar que estos 52 pacientes, estuvieron conformados por aquellos pacientes con LMC con ciertas comorbilidades o contraindicaciones médicas que impedían recibir otros ITQ. Por lo tanto, es posible que su condición previa los haya predispuesto a la aparición de EA de este tipo.



En relación a la costo-efectividad, el comité evaluó el modelo presentado por la compañía en el que se compara, indirectamente, bosutinib versus hidroxiurea (considerado tratamiento paliativo). La evidencia utilizada para la evaluación económica fue la del subgrupo de pacientes tratados con bosutinib en un contexto de tercera o cuarta línea, por tratarse de la población que mejor representaría a aquellos en los que imatinib, dasatinib y nilotinib no son tratamientos adecuados. Asimismo, se utilizó la evidencia procedente de la cohorte de pacientes con LMC en fase acelerada y LMC en crisis blástica. Respecto a la hidroxiurea, se utilizó información procedente de una ETS del NICE (TA241) de la que se obtuvieron datos sobre la SG de pacientes que recibieron

cardíaca, insuficiencia ventricular, disfunción ventricular, miocardio infarto, isquemia de miocardio, trastorno respiratorio (EMA 2013).

¹² La respuesta citogenética mayor consiste en que el paciente presente 0% a 35 % de células con cromosoma Ph positivas.

¹³ Evento adverso serio: Un evento adverso que resulta en la muerte, pone en peligro la vida, requiere hospitalización como paciente hospitalizado o extiende una estancia hospitalaria actual, resulta en una incapacidad continua o significativa o interfiere sustancialmente con las funciones normales de la vida, o causa una anomalía congénita o un defecto de nacimiento. Los eventos médicos que no provocan la muerte, que no ponen en peligro la vida o que no requieren hospitalización pueden considerarse eventos adversos graves si ponen al participante en peligro o requieren intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los resultados enumerados anteriormente.

hidroxiurea como tercera línea de tratamiento (fase crónica: 3.5 años, fase acelerada: 10 meses y fase blástica: 6 meses). El modelo económico presentado por la compañía consideró un descuento confidencial en el precio de lista de bosutinib presentado a través de un esquema de acceso al paciente. Así, en función de dicho descuento, el comité del SMC valoró como aceptable el uso de bosutinib en el sistema de salud de Escocia.

Por otra parte, el comité consideró para su decisión la historia natural de la LMC y señaló que es posible que aquellos pacientes que no reciben tratamiento adecuado progresen de una fase crónica a fases avanzadas (acelerada y blástica); las cuales son más agresivas.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Bosutinib (Bosulif®) for Chronic Myeloid Leukemia" (CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2015)

Esta ETS desarrollada por la CADTH, a través de su grupo pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) y el comité de expertos (pERC), evaluó el tratamiento con bosutinib en pacientes con LMC con cromosoma Ph positivo, con falla o intolerancia a la terapia previa con ITQ, y para quienes el tratamiento posterior con imatinib, dasatinib y nilotinib no es clínicamente apropiado. Las recomendaciones brindadas a través de esta ETS sirven como guía para proceder al reembolso económico de los gastos realizados por el tratamiento que recibe un paciente a través del sistema de salud canadiense.

Luego de evaluar la evidencia, el comité a cargo optó por aprobar el reembolso de bosutinib para los pacientes con LMC con cromosoma Ph positivo, con resistencia o intolerancia a la terapia previa con ITQ, y para quienes el tratamiento posterior con imatinib, dasatinib y nilotinib no es clínicamente apropiado. Dicha recomendación se dio bajo la condición de que se mejore la costo-efectividad y que el paciente tenga un buen estado funcional.

Es importante mencionar que existe una actualización de esta ETS publicada en el 2019, que amplía el uso de bosutinib a otro tipo de pacientes con LMC. En esta segunda ETS del 2019 se aprueba el uso de bosutinib, no solo para aquellos en los que el tratamiento con imatinib, dasatinib y nilotinib no es clínicamente apropiado, sino de manera general para todos aquellos que ha recibido algún ITQ previamente. No obstante, en el presente dictamen preliminar se describirá la versión del 2015 porque la versión más reciente (2019) evalúa a pacientes que recibieron bosutinib en el contexto de segunda línea, lo cual difiere de la población de interés del presente dictamen (pacientes con LMC, con cromosoma Ph positivo, con falla o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib).



En relación a la eficacia, el comité evaluó los resultados del EC fase I/II (NCT00261846), descrito previamente, y concluyó que bosutinib ofrecía un beneficio clínico. Específicamente, se evaluaron los resultados del subgrupo de pacientes en fase crónica que recibieron bosutinib en tercera y cuarta línea, y a todos aquellos en fase acelerada y fase de crisis blástica. Los desenlaces evaluados fueron la RCM y la SG. El comité discutió la relevancia de la RCM y su correlación con la SG como desenlace subrogado. Así, aunque reconoció que no hay evidencia directa que respalde dicha correlación, tomó en cuenta la opinión del panel de orientación clínica a favor de que la RCM se correlaciona con la SG. Esta opinión se apoyó, a su vez, en estudios que evaluaban medicamentos de segunda línea en la LMC (los resultados de estos estudios no fueron mostrados en la ETS). Además, el panel consideró que la medición de la RCM sería relevante y la correlación con la SG sería lógica basándose en las tasas de RCM observadas con bosutinib en todos los subgrupos de pacientes del EC fase I/II, la preservación de la SG durante uno y dos años y la magnitud de la sobrevida libre de progresión de uno y dos años. Con ello, el comité evaluador aceptó la conclusión del panel de orientación clínica de que la RCM es un sustituto razonable para la SG.



En relación a la seguridad, el comité señaló que los EA de bosutinib descritos en el estudio de fase I/II consistieron principalmente en náuseas, vómitos, diarrea y mielosupresión que se manejaron con interrupciones y/o reducciones de dosis sin una aparente pérdida de beneficio. Los EA para pacientes en fase crónica, acelerada y blástica fueron similares. El comité evaluador contrastó los EA de bosutinib con los EA relacionados a otros ITQ disponibles, incluida la exacerbación de afecciones subyacentes (por ejemplo, nilotinib: diabetes o enfermedad vascular periférica; dasatinib: asma o derrame pleural previo/existente). Aunque no hay evidencia comparativa disponible, el comité consideró que los EA relacionados con bosutinib son, generalmente, más manejables que los relacionados con otros ITQ.



En relación al análisis de costo-efectividad, el comité consideró que había una marcada incertidumbre sobre la magnitud del beneficio clínico con bosutinib, en comparación con la mejor terapia de soporte basada en hidroxiurea, interferón alfa o TACMH, debido a la falta de evidencia comparativa. Por tal motivo, el comité consideró que, con el precio de lista evaluado, el uso de bosutinib no sería costo-efectivo. De esta forma, la recomendación a favor de bosutinib estuvo condicionada a la mejora de la costo-efectividad del medicamento.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia" (TA:401). (NICE 2016)

Esta ETS desarrollada por el NICE expone los resultados de la evaluación de bosutinib en pacientes adultos con LMC, con cromosoma Ph positivo, que han recibido previamente uno o más ITQ y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no son tratamientos apropiados.



Luego de evaluar la evidencia, el comité optó por recomendar el uso de bosutinib como una opción para el tratamiento de pacientes adultos con LMC, con cromosoma Ph positivo, que se encuentran en fase crónica, acelerada o blástica. Dicha recomendación estuvo condicionada a que: i) los pacientes hayan recibido previamente uno o más inhibidores de tirosina quinasa, ii) imatinib, dasatinib y nilotinib no son tratamientos apropiados y iii) la compañía proporcione bosutinib con el descuento acordado en el esquema de acceso para los pacientes.



El comité tomó en cuenta la opinión de los expertos clínicos sobre el contexto de uso de bosutinib. Se puso en contexto que el NICE (a través de ETS previas) aprueba el uso de ITQ para las primeras líneas de tratamiento en pacientes con LMC. Estos ITQ incluyen a imatinib, dasatinib o nilotinib. En este sentido, los expertos clínicos manifestaron que, en la práctica clínica, la mayoría de las personas que reciben ITQ en primera línea, durante la fase crónica de la LMC, permanecerán en tratamiento de por vida sin reducción en la esperanza de vida. De esta forma, aquellos que presentan falla o intolerancia al primer ITQ cambiarán a un siguiente ITQ; y podrían repetir el proceso hasta llegar a una tercera línea de tratamiento. Así, el comité señaló como probable el uso de bosutinib en tercera o cuarta línea de tratamiento; manifestando su acuerdo con lo descrito por la compañía (uso de bosutinib de tercera línea o posterior).



El comité evaluó el EC de fase I/II (NCT00261846), y observó que se trataba de un estudio sin grupo control, en donde solo 52 de los 546 pacientes incluidos en el estudio cumplía con la indicación autorizada para bosutinib (p. ej. pacientes para los que imatinib, dasatinib y nilotinib no era un tratamiento apropiado). Esta proporción de pacientes fue evaluada a través de un análisis de subgrupos solicitado por la EMA al momento de la autorización de uso de bosutinib (EMA 2013). El comité señaló que la autorización de comercialización se otorgó sobre la base de este EC de fase I/II y llegó a la conclusión de que, aunque tenía limitaciones importantes, proporcionó la única evidencia en la que pudo basar su decisión.

El comité discutió con los expertos clínicos la relevancia de los desenlaces evaluados en el estudio. La opinión de los expertos clínicos fue que, la RCC para la fase crónica de la LMC podía corresponder a un paciente curado sintomatológicamente si esta respuesta se mantiene y sigue en tratamiento. Asimismo, los expertos clínicos señalaron que es adecuado que los pacientes sigan recibiendo el tratamiento con bosutinib si alcanzan la RHC. De este modo, el comité evaluó los resultados de la población del EC de fase I/II y de la cohorte de pacientes considerada con "necesidades médicas insatisfechas" y concluyó que bosutinib había demostrado eficacia en términos de RCC y RHC.

Por otra parte, luego de que la compañía farmacéutica aclarara que algunos pacientes del estudio habían recibido otros tratamientos luego de discontinuar el tratamiento con



bosutinib (p. ej. 13 % de toda la población evaluada recibió hidroxiurea), el comité señaló que, aunque los datos de SG eran lo suficientemente maduros, existía incertidumbre sobre el beneficio de bosutinib porque no estaba claro si estos otros tratamientos pueden haber afectado la sobrevida. No obstante, utilizó estos datos para compararlos con los resultados de SG obtenidos con otros tratamientos como TACMH o hidroxiurea. Luego de realizar la evaluación, la SG con bosutinib pareció ser mayor que con los otros tratamientos. No obstante, el comité resaltó la incertidumbre que había detrás de estas comparaciones, pero señaló que estos eran los únicos datos en los que podía basar su decisión.



Sobre la seguridad de uso de bosutinib, el comité observó que los principales EA eran erupciones cutáneas, efectos gastrointestinales y hematológicos. Además, señaló que estas reacciones adversas afectarían a 1 de cada 20 pacientes. Asimismo, el comité tomó en cuenta la opinión de los expertos clínicos, los cuales señalaron que bosutinib es un inhibidor muy selectivo del BCR-ABL, tiene menos efectos adversos que otros ITQ y es bien tolerado. De esta forma, concluyó que bosutinib tiene un perfil de seguridad adecuado.



Con respecto al análisis costo-efectividad, se comparó indirectamente el uso de bosutinib e hidroxiurea. En este análisis no se encontró que bosutinib fuera costo-efectivo, en comparación con la mejor terapia de soporte (hidroxiurea); por lo que la compañía incorporó un esquema de acceso al paciente que ofrece un descuento simple al precio de lista de bosutinib (el nivel del descuento fue confidencial), con el fin de mejorar su costo-efectividad. En función de todo ello, y teniendo en cuenta la necesidad insatisfecha en esta población, el comité señaló que bosutinib podría considerarse como tratamiento para los pacientes con LMC con cromosoma Ph positivo, con falla o intolerancia a la terapia previa con ITQ, y para quienes el tratamiento posterior con imatinib, dasatinib y nilotinib no es clínicamente apropiado.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). "Bosutinib (pretreated chronic myelogenous leukaemia) Reports – Commission No. A18-54" (IQWiG 2018)

Esta ETS, desarrollada por el IQWiG, tuvo por objetivo evaluar el beneficio adicional de bosutinib en pacientes adultos con LMC, cromosoma Ph positivo, en la fase crónica, acelerada o crisis blástica, pretratados con al menos un ITQ y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones de tratamiento adecuadas.

El comité encargado señaló que la evaluación se realizó mediante resultados relevantes para el paciente, basados en los datos proporcionados por la compañía farmacéutica en el expediente enviado al IQWiG el 30 de agosto de 2018. En relación al contexto de evaluación, para el IQWiG los mejores comparadores fueron otro ITQ (ponatinib) e

interferón alfa. Se debe precisar que estos medicamentos difieren de los comparadores establecidos en la pregunta PICO del presente dictamen.

Luego de evaluar la evidencia, el comité encargado de la ETS concluyó que no se ha probado el beneficio agregado de bosutinib para los pacientes adultos con LMC, con cromosoma Ph positivo, en la fase crónica, acelerada o crisis blástica pretratados con al menos un ITQ y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones de tratamiento adecuadas.

La evaluación se basó en los resultados del EC fase I/II (NCT00261846) que sirvió para la aprobación de comercialización de bosutinib. El comité concluyó que no era posible evaluar un beneficio agregado de bosutinib en comparación con otro ITQ, dado que la evidencia presentada no compara bosutinib frente a los comparadores de interés para el IQWiG. Por lo tanto, señaló que no se ha demostrado un beneficio agregado. De este modo, el comité definió la extensión del beneficio de bosutinib en la población de interés como "beneficio agregado no probado".

iii. Ensayos clínicos

Khoury et al., 2012. "Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure" (Khoury et al. 2012)

El EC de fase I/II (NCT00261846) de un solo brazo, multicéntrico, financiado por la empresa farmacéutica, tuvo por objetivo evaluar bosutinib en pacientes con LMC, con cromosoma Ph positivo, que presentan falla o intolerancia a otros ITQ.

El estudio incluyó a pacientes adultos con diagnóstico de LMC en fases crónica, acelerada o blástica, con presencia del cromosoma Ph positivo, y que presentaron falla o intolerancia a imatinib y a otros ITQ. Asimismo, sin ningún tratamiento anti proliferativo o anti leucémico dentro de los siete días previos al inicio del bosutinib (excepto hidroxiurea), y sin TACMH en los tres meses previos. Se excluyeron a aquellos con leucemia leptomenígea. La dosis de bosutinib evaluada fue de 500 mg una vez al día, la cual se mantuvo constante o se redujo en función de la severidad y duración de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Esta publicación presenta los resultados de un subgrupo de pacientes con LMC en fase crónica que recibieron bosutinib en tercera o cuarta línea de tratamiento, el cual incluye a la población de interés del presente dictamen. Se incluyeron pacientes con falla o intolerancia a imatinib, dasatinib y/o nilotinib; con un estado de desempeño funcional ECOG 0 o 1; con adecuada función hepática, renal y de la médula ósea;



Los desenlaces evaluados y de interés para el presente dictamen fueron: RCC, RMP 5.0, RHC, SG y EA. Los EA se clasificaron mediante el uso de los criterios comunes de terminología del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Versión 3.0. La RCC, realizada a nivel basal y cada 3 meses (hasta los dos años), se definió como 0 % de células Ph positivo. La RMP 5.0 fue evaluada por RT-PCR, realizado en los meses 1, 2 y 3, luego cada 3 meses (hasta los 2 años de seguimiento) y luego cada 6 meses. Esta se definió como BCR-ABL no detectable, con sensibilidad de RT-PCR ≥ 5 log. La RHC fue evaluada en las semanas 1, 2, 3, 4, 8, 12, luego cada 3 meses (hasta los 2 años) y luego cada 6 meses. La RHC se definió como la ausencia de blastos o promielocitos, menos de 5 % de mielocitos y metamielocitos, glóbulos blancos menor al límite superior normal¹⁴ y menos de 20 % de basófilos en sangre periférica. La evaluación de EA se realizó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de bosutinib.

Resultados



En esta publicación se reportan los resultados de los pacientes con LMC en fase crónica que recibieron bosutinib en tercera y cuarta línea (n=118). Respecto a la presencia de mutaciones, del 70 % de pacientes (83 de 118) con información disponible sobre las mutaciones, el 92 % (76 de 83) no presentó la mutación T315I (la cual a es una característica de la población objetivo del presente dictamen).

De los 118 pacientes, solo 3 pacientes recibieron bosutinib en cuarta línea (población objetivo del presente dictamen). Los investigadores presentaron los resultados de estos 3 pacientes (cuarta línea con bosutinib) junto con los resultados de un paciente que presentó intolerancia a nilotinib (tercera línea de tratamiento); sin embargo, no explicaron porque los agruparon. A continuación, se presentarán los resultados del subgrupo de pacientes que reciben bosutinib como cuarta línea de tratamiento.



Sobrevida global

La SG calculada a 1 año fue del 100 % (4/4) y a los 2 años fue de 75 % (3/4). Se desconoce si el paciente que murió era uno de los pacientes que recibió bosutinib en cuarta línea o era el paciente con intolerancia a nilotinib.

Los autores también reportaron que una de las 22 muertes ocurridas en la población estudiada (n=118), estuvo relacionada al tratamiento (hemorragia intestinal); pero no precisan si esta muerte corresponde a uno de los pacientes que recibió bosutinib en cuarta línea.

Respuesta hematológica, citogenética y molecular

Las tasas de RHC, RCC, RMP al final del seguimiento fueron: 75 % (3/4), 50 % (2/4) y 33 % (1/3), respectivamente. Se desconoce si el paciente al que no se le evaluó la RMP

¹⁴ Los valores referenciales (límite inferior y superior normal) de glóbulos blancos lo estableció cada institución participante del EC.

era uno de los pacientes que recibió bosutinib en cuarta línea o era el paciente con intolerancia a nilotinib.

Seguridad

Los autores no reportaron los EA del subgrupo que recibió bosutinib como cuarta línea de tratamiento. Los resultados de EA fueron publicados para todos los pacientes con LMC crónica (n=118). Respecto a los EA, no se notificó el número de EA serios. Los EA de grado 3/4 de tipo hematológicos fueron: trombocitopenia (25 %), neutropenia (19 %), anemia (8 %), elevación de alanina aminotransferasa (7 %), elevación de aspartato transaminasa (3 %), hipercalcemia (5 %), hipofosfatemia (2 %), hipermagnesemia (12 %), elevación de creatinina (1 %), hiperglicemia (1 %), elevación de lipasa (7 %) e incremento de tiempo de protrombina (15). Los EA de grado 3/4 de tipo no hematológico fueron diarrea (8 %), derrames pleurales (2 %), rash (4 %), vomito (1 %), dolor de cabeza (1 %), fatiga (1 %) y prurito (1 %). Además, menos del 5 % de pacientes reportó eventos cardiovasculares y musculo esqueléticos, de los cuales ninguno fue de grado 3/4. De los cuatro pacientes evaluados (3 en el contexto de cuarta línea y 1 con intolerancia a nilotinib), ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a EA.

Asimismo, los investigadores compararon el antecedente de los pacientes (causas de intolerancia a otros ITQ recibidos previamente) y los EA reportados con bosutinib. Los investigadores describieron que 19 pacientes tenían antecedente de derrame pleural como motivo de intolerancia a dasatinib, de los cuales 8 desarrollaron derrame pleural con bosutinib (dos de ellos en grado 3/4), pero ninguno de ellos discontinuó el tratamiento con bosutinib. Sobre los eventos cardiovasculares, describieron que ningún paciente con antecedente de haber desarrollado eventos cardiovasculares reportó este mismo tipo de eventos con bosutinib.

Datos de seguridad reportados en ClinicalTrial.gov

Adicionalmente, se revisó el reporte de EA en la página web de ClinicalTrials.gov¹⁵. Aquí tampoco se reportó la incidencia de EA en el subgrupo de pacientes que recibieron bosutinib en cuarta línea (población de interés del presente dictamen). En lugar de ello, se reportaron los EA serios ocurridos en aquellos que recibieron bosutinib en tercera línea según el tratamiento previo. De esta forma, se describe lo siguiente: los EA serios ocurrieron en 1/5 (20.00 %) pacientes con LMC en fase crónica que recibieron bosutinib luego de falla o intolerancia a imatinib, resistencia o intolerancia a dasatinib y nilotinib o intolerancia a nilotinib, 15/38 (39.47 %) con falla o intolerancia a imatinib y resistencia a dasatinib, 19/50 (38.00 %) con falla o intolerancia a imatinib e intolerancia a dasatinib, y 5/26 (19.23 %) con falla o intolerancia a imatinib y resistencia a nilotinib.

¹⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00261846>

Análisis crítico

Una de las limitaciones de este estudio es el reducido número de sujetos incluidos (n=3) que recibieron bosutinib en cuarta línea y que representan a la población objetivo del presente dictamen. Esto aumenta la impresión de los resultados obtenidos para los desenlaces evaluados. Por otra parte, los investigadores agrupan los resultados en la SG y las respuestas: hematológica, citogenética y molecular de los tres pacientes que recibieron bosutinib en cuarta línea y de un paciente en tercera línea. De esta forma, los resultados evaluados de estos cuatro pacientes no serían específicos para los pacientes que reciben bosutinib en cuarta línea (población de interés del presente dictamen).

Sobre la seguridad, no se presentó el reporte de EA en el subgrupo de tres pacientes que recibieron bosutinib en cuarta línea (población objetivo del presente dictamen), sino de forma agrupada para todos los pacientes evaluados, donde en su mayoría, fueron de tercera línea (n=115). Esto no permite conocer los EA que ocurren específicamente para la población de interés del presente dictamen.

Finalmente, la principal limitación del EC es la falta de un grupo control, lo cual no permite evaluar la eficacia comparativa de bosutinib. Por tal motivo, no se puede establecer una relación causal entre bosutinib y los hallazgos clínicos reportados. Esto no permite determinar la eficacia de bosutinib en comparación la mejor terapia de soporte en pacientes con LMC con falla o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib.

Hochhaus et al., 2020. "Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study" (Andreas Hochhaus et al. 2020)

Esta publicación presenta los resultados preliminares del estudio BYOND, un EC de fase IV, de un solo brazo, financiado por Pfizer Inc. (empresa farmacéutica productora de bosutinib). El objetivo de este estudio fue evaluar bosutinib en pacientes con falla o intolerancia a ITQ y con ello, cumplir con el compromiso de evaluar bosutinib luego de que autorizara su comercialización a través de la "aprobación condicional" otorgada por la EMA.

Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de LMC confirmados por citogenética (presencia de cromosoma Ph) o PCR cualitativa (BCR-ABL, respectivamente), con falla y/o intolerancia previa a uno o más ITQ, y con función renal y hepática adecuada. Se excluyeron a pacientes con leucemia leptomenígea o con mutación T315I o V299L. Los pacientes incluidos recibieron 500 mg de bosutinib una vez al día. Se permitió el aumento de la dosis hasta 600 mg por día debido a una respuesta insatisfactoria, o reducción de la dosis a 400, 300 o 200 mg debido a toxicidad. Los pacientes debían recibir bosutinib durante un máximo de 4 años desde la primera dosis, a menos que la enfermedad progresara, presentaran toxicidad inaceptable, se revocara el consentimiento de participación, fallecieran o se interrumpiera el estudio.

Los desenlaces de relevancia para el presente dictamen fueron la RHC, RCM, la RMM (BCR-ABL IS \leq 0.1 %), RMP 4.0 (BCR-ABL1 IS \leq 0.01 %) y RMP 4.5 (BCR-ABL1 IS \leq 0.0032 %), la SG, la calidad de vida y los EA. El desenlace principal para los pacientes en fase crónica fue la RCM y para los pacientes en fase acelerada y de crisis blástica fue la RHC y el retorno a la fase crónica. La RCM se definió como una RCC (0 % de células con cromosoma Ph positivas en \geq 20 metafases o $<$ 1 % de células positivas para hibridación fluorescente in situ en \geq 200 núcleos en interfase) o una respuesta citogenética parcial (1 % a 35 % células con cromosoma Ph positivas en \geq 20 metafases). Los EA fueron evaluados a los 28 días de la última dosis de bosutinib. La calidad de vida se evaluó a través del cuestionario FACT-Leu (puntaje total).

Resultados

Se incluyeron a 160 pacientes con LMC entre noviembre de 2014 y setiembre de 2017 procedentes de 41 centros de 8 países (Estados Unidos y Europa). De los pacientes incluidos 156 estaban en fase crónica y cuatro en fase acelerada.

De los 156 pacientes en fase crónica, 49 (31.4 %) recibieron bosutinib en cuarta línea, posterior a imatinib, dasatinib y nilotinib (población de interés del presente dictamen). En estos 49 pacientes, la mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 12.3 meses (rango: 0.2 a 41.9) y la mediana de la dosis de bosutinib fue 308.0 mg/día (rango: 125.0 a 500.0). En los cuatro pacientes en fase acelerada la mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue 18.0 meses (rango: 1.6 a 32.3) y la mediana de la dosis de bosutinib fue 497.9 mg (rango: 346.6 a 500.0).

Sobrevida global

Del total de pacientes evaluados, se reportaron 12 muertes, 7 ocurridas dentro de los 28 días de recibida la última dosis de bosutinib y 5 muertes ocurridas posterior a los 28 días de recibida la última dosis. Los investigadores describieron que fueron debido a lesión renal aguda, insuficiencia respiratoria por aspiración, tumor cerebral, briden-ileo crónico, shock hemorrágico, linfoma, cáncer de pulmón metastásico, insuficiencia multiorgánica, adenocarcinoma de próstata, sepsis o causas desconocidas. Los investigadores señalaron que ninguna de estas muertes estuvo relacionada al uso de bosutinib.

Específicamente, para los pacientes con LMC en fase crónica que recibieron bosutinib en cuarta línea (n=49), las tasas de SG a un año y dos años fueron: 97.9 % y 95.4 %, respectivamente. Para los pacientes con LMC en fase acelerada (n=4), la tasa de SG a los dos años fue del 100 %.

Respuesta hematológica, citogenética y molecular

En aquellos en fase crónica y que recibieron bosutinib en cuarta línea (n=49), las tasas acumuladas de RCC y RCM al año fueron 73.3 % (IC 95 %: 58.1 a 85.4) y 77.8 % (IC 95 %: 62.9 a 88.8), respectivamente. Las tasas acumuladas de RMM, RMP 4.0 y RMP

4.5 al año fueron 56.3 % (IC 95 %: 41.2 a 70.5), 39.6 % (IC 95 %: 25.8 a 54.7) y 31.3 % (IC 95 %: 18.7 a 46.3), respectivamente. Los autores señalaron que, a la fecha de corte de los datos con una mediana de seguimiento de 30.4 meses (rango 0.7 a 44.6), ningún paciente en fase crónica había progresado a la fase acelerada o de crisis blástica. En aquellos en la fase acelerada (n=4), la tasa acumulada de RHC al año fue 75 % (IC 95 %: 19.4–99.4 %). Para estos pacientes no se presentaron resultados de RCM o RMM.

Calidad de vida

Sobre la calidad de vida, se mostraron gráficas de los puntajes totales obtenidos en la línea base y a los 12 meses de tratamiento con bosutinib; sin embargo, no se mostraron los valores numéricos de dichos puntajes obtenidos. Específicamente, en aquellos pacientes que recibieron bosutinib en cuarta línea, las gráficas presentadas mostraron que los puntajes se mantuvieron constantes desde la línea base hasta los 12 meses de tratamiento.

Seguridad

No se presentaron los EA específicamente para aquellos que recibieron bosutinib en cuarta línea (población de interés del presente dictamen). Los EA se presentaron para toda la población evaluada que incluye a aquellos que recibieron bosutinib en segunda, tercera y cuarta línea (n=160). Así, el 35.6 % reportó EA serios y el 73.6 % reportó un EA de grado 3/4. Los EA de grado 3/4 que se presentaron en más del 5 % de los pacientes fueron diarrea (16.0 %), aumento de alanina aminotransferasa (14.1 %), trombocitopenia (8.0 %), aumento de lipasa (6.7 %) y derrame pleural (6.1 %). Los EA de especial interés (todos los grados) incluyeron derrame pericárdico (4.9 %), eventos cardiacos (14.7 %), vasculares (11.7 %), metabólicos (8.0 %) y gastrointestinales (91.4%). Los EA más frecuentes (>30 %) fueron diarrea (87.7 %), náuseas (39.9 %) y vómitos (32.5 %).

Específicamente, en los pacientes que recibieron bosutinib en cuarta línea, el 26.5 % (13/49) discontinuaron el tratamiento debido a EA.

Análisis crítico

Aunque los resultados para los desenlaces de eficacia y calidad de vida se presentan específicamente para aquellos que recibieron bosutinib en cuarta línea (población objetivo del presente dictamen), los resultados de seguridad se presentan de forma agrupada para todos los sujetos evaluados (segunda, tercera y cuarta línea con bosutinib). Esto impide determinar si los EA serios reportados se presentaron en los pacientes que reciben bosutinib en cuarta línea.

Sobre los resultados de calidad de vida, no se presentan los datos numéricos de los puntajes obtenidos para la calidad de vida en los sujetos evaluados. Si bien se muestra de forma gráfica los resultados obtenidos, esto no permite conocer los estimados

puntuales o los intervalos de confianza de los puntajes totales de calidad de vida para aquellos que recibieron bosutinib en cuarta línea.

Finalmente, la principal limitación de este estudio es que no tiene un grupo control, por lo que los resultados observados no pueden atribuirse a una relación causa-efecto debido al uso de bosutinib.

iv. Estudios Observacionales

García-Gutiérrez et al., 2019. "Safety and efficacy of bosutinib in fourth-line therapy of chronic myeloid leukemia patients" (García-Gutiérrez et al. 2019)

Este estudio observacional retrospectivo publicado por García-Gutiérrez analiza los efectos de bosutinib en pacientes con LMC, con cromosoma Ph positivo como cuarta línea de tratamiento luego de falla o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib. Se incluyeron pacientes con LMC con cromosoma Ph positivo que recibieron bosutinib como cuarta línea de tratamiento entre noviembre del 2011 y enero del 2016 procedentes de 36 instituciones de España.

Se evaluó la RHC, RCC y la RMP 4.0 (BCR-ABL1 IS \leq 0.01 %) al inicio del tratamiento con bosutinib y al final del seguimiento de acuerdo con los criterios de respuesta de la *European Leukemia Net* del 2013 (Baccarani et al. 2013). También se evaluaron los EA, pero no se evaluó la SG.

Resultados

Se incluyeron a 62 pacientes con LMC con cromosoma Ph positivo que recibieron bosutinib como cuarta línea de tratamiento, 58 en fase crónica y 4 en fase acelerada, todos los cuales corresponden con la población de interés del presente dictamen.

La mediana del tiempo de duración del tratamiento con bosutinib fue de 9.1 meses (rango intercuartil: 6.5 - 18.4) y la mediana del seguimiento de los pacientes fue de 14.3 meses (rango: 0.5 - 36.1). Ninguno de los pacientes evaluados presentó la mutación T315i (reportado en la Tabla 6 del material suplementario del artículo).

Respuesta hematológica, citogenética y molecular

De los 62 sujetos incluidos, se evaluaron a 61 para las tasas de RHC, RCC y RMP 4.0. Al final del seguimiento, el 100 % de los pacientes alcanzó la RHC, el 65.6 % alcanzó la RCC y el 16.4 % alcanzó la RMP 4.0.

Seguridad

Los EA de grado 2 a 4 fueron anemia (3 %), neutropenia (6 %), trombocitopenia (6 %), derrame pleural/pericárdico (11 %), enfermedad arterial oclusiva periférica (1 %),

enfermedad cerebrovascular (3 %), diarrea (39 %), dolor abdominal (10 %), fatiga (8 %), elevación de enzimas hepáticas (13 %), hipertensión (3 %), pancreatitis aguda (3 %) y rash (8 %). En relación a la discontinuación del tratamiento, el 16 % discontinuó el tratamiento, debido a intolerancia.



Se describió el antecedente de intolerancia con otros ITQ recibidos previamente y se comparó con los EA reportados con bosutinib. Así, reportaron que, de los pacientes evaluados, 25 de ellos tenían el antecedente de derrame pleural con dasatinib, de los cuales 7 (el 11 % notificado en este estudio) reportó nuevamente derrame pleural con bosutinib. Dos de estos siete pacientes discontinuaron el tratamiento con bosutinib y en otros dos pacientes se manejaron los EA con reducción de dosis de bosutinib. Sobre los eventos cardiovasculares, se reportó que 19 pacientes habían notificado eventos cardiovasculares con imatinib, nilotinib y/o dasatinib, de los cuales 3 (el 5 % notificado en el estudio) reportaron nuevamente eventos cardiovasculares con bosutinib.



Análisis crítico

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, presenta limitaciones; tales como: el riesgo de sesgo en la selección de participantes y la recolección de la información. Sobre la selección de los participantes, los investigadores no describen los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos de estudio, por lo cual existe el riesgo de que haya quedado fuera del estudio participantes con mejores o peores resultados en los desenlaces evaluados. Sobre la recolección de la información, no se describe quienes recolectaron la información y si este tuvo un control de calidad. Al respecto, es importante tomar en cuenta que los registros médicos pueden ser susceptibles de error, tener datos incompletos o carecer de información relevante. Todos estos aspectos podrían introducir sesgo de selección e información en el estudio.



Por otra parte, debido a la falta de grupo control, los resultados presentados son de carácter descriptivo y no permiten establecer causalidad. Cabe resaltar que esta publicación evaluó el mayor número de sujetos que pertenecen a la población objetivo del presente dictamen y fue diseñado solo para evaluar a aquellos que recibieron bosutinib en cuarta línea; por lo que, a pesar de sus limitaciones, estos resultados nos servirían de manera descriptiva para evaluar el perfil de seguridad de bosutinib.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de bosutinib, en comparación con la mejor terapia de soporte basada en el uso de hidroxiurea, para el tratamiento de pacientes con LMC con el gen de fusión BCR-ABL (cromosoma Ph positivo), con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a tres ITQ (imatinib, dasatinib y nilotinib). Los desenlaces de interés fueron: SG, respuesta hematológica, citogenética y molecular, calidad de vida y EA.

Dada la baja frecuencia de la LMC (considerada una enfermedad rara), la proporción de pacientes con LMC con cromosoma Ph positivo, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib en la institución (población objetivo del dictamen), sería muy pequeña. Como se ha descrito anteriormente, la frecuencia de casos de LMC es baja tanto a nivel mundial (0.4 a 1.75 por cada 100.000 personas) como a nivel latinoamericano (0.36 por 100 000 personas) (Lin et al. 2020). Asimismo, según la ORPHANET es considerada una enfermedad rara (Orphanet 2021). Por tal motivo, la población objetivo del dictamen, que tiene características bastante particulares, es de bajo número.

Luego de la búsqueda de la literatura, hasta mayo del 2021, se identificó una GPC desarrollada por la BSH en el 2020 (Smith et al. 2020); cuatro ETS desarrolladas por el SMC en el 2015 (SMC 2015), la CADTH en el 2015 (CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) 2015), el NICE en el 2016 (NICE 2016) y el IQWiG en el 2018 (IQWiG, 2018); un EC de fase I/II (estudio pivotal) publicado por Khoury et al. 2012 (Khoury et al. 2012); un EC de fase IV (fase de post comercialización) publicado por Hochhaus et al. en el 2020 (Andreas Hochhaus et al. 2020) y un estudio observacional retrospectivo publicado por Garcia-Gutiérrez et al. 2019 (Garcia-Gutiérrez et al. 2019).

La GPC de la BSH indica que se puede utilizar un ITQ como cuarta línea de tratamiento en caso de intolerancia. La secuencia de uso de los ITQ está descrita en un flujograma, el cual señala que imatinib, dasatinib y nilotinib son opciones de tratamiento que pueden utilizarse en primera línea, y que, frente a intolerancia se debe cambiar a otro ITQ no usado previamente. De esta forma, este proceso puede continuarse hasta la quinta línea. Sin embargo, no se describe qué ITQ puede emplearse para la cuarta línea de tratamiento; por lo que, siendo bosutinib un ITQ podría considerarse como una opción de cuarta línea. Es importante mencionar que, a diferencia de las recomendaciones para las primeras líneas de tratamiento con ITQ, no se indica la evidencia que respalda el uso de bosutinib en cuarta línea. Además, tomando en cuenta que una de las limitaciones de esta guía es que no describe la fuerza y limitaciones de la evidencia, es posible que no se haya valorado correctamente esta recomendación (grado 2B). Por otro lado, la guía no brinda recomendaciones sobre el uso de hidroxiurea (comparador de la PICO de interés) en pacientes con LMC.



Tres de las cuatro ETS incluidas (NICE, SMC y CADTH) optaron por recomendar el uso de bosutinib en pacientes adultos con LMC con cromosoma Ph positivo, que previamente han recibido ITQ y para quienes imatinib, dasatinib y nilotinib no son apropiados. Dichas recomendaciones fueron condicionadas a un descuento en el precio del medicamento. Estas recomendaciones se sostienen en un EC de fase I/II de un solo brazo, el cual fue utilizado para la aprobación del medicamento por parte de la FDA y la EMA, que incluye solo a 3 pacientes con LMC en un contexto de cuarta línea. Cabe resaltar que el NICE y el SMC tomaron en cuenta, en su decisión, que bosutinib es considerado un medicamento huérfano y que la población tiene limitadas opciones de tratamiento por lo que la enfermedad progresaría a fases más avanzadas y con alto riesgo de mortalidad. De manera similar, la CADTH consideró que la población tenía pocas alternativas de tratamiento, aunque no lo evaluó como medicamento huérfano. De este modo, las tres ETS (NICE, SMC y CADTH) aprobaron bosutinib basándose no solo en los resultados del EC de fase I/II (mejor evidencia disponible hasta ese momento) sino también en la frecuencia de la enfermedad y la falta de opciones de tratamiento para la población de interés de cada ETS; las cuales son similares a la población de interés del presente dictamen.



En relación a la seguridad, las ETS del NICE, SMC y CADTH, coincidieron en que bosutinib tiene un perfil de seguridad adecuado. El NICE describió que 1 de cada 20 pacientes que recibe bosutinib registra algún EA y que, en general, bosutinib es bien tolerado por los pacientes. La CADTH señaló que los EA con bosutinib serían más manejables que los EA con otros ITQ. Por su parte, el SMC señaló que para el subgrupo de pacientes con necesidades médicas insatisfechas identificados por la EMA (EMA 2013, 002373), se reportó una alta frecuencia de EA serios (54 %). No obstante, el SMC concluyó que bosutinib tendría un perfil de seguridad aceptable. Cabe mencionar, que los pacientes con necesidades médicas insatisfechas presentan mutaciones y sus comorbilidades¹⁶ que predisponen al paciente a un riesgo inaceptable con la terapia con dasatinib y nilotinib. De este modo, para estas tres ETS, el perfil de seguridad de bosutinib fue manejable y comparable con otros ITQ.



En relación a la costo-efectividad, las ETS del NICE, SMC y CADTH condicionaron el uso de bosutinib a un descuento sobre el precio de lista. Esto muestra que aún para la capacidad de pago de países desarrollados como Reino Unido, Escocia y Canadá el beneficio que se puede atribuir a bosutinib no justifica el precio propuesto por el fabricante. Por otra parte, se debe precisar que estas tres ETS comparan bosutinib

¹⁶ Para nilotinib: Oclusión de la arteria coronaria, inserción de un stent arterial coronario, enfermedad arterial oclusiva, enfermedad de las arterias coronarias, arteriosclerosis, alteración de la tolerancia a la glucosa, angioplastia coronaria, derivación de las arterias coronarias, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, diabetes y pancreatitis. Para dasatinib: Derrame pleural, aumento de la presión arterial, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, edema pulmonar, enfisema, hipertensión grado 3 o 4, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular, disfunción ventricular, miocardio infarto, isquemia de miocardio, trastorno respiratorio (EMA 2013).

frente a hidroxiaurea. Dicho comparador, considerado tratamiento paliativo por la SMC, es similar al planteado en la pregunta PICO del presente dictamen. Así, las recomendaciones de estas tres ETS apoyan el uso de bosutinib en pacientes con LMC con cromosoma Ph positivo, con falla o intolerancia a la terapia con ITQ recibidos previamente y para quienes imatinib, dasatinib y nilotinib no son clínicamente apropiados (similar a la población de la PICO de interés).

Por otro lado, la ETS elaborada por IQWiG concluye que no es posible determinar el beneficio del tratamiento con bosutinib frente a otras terapias en pacientes con LMC con cromosoma Ph positivo para quienes imatinib, dasatinib y nilotinib no son apropiados. La principal limitación para ello fue que el EC de fase I/II no evalúa bosutinib frente a los comparadores de interés para IQWiG. Se debe precisar que los comparadores para IQWiG fueron dos fármacos (otro ITQ e interferón alfa). De este modo, es importante notar que para el sistema de salud alemán existe otro ITQ como alternativa de tratamiento y éste difiere del comparador establecido en la pregunta PICO del presente dictamen (mejor terapia de soporte basada en hidroxiaurea).

Respecto a los dos EC (Khoury et al. 2012; Andreas Hochhaus et al. 2020) y al estudio observacional (García-Gutiérrez et al. 2019), todos ellos sin grupo control, incluyeron, en diferentes proporciones, pacientes que recibieron bosutinib en cuarta línea de tratamiento. De estos estudios, el EC fase I/II (pivotal de bosutinib) incluyó el menor número de pacientes en el contexto de cuarta línea (n=3) (Khoury et al. 2012), mientras que el EC de fase IV (n=49) (Andreas Hochhaus et al. 2020) y el estudio observacional (n=62) (García-Gutiérrez et al. 2019) brindan información procedente de un mayor número de pacientes que corresponden a la población de interés del presente dictamen. Los desenlaces evaluados por estos tres estudios fueron: respuesta hematológica, respuesta citogenética, respuesta molecular y EA; y la SG fue evaluada solo en los EC de Khoury et al. y Hochhaus et al.

En relación a la SG, los dos EC reportaron similares resultados para el primer año. Khoury et al. reportaron que la SG al año fue 100 % y a los dos años fue 75 %; y Hochhaus et al., que la SG al año fue 97.9 % y a los dos años fue 95.4 %. La principal limitación de los dos ensayos clínicos fue la falta de grupo control (Andreas Hochhaus et al. 2020; Khoury et al. 2012). Además de ello, el EC fase I/II evaluó un reducido número de pacientes que recibieron bosutinib en cuarta línea (n=3) y evaluó de forma agrupada los resultados de estos tres pacientes con el de un paciente en tercera línea. Estas limitaciones no permiten determinar si bosutinib ofrece o no un beneficio en términos de SG comparado con la mejor terapia de soporte, puesto que no se puede atribuir los resultados obtenidos a la intervención evaluada. No obstante, es importante tomar en cuenta que con el uso de hidroxiaurea (comparador de la PICO) el 62.6 % progresaría a a fases avanzadas de la LMC, es decir fase acelerada y de crisis blástica (The Benelux CML Study Group 1998); en las cuales la mortalidad a los dos años aproximadamente es entre 35 % y 62.5 % (Preetesh Jain et al. 2017; Lauseker et al.

2019). Esto sugiere que, con el uso de hidroxiurea alrededor de 20 % al 47.5 % de pacientes con LMC morirían a los dos años. En contraste, la mortalidad observada a los dos años con bosutinib en el EC fase IV de Hochhaus et al., que evalúa un mayor número de pacientes en cuarta línea, muestra que menos del 5 % moriría en dos años.



Con referencia a la respuesta hematológica, citogenética y molecular, la FDA y la EMA consideran que estos desenlaces son importantes para evaluar la respuesta al tratamiento con ITQ en pacientes con LMC (EMA 2015; FDA 2021c). Como se ha descrito, la proteína de fusión BCR-ABL provoca la proliferación incontrolada de células hematológicas del linaje mieloide (NCCN 2021). Tomando esto en cuenta, la EMA señala que la respuesta al tratamiento con ITQ puede valorarse a través de la respuesta hematológica, citogenética y molecular (EMA 2015). Asimismo, la FDA considera a la RHC¹⁷, RCM¹⁸ y la RMM¹⁹ como desenlaces subrogados, los mismos que son evaluados para la aprobación tradicional o acelerada de medicamentos contra la LMC (FDA 2021c). Por lo tanto, estos desenlaces pueden ser tomados en consideración para evaluar el uso de ITQ en el tratamiento de pacientes con LMC.



Actualmente, no hay criterios para evaluar la respuesta a la cuarta línea de tratamiento con un ITQ. La FDA y la EMA establecieron criterios para evaluar la respuesta hematológica, citogenética y molecular en la primera línea de tratamiento de LMC para el desarrollo de EC. La FDA refiere que es recomendable la evaluación de la respuesta molecular con métodos sensibles, que la RMM (BCR-ABL [IS] <0.1 %) se ha convertido en el objetivo de la terapia y que si esta es duradera puede ser una medida de beneficio clínico (FDA 2018). Por su parte la EMA, basándose en los lineamientos de la ESMO, señala que una respuesta óptima a los 3 meses es alcanzar la RHC; a los 6 meses, la RCP; a los 12 meses, la RCC²⁰; y a los 18 meses, la RMM (EMA 2015). De manera similar, otras GPC proponen criterios similares para evaluar estas respuestas a los 6 y 12 meses, los cuales son considerados valores indicativos de una respuesta óptima que permite recomendar continuar con el ITQ de primera línea (NCCN 2021; Smith et al. 2020; Usui 2017). No obstante, los criterios para definir una respuesta óptima con un ITQ en una cuarta línea de tratamiento aún no están determinados (A. Hochhaus et al. 2020). Al respecto, la guía de JSH señala que para la segunda línea, los parámetros para definir la respuesta óptima son menos estrictos que para la primera línea (Usui 2017), pero no describe si estos serían similares o menos estrictos aún para una cuarta línea. De este modo existe incertidumbre sobre como evaluar la respuesta en una cuarta línea con ITQ.

Los dos EC (Andreas Hochhaus et al. 2020; Khoury et al. 2012) y el estudio observacional (García-Gutiérrez et al. 2019) evaluaron estas tres respuestas

¹⁷ La RHC consiste en que el paciente presente: leucocitos <10 x10⁹ /L, basófilos < 5 %; ausencia de mielocitos, promielocitos y mieloblastos en el diferencial, recuento de plaquetas < 450 x10⁹ /L y bazo no palpable.

¹⁸ La RHC es cuando se detectan de 0 a 35 % células con cromosoma Ph positivas.

¹⁹ La RMM es cuando la detección de BCR-ABL (IS) es ≤ 0.1 %, considerado no detectable.

²⁰ La RCC es cuando no se detectan células con cromosoma Ph positivas

(hematológica, citogenética y molecular). Si bien los pacientes evaluados presentan respuesta hematológica, citogenética y molecular, no se ha establecido su validez como un desenlace de relevancia clínica para una cuarta línea de tratamiento. Además, debido a la falta de grupo control y a la naturaleza observacional de uno de los estudios no se podría establecer una relación de causa-efecto entre el uso bosutinib y los hallazgos reportados.

Sobre la calidad de vida, el estudio de Hochhaus et al. (EC fase IV) fue el único que presentó resultados sobre el puntaje total del cuestionario FACT-Leu en pacientes que recibieron bosutinib en diferentes líneas de tratamiento. Se mostró una gráfica con los puntajes promedios obtenidos en la línea base y hasta los 12 meses de tratamiento con bosutinib. Para los pacientes que recibieron bosutinib en cuarta línea, los puntajes se mantuvieron constantes a lo largo del tratamiento. Esto implica que la calidad de vida no mejora con el uso de bosutinib en la población evaluada. Sin embargo, es necesario conocer los resultados de estudios comparativos de alta calidad metodológica acerca del beneficio neto en la calidad de vida del tratamiento con bosutinib frente a otros comparadores de interés para la población del presente dictamen.

En relación a la seguridad, si bien los tres estudios mostraron similares perfiles de EA con bosutinib, solo el estudio observacional de García-Gutiérrez et al. presentó los EA específicos para los pacientes que recibieron bosutinib en cuarta línea (Andreas Hochhaus et al. 2020; Khoury et al. 2012; García-Gutiérrez et al. 2019). Khoury et al. y Hochhaus et al. presentaron los EA de toda la población evaluada en cada estudio, lo cual no permite determinar si los EA (todos los grados) o EA serios (Andreas Hochhaus et al. 2020) son específicos de la población de interés del presente dictamen. Por su parte el estudio observacional de García-Gutiérrez et al., que evaluó únicamente pacientes en cuarta línea con bosutinib, reportó que los EA de grado 2 a 4 fueron: diarrea, elevación de enzimas hepáticas, derrame pleural, eventos cardiovasculares (enfermedad cerebro vascular, enfermedad arterial periférica oclusiva), entre los más resaltantes. La agrupación de estos EA de grado 2 a 4 no permite valorar aquellos de mayor grado. De los tres estudios, Hochhaus et al. y García-Gutiérrez et al. fueron los únicos que describieron discontinuación del tratamiento debido a EA (26.5 % y el 16 %, respectivamente). Por otra parte, Khoury et al. reportaron una muerte relacionada al tratamiento con bosutinib; sin embargo, no se describe a que línea de tratamiento pertenecía.

Por otro lado, es importante tomar en cuenta la plausibilidad biológica del uso de bosutinib relacionado al perfil de mutaciones que permiten o no utilizarlo como terapia subsecuente a otros ITQ. Así, bosutinib podría ser una terapia subsecuente a imatinib, dasatinib y nilotinib porque todos tienen diferentes perfiles de selectividad mutacional, con la excepción de la mutación T315I que contraindica el uso de imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib en simultáneo (A. Hochhaus et al. 2020; NCCN 2021; Smith et al. 2020). Cabe precisar que la población de interés del presente dictamen es aquella con



la mutación T315I negativo. Para bosutinib se describen 4 mutaciones que confieren resistencia frente a este fármaco, en tanto que para los otros ITQ (p. ej. imatinib, dasatinib y nilotinib) se describen de 7 a más mutaciones para cada uno. Se debe precisar que dos mutaciones confieren resistencia a bosutinib y dasatinib (V299L), y bosutinib y nilotinib (G250E) (NCCN 2021; Smith et al. 2020). De esta forma, con la excepción de estas dos mutaciones, bosutinib podría brindarse como un tratamiento subsecuente en los pacientes que han presentado falla a imatinib, dasatinib y nilotinib puesto que aún existe la posibilidad de que bosutinib sí sea eficaz. En ese sentido algunas GPC recomiendan que la decisión clínica de un tratamiento subsecuente debería basarse en el análisis mutacional de la LMC (A. Hochhaus et al. 2020; NCCN 2021).



A pesar de las limitaciones de la evidencia, se debe tener en cuenta que en EsSalud los pacientes con LMC con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib, se encuentran ante un escenario complejo porque no cuentan con una alternativa de tratamiento; enmarcándose en un contexto de vacío terapéutico. La mejor terapia de soporte que reciben estos pacientes se basa en el uso de hidroxiurea. La hidroxiurea es un fármaco citotóxico que actúa de forma inespecífica inhibiendo la síntesis de ADN de todas las células del cuerpo y es de uso paliativo en pacientes con leucemias resistentes. (Jinna y Khandhar 2021; Schiffer C. 2021). La hidroxiurea se utiliza por corto tiempo para lograr la citorreducción en pacientes con sospecha de LMC mientras se espera la confirmación del diagnóstico (A. Hochhaus et al. 2020) y puede tener un efecto citorreductor y disminuir la esplenomegalia (Schiffer C. 2021). Sin embargo, el uso prolongado de este medicamento aumenta el riesgo de EA que pueden afectar la salud del paciente. Así, en pacientes con LMC (primera línea) y otros síndromes mieloproliferativos, se reporta toxicidad gastrointestinal (19.5 %), neurológico (6.2 %), dermatológico (prurito, atrofia de piel) (9.4 %) (Hehlmann et al. 2003), anemia (100 %), trombocitopenia (30 %), leucopenia (15 %), neutropenia (20 %) (Parveen Jain et al. 2013), úlceras graves en extremidades (entre el 12.5 % hasta el 70.6 %) (Hernández-Boluda et al. 2011; Malato et al. 2020) y progresión a fases avanzadas de la LMC (62.6 %) (The Benelux CML Study Group 1998). Adicionalmente, se reportan EA serios como mielosupresión y síndrome torácico agudo (19.8 %) en pacientes con anemia falciforme tratados con hidroxiurea (NCT00006400). Asimismo, la etiqueta aprobada por la FDA señala estos mismos EA y adicional a ellos, describe que puede producir neoplasias malignas, macrocitosis, infecciones, enfermedad grave del sistema nervioso, úlcera de la mucosa oral, úlceras gastrointestinales, gangrena de piel, hemorragia, carcinoma de células basales, carcinomas de células escamosas, enfermedad pulmonar intersticial, alveolitis pulmonar, fibrosis pulmonar, convulsiones, lupus eritematoso sistémico, entre los más relevantes (UpToDate 2021; FDA 2021b). Por lo cual, el tratamiento con hidroxiurea no impide la progresión de la enfermedad a fases más avanzadas y además podría representar un riesgo para la seguridad del paciente.



La progresión a fases más avanzadas de la LMC implicaría un mayor riesgo de muerte para los pacientes. A medida que la enfermedad progresa, la proliferación de células se hace excesiva y el número de células inmaduras (blastos) aumenta en sangre (Baccarani et al. 2013). Un estudio reportó que el aumento en el número de blastos ($\geq 30\%$ y $20-29\%$) incrementa el riesgo de muerte en pacientes con LMC (HR = 2.11 [IC 95 %: 1.12-4.00, $p=0.022$] y HR = 2.33 [IC 95 %: 1.33-4.08, $p=0.003$], con respecto a $<20\%$ de blastos) (Lauseker et al. 2019). Asimismo, dos estudios observacionales reportaron que en pacientes con LMC en fase de crisis blástica las medianas de supervivencia estuvieron comprendidas entre 2.5 a 4 meses (Hehlmann y Saussele 2008; Jonte et al. 1992). Finalmente, series de casos han reportado que la mayor parte de pacientes con LMC fallecidos se encontraban en fases avanzadas de la enfermedad. Por ejemplo, Cervantes et al. reportaron que el 86.3 % estaban en fase de crisis blástica y fallecieron a causa de infecciones, hemorragias y leucostasis ($n=109$) (Cervantes et al. 1991); por su parte Jonte et al. reportaron que el 72 % estaban en fase de crisis blástica y el 15 % en fase acelerada, los cuales murieron por las mismas causas señaladas previamente ($n=92$) (Jonte et al. 1992). En ese sentido, los pacientes con LMC en fases más avanzadas tienen un menor tiempo de supervivencia; por lo cual, evitar la progresión de la enfermedad es importante para disminuir el riesgo de muerte de los pacientes con LMC.

Por todo lo expuesto, considerando que: i) Dado que la LMC es una enfermedad infrecuente, la población de interés del presente dictamen (pacientes con LMC con cromosoma Ph positivo, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib) sería muy pequeña, ii) en EsSalud, estos pacientes no cuentan con una alternativa de tratamiento (vacío terapéutico); por lo que pueden progresar a fases más avanzadas con mayor riesgo de muerte, iii) actualmente, la terapia de soporte disponible en EsSalud es el tratamiento paliativo con hidroxiurea; sin embargo, su uso prolongado está asociado a eventos adversos que pondrían en riesgo la seguridad del paciente, iv) aunque la eficacia y seguridad de bosutinib es incierta (debido a la falta de ECA de fase III), los datos descriptivos muestran que la mortalidad a los dos años con el uso de bosutinib es menor al 5 %, mientras que con el uso de hidroxiurea sería entre 20 % y 47.5 %, v) existe plausibilidad biológica; ya que no todas las mutaciones que confieren resistencia a imatinib, dasatinib o nilotinib, confieren resistencia a bosutinib, vi) la GPC recomienda el uso de ITQ en el contexto de cuarta línea de tratamiento en aquellos pacientes con intolerancia a ITQ previos y vii) tres de las cuatro ETS recomiendan el uso de bosutinib, frente a hidroxiurea, para los pacientes adultos con LMC con cromosoma Ph positivo, que previamente han recibido uno o más ITQ y para quienes imatinib, dasatinib y nilotinib no son apropiados, condicionado a un descuento de su precio. Se concluye que bosutinib puede ser usado como una alternativa para el tratamiento de los pacientes de interés del presente dictamen.

VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de bosutinib comparado con la mejor terapia de soporte (hidroxiurea) para el tratamiento de pacientes con LMC con el gen de fusión BCR-ABL (cromosoma Ph positivo), con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a imatinib, dasatinib y nilotinib.
- La población de interés (pacientes con LMC con cromosoma Ph positivo, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia imatinib, dasatinib y nilotinib) no cuenta con una alternativa de tratamiento contra la LMC (vacío terapéutico), ante el vacío terapéutico estos pacientes progresarían a etapas más avanzadas con mayor riesgo de muerte.
- Luego de la búsqueda de la literatura se identificó una GPC desarrollada por BSH; cuatro ETS desarrolladas por el SMC, la CADTH, el NICE y el IQWiG; un EC de fase I/II (estudio pivotal) publicado por Khoury et al.; un EC de fase IV (fase de post comercialización) publicado por Hochhaus et al. y un estudio observacional retrospectivo publicado por Garcia-Gutiérrez et al.
- Debido a las limitaciones de los ECA de fase II y IV y el estudio observacional (todos sin grupo de comparación), la eficacia y seguridad de bosutinib y su beneficio neto en la calidad de vida son inciertos puesto que no se puede establecer una relación causal entre los resultados reportados y el tratamiento con bosutinib. No obstante, cabe precisar que datos descriptivos muestran que la mortalidad a los dos años con el uso bosutinib es menor al 5 %, mientras que con el uso de hidroxiurea sería entre 20 % y 47.5 %.
- La guía recomienda usar ITQ en el contexto de cuarta línea en pacientes con intolerancia a ITQ recibidos previamente. No obstante, no se especifica la evidencia de soporte.
- Las ETS de NICE, SMC y CADTH optaron por recomendar el uso de bosutinib en pacientes adultos con LMC con cromosoma Ph positivo, que previamente han recibido ITQ y para quienes imatinib, dasatinib y nilotinib no son apropiados, dicha recomendación fue condicionada a un descuento confidencial sobre el precio de lista de bosutinib. Las tres ETS emplearon como evidencia de soporte el estudio clínico fase I/II, el cual incluyó solo tres pacientes que recibieron bosutinib en cuarta línea.
- La ETS de IQWiG concluye que no es posible determinar el beneficio del tratamiento con bosutinib frente a otro ITQ. La principal limitación para ello fue que el EC de fase I/II no evalúa bosutinib frente a los comparadores de interés



para IQWiG, los cuales fueron diferentes a los establecidos en la PICO del presente dictamen.

- El uso prolongado de la terapia de soporte con hidroxiaurea podría generar similares incidencias de EA que con bosutinib (toxicidad gastrointestinal, neutropenia, anemia, trombocitopenia), pero, adicionalmente podría generar otros problemas como úlceras graves, neoplasias malignas, toxicidad pulmonar, mielosupresión grave, entre otros.
- Existe plausibilidad biológica; ya que no todas las mutaciones que confieren resistencia a imatinib, dasatinib o nilotinib, confieren resistencia a bosutinib; y aún existe la posibilidad de que bosutinib sí sea eficaz.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de bosutinib para el tratamiento de pacientes con LMC con el gen de fusión BCR-ABL (cromosoma Ph positivo), con mutación T315I negativo, con falla y/o intolerancia a tres inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib, dasatinib y nilotinib), según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con bosutinib. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-016. Finalmente, se recomienda realizar la evaluación del paciente respecto las reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arber, Daniel A., Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola, y James W. Vardiman. 2016. «The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia». *Blood* 127 (20): 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
- Baccarani, Michele, Michael W. Deininger, Gianantonio Rosti, Andreas Hochhaus, Simona Soverini, Jane F. Apperley, Francisco Cervantes, et al. 2013. «European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013». *Blood* 122 (6): 872-84. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>.
- BSH. 2018. «BSH Guidelines Process 2018. British Society for Haematology Guidelines Committee». <https://b-s-h.org.uk/media/16732/bsh-guidance-development-process-dec-5-18.pdf>.
- CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). 2015. «Bosutinib (Bosulif®) for Chronic Myeloid Leukemia». CADTH.Ca. 9 de marzo de 2015. <https://www.cadth.ca/bosulif-chronic-myeloid-leukemia-details>.
- Cervantes, F., C. Sanz, F. Bosch, y C. Rozman. 1991. «[Causes of death in chronic myeloid leukemia. Analysis of 109 patients]». *Sangre* 36 (3): 183-86.
- Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE. 2017. «Guía de practica clinica para el tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblasticas y mioide en poblacion mayor de 18 años». Colombia. http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_Leucemia_Mayores_18a%C3%B1os/GPC_Leucemias.pdf.
- Cortes, Jorge E., Moshe Talpaz, Susan O'Brien, Stefan Faderl, Guillermo Garcia-Manero, Alessandra Ferrajoli, Srdan Verstovsek, Mary B. Rios, Jenny Shan, y Hagop M. Kantarjian. 2006. «Staging of Chronic Myeloid Leukemia in the Imatinib Era: An Evaluation of the World Health Organization Proposal». *Cancer* 106 (6): 1306-15. <https://doi.org/10.1002/cncr.21756>.
- DIGEMID. 2021a. «Ficha tecnica aprobada por DIGEMID: RS N° EE05357. Hydrine (Hidroxiurea 500 mg) capsulas.» https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2017/EE05357_FT_V01.pdf.
- . 2021b. «Ficha tecnica aprobada por DIGEMID: RS N° EE05536. Leukocel (Hidroxiurea 500 mg) capsulas.» https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2017/EE05536_FT_V01.pdf.
- DynaMed [Internet]. 2020. «Ipswich (MA): Servicios de información de EBSCO. 1995 - Registro n° T115889Chronic Myeloid Leukemia (CML). Fecha de acceso: Mayo 2020». 2020. <https://www.dynamed.com/condition/chronic-myeloid-leukemia-cml#GUID-50A4E2E3-259C-4017-92F5-62BD6B0E7FA7>.
- EMA. 2013. «Assessment report: Bosulif (bosutinib). EMEA/H/C/002373». https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bosulif-epar-public-assessment-report_en.pdf.

EMA. 2015. «Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.» https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf.

EMA. 2018. «Bosutinib. Orphan Designation (EU/3/10/762)». Text. European Medicines Agency. 17 de septiembre de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310762>.

EMA. 2020. «Bosutinib: Ficha Técnica o resumen de las características del producto». 2020. file:///E:/ANDREA-IETSJ/PRODUCTOS/2020/5.BOSUTINIB/general/EMA%20bosutinib.pdf.

EMA. 2021. «Bosulif (Bosutinib)». Text. European Medicines Agency. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bosulif>.

EsSalud. 2021. «Petitorio Farmacológico de EsSalud». 2021. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

Fachi, Mariana M., Fernanda S. Tonin, Leticia P. Leonart, Karina S. Aguiar, Luana Lenzi, Ronald C. Figueiredo, Fernando Fernandez-Llimos, y Roberto Pontarolo. 2018. «Comparative Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukaemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 104: 9-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.016>.

Faderl, S., M. Talpaz, Z. Estrov, S. O'Brien, R. Kurzrock, y H. M. Kantarjian. 1999. «The Biology of Chronic Myeloid Leukemia». *The New England Journal of Medicine* 341 (3): 164-72. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907153410306>.

FDA. 2018. «Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry». <https://www.fda.gov/media/117035/download>.

FDA. 2021a. «Bosulif (Bosutinib). FDA Approval History. Fecha de acceso: agosto 2021». 2021. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview_process&varAppNo=203341.

FDA. 2021b. «Hydrea (Hidroxiurea) capsules for oral use.»

FDA. 2021c. «Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. Fecha de Acceso: 22-06-2021». FDA, marzo. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.

García-Gutiérrez, Valentín, Dragana Milojkovic, Juan Carlos Hernández-Boluda, Simone Claudiani, María Luisa Martín Mateos, Luis Felipe Casado-Montero, Gloria González, et al. 2019. «Safety and Efficacy of Bosutinib in Fourth-Line Therapy of Chronic Myeloid Leukemia Patients». *Annals of Hematology* 98 (2): 321-30. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3507-2>.

Hehlmann, R., U. Berger, M. Pfirrmann, A. Hochhaus, G. Metzgeroth, O. Maywald, J. Hasford, et al. 2003. «Randomized Comparison of Interferon α and Hydroxyurea with Hydroxyurea Monotherapy in Chronic Myeloid Leukemia (CML-Study II): Prolongation of Survival by the Combination of Interferon α and Hydroxyurea». *Leukemia* 17 (8): 1529-37. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403006>.

- Hehlmann, R., y S. Saussele. 2008. «Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Blast Crisis». *Haematologica* 93 (12): 1765-69. <https://doi.org/10.3324/haematol.2008.001214>.
- Hernández-Boluda, Juan-Carlos, Alberto Alvarez-Larrán, Montse Gómez, Anna Angona, Paula Amat, Beatriz Bellosillo, Luz Martínez-Avilés, et al. 2011. «Clinical Evaluation of the European LeukaemiaNet Criteria for Clinicohaematological Response and Resistance/Intolerance to Hydroxycarbamide in Essential Thrombocythaemia». *British Journal of Haematology* 152 (1): 81-88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08430.x>
- Hochhaus, A., M. Baccarani, R. T. Silver, C. Schiffer, J. F. Apperley, F. Cervantes, R. E. Clark, et al. 2020. «European LeukemiaNet 2020 Recommendations for Treating Chronic Myeloid Leukemia». *Leukemia* 34 (4): 966-84. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
- Hochhaus, A., S. Saussele, G. Rosti, F.-X. Mahon, J. J. W. M. Janssen, H. Hjorth-Hansen, J. Richter, C. Buske, y ESMO Guidelines Committee. 2017. «Chronic Myeloid Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (suppl_4): iv41-51. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219>
- Hochhaus, Andreas, Carlo Gambacorti-Passerini, Camille Abboud, Bjørn Tore Gjertsen, Tim H. Brümmendorf, B. Douglas Smith, Thomas Ernst, et al. 2020. «Bosutinib for Pretreated Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Primary Results of the Phase 4 BYOND Study». *Leukemia* 34 (8): 2125-37. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0915-9>
- IQWiG. 2018. «[A18-54] Bosutinib (pretreated chronic myelogenous leukaemia) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V». 2018. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-54-bosutinib-pretreated-chronic-myelogenous-leukaemia-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.10487.html>
- Jabbour, Elias, y Hagop Kantarjian. 2020. «Chronic Myeloid Leukemia: 2020 Update on Diagnosis, Therapy and Monitoring». *American Journal of Hematology* 95 (6): 691-709. <https://doi.org/10.1002/ajh.25792>
- Jain, Parveen, V. N. R. Das, Alok Ranjan, Rahul Chaudhary, y Krishna Pandey. 2013. «Comparative study for the efficacy, safety and quality of life in patients of chronic myeloid leukemia treated with Imatinib or Hydroxyurea». *Journal of Research in Pharmacy Practice* 2 (4): 156-61. <https://doi.org/10.4103/2279-042X.128145>
- Jain, Preetesh, Hagop Kantarjian, Ahmed Ghorab, Koji Sasaki, Elias Jabbour, Graciela Noguera Gonzalez, Rashmi Kanagal-Shamanna, et al. 2017. «Prognostic factors and survival outcomes in patients with blast phase CML (CML-BP) in the tyrosine kinase inhibitor (TKI) era: cohort study of 477 patients». *Cancer* 123 (22): 4391-4402. <https://doi.org/10.1002/cncr.30864>
- Jinna, Sruthi, y Paras B. Khandhar. 2021. *Hydroxyurea Toxicity*. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537209/>
- Jonte, F., F. Fernández-Fuertes, C. Cecchini, E. Luño, A. Ordóñez, C. Fernández, P. Suárez, A. Lausín, y J. Fernández. 1992. «[Cause of death, survival, and prognostic factors in a series of 98 patients with chronic myeloid leukemia]». *Sangre* 37 (5): 351-54.



Khoury H. Jean, Jorge E. Cortes, Hagop M. Kantarjian, Carlo Gambacorti-Passerini, Michele Baccarani, Dong-Wook Kim, Andrey Zaritskey, et al. 2012. «Bosutinib Is Active in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia after Imatinib and Dasatinib and/or Nilotinib Therapy Failure». *Blood* 119 (15): 3403-12. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390120>.

Lang, Kathleen, Lisa J. McGarry, Huan Huang, David Dorer, Elise Kaufman, y Kevin Knopf. 2016. «Mortality and Vascular Events Among Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Retrospective Analysis of Linked SEER-Medicare Data». *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 16 (5): 275-285.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.01.005>.

Lauseker, Michael, Katharina Bachl, Anna Turkina, Edgar Faber, Witold Prejzner, Ulla Olsson-Strömberg, Michele Baccarani, et al. 2019. «Prognosis of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting in Advanced Phase Is Defined Mainly by Blast Count, but Also by Age, Chromosomal Aberrations and Hemoglobin». *American Journal of Hematology* 94 (11): 1236-43. <https://doi.org/10.1002/ajh.25628>.



Lin, Qingqing, Liping Mao, Li Shao, Li Zhu, Qingmei Han, Honghu Zhu, Jie Jin, y Liangshun You. 2020. «Global, Regional, and National Burden of Chronic Myeloid Leukemia, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017». *Frontiers in Oncology* 10 (diciembre). <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.580759>.

LiverTox. 2021. «Bosutinib. [Updated 2017 Sep 30]». En *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547951/>.

Malato, Alessandra, Elena Rossi, Giuseppe Alberto Palumbo, Paola Guglielmelli, y Novella Pugliese. 2020. «Drug-Related Cutaneous Adverse Events in Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms: A Literature Review». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (11): 3900. <https://doi.org/10.3390/ijms21113900>.

Ministerio de salud de Chile. 2018. «Guía de Práctica Clínica Leucemia Crónica en personas de 15 años y más. Version 2018». División de Prevención y Control de Enfermedades. 2018. <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/leucemia-en-personas-de-15-anos-y-mas/leucemia-cronica-metodos/>.



MINSA. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA». Lima, Perú.

Mohanavelu, Prahathishree, Mira Mutnick, Nidhi Mehra, Brandon White, Sparsh Kudrimoti, Kaci Hernandez Kluesner, Xinyu Chen, et al. 2021. «Meta-Analysis of Gastrointestinal Adverse Events from Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia». *Cancers* 13 (7). <https://doi.org/10.3390/cancers13071643>.

Navarro Cabrera, Juan, Carlos Carracedo González, César Samanez Figari, Olga Vargas Castro, Cecilia Arteta Altamirano, Sebastián Garrido Lecca de la Piedra, y Laura Jotimiansky. 2010. «Uso de recursos sanitarios para tratar la leucemia mieloide crónica en Perú». *Acta Médica Peruana* 27 (1): 53-61.

NCCN. 2021. «Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2021. January 3,2021». https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.

NICE. 2016. «TA 401: Bosutinib for Previously Treated Chronic Myeloid Leukaemia». NICE. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta401>.

- Orphanet. 2021. «Orphanet: Leucemia Mieloide Crónica. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos». 2021. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=521.
- Redaelli, Sara, Rocco Piazza, Roberta Rostagno, Vera Magistroni, Pietro Perini, Manuela Marega, Carlo Gambacorti-Passerini, y Frank Boschelli. 2009. «Activity of Bosutinib, Dasatinib, and Nilotinib Against 18 Imatinib-Resistant BCR/ABL Mutants». *Journal of Clinical Oncology* 27 (3): 469-71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8853>.
- Schiffer C., Atallah E. 2021. «Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia». En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 21 de mayo de 2021). 2021. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-myeloid-leukemia?sectionName=DISEASE%20PHASE&search=leucemia%20mieloide%20cr%C3%B3nica&topicRef=4543&anchor=H2&source=see_link#H2.
- Shimoda, Kazuya, Naoto Takahashi, Keita Kirito, Noriyoshi Iriyama, Tatsuya Kawaguchi, y Masahiro Kizaki. 2020. «JSH Practical Guidelines for Hematological Malignancies, 2018: I. Leukemia-4. Chronic Myeloid Leukemia (CML)/Myeloproliferative Neoplasms (MPN)». *International Journal of Hematology* 112 (3): 268-91. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02964-0>.
- SMC. 2015. «SMS N° 910/13: Bosutinib 100mg, 500mg Film-Coated Tablets (Bosulif®)». Scottish Medicine Consortium. 2015. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1353/bosutinib_bosulif_resubmission_final_jan_2015_for_website.pdf.
- Smith, Graeme, Jane Apperley, Dragana Milojkovic, Nicholas C. P. Cross, Letizia Foroni, Jenny Byrne, Andy Goringe, et al. 2020. «A British Society for Haematology Guideline on the Diagnosis and Management of Chronic Myeloid Leukaemia». *British Journal of Haematology* 191 (2): 171-93. <https://doi.org/10.1111/bjh.16971>.
- The Benelux CML Study Group. 1998. «Randomized Study on Hydroxyurea Alone Versus Hydroxyurea Combined With Low-Dose Interferon- α 2b for Chronic Myeloid Leukemia». *Blood* 91 (8): 2713-21. https://doi.org/10.1182/blood.V91.8.2713.2713_2713_2721.
- UpToDate. 2021. «Hydroxyurea (hydroxycarbamide): Drug information - UpToDate». 2021. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/hydroxyurea-hydroxycarbamide-drug-information?search=leucemia%20mieloide%20cronica&topicRef=4496&source=see_link.
- Usui, Noriko. 2017. «JSH Guideline for Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues-Lukemia: 4. Chronic Myelogenous Leukemia (CML)/Myeloproliferative Neoplasms (MPN)». *International Journal of Hematology* 106 (5): 591-611. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2330-1>.
- Van Etten R., Kane S. 2021. «Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia». En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 5 de mayo de 2021). 2021. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia?search=leucemia%20mieloide%20cr%C3%B3nica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de bosutinib 500 mg por día vía oral, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico¹ tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes con leucemia mieloide crónica con el gen de fusión BCR-ABL, con mutación T315I negativo y con falla y/o intolerancia a tres inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib, dasatinib y nilotinib).
Grupo etario	Adultos (18 años o más).
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento²	Se deben cumplir con los siguientes 4 criterios: - Diagnóstico de leucemia mieloide crónica con el gen de fusión BCR-ABL (confirmado a través de la historia clínica, exámenes citogenéticos y/o moleculares). - Mutación T315I negativo (confirmado a través de exámenes moleculares). - Presenta falla ³ y/o intolerancia ⁴ a imatinib, dasatinib y nilotinib. - No son candidatos a recibir trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas al momento de la solicitud del medicamento.
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento⁵ con el Anexo N° 07	Reporte del seguimiento clínico por el médico tratante ⁶ , reporte laboratorio (respuesta hematológica, citogenética, molecular, entre otros) y reporte reacciones adversas a bosutinib a través del informe del comité de farmacovigilancia de la institución.
Criterios para la suspensión del medicamento.	- Progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. - Otros, según información del producto descrita en la etiqueta aprobada por DIGEMID.

¹ El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología o hematología.

² El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

³ La falla al tratamiento con imatinib, dasatinib y nilotinib, según los criterios internacionales de la *European LeukemiaNet* versión del 2013²¹. En caso de disponibilidad de pruebas moleculares y/o citogenéticas considerar los criterios de la versión del 2020²².

⁴ La intolerancia a imatinib, dasatinib o nilotinib se define como el desarrollo de reacciones adversas que impiden que el paciente continúe el uso de imatinib, dasatinib o nilotinib, según informe de evaluación del Comité de Farmacovigilancia del hospital.

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

Nota: En caso de conocer el perfil mutacional del paciente y se conozca que tiene la mutación V299L o G250E en el gen BRA-ABL no se recomienda utilizar bosutinib según lo indicado por las GPC NCCN (NCCN 2021).

²¹ Baccarani et al., 2013 - "European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915804/>).

²² Hochhaus et al., 2020 - "European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia" (<https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>).

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 4 de mayo de 2021	Resultado
Estrategia	#1 Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive[Mesh] OR Chronic Myelo*[tiab] OR Chronic Leukemia[tiab] OR Ph1 Positive[tiab] OR Granulocytic Leukemia[tiab] OR Leukemia Chronic[tiab]	36788
	#2 Bosutinib[Supplementary Concept] OR Bosutinib[tiab] OR Bosulif[tiab]	587
	#3 #1 OR #2	353

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 4 de mayo de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees	500
	#2 (Chronic NEAR/1 Myelo*):ti,ab,kw	1907
	#3 (Chronic NEAR/2 Leukemia):ti,ab,kw	3573
	#4 "Ph1 Positive":ti,ab,kw	6
	#5 "Granulocytic Leukemia":ti,ab,kw	294
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3860
	#7 Bosutinib:ti,ab,kw	117
	#8 Bosulif:ti,ab,kw	6
	#9 #7 OR #8	117
	#10 #6 AND #9	92

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 4 de mayo de 2021	Resultado
Estrategia	#1 Bosutinib OR Bosulif [Words]	2